



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Bisfosfonatassosiert osteonekrose i kjeven

I løpet av de siste årene er det både nasjonalt og internasjonalt rapportert flere tilfeller av osteonekrose i kjeven i forbindelse med bisfosfonatbehandling, først og fremst etter bruk av zoledronat og pamidronat. Denne sjeldne, men alvorlige reaksjonen har nylig vært omtalt både i Tidsskrift for Den norske lægeforening og Den norske tannlegeforenings Tidende. Vi presenterer en oversikt over antall meldte tilfeller basert på tall fra det norske meldesystemet for bivirkninger og bivirkningsdatabasen til WHO.

Epidemiologi

I 2003 kom den første artikkelen som antydte en sammenheng mellom bruk av bisfosfonater og osteonekrose i kjeven (1), og året etter mottok RELIS fem bivirkningsmeldinger om dette. Den nyeste oversiktsartikkelen på området refererer til 368 publiserte tilfeller, og bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose anses nå som et distinkt klinisk syndrom (2,3). De fleste pasientene med bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose har fått bisfosfonat intravenøst i forbindelse

med maligne sykdommer. Det finnes noen få rapporter etter langtidsbehandling mot osteoporose, primært på alendronat (1–6). Over halvparten av tilfellene er rapportert etter invasiv tannbehandling (tannekstraksjon, tannkirurgi), og flere av pasientene har hatt tegn på lokal infeksjon (2). Over 90 prosent av pasientene har brukt de høypotente bisfosfonatene zoledronat og pamidronat. Risikoen for utvikling av osteonekrose i kjeven er størst ved bruk av zoledronat, og ser ut til å øke med økende dose og brukstid (2). Den kumulative risikoen for å utvikle osteonekrose ved bruk av zoledronat var i følge en studie en prosent innen det første behandlingsåret og 21 prosent etter tre år, mens den for pamidronat (alene eller i kombinasjon med zoledronat) var henholdsvis null prosent og fire prosent (2). Gjennomsnittlig behandlingstid før påvisning av osteonekrosen har vært om lag ni måneder for zoledronat, 14 måneder for pamidronat og tre år for alendronat (4).

Forebygging

Mekanismen bak bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose er ikke endelig klarlagt, og det kan være en rekke medvirkende faktorer. Tilstanden er vanskelig å behandle, og forebygging er derfor viktig. Foreslåtte tiltak for ulike risikogrupper er godt beskrevet av andre (2–4).

Bivirkningsdata

Den norske bivirkningsdatabasen inneholder nå 19 rapporter på bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose (tabell 1). Zoledronat var involvert i 13 tilfeller, kombinasjonen av zoledronat og pamidronat i fire tilfeller og pamidronat alene

Legemiddel	Handelsnavn	Antall rapporter ¹	Antall måneder fra behandlingsstart til påvist osteonekrose (SD)
Zoledronat	Zometa®	17	21 (8,8) ²
Pamidronat	Aredia®	5	3 ³
Alendronat	Fosamax®	1	–

¹ Dette er absolutte tall, og sier ikke noe om frekvensen av bivirkningene i forhold til bruken av legemidlet.

² 10 av 17 rapporter hadde opplysninger om brukstid.

³ Basert på én rapport. De resterende fire hadde ikke opplysninger om brukstid.

TABELL 1: Statistikk fra den Norske bivirkningsdatabasen: Antall rapporter på osteonekrose i kjeven ved bruk av bisfosfonater (7)

i ett tilfelle. Det er rapportert ett tilfelle etter bruk av alendronat.

Tallmaterialet i den norske bivirkningsdatabasen er lite og bør tolkes med varsomhet. For dem som har fått osteonekrose i forbindelse med bruk av zoledronat, har gjennomsnittlig behandlingstid vært 21 måneder. I minst 14 av 19 (74 prosent) tilfeller var indikasjonen for behandling med bisfosfonater relatert til maligne lidelser.

Det er om lag tusen rapporter på bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose i WHO's bivirkningsdatabase (tabell 2). De parenterale preparatene dominerer også i dette materialet. Denne databasen gir ikke grunnlag for å estimere gjennomsnittlig behandlingstid til påvist osteonekrose.

WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHO's offisielle syn og at dataene ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringssystemet eller dokumenterer en sikker sammenheng mellom det aktuelle legemiddelet og bivirkningen.

Oppfordring

RELIS oppfordrer leger og tannleger til å rapportere alle tilfeller av bisfosfonatassosiert kjevebeinnekrose. Mens behandling av maligne tilstander med parenterale bisfosfonater er forbeholdt en relativt liten pasientgruppe, er osteoporosebehandling med orale bisfosfonater utbredt. Vi ønsker derfor spesielt å kartlegge eventuelle tilfeller av osteonekrose hos sistnevnte gruppe.

TABELL 2: Statistikk fra WHO-databasen: rapporter på osteonekrose i kjeven ved bruk av bisfosfonater (8)

Legemiddel	Antall rapporter ¹
Zoledronat	704
Pamidronat	292
Alendronat	61
Andre bisfosfonater	21

¹ Dette er absolutte tall, og sier ikke noe om frekvensen av bivirkningene i forhold til bruken av legemidlet.

Referanser

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115-7.
2. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144(10): 753-61.
3. Løkken P, Skoglund LA. Legemiddelbivirkninger i munnhulen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126(10): 1345-8
4. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
5. Hågensli N, Skjelbred P. Uforklarlig osteonekrose i kjeven ved bruk av zoledonsyre (Zometa®). *Nor Tannlegeforen Tid* 2005; 115(15): 920-1.
6. Herlofson BB, Bruland ØS. Kjeveosteonekrose assosiert med bisfosfonater og ekstraksjon av tenner. *Nor Tannlegeforen Tid* 2005; 115(15): 922.
7. Statens legemiddelverk. Den norske bivirkningsdatabasen, 23.05.2006.
8. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase, søk 23.05.2006.

Løvetannprisen 2006

Norsk selskap for allmennmedisin skal under Primærmedisinsk uke 2006 dele ut Løvetannprisen. Prisen består av et litografi av Barbara Vogler og 5000 kroner. Den skal deles ut til en allmennpraktiker som har gjort en innsats for faget vårt. Innsatsen kan være på sentralt eller lokalt plan, i det stille eller i media, faglig eller organisatorisk, praktisk eller teoretisk.

Det er DU som må gjøre styret kjent med potensielle kandidater. Nøl ikke – gi en begrunnet anmeldelse av en kollega i dag!

Fristen for å sende inn forslag på de gode kandidater er

1. oktober og dette sendes til NSAM, c/o Tove Rutle, Sjøbergvegen 32, 2050 Jessheim, e-post: rmtove@online.no