

# Bisphosphonat- associeret osteonekrose: et nyt fænomen

Mathias Diernæs og Sven Erik Nørholt

Der har i de seneste år på internationalt plan været et stigende antal af indrapporteringer af kæbebensnekroser hos patienter som er i bisphosphonat-behandling. Selv om dette antal stadig er lavt i forhold til antallet af patienter som modtager bisphosphonat, er der alligevel grund til bekymring, ikke mindst fordi der ikke findes nogen effektiv behandling af en bisphosphonat-induceret osteonekrose.

Bisphosphonat er et relativt nyt medikament, som anvendes i behandlingen af stadig flere patientgrupper. Især patienter med cancer og knoglemetastaser synes at have god gavn af dette præparat. Der er endnu ikke faste retningslinjer for hvad man kan gøre for disse patienter i privat praksis, og hvilke der skal henvises til specialafdelinger.

Da disse patienter sjældent selv er klar over risikoen for disse bivirkninger, er der behov for at øge tandlægers opmærksomhed over for de mulige problemer. Denne artikel er således skrevet for at belyse disse problemstillinger og give den alment praktiserende tandlæge viden om hvordan man bør forholde sig til denne patientgruppe.

Bisphosphonat (BP) anvendes bl.a. til behandling af patienter med cancer hvor der er knoglemetastaser (1). Patienter med brystkræft udgør en stor del af disse og plages af smerter, patologiske frakturer, rygradssammenfald og hypercalcaemia (2). BP har god effekt på brystkræftpatienter med knoglemetastaser både ved at hæmme yderligere vækst af metastaser og ved at reducere smerter fra knoglerne (3). Der er derfor god grund til at BP anvendes til disse patienter og derfor ikke umiddelbart kan seponeres eller pauseres.

Ud over til behandling af knoglemetastaser anvendes BP i stort omfang til patienter med myelomatose, hvor knoglevævet præges af myelomdannelse og deraf følgende svækkelse. Dette skyldes hyperaktivitet af osteoklastceller, som aktiveres af myelomcellerne og medfører smertefuld knoglenedbrydning, osteoporose, myelomtryk og patologiske frakturer (4). En sidste stor gruppe af patienter som modtager BP, er patienter med osteoporose.

BP findes i forskellige dispenseringsformer til dels i.v., dels peroral administration. Typisk modtager osteoporosepatienter peroralt administreret BP (Fosamax®), og patienter med maligne lidelser modtager i.v. administration (Aredia®, Zometa®). Andre præparater er vist i Tabel 1.

Der findes i dag et stort antal patienter som er i BP-behandling, og dette antal vil uden tvivl øges i fremtiden. Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus, forventer at ca. 80 nye brystcancerpatienter om året fra Århus Amt skal modtage BP-behandling. Lægemiddelstyrelsens salgstal viser også en klar stigning i brugen af Zometa®, som er et af de hyppigst anvendte BP-præparater til i.v. brug. I 2003 solgtes 4.332 pakninger mens der i 2005 solgtes 10.296 pakninger.

Formålet med denne artikel er at belyse hvorvidt patienter der modtager BP-behandling i Danmark, får en optimal odontologisk behandling. Dels i form af forebyggende indsats, dels ved behandling af erkendt osteonekrose. Herudover er det hensigten at informere om symptombilledet ved osteonekrose og retningslinjer for behandling af disse patienter ud fra publiceret litteratur.

## Baggrund

BP er en syntetisk analog til uorganisk pyrophosphat, som har en høj affinitet til calcium. BP optages enten hurtigt i knoglemineralmatriks eller udskilles uomdannet i nyrene. Ved peroral indgift optages 0,5-7% og ved i.v. indgift optages 25-65% (5).

BP virker ved at hæmme den osteoklastmedierede knogleresorption og har også vist sig at have en antitumoreffekt (6). BP indlejres i knogle i resorptionslakunen, da det har en høj affinitet til hydroxylapatit. Derved skabes en meget

Tabel 1. Oversigt over bisphosphonat-præparater i handel i Danmark anno 2006.

Præparat	Indholdsstoffer
Alendronat »Arrow«	Alendronat tabl.
Alendronat »ratiopharm«	Alendronat tabl.
Alendronat »Stada«	Alendronat tabl.
Bonviva®	Ibandronat tabl.
Didronat®	Etidronat tabl.
Didronat/Calcium »Procter & Gamble«	Etidronat tabl.
Didronel »Europharma DK«	Etidronat tabl.
Didronel »Orifarm«	Etidronat tabl.
Didronal »Paranova«	Etidronat tabl.
Fosamax®	Alendronat tabl.
Fosavance®, Komb.	Alendronat tabl.
Optinate®	Risedronat tabl.
Aclasta®	Zoledronsyre, i.v.
Aredia®	Dinatriumpamidronat, i.v.
Bondronat®	Ibandronat, i.v.
Bonefos	Clodronat, i.v.
Pamidronatdinatrium »Mayne«	Dinatriumpamidronat, i.v.
Pamifos	Pamidronat, i.v.
Zometa®	Zoledronsyre, i.v.

høj koncentration af BP omkring osteoklasterne. Knogleremodelleringen ødelægges idet BP bliver optaget af osteoklasterne, som derved vil gå til grunde (5). Det menes at *mevalonate-pathway* i osteoklasterne hæmmes, hvilket medfører direkte toksicitet og apoptose (2,7). Osteoblaster og osteocytter har en levetid på ca. 150 dage, og når de går til grunde, vil osteoklaster resorbere den mineralmatriks som efterlades. Dette medfører udskillelse af *bone morphogenic proteine* (BMP) og *insulin-like growth factor* (IGF), som er signalstoffer til stamceller der efter aktivering omdannes til nye osteoblaster. Når osteoklasterne mangler, kan der ikke dannes signalstoffer og derved nye osteoblaster, og denne effekt vil man se selv lang tid efter seponering af BP.

BP har desuden en neoangiogenetisk hæmmende effekt, som primært påvirker endotelcelleproliferation, idet den cirkulerende *endothelial growth factor* (EGF) bliver reduceret (8). Det er gennem en række studier *in vitro* og på rotter vist at der sker en hæmning af endotelvækst og kapillærnydannelse (9,10).

## Retrospektive studier

En amerikansk internetbaseret undersøgelse omfattede 1.203 patienter, heraf 904 med myelomatose og 299 med cancer mammae. Af de 904 patienter med myelomatose havde 62 fået konstateret BP-associeret osteonekrose (BON), og hos yderligere 54 havde man mistanke om BON, i alt 116 patienter som udgjorde 12,8% af de 904. Af de 299 patienter med cancer mammae havde 13 BON, og hos yderligere 23 patienter havde man mistanke om BON, dvs. i alt 36 ud af 299 patienter (12%). Studiet viste endvidere at hhv. 81% og 69% af de patienter som udviklede BON, havde haft tandsygdomsproblemer eller fået ekstraheret tænder (11).

En undersøgelse i Europa omfattende 194 patienter med myelomatose og cancer mammae viste at 4,6% udviklede BON (12). Disse patienter er som oftest også i analgetica-behandling sideløbende med deres BP-behandling, hvilket kan sløre symptombilledet fra en eventuel osteonekrose. Til sammenligning ser man hos patienter i stråleterapi en prævalens af osteoradionekrose på 8,2% (13). Selv om der ikke foreligger større systematiske undersøgelser af prævalensen af osteonekrose i forbindelse med BP-behandling, tyder alt på at denne er noget lavere end den der gælder for osteoradionekrose i forbindelse med strålebehandling (14).

Det er i Danmark ikke muligt at udregne i hvilket omfang patienter i BP-behandling udvikler osteonekrose. Der ses dog en meget tydelig tendens idet vore henviste patienter (Tabel 2) næsten alle forud for deres affektion havde fået ekstraheret tænder, hvilket også stemmer overens med den meget tydelige tendens som bemærkes i andre artikler (Tabel 3). Mellem 39% og 100% af disse patienter havde forud for udviklingen af BON fået ekstraheret tænder.

## Kasuistiske studier

Der findes i dag i litteraturen talrige kasuistiske rapporter om patienter i BP-behandling som har fået osteonekrose i kæberne.

I mange af disse ser man i anamnesen at affektionen er forudgået af tandekstraktioner, eller at der på anden vis har været tale om et infektiøst eller fysisk traume. Dette kunne fx være apikal parodontitis eller protesetryksår (8,15,16,17).

Behandlingen af disse affektioner har været meget forskellig, hvilket kan give en idé om hvad en fornuftig fremgangsmåde kunne være, baseret på empiri. I de vanskeligste tilfælde har man følt sig nødsaget til at foretage blokresektion af den afficerede kæbe, mens man i mildere tilfælde har kunnet nøjes med henholdende behandling i form

Tabel 2. Patienter med bisphosphonat-induceret osteonekrose, behandlet på Århus Sygehus, Tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling.

Nr.	Patient			Strålebeh. hoved/hals	Primær Lidelse	Affektionssted	Ætiologi
	Alder	Køn	Præparat				
1	57	K	Zometa	30 Gy (hals)	C. mammae	Mandibula sin. et dxt.	Ekstraktion
2	42	K	Bomdronat	-	C. mammae	Mandibula sin.	Ekstraktion
3	68	K	Aredia	-	Osteoporosis	Mandibula sin.	Ekstraktion
4	82	K	Fosamax	-	Osteoporosis	Mandibula	Ej oplyst
5	41	K	Zometa	-	C. mammae med knoglemetastase	Maxilla dxt.	Ekstraktion
6	69	K	Fosavance	-	Osteoporosis	Mandibula dxt.	Ekstraktion
7	64	K	Zometa	-	C. mammae med knoglemetastase	Mandibula sin.	Ekstraktion
8	51	M	Zometa	-	C. prostatae	Mandibula sin.	Ekstraktion

Tabel 3. Artikler omhandlende patienter med bisphosphonat-associeret osteonekrose og behandling af disse.

Forfatter	Antal (køn)	Præparat	Odontogent Fokus (%)	Behandling
Ficarra et al. (16)	9 (3 mænd)	Pamidronate, Zoledronate	9 (100%)	Konservativt debridement, fjernelse af superf. knoglesekvestra, antibioticum: Amoxillin
Bamias et al. (24)	17 (10 mænd)	Pamidronate, Zoledronate, Ibradronate	15 (88%)	Minimalt debridement, antibiotikum: Amoxillin/clavulansyre
Melo & Obeid (20)	11 (7 mænd)	Pamidronate, Zoledronate	9 (81%)	Resektion, sekvestrektomi, kons. debridement, antibioticum
Bagan et al. (25)	10 (2 mænd)	Pamidronate, Zoledronate	7 (70%)	Antibiotika/clavulansyre, to resektioner da antibiotica ikke havde effekt
Farrugia et al. (13)	23 (7 mænd)	Pamidronate, Zoledronate	9 (39%)	Antibiotica, lokalt debridement
Jarnbring et al. (26)	28 (8 mænd)	Pamidronate, Zoledronate	18 (64%)	Konservativ behandling

af skylning med chlorhexidin eller brintoverilte, antibiotica og analgetica. *Ficarra et al.* foreslog pausering af BP (16), hvilket også havde effekt på patienternes symptomer. Disse patienter modtog dog alle samtidig med pauseringen antibiotica-behandling, skylning med jod, chlorhexidin 0,12% mundskylning samt evt. sekvestrektomi af læsionen, hvis dette var nødvendigt. Det kan derfor diskuteres hvorvidt bedringen skyldes pauseringen af BP eller den sideløbende behandling. Denne pausering kan naturligvis ikke gennemføres uden accept fra både onkolog og patienten selv da den kan have alvorlige følger for patientens almen tilstand.

#### Egne patienter

Vore egne BON-patienter er også behandlet på forskellig vis, da nogle har gået i afdelingen i flere år med en formodet kronisk osteomyelitis, og man først i lyset af den nye viden har opdaget at disse patienter har modtaget BP-præparater.

Fig. 1 viser patient nr. 3 (Tabel 2), som i december 2005 blev henvist til afdelingen pga. manglende heling og sekvesterdannelse efter ekstraktion af  $\pm 6$ . Patienten oplyste at hun led af svær osteoporose med sammenfald i ryggen. For dette modtog patienten BP i.v. (Aredia®).

Primo januar 2006 startede patienten på behandling med primcillin 800 mg x 4 dagligt.

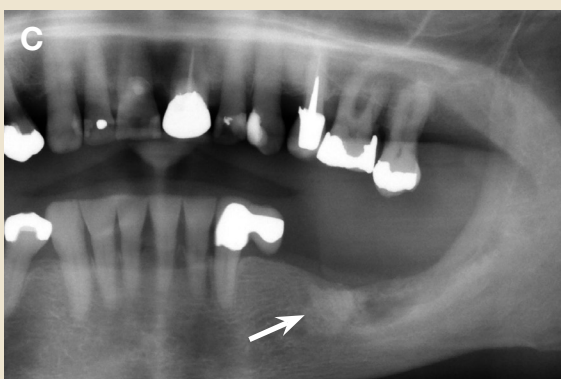
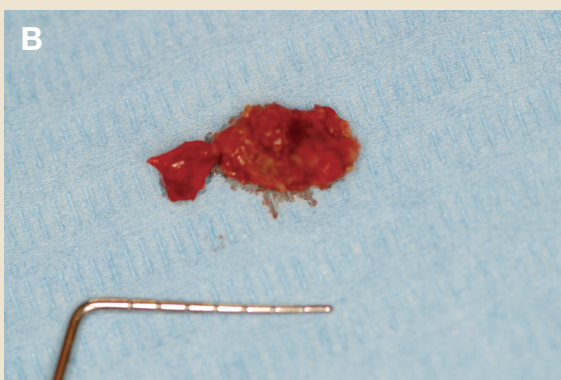
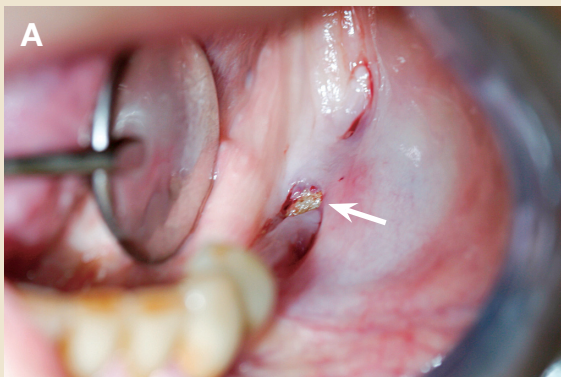


Fig. 1. A: Den genopståede affektion (pil) i juli efter at der havde været slimhindedække i februar. B: Atraumatisk fjernelse af knoglesekvester gennem slimhindeåbning med pincet og skarpske. C: Knoglesekvester som et radiopakt område (pil) på panoramarøntgenbillede før fjernelse.

Fig 1. A: Exposed bone reappeared in July (arrow) after it initially healed in February with mucosal coverage. B: Bone sequestrum removed through oral mucosa with sharp spoon and a pair of tweezers. C: The bone sequestrum is seen as a radiopaque area (arrow) on the panoramic radiograph before removal.

Ved kontrol ultimo januar 2006 berettede patienten at hun allerede på andendagen på eget initiativ havde separeret primicillin-behandlingen pga. diaré og opkast. Patienten havde været indlagt pga. af sin primærlidelse og havde derfor ikke rettet henvendelse til afdelingen. Patienten blev medgivet skyllesprøjte og chlorhexidin samt fik grundig instruktion i renhold af affektionen. Efter udredning af patient og i samråd med patientens stamafdeling besluttede man at genoptage behandlingen med primicillin.

Medio februar 2006 skiftede man antibioticum til dalcin 600 mg x 3 dagligt i 10 døgn. Patienten fortsatte med dagligt renhold med skyllesprøjte og chlorhexidin.

Ved kontrol ultimo februar havde patienten ingen symptomer, og man så upåfaldende forhold ekstra- og intra-oralt.

Ultimo juli 2006 rettede patientens tandlæge igen henvendelse pga. genopstået knogleblottelse. Ved undersøgelsen så man igen knogleblottelse. Et sekvester blev fjernet så atraumatisk som muligt. Patienten blev genopstartet på dalacin-behandling og genoptog ligeledes renhold med skyllesprøjte med chlorhexidin 0,1% mundskyllevæske. Efter to uger så man fuldstændigt slimhindedække af defekten.

## Diskussion

Der er i litteraturen bred enighed om at fokusundersøgelser og sanering er nødvendige hvis man vil undgå at der skal opstå en osteonekrose under BP-behandling. Det er dog ikke afklaret om fokusundersøgelsen og saneringen er tilstrækkelige, og om dette evt. kan erstattes af hyppig carieskontrol og tandrensning hos egen tandlæge for at forebygge eventuelle fremtidige problemer. Mange af disse patienter har behandlingsforløb der kan strække sig over flere år, og fokussanering ved BP-behandlingens start kan derfor ikke garantere patienten i hele behandlingsforløbet.

Skyldes de tilfælde vi har registreret i Danmark, uhenigtsmæssig behandling i form af ekstraktioner, kunne de måske være undgået, hvis man havde lagt større fokus på forebyggelse og tidlig intervention.

Indtil behandlingsmulighederne er bedre belyst, synes det mest rationelt at koncentrere sig om forebyggelse. Patientens alment praktiserende læge eller den behandlende onkolog bør kontakte patientens tandlæge så eventuelle foci i kæberne fjernes inden patienten starter sin BP-behandling. Målet med sanering bør være at opnå en god mund- og tandsundhed således at patienten i den aktive behandlingsfase med BP udelukkende skal have foretaget tandrensninger hver 3-6 måned (18).

Man bør undgå ekstraktioner og anden kirurgisk behandling på disse patienter når de har påbegyndt deres BP-behandling. Resektioner, men også oprensning af knoglen kan medføre yderligere destruktion (13,19). Denne behandling skal kun tilbydes de patienter som ikke responderer på den konservative behandling og bør i alle tilfælde varetages af en kæbekirurgisk afdeling.

Sidst og måske vigtigst bør man lave en oplysningskampagne så alment praktiserende tandlæger bliver opmærksomme på problemet og derved gør det til en del af deres anamnese at spørge ud om disse præparater (20), idet patienter som behandles med BP-præparater bør betragtes som højrisikopatienter. Både tandlæger og patienter bør være opmærksomme på de problemer som BP behandling kan føre med sig. Novartis som er producent af bl.a. Zome-ta®, har for nylig udgivet en brochure om osteonekrose i kæberne i forbindelse med BP-behandling. Denne kan med fordel uddeles til patienter som starter i behandling med BP.

Der er udarbejdet retningslinjer af et ekspertpanel i USA for behandling af patienter i BP-behandling (21). If. disse bør den alment praktiserende tandlæge:

- 1) undgå elektiv behandling (kirurgisk) af kæberne som vil kræve knogleheling,
- 2) foretage hyppig caries- og PA-kontrol, evt. suppleret med panoramarøntgenundersøgelse,
- 3) instruere patienten i vigtigheden af god mundhygiejne,
- 4) kontrollere og justere aftagelige proteser,
- 5) foretage regelmæssig tandrensning,
- 6) foretage endodontisk behandling frem for ekstraktions-terapi.

Til ekspertpanelets råd ligger den forudsætning at patienten allerede er informeret om sin tilstand og sat i kontakt med en kæbekirurgisk specialafdeling. I Danmark er det ikke sikkert at patienterne er informeret om denne bivirkning. Derfor har vi tilføjet yderligere et punkt:

- 7) Hvis patienten ikke allerede er i kontakt med specialafdeling i kæbekirurgi, bør patienten henvises i tilfælde hvor der er behov for behandling der vil kræve knogleheling.

BON er meget vanskelig at behandle, og der findes næsten ingen succesrige beretninger i litteraturen om behandling af denne tilstand. Patienter i BP-behandling har primærlidelser som i sig selv kan være uoverkommelige, og en bivirkning som BON vil være en kraftigt forværende faktor for livskvaliteten for disse patienter.

Der er tydelig tendens til at ekstraktioner kan udløse BON hos patienter i BP-behandling. Man kan formentlig

ikke hindre de spontant opståede tilfælde af BON, men hvis man kan undgå ekstraktioner på BP-patienter, vil man sandsynligvis kunne reducere antallet af BON-tilfælde.

Da brugen af BP-præparater udvides hele tiden, bør enhver form for cancer vække mistanke og lede til yderligere uddybelse af anamnesen, via enten patienten selv eller patientens læge. Det er derfor vigtigt at patientens egen tandlæge er opmærksom på disse forhold og kan tage de rette forbehold jf. ovenstående.

Der er i dag ikke nogen særlige regler eller tilskudsordninger for disse patientgrupper, som behandles i forskellige hospitalsafdelinger. Dette problem er tidligere rejst i *Tandlægebladet* (22). Det er endnu ikke alle hospitalsafdelinger som er opmærksomme på problemer med BON, måske fordi det ikke er ført ind i *Lægemiddelkataloget* som en bivirkning (23), og derfor er patienterne heller ikke altid klar over denne bivirkning.

Ved kontakt med Lægemiddelstyrelsen d. 31. juli 2006 blev det oplyst at der til dags dato er indberettet i alt syv tilfælde af BON i Danmark, hvilket sandsynligvis repræsenterer en underreportering. Ved samme lejlighed kunne Lægemiddelstyrelsen meddele at indlægssedlerne til BP-præparater i 2005 er blevet redigeret så det nu oplyses at »der kan i sjældne tilfælde opstå osteonekrose i kæberne«.

I lyset af de alvorlige komplikationer som behandling med BP kan medføre er det påtrængende at alle observerede tilfælde af BON rapporteres til Lægemiddelstyrelsen således at der kan tegnes et mere præcist billede af BP-præparaternes mulige medicinske ulemper. En sådan viden vil på langt sigt være til gavn for både patienter, tandlæger og læger.

### English summary

#### *Bisphosphonate-induced osteonecrosis: a new phenomenon*

In recent years there has been an increase in the prevalence of osteonecrosis of the jaws. This has been connected to the use of Bisphosphonate (BP). BP is used to treat breast cancer-related bone metastases, multiple myeloma, hypercalcaemia and osteoporosis. The therapeutic use of BP to treat metastatic bone disease expands continuously.

BP is an artificial derivate of pyrophosphate which has shown high bone affinity. BP has an inhibitory effect on the osteoclastic remodelling of bone and the angiogenesis. The effect of BP is multifactorial, and its effect is not yet fully understood.

In our patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) all but one had a history of dental extractions. A review of the literature confirms a connection between tooth extractions and BON.

Due to this apparent connection we suggest that until an evidence-based treatment of BON exists, pre-emptive measures are employed. We recommend that prior to treatment with BP, an exhaustive oral examination, diagnosis and treatment of infectious foci must be undertaken. Furthermore, patients in BP-treatment should receive regular oral follow-up examinations throughout their treatment. Surgical treatment involving bone healing should be avoided, and if necessary non-surgical treatment (e.g. endodontics) should be preferred. Physicians, general dentists and patients need to be aware of the side effects of BP-treatments.

## Litteratur

1. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890-9.
2. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
3. McCormack PL, Plosker GL. Ibandronic Acid: a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs* 2006; 66: 711-28.
4. Schroeder TV, Schulze S, Hilsted J, Aldershvile J. *Basisbog i Medicin & Kirurgi*. 3. udg. København: Munksgaard; 2004. p. 765.
5. Kampmann JP, Brøsen K, Nielsen-Kudsk F, Nyborg NCB, Basal og klinisk farmakologi. 2. udg. København: FADL's forlag; 2002. p. 381-2.
6. Saad F. Zoledronic acid: past, present and future roles in cancer treatment. *Future Oncol* 2005; 1: 149-59.
7. Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002; 30: 64-70.
8. Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Perez A, Sebastian-Lopez C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 76-9.
9. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-44.
10. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055-61.
11. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
12. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
13. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-20.
14. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients: a report of a thirty years retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 289-95.
15. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 61: 1115-7. Comment in: *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-9.
16. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-8.
17. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ciccirelli R, Lo Muzio L. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1475-7.
18. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1658-68.
19. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
20. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1675-81.
21. Expert panel June 2004 USA: Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws. American Dental Association (ADA) [http://www.ada.org/prof/resources/topics/topics\\_osteonecrosis\\_whitepaper.pdf](http://www.ada.org/prof/resources/topics/topics_osteonecrosis_whitepaper.pdf).
22. Neumann B, Gregersen H. Bisphosphonat-inducerede knoglenekroser i kæberne. *Tandlægebladet* 2005; 109: 718-21.
23. *Lægemiddelkataloget*® 31st ed. København: Dansk Lægemiddel Information A/S; 2006: [www.lmk.dk](http://www.lmk.dk)
24. Bamias A, Kastritis E, Bania C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
25. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
26. Jarnbring F, Ulmner M, Blomlöf J, Ljungman P. Bisphosphonater kan ge käkbensnekros. *Lakartidningen* 2006; 103: 1741-3.

## Forfattere

*Mathias Diernæs*, tandlæge, og *Sven Erik Nørholt*, overtandlæge, ph.d., specialtandlæge  
 Århus Sygehus, Tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling, Århus Universitetshospital