

Lääkeaineiden aiheuttama leukaluun nekroosi – mitä hammaslääkärin tulee tietää?

Lähtökohdat

Antiresorptiivista lääkitystä käytetään luustoon liittyvien sairauksien, kuten osteoporoosin ja luun maligniteettien, hoidossa. Lääkityksen harvinaisena komplikaationa esiintyy leukaluunekroosia. Leukaluunekroosi ilmenee siten, että leukojen alueella on vähintään kahdeksan viikon ajan luupintaa paljaana. Myös tiettyihin uusiin syöpälääkkeisiin liittyy osteonekroosin riski.

Menetelmät

Tämän katsauksen aineisto kerättiin kirjallisuushaulla PubMed-tietokannasta. Lisäksi artikkelia varten tutustuttiin HUS:n leukaluunekroosin hoitoketjuun.

Tulokset

Lääkeaineiden aiheuttaman leukaluunekroosin riskiä lisäävät suuinfektiot, hampaanpoistot, proteesien aiheuttamat vauriot sekä samanaikainen kortikosteroidihoito. Riski on suurempi syöpä- kuin osteoporoosipotilailla, mutta osteoporoosipotilaidenkin riski kasvaa lääkityksen käytön jatkuessa yli 3–4 vuotta. Osteonekroosin ehkäisemiseksi potilaalle tulee suorittaa suun tutkimus ja tarvittava hammashoito ennen antiresorptiivisen lääkityksen aloittamista. Lääkityksen käytön aikana tulee välttää luuhun kajoavia kirurgisia toimenpiteitä. Syöpäpotilaiden hampaanpoistot on tehtävä erikoissairaanhoidossa.

Johtopäätökset

Leukaluunekroosi on hankala sairaus, joka voi heikentää potilaan elämänlaatua merkittävästi. Hammaslääkärit ovat avainasemassa taudin ennaltaehkäisyssä ja varhaisessa diagnosoimisessa.

Käynyt läpi vertaisarvioinnin. Hyväksytty julkaistavaksi 11.10.2019.



Leukaluun nekroosi – mitä hammaslääkärin tulee tietää?

Kirjoittajat: Olkkonen A, Kontio R, Seppänen-Kaijansinkko R

Leukaluunekroosi (englanniksi medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) on harvainen mutta vaikea antiresorptiiviseen tai antiangiogeeniseen lääkitykseen liittyvä komplikaatio, joka ilmenee paljastuneena luupintana leukojen alueella. Antiresorptiivista lääkitystä käytetään luustoon liittyvien sairauksien, kuten osteoporoosin tai luun pahanlaatuisten muutosten, hoidossa. Antiangiogeeniset lääkkeet taas ovat uusia syöpälääkkeitä. Osteonekroosia edeltää usein hampaanpoisto, proteesin aiheuttama vaurio tai hampais-ton infektio, mutta tauti voi kehittyä myös spontaanisti.

Leukaluunekroosin diagnoosi tehdään kliinisen kuvan ja potilaan anamneesin perusteella. Anamneesista tulee löytyä tietoa siitä, että potilas käyttää antiresorptiivista tai antiangiogeenista lääkitystä eikä ole saanut sädehoitoa leukojen alueelle. Kliinisesti havaitaan vähintään kahdeksan viikkoa paljaana ollut leukaluun pinta tai fisteli, jonka kautta luu on sonde-

rattavissa. Mikäli sekä anamnestiset että kliiniset ehdot täyttyvät, asetetaan diagnoosiksi lääkitykseen liittyvä leukaluun nekroosi.

Potilaan anamneesin avulla osteonekroosi voidaan erottaa osteoradionekroosista ja osteomyeliitistä. Nämä kolme leukaluun sairautta voivat kliinisesti muistuttaa toisiaan, mutta niillä on erilaiset etiologiset tekijät. Osteoradionekroosi liittyy leukojen alueelle kohdistuneeseen säteilyyn ja osteomyeliitti luun infektoon, kun taas lääkkeen aiheuttaman leukaluunekroosin taustalla on antiresorptiivinen tai antiangiogeeninen lääkitys (1, 2).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on esitellä leukaluun osteonekroosia hammaslääkärin näkökulmasta. Tutkimusaineisto kerättiin PubMed-tietokannasta käyttämällä hakusanoina taudista käytettyjä englanninkielisiä termejä ”antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw”, ”medication-related osteonecrosis of the jaw”, ”bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw” sekä

Taulukko 1. Antiresorptiiviset ja antiangiogeeniset lääkeaineet (1, 2, 6, 23–25).

	Lääkeaine	Kauppanimiä	Käyttöaihe	Antotapa	Puoliintumisaika (luussa)
Amino-bisfosfonaatit	alen-dronaatti	Alendronat® Fosavance®	osteoporoosi	per os	> 10 vuotta
	rise-dronaatti	Risedronate® Optinate®	osteoporoosi	per os	> 10 vuotta
	iban-dronaatti	Clastec® Ibandronat®	osteoporoosi, syöpä	per os / in vena	> 10 vuotta
	tsoledroni-happo	Aclasta® Tsoledroni-happo® Zoledronic acid®	syöpä, osteoporoosi	in vena	> 10 vuotta
	pami-dronaatti	Pamifos®	syöpä	in vena	> 10 vuotta
RANKL-estäjä	deno-sumabi	Prolia®	osteoporoosi	subkutaanisesti	26 vrk
		Xgeva®	syöpä	subkutaanisesti	26 vrk
Anti-angiogeeniset lääkkeet	sunitinibi	Sutent®	syöpä	per os	40–60 h
	bevasit-sumabi	Avastin®	syöpä	in vena	n. 20 vrk

”osteonecrosis of the jaw”. Hakutuloksista poimittiin osteonekroosin patogeenia, riskitekijöitä, hoitoa ja ennaltaehkäisyä käsitteleviä systemaattisia kirjallisuuskatsauksia, hoitolinjauksia, kliinisiä retrospektiivisiä tutkimuksia sekä in vitro- ja in vivo -tutkimuksia. Katsauksen aineisto valittiin pitäen silmällä sitä, millaista tietoa yleishammaslääkäri osteonekroosista tarvitsee. Tämän lisäksi artikkelia varten tutustuttiin HUS Helsingin yliopistollisen sairaalan leukaluunekroosin hoitoketjuun sekä aiheesta löytyvään painettuun kirjallisuuteen.

Antiresorptiiviset lääkeaineet

Antiresorptiivisella lääkityksellä hoidetaan sairauksia, joissa luunmuodostuksen ja luun resorption välinen tasapaino on häiriintynyt. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi osteoporoosi, luuston pahanlaatuiset muutokset, muiden syöpien etäpesäkkeet luustossa, osteogenesis imperfecta sekä Pagetin tauti. Antiresorptiivisiin lääkeaineisiin kuuluvat bisfosfonaatit

ja denosumabi, jotka estävät luun hajoamista vaikuttamalla luuta resorboiviin osteoklasteihin. (2, 3.)

Bisfosfonaatit

Bisfosfonaatit ovat luonnollisten pyrofosfaattien kaltaisia yhdisteitä, jotka sitoutuvat voimakkaasti luun mineraaleihin ja päätyvät osteoklastien sisään luun resorption aikana. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa muovaamalla niiden sytoskeletonia eli tukirankaa, kiihdyttämällä niiden apoptoosia sekä häiritsemällä solunsisäistä viestintää ja solujen esiasteiden erilaistumista. (2.) Typeä sisältävät aminobisfosfonaatit ovat voimakkaampia lääkeaineita kuin sellaiset bisfosfonaatit, jotka eivät sisällä tyypirakennetta. Bisfosfonaatteihin, jotka eivät sisällä tyypirakennetta, ei ole yhdistetty merkitsevästi kohonnutta osteonekroosin riskiä. (4, 5.) Koska bisfosfonaatit sitoutuvat luuhun voimakkaasti, niiden puoliintumisaika luussa on pitkä, jopa yli kymmenen vuotta (2).

Denosumabi

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka estää osteoklastien toimintaa vaikuttamalla solujen väliseen RANK/RANKL-viestiketjuun, joka säätelee osteoklastien aktiivisuutta ja luun resorptiota. Denosumabi sitoutuu osteoblastien solukalvon RANK-ligandiin ja estää sitä aktivoimasta RANK-reseptoria, joka sijaitsee osteoklastien ja niiden esiasteiden pinnalla. Tämän seurauksena osteoklastien erilaistuminen ja toiminta vähenevät, ja niiden elinikä lyhenee. (2, 6.) Denosumabi ei varastoidu luukudokseen kuten bisfosfonaatit (2).

Antiangiogeeniset lääkeaineet

Bisfosfonaattien ja denosumabin lisäksi myös antiangiogeeniset lääkeaineet on yhdistetty leukaluun osteonekroosiin. Antiangiogeeniset lääkeaineet ovat uuden polven syöpälääkkeitä, jotka häiritsevät kasvainten kasvua estämällä verisuonten uudismuodostusta eli angiogeneesia (1, 6.) Taulukkoon 1 on koottu tieto keskeisistä osteonekroosille altistavista lääkeaineista.

Kliiniset piirteet

Osteonekroosileesioiden kliininen ilmiäsu vaihtelee parantumattomasta hampaanpoistokuopasta laaja-alaisiin alai- tai yläleuan nekrooseihin (7). Leukaluunekroosin oireisiin kuuluvat hammaskipu, johon ei löydy hammasperäistä syytä, karheuden tunne paljastuneen luun kohdalla, tylyä luukipu sekä tuntomuutokset leukojen alueella. Osteonekroosi voi kuitenkin olla myös oireeton.

Kliinisesti selkein leukaluunekroosiin liittyvä löydös on paljastunut nekroottinen luupinta, mutta taudista tunnetaan myös muoto, johon ei liity luun paljastumista. Muita mahdollisia löydöksiä ovat hampaiden lisääntynyt liikkuvuus, joka ei selity parodontalisairaudella, turvotus ja märkävuoto, patologinen murtuma sekä nenä- tai poskionteloyhteys. (2, 8.) Radiologisessa tutkimuksessa saatetaan havaita luun liukenemista (osteolyysiä), luun paksuuntumista (osteoskleroosia), kuoliokappaleita, luun trabekulaation eli juosterakenteen muutoksia, luukalvoren-

aktiota, lamina duran paksuuntumista tai vaillinaista luunmuodostusta poistokuopassa (2). Leukaluun osteonekroosi luokitellaan asteisiin (engl. stages) leesion vakavuuden ja infektoituneisuuden mukaan:

Aste 0. Kliinisesti ei havaita merkkejä nekroottisesta luusta, mutta potilaalla voi olla epäspesifisiä oireita tai löydöksiä, joihin ei löydy hammasperäistä syytä. Radiologisesti saatetaan havaita muutoksia alveoliluun alueella.

Aste 1. Potilaalla havaitaan kliinisesti paljastunut ja nekroottinen luu tai fisteli, jonka kautta luu on tunnisteltavissa ientaskumittarilla. Potilas on oireeton, eikä leesiolla ole merkkejä infektiosta. Radiologisesti saatetaan nähdä muutoksia alveoliluun alueella.

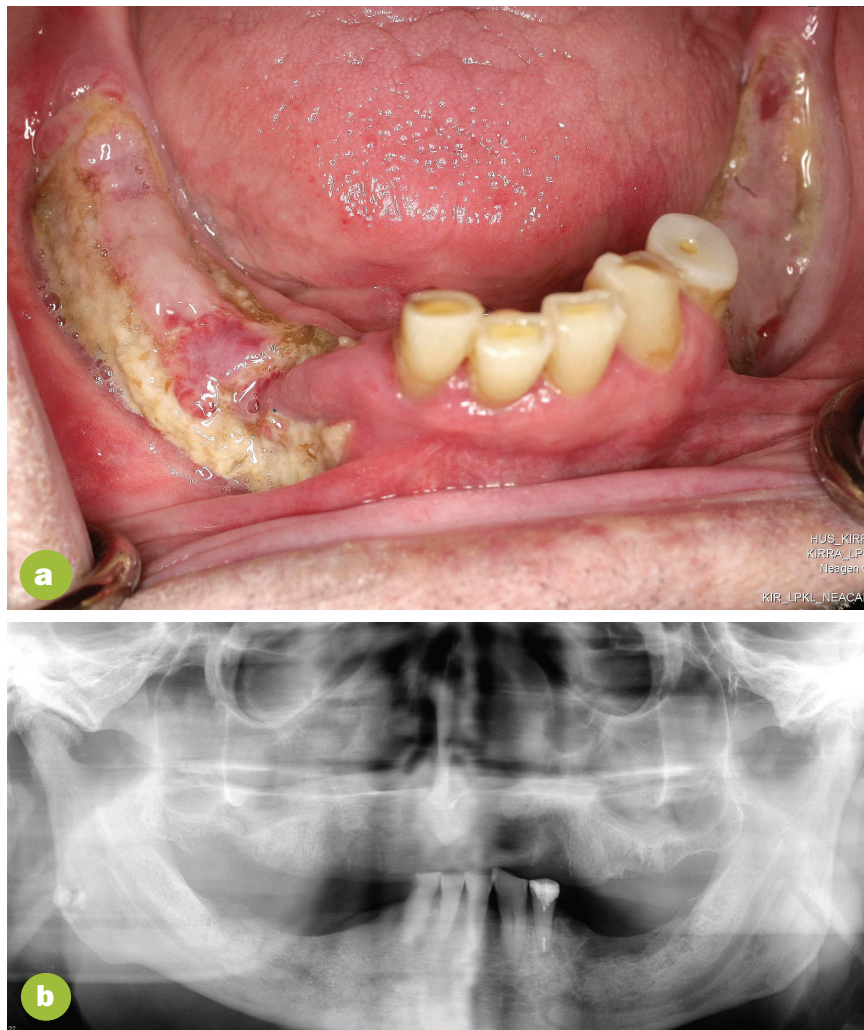
Aste 2. Leesioon liittyy infektio, joka ilmenee kipuna ja punoituksena paljastuneen luun ympärillä. Myös märkävuotoa saattaa esiintyä. Radiologisesti voidaan nähdä samanlaisia muutoksia kuin aiemmissa asteissa.

Aste 3. Osteonekroosi ulottuu alveoliluun ulkopuolelle, jolloin saattaa ilmetä myös patologisia murtumia, ekstraoraalisia fisteileitä tai nenä- tai poskionteloyhteys. Radiologisesti voidaan havaita alaleuan alareunaan tai poskiontelon pohjaan ulottuvaa osteolyysia.

Patogeneesi

Lääkeaineiden aiheuttamaa osteonekroosia esiintyy lähes yksinomaan leukojen alueella, mikä johtuu todennäköisesti suun ainutlaatuisista olosuhteista. Hampaiden läsnäolon vuoksi leukaluun on muita luita alttiimpi infektiolle, sillä hampaat tarjoavat bakteereille suoran reitin luuhun. Lisäksi alveoliluun ja suun mikrobien välissä on suojana vain ohut epiteeli ja luukalvo. Leukaluun alueella myös tehdään enemmän kirurgisia toimenpiteitä (2, 9).

Osteonekroosin patogeneesi on vielä suurelta osin tuntematon. Patogeneesin ymmärtämistä hankaloittaa se, että bisfosfonaattien, denosumabin ja antiangiogeenisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit poikkeavat toisistaan. Taudin taustalla oleviksi mekanismeiksi on ehdotettu luun vaihdunnan heikentymistä, infektiota, paikallisia pH-arvon muutoksia, lääke-



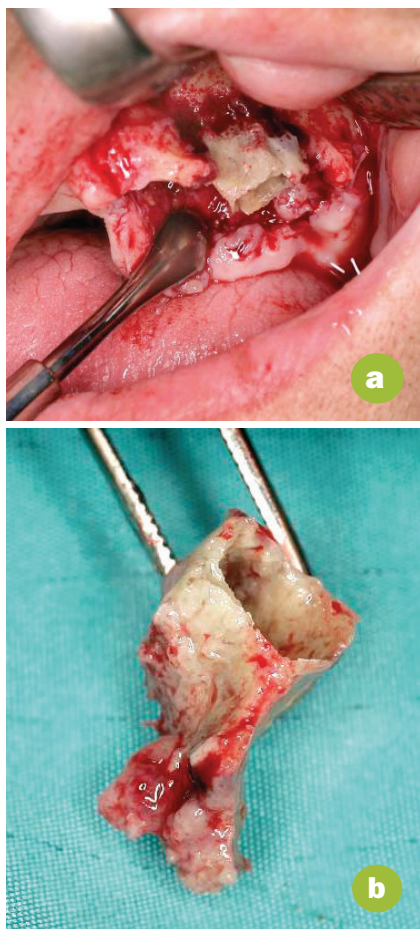
Kuva 1. a) Zometa-lääkityksen aiheuttama alaleuan osteonekroosi 72-vuotiaalla miehellä. Laajat nekroottiset luufistelit sekä oikeassa että vasemmassa alveoli-harjanteessa. b) PTG-kuvan perusteella todetaan lyttiset muutokset vastaavissa kohdissa alaleukaa.

keiden pehmytkudostoksisuutta sekä angiogeenesisin estoa. Todennäköisesti taudin patogeneesi muodostuu useista toisiinsa myötävaikuttavista mekanismeista. (2, 5.)

Antiresorptiivinen lääkitys estää osteoklastien toimintaa, ja tällöin hidastuu paitsi luun hajoaminen, myös sen vaihdunta eli remodellaatio (1). Tämän on esitetty johtavan siihen, että leukaluuhun kertyy fysiologisia mikrotraumoja. Alveoliluun muokkautuu merkittävästi joka päivä, ja luukudoksen remodellaation tarve kasvaa entisestään silloin, kun kudoksissa on infektio tai kun poistokuoppa luutuu.

Eläinkokeissa on havaittu, että luun mikrofraktuurat lisääntyvät bisfosfonaattilääkityksen ja osteonekroosin yhteydessä. (1, 8, 10.) Leukaluunekroosia ei kuitenkaan esiinny lisäksi pirauhasen vajaatoiminnassa tai muissa tiloissa, joissa luun remodellaatio on vähentynyt (2).

Bisfosfonaatit sitoutuvat luun mineraaleihin ympäristössä, jonka pH-arvo on neutraali, ja vapautuvat happamassa resorptiolakuunassa. Infektiot, traumat ja dentoalveolaarinen kirurgia laskevat kudosten pH:ta, jolloin paikallinen happamuus voi johtaa bisfosfonaattien va-



Kuva 2. a) Yläleuan nekroottinen sekvesteri potilaalla, jolla on Xgeva-lääkitys rintarauhasen syövän metastaasien kasvun hillitsemiseksi. **b)** Osteonekroosin leukakirurgisena hoitona on sekvesterin kirurginen poisto, luualueen revisio ja limakalvon suora sulku.

pautumiseen ja paikalliseen lääkeaine-pitoisuuden kasvuun. Bisfosfonaateilla on havaittu olevan toksisia vaikutuksia useisiin solutyyppeihin, kuten osteoklasteihin, keratinosyytteihin ja mesenkymaalisiin soluihin. Koe-eläimillä on todettu, että lääkityksellä aikaansaatu paikallinen happamuus lisää osteonekroosin esiintymistä. (11.)

Bisfosfonaattien paikalliset vaikutukset pehmytkudossoluihin voivat johtaa siihen, että haavojen paraneminen viivästyy (2). Kim työryhmineen (12) havaitsi in vitro -tutkimuksessaan, että pamidronaatti



Kuva 3. Tyypillinen lääkeaineen aiheuttaman osteonekroosin klininen kuva yläleuassa: useita luufisteitä alveoliharjanteella ja kääntöpoimussa.

estää suun keratinosyyttien ja fibroblastien lisääntymistä sekä liikkumista, jotka ovat tärkeitä mekanismeja haavan paranemisessa. Denosumabilla ei kuitenkaan ole raportoitu pehmytkudostoksisuutta (2).

Lisäksi on ehdotettu, että bisfosfonaatit voisivat altistaa infektioille ja vaikuttaa siten osteonekroosin kehittymiseen. Antiresorptiivisilla lääkeaineilla on havaittu olevan vaikutuksia makrofageihin ja muihin puolustusjärjestelmän soluihin. Bisfosfonaattien vapautuminen luusta hampaanpoiston yhteydessä saattaisi näin ollen heikentää immuniteettia paikallisesti ja altistaa alueen infektioille. (2, 3, 5.)

Minisioilla tehdyssä kokeessa havaittiin, että lääkitykseen liittyvää osteonekroosia kehittyi paitsi poistokuoppiin, myös alueille, joissa on hammasperäinen infektio (13). Osteonekroosin esiintyvyyden on myös raportoitu pienenevän, kun potilaiden suuhygieniä paranee (14). Viimeaikaiset tutkimukset ovatkin herättäneet kysymyksen: onko osteonekroosin laukaisevana tekijänä hampaanpoisto vai infektio, jonka vuoksi hammas poistetaan (9)?

Bisfosfonaateilla on myös lievä antiangiogeeninen vaikutus, joka saattaa heikentää poistokuopan paranemista ham-

paanpoiston jälkeen. Se, että leukaluun osteonekroosia on havaittu myös antiangiogeenisen lääkityksen yhteydessä, tukee teoriaa angiogeneesin eston merkityksestä taudin kehityksessä (1, 3). Denosumabilla ei ole havaittu olevan antiangiogeenisiä vaikutuksia (14).

Lääkityksen taustalla oleva luusairaus saattaa myös vaikuttaa leukaluunekroosin kehittymiseen. Kim työryhmineen (15) tutki osteonekroosia bisfosfonaatteja saavilla hiirillä, joille oli luotu keinotekoisesti postmenopausaalinen osteoporoosi poistamalla niiltä munasarjat. Tutkimuksessa leukaluunekroosin esiintyvyys oli suurempi niillä eläimillä, joilla oli osteoporoosi (77,8 %), kuin niillä, joilla ei ollut luusairautta (47,2 %). Osteonekroosia ei näyttäisi esiintyvän myöskään antiresorptiivista lääkitystä saavilla osteogenesis imperfecta -potilailla. Näiden potilaiden kohdalla tarvitaan kuitenkin vielä lisätutkimuksia, ennen kuin voidaan todeta, ettei heidän osteonekroosiriskinsä ole kohonnut. (4, 16.)

Riskitekijät

Leukaluunekroosin tärkein riskitekijä on antiresorptiivinen tai antiangiogeeninen

lääkitys. Bisfosfonaattien kohdalla riskin suuruuteen vaikuttavat lääkkeen voimakkuus, annostelutapa ja -tiheys sekä lääkeyksen kesto. Denosumabin tapauksessa riskiin vaikuttavat eniten lääkeaineen annostus ja annostelutiheys, sillä se annostellaan aina ihon alle, eikä se kerry luuhun. Yleisesti voidaan sanoa, että hoidettaessa maligniteettia riski on suurempi kuin hoidettaessa osteoporoosia. Tämä johtuu siitä, että syöpäpotilailla lääkeannokset ovat suuria ja annostelu tiheää; lisäksi jos syöpälääkityksenä käytetään bisfosfonaatteja, niitä annostellaan suonensisäisesti. (1, 2.)

Osteonekroosiin liittyy myös initiaatio-tekijöitä eli tekijöitä, jotka eivät varsinaisesti aiheuta tautia, mutta voivat laukaista sen kehittymisen. Yleisin leukaluun nekroosia edeltävä tekijä on hampaanpoisto, joka löytyy taudin taustalta 52–61 %:ssa tapauksista. Muita paikallisia initiaatio-tekijöitä ovat alveoliluun kirurgiset toimenpiteet, irrotettavien proteesien aiheuttamat vauriot, voimakas purentarasitus, merkittävä parodontologinen infektio tai parodontaalikirurgia. Noin 25 % osteonekroositapauksista kehittyy kuitenkin spontaanisti, ilman mitään havaittavissa olevaa initiaatiotekijää.

Tietty leukojen alueet ovat erityisen alttiita osteonekroosille. Leukaluunekroosia esiintyy kaksi kertaa enemmän alaleuassa kuin yläleuassa, minkä lisäksi ohuen limakalvon peittämiä toruksia sekä alaleuan takaosan kielenpuoleisia osia pidetään osteonekroosille alttiina alueina.

Myös samanaikaisen kortikosteroidihoidon, immunosuppressiivisen lääkityksen ja kemoterapian katsotaan lisäävän leukaluunekroosin riskiä. Muita ehdotettuja riskitekijöitä ovat diabetes, tupakointi, anemia, naissukupuoli sekä korkea ikä. Osteonekroosin keskimääräistä suurempi esiintyvyys iäkkäillä naisilla saattaa kuitenkin selittyä sillä, että heillä ilmenee postmenopausaalista osteoporoosia ja rintasyöpään liittyviä luustomuutoksia, jotka ovat yleisiä antiresorptiivisen lääkityksen käyttöaiheita. (1, 2, 5.)

Osteonekroosin riskin on arvioitu olevan alle 0,1 % (0,0004 – 0,2 %) antiresorptiiviselle lääkitykselle altistu-

neilla osteoporoosipotilailla ja noin 1 % (0,2–6,7 %) syöpäpotilailla (17). Riski osteonekroosin kehittymiselle hampaanpoiston jälkeen on tämänhetkisten arvioiden mukaan noin 1,6–2,8 % syövässä ja 0,5 % osteoporoosissa – tosin joissakin tutkimuksissa syöpäpotilaiden osteonekroosiriskiksi on arvioitu jopa 14,8 %. Osteoporoosissa leukaluunekroosin riski on siis hyvin pieni, lähellä plaseboryhmällä havaittua riskiä. (1, 17.) Bisfosfonaatteja suun kautta saavilla potilailla riski kuitenkin kasvaa 3–4 vuoden altistuksen jälkeen, mikä johtuu lääkkeen kertymisestä luuhun. Osteonekroosin esiintyvyys suurenee 0,10 prosentista 0,21 prosenttiin bisfosfonaattilääkityksen kestäessä yli neljä vuotta, ja joissakin tutkimuksissa riskin on katsottu kasvavan jo kolmen vuoden jälkeen. (1, 9, 18.)

Antiangiogeenistä lääkitystä saavilla potilailla osteonekroosin riskin on arvioitu olevan 0,2 %. Riski saattaa kuitenkin olla suurempi, mikäli potilas on saanut antiangiogeenisen lääkkeen lisäksi tsolidronihappoa. (1.)

Riskipotilaiden hammashoito

Leukaluunekroosia pyritään estämään ehkäisevällä hammashoidolla. Riskipotilaiden hampaanpoistoissa käytetään mikrobilääkeprofylaksia ja atraumaattista tekniikkaa, ja haavan pehmytkudossulusta tehdään tiivis. Nämä käytännöt perustuvat tämänhetkiseen käsitykseen osteonekroosin patogeneesista: suun infektioiden, traumojen ja pehmytkudosten viivästyneen paranemisen uskotaan vaikuttavan ratkaisevasti taudin kehittymiseen. (1.)

Ennen lääkityksen aloittamista

Potilaalle tulee tehdä perusteellinen suun tutkimus röntgenkuvauksineen sekä tarvittava hampaiston hoito ennen antiresorptiivisen tai antiangiogeenisen lääkityksen aloittamista. HUS:n hoitoketjussa syöpäpotilaille tehdään infektiofokustutkimus ja tarvittavat hampaanpoistot erikoissairanhoidossa. Potilaalta poistetaan huonoennusteiset hampaat, ja pehmytkudosten paranemista edistetään tasoittamalla terävät luusärmät sekä sulkemalla haavat. Lääkitys tulisi aloittaa vasta, kun

limakalvojen haavat ovat parantuneet ja poistokuopissa on muodostunut riittävästi uutta luuta, eli aikaisintaan kuukauden kuluttua poistoista. Hammaslääkärin tulee keskustella hampaanpoistojen aikataulusta potilaan hoitavan lääkärin kanssa. Syöpäpotilaiden korjaava, anti-infektiivinen ja proteettinen hammashoito voidaan tehdä avoterveydenhuollossa. (19)

Osteoporoosipotilailla lääkitys voidaan aloittaa, vaikka suun infektiofokusten hoito olisi vielä kesken. Hoitosuunnitelmasa on kuitenkin huomiotava se, että osteonekroosin riski kasvaa, kun lääkitystä on käytetty 3–4 vuotta. Sekä syöpä- että osteoporoosipotilaita, joille ollaan aloittamassa antiresorptiivinen tai antiangiogeeninen lääkitys, tulisi informoida pienestä osteonekroosin riskistä sekä siitä, että säännölliset hammaslääkärikäynnit ja hyvän suuhygienian ylläpito ovat tärkeitä. Myös mahdollisten hammasproteesien istuvuus tulee tässä yhteydessä tarkistaa. (1, 19.)

Lääkityksen aikana

Antiresorptiivista tai antiangiogeenistä lääkitystä saavien potilaiden kohdalla tulee kiinnittää erityistä huomiota ennaltaehkäisevään hammashoitoon. HUS:n hoitoketjussa syöpäpotilaalle suositellaan kontrollikäyntiä hammaslääkärillä ja suuhygienistillä kuuden kuukauden välein. Sekä kontrollikäynnit että näiden potilaiden korjaava, anti-infektiivinen ja proteettinen hoito voidaan yleensä tehdä avoterveydenhuollossa. (19.)

Antiresorptiivista tai antiangiogeenistä lääkitystä saavilla syöpäpotilailla tulee välttää hampaanpoistoja, implantointia ja muita luuhun kajoavia toimenpiteitä. Kirurgian sijasta suositellaan endodontista hoitoa, mikäli se on mahdollista. Restaurointikelvottomat hampaat voidaan hoitaa poistamalla kruunu ja juurihoitamalla jäänösjuuret. Rajallisen tutkimustiedon perusteella näyttäisi siltä, ettei antiresorptiivinen lääkitys vaikuta hampaan periapikaaliseen paranemiseen. Endodontisissa hoidossa tulee välttää yli-preparointia. (1, 20.)

Kun syöpäpotilaalle on välttämätöntä tehdä hampaanpoisto tai muu luuhun ka-

joava kirurginen toimenpide, se tehdään erikoissairaanhoidossa. Poistossa käytetään antibioottiprofylaksiaa, toimenpide suoritetaan mahdollisimman atraumaattisesti ja haavat suljetaan huolellisesti. Lisäksi keskustellaan onkologin kanssa mahdollisuudesta tauottaa lääkitys 3–6 kuukauden ajaksi ennen ja jälkeen toimenpiteen. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole vahvaa tieteellistä näyttöä siitä, että antiresorptiivisen tai antiangiogeenisen lääkkeen tauotuksesta olisi hyötyä. Poistojen jälkeen poistokuoppien paranemista on seurattava huolellisesti. (1, 8, 19.)

Antiresorptiivista lääkitystä saavien osteoporoosipotilaiden hammashoito voidaan toteuttaa avoterveydenhuollossa, eikä dentoalveolaarinen kirurgia näyttäisi olevan näillä pienen riskin potilailla vasta-aiheista. Hoidossa tulee kuitenkin huomioida osteonekroosin riskin kasvaminen sen jälkeen, kun lääkitystä on käytetty 3–4 vuotta, sekä potilaan muut riskiä kasvattavat tekijät, joista tärkeimpiä ovat samanaikainen kortikosteroidihoito, kemoterapia ja antiangiogeeninen lääkitys. Mikäli tälle potilaalle asetetaan hammasimplantteja, tulisi häntä informoida implanteihin liittyvästä pienestä osteonekroosin riskistä sekä mahdollisesti kohonneesta implantin menettämisen riskistä. Tutkimustietoa antiresorptiivisen lääkityksen vaikutuksista hammasimplantteihin on toistaiseksi olemassa niukasti. (1, 19–21.)

Osteonekroosin hoito

Epäiltäessä leukaluun nekroosia tulee potilas lähettää tutkimuksiin erikoissairaanhoitoon. Asteen 0 tai 1 osteonekroosia hoidetaan konservatiivisesti 0,12 prosenttisella klooriheksidiinisuuvedellä. HUS:n hoitoketjun mukaan näitä potilaita seurataan vuosittain erikoissairaanhoidossa, mutta puolivuositteiset välikontrollit ja ylläpitohoito voidaan toteuttaa avoterveydenhuollossa. Lisäksi suositellaan, että potilas kävisi suuhygienistillä 3–6 kuukauden välein.

Asteen 2 tai 3 osteonekroosissa suositellaan kirurgista hoitoa. Irtonaiset luusekvesterit poistetaan, ja mikäli paljastuneen luun alueella on oireilevia hampaita, tulee niidenkin poistoa harkita. Asteen 2 leu-

kaluunekroosin hoitoon kuuluu nekroottisen luun kirurginen puhdistusleikkaus pehmytkudosärsytyksen vähentämiseksi ja infektion saamiseksi hallintaan. Asteen 3 osteonekroosissa saatetaan joutua tekemään laajojakin leukaluun resektioita, jolloin leuan välitön rekonstruktio levyn tai obturaattorin avulla voi olla tarpeen. Asteen 2 tai 3 osteonekroosissa käytetään kirurgisen hoidon tukena antibakteerista suuvettä, systeemistä antibioottihoitoa ja kipulääkitystä. Suurimman osan näistä leesioista eristetyistä bakteereista on todettu olevan herkkiä penisilliineille, ja penisilliinille allergisilla potilailla on käytetty fluorokinoloneja, metronidatsolia, klindamysiiniä, doksisykliiniä ja erytromysiiniä hyvin tuloksin.

Asteen 2 tai 3 osteonekroosista kärsivien potilaiden seuranta toteutetaan erikoissairaanhoidossa yksilöllisen tarpeen mukaan. Korjaava ja anti-infektiivinen hoito voidaan kuitenkin tehdä avoterveydenhuollossa. Näiden potilaiden kohdalla tulee huomioida, että paljastuneen leukaluun alueella ei voi käyttää irrotettavaa hammasproteesia, sillä sen aiheuttama paine heikentää osteonekroosin hoidon ennustetta. (1, 19.)

Pohdinta

Leukaluunekroosi on hankala sairaus, joka voi heikentää potilaan elämänlaatua merkittävästi. Suomalaisessa tapausarjatuotkimuksessa 59 % eturauhassyöpää sairastavista osteonekroosipotilaista kärsi leukaluunekroosin aiheuttamasta invaliditeetista kuolemaansa saakka, ja vain kolmanneksessa tapauksista leukaluussa nähtiin merkittäviä paranemisen merkkejä hoidon aikana. Hoidot ovat pitkäkestoisia, ja monet osteonekroosipotilaat joudutaan leikkaamaan useaan kertaan. (22.) Sairausten ennaltaehkäisy ja varhainen diagnoosi ovatkin erityisen tärkeitä, ja näissä molemmissa hammaslääkäri on keskeisessä asemassa.

Leukojen osteonekroosi on sairaus, jossa korostuvat yleisterveiden ja suun-terveyden välinen yhteys sekä lääkärin ja hammaslääkärin yhteistyö. Antiresorptiivisen tai antiangiogeenisen lääkityksen aloittaminen, hampaanpoistojen aikatau-

lutus sekä lääkityksen tauottaminen suun kirurgisen toimenpiteen vuoksi vaativat konsultointia puolin ja toisin. Hammaslääkärin tulee tuntea osteonekroosille altistavan lääkityksen vaikutukset potilaan hammashoitoon, mutta myös yleislääkärin on tärkeää ymmärtää suun-terveyden merkitys tällaista lääkitystä käyttävien potilaiden kohdalla. Niinpä hammaslääkärin olisi hyvä toimia tässä asiassa viestinviejinä lääkärikollegoilleen. ■

Medication-related osteonecrosis of the jaw – what should the dentist take into consideration?

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare but severe complication related to antiresorptive or antiangiogenic medication. These drugs are used for the treatment of osteoporosis and in some malignancies. MRONJ is defined as an exposed area of jawbone that has persisted for at least eight weeks in a patient, who has been treated with antiresorptive or antiangiogenic medication, but has no history of radiation to the jaws. The aim of this paper is to introduce MRONJ from the dentist's point of view. The material was searched by using the database PubMed.

Infections, dental extractions, traumas caused by dental prosthesis and concomitant treatment with corticosteroids predispose to the development of MRONJ. Patients with malignancies are at a higher risk than those with osteoporosis. Dental examination and management prior to initiation of antiresorptive or antiangiogenic medication are of utmost importance for the prevention of MRONJ. Dentoalveolar surgical procedures involving the bone, such as dental extractions, should be avoided during the drug therapy. If necessary, extractions of patients with malignancies are performed in special oral health care units.

MRONJ is a difficult complication and can significantly impair the patient's quality of life. The dentist has an important role in the prevention and early diagnosis of this disease. ■

Kirjallisuus

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. ym. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938–56.
2. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) – a Guide to Research. Davos: AO Foundation; 2016.
3. Poubel VLDN, Silva CAB, Mezzomo LAM, De Luca Canto G, Rivero ERC. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2018; 46(2): 245–56.
4. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 8(2): 90–6.
5. Holtmann H, Lommen J, Kübler NR, Sproll C, Rana M, Karschuck P. ym. Pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a comparative study of in vivo and in vitro trials. *J Int Med Res* 2018; 46(10): 4277–96.
6. Koulou M, Mervaala E. Farmakologia ja toksikologia. 9. painos. Kuopio: Medicina; 2013.
7. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F. ym. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 3–23.
8. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 6. painos. Elsevier; 2013.
9. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(9): 1493–502.
10. Kim JW, Landayan ME, Lee JY, Tatad JC, Kim SJ, Kim MR. ym. Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* 2016; 20(8): 2251–8.
11. Kim JW, Alfara AMD, Kim HY, Kim SY, Kim SJ. Effects of pH alteration on the pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Bone* 2019; 122: 45–51.
12. Kim RH, Lee RS, Williams D, Bae S, Woo J, Lieberman M. ym. Bisphosphonates induce senescence in normal human oral keratinocytes. *J Dent Res* 2011; 90(6): 810–6.
13. Otto S, Pautke C, Martin Jurado O, Nehrbass D, Stoddart MJ, Ehrenfeld M. ym. Further development of the MRONJ minipig large animal model. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(9): 1503–14.
14. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015; 94(4): 534–9.
15. Kim JW, Tatad JC, Landayan ME, Kim SJ, Kim MR. Animal model for medication-related osteonecrosis of the jaw with precedent metabolic bone disease. *Bone* 2015; 81: 442–8.
16. Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2014; 4(4): e1.
17. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27(4): 509–16.
18. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A. ym. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39(4): 272–7.
19. Välimäki H, Grönholm L, Suojanen J, Vehmanen L, Ruokonen H, Snäll J. ym. Hoitoketjut. Antiresorptiivista lääkitystä saavien potilaiden hammashoito (HUS-HYKS). [<https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/shp01280?search=suun%20infektio&db=282>].
20. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27(4): 527–36.
21. Mendes V, Dos Santos GO, Calasans-Maia MD, Granjeiro JM, Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48(3): 373–81.
22. Vehmanen L, Suojanen J, Kontio R, Utriainen T, Blomqvist C. High frequency of osteonecrosis of the jaw among denosumab-treated prostate cancer patients. *Acta Oncol* 2017; 56(1): 104–6.
23. Duodecim Lääketietokanta. [<https://www.terveysportti.fi/terveysportti/koti>]. Haettu 27.3.2019.
24. Newman M, Takei H, Klokkevoold P, Carranza F. Carranza’s Clinical Periodontology. 12. painos. Elsevier; 2015.
25. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; 2018. [www.kaypahoito.fi]. Haettu 10.2.2019.

Kirjoittajat

Anniina Olkkonen, HLK
Helsingin yliopisto

Risto Kontio, HLL, suu- ja leukakirurgian erikoislääkäri, tutkimusjohtaja, ylilääkäri
Suu- ja leukasairauksien osasto, HUS ja Helsingin yliopisto

Riitta Seppänen-Kajansinkko, LT, HLL, suu- ja leukakirurgian EHL ja erikoislääkäri, TkT (h.c.), FEBOMS
professori, ylilääkäri
Suu- ja leukasairauksien osasto, HUS ja Helsingin yliopisto
riitta.seppanen-kajansinkko@helsinki.fi

Kuvat artikkeliin on ottanut Risto Kontio.

Artikkeli perustuu Anniina Olkkosen hammaslääketieteen lisensiaatin tutkimukseen sisältyvään syventävien opintojen tutkielmaan.

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia, jotka voisivat vaikuttaa kirjoituksen sisältöön.

HAMMASLÄÄKÄRI
www.hammaslaakarilehti.fi

Lue lisää
uutisia verkosta