



Högskolan
Kristianstad

Högskolan Kristianstad
291 88 Kristianstad
044-250 30 00
www.hkr.se

Examensarbete, 15 hp, för kandidatexamen i Oral Hälsa
OD8361
VT 2021
Fakulteten för hälsovetenskap

Förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater - en litteraturstudie

Larsson M. och Månsson K.

Författare

Mattis Larsson och Kristoffer Månsson

Titel

Förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater - en litteraturstudie

Engelsk titel

Prevalence of osteonecrosis of the jaw among Bisphosphonate-Treated Patients

Handledare

Seida Erovic Ademovski

Examinator

Stefan Renvert

Sammanfattning

Introduktion: Bisfosfonater främjar apoptos hos osteoklaster och är därför förstahandsval i behandlingen av skelettsjukdomar som karaktäriseras av en överdriven eller obalanserad remodelering, vilket leder till en överdriven osteoklast-styrd benresorption. En sådan överdriven benresorption utgör problematiken vid flertalet sjukdomar och tillstånd (osteoporos, Pagets sjukdom, skelettmetastaser och multipelt myelom) där bisfosfonater ingår i patientens behandling. Läkemedelsrelaterad käkbensnekros antas vara en multifaktoriell sjukdom som påverkas av cellulära och molekylära processer i munhålan.

Syfte: Syftet med studien var att analysera studier som undersökt förekomsten av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater.

Metod: Metoden som använts är en allmän litteraturstudie. Sökningen av artiklar till litteraturstudien gjordes i form av en blocksökning i databasen PubMed. Urvalet skedde i två steg för att inkludera alla relevanta artiklar: Först lästes titel och abstract och sedan lästes artiklarna i fulltext. Artiklarna valdes ut genom inklusions- och exklusionskriterier. En manuell sökning gjordes när blocksökningen var klar med samma urvalsprocess.

Resultat: Förekomsten av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater var 0 %-39.39 %. Förekomsten hos de som behandlades med intravenösa bisfosfonater var 0 %-39.39 % och de som behandlades med orala var 0.04%-0.34%.

Slutsats: En högre prevalens kunde ses hos de som behandlats med intravenösa bisfosfonater i jämförelse med orala bisfosfonater. Risken att utveckla käkbensnekros ökade vid längre behandlingsperioder och fler doser. Tandextraktioner var en faktor som ofta utlöste käkbensnekros hos individer som behandlats med intravenösa bisfosfonater.

Ämnesord

Bisfosfonater, Käkbensnekros, Läkemedelsrelaterad käkbensnekros

Innehållsförteckning

INTRODUKTION	4
Bisfosfonater	4
Osteoporos	5
Pagets sjukdom	6
Skelettmetastaser	6
Multipelt myelom	7
Käkbensnekros	8
Oral Hälsa	10
SYFTE	11
MATERIAL OCH METOD	11
Design	11
Sökstrategi	11
Urval	14
Etiska aspekter	15
RESULTAT	16
Intravenösa bisfosfonater	18
Intravenösa och orala bisfosfonater	22
Orala bisfosfonater	24
DISKUSSION	25
Metoddiskussion	25
Resultatdiskussion	26
SLUTSATS	29
REFERENSER	30

BILAGA 1. ARTIKELÖVERSIKT

INTRODUKTION

Bisfosfonater

Bisfosfonater är en naturligt förekommande stabil förening där två fosfatgrupper är sammanlänkande genom förestring, vilket är en omvandling av en syra till ett alkyl- eller arylderivat. Oorganiskt pyrofosfat är ett enzym som katalyserar hydrolys av difosfat till oorganiskt fosfat. En väsentlig farmakologisk egenskap för alla bisfosfonater är deras höga affinitet för konsekvent inlagring i benvävnad, relaterat till annan vävnad i kroppen. Hög affinitet för benmineraler tillåter bisfosfonater att uppnå en hög lokal koncentration i hela skelettet (1).

En viktig egenskap som styr den kliniska farmakologin av bisfosfonater är dess biotillgänglighet. Bisfosfater är hydrofila (vattenlösliga) och inte lipofila (fettlösliga). Detta innebär att de har dålig upptagningsförmåga i magtarmkanalen vid oral konsumtion och upptas istället genom paracellulär transport. Paracellulär transport avser överföring av ämnen över ett epitel genom att passera genom det intercellulära utrymmet mellan cellerna. Ungefär 50 % av substansen behålls i skelettet, resten metaboliseras inte och utsöndras istället via urinen. Upptaget av bisfosfonater i skelettet beror i huvudsak på individens benomsättning, men kan även påverkas av patientens njurfunktion och bindningsplatser (de reaktiva områden på en makromolekyl som är direkt involverade i dess specifika sammankoppling med en annan molekyl) (1, 2).

Bisfosfonater kan administreras både som intravenös injektionsvätska eller oralt i tablettform. Bisfosfonater främjar apoptos (biologiskt programmerad celldöd) hos osteoklaster (stora celler med flera cellkärnor knutna till benresorption) aktivt i nedbrytningen av mineraler i benvävnaden. Av den anledningen har bisfosfonater blivit förstahandsval i behandlingen av skelettsjukdomar som karaktäriseras av en överdriven eller obalanserad remodelering, där aktiviteten av osteoklasterna och osteoblasterna (en typ av benceller vars huvudsakliga uppgift är att stimulera produktionen av ny benvävnad) är i obalans, vilket leder till en överdriven osteoklast-styrd benresorption. En sådan överdriven benresorption utgör problematiken vid flertalet sjukdomar där

bisfosfonater ingår i patientens behandling. Däribland osteoporos, Pagets sjukdom, skelettmetastaser och multipelt myelom (1, 2, 3).

Osteoporos

Osteoporos definieras som en systemisk skelettsjukdom som kännetecknas av låg benmassa och mikroarkitektonisk försämring av benvävnad som ökar benskörhet och risk för fraktur. Diagnosen fastställs med ett BMD-värde som står för Bone Mineral Density, BMD diagnostiseras genom röntgen. Mängden mineraliserad benmassa mäts med ett T-värde. Osteoporos diagnostiseras när en patient uppvisar ett T-värde på 2.5 standardavvikelser under medelvärdet på en frisk kvinnas ländrygg eller höftben i 30-årsåldern (4).

Riskfaktorer för att bli diagnostiserad med osteoporos är; vara kvinna, hög ålder, östrogenbrist, etniskt vit, lågt BMI, ärftlighet, rökning, och tidigare benbrott. Även alkohol och drycker som innehåller koffein har påvisats ha en association med minskad benmassa (5). En annan riskfaktor för att drabbas av osteoporos är parodontit (6). Parodontit är en kronisk multifaktoriell inflammatorisk sjukdom som karaktäriseras av en progressiv destruktion av benvävnad och fästet runt tanden (7). I Sverige beräknas cirka var tredje kvinna i åldern 70–79 ha drabbats av osteoporos (8).

Behandling med bisfosfonater mot osteoporos är förknippad med en 40–70 % minskning av ryggradsfrakturer och 40–50 % av höftfrakturer. Behandlingen betraktas som mycket effektiv mot osteoporos, däremot begränsas dess användning på grund av sällsynta allvarliga biverkningar däribland käkbensnekros (9). Förstahandsvalet vid behandling av osteoporos är bisfosfonater i tablettform (4). Rekommenderad behandlingsperiod vid bisfosfonatbehandling är 5 år, sedan ska risken för frakturer utvärderas (9).

Pagets sjukdom

Pagets sjukdom är en kronisk icke-cancerorsakad skelettsjukdom som är manifesterar sig som abnormiteter i ben re-moduleringen på en eller flera ställen i skelettet. Sjukdomen orsakar en ökad aktivitet av både osteoklaster och osteoblaster, vilket orsakar ökad benformation med svag struktur. De vanligast drabbade benen är höftbenet, ryggraden, lårben, skenben och skallen. Komplikationer till följd av sjukdomen är oftast smärta som ökar med tiden, ökade deformationer och frakturer (10, 11).

Diagnostiseringen av Pagets sjukdom utförs i form av röntgen samt blod- och urinprov. I Storbritannien uppskattas att 1 % av befolkningen över 55 år är drabbade av sjukdomen. Kända riskfaktorer för att insjukna i sjukdomen är ålder, manligt kön och etnisk bakgrund (11). Oral och intravenös behandling med bisfosfonater har visats dämpa bensmärta relaterat till sjukdomen, minska abnormiteter i ben re-moduleringen och leda till en mer normal benstruktur. Däremot botar bisfosfonater inte sjukdomen (12).

Skelettmetastaser

Skelettmetastaser är metastaser i skelettet orsakad av cancer. Skelettet består av en mängd tillväxtfaktorer som är viktiga för skelettets uppbyggnad. Dessa faktorer utgör även en risk då de även kan främja tillväxt av tumörer. När en tumörcell väl har fäst sig i skelettet stör cellen den normala skelettfunktionen. Detta resulterar i ett utsläpp av en rad tillväxtfaktorer från det mineraliserade skelettet, vilket ökar tumörtillväxt och stör den normala skelettfunktionen ytterligare. Tillväxtfaktorerna innefattar bland annat; TGF-beta (TGF β), aktiviner, fibroblast tillväxtfaktor (FGF), Trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF) och Insulinliknande tillväxtfaktor (IGF). Förloppet av tumörtillväxten kan orsaka benlesioner vilket leder till bland annat skelettfraktur eller hyperkalcemi (13). Cancerformen med högst risk för att utveckla skelettmetastaser är prostatacancer följt av lung-, njur och bröstcancer (14).

Standardbehandling för skelettmetastaser är intravenösa bisfosfonater eller denosumab. Denna behandling sätts in för att reducera benresorption och bidra till bättre livskvalité hos patienten genom att reducera smärta, frakturer och förhindra utveckling av nya benlesioner (13).

Multipelt myelom

Multipelt myelom, också känt som myelom, myelomatos eller plasmacellsmyelom, är en B-cell malign tumörsjukdom. Cancerformen kan växa både i och utanför benmärgen. Myelomcellerna producerar cytokiner som ökar osteoklasternas aktivitet. Skadorna på ben (osteolytiska destruktionser) som uppstår kan leda till frakturer av långa rörben eller kompressionsfrakturer i ryggraden. Bensmärta är vanligt förekommande hos patienter med multipelt myelom, framför allt ryggsmärta. Andra vanliga symtom är anemi, nedsatt njurfunktion, infektioner och benlesioner. Hos vissa patienter kan multipelt myelom vara asymtomatisk (15).

Diagnostisering av multipelt myelom kräver närvaron av paraprotein i serum eller i blodet (15). Multipelt myelom är en obotlig sjukdom där de diagnostiserade patienterna kommer att avlida av sjukdomen eller som en konsekvens av behandlingen. Sjukdomen drabbar främst äldre patienter, med en medianålder på 73–75 år (16). Multipelt myelom uppskattas drabba cirka 0.4 upp mot 5 personer per 100 000 invånare globalt där en högre prevalens syns i Nordamerika, Australien och Central/Östeuropa (17).

Rekommenderad behandling för en patient med symtomatisk multipelt myelom är intravenös administration av Pamidronat eller Zolendronat 4 mg var tredje till fjärde vecka (18). En biverkning av bisfosfonater mot multipelt myelom är att läkemedlet kan orsaka käkbensnekros (19).

Käkbensnekros

Käkbensnekros har definierats av internationella arbetsgruppen för käkbensnekros i en studie av Khan et al. (2015) som; exponerat ben i maxillofaciala regionen inte läker 8 veckor efter att vårdpersonal upptäckt käkbensnekrosen i kombination med exponering av ett antiresorptivt medel (bisfosfonater eller denosumab) samt att patienten tidigare inte haft någon strålningsterapi mot den kraniofaciala regionen (20). I en studie av Saad et al. (2012) användes en annan typ av definition för diagnosticering av käkbensnekros. Denna studie definierar käkbensnekros som en oral lesion uppstått i munhålan vid gingivan eller mucosan där det nu finns exponerat alveolärt eller palatalt ben, detta i samband med att det inte läker samt att patienten inte blivit strålad mot huvud/hals-regionen (21).

Läkemedelsrelaterad käkbensnekros antas vara en multifaktoriell sjukdom som påverkas av cellulära och molekyllära processer i munhålan. Vid tandsjukdom eller trauma mot tänder kan en benresorption uppstå, vilket resulterar i exponerat ben som kan leda till bakteriell kolonisation och i sin tur bennekros. Extraktion av tänder orsakar skada eller förlust av mjukvävnad vilket försvårar läkning av ben och gör patienten extra mottaglig för käkbensnekros (22).

Läkemedelsrelaterad käkbensnekros diagnostiseras enligt Ruggiero et al. (2014) i fyra grader, grad 0–3. Grad 0 kännetecknas av inga kliniska fynd på nekrotiskt ben, men ospecifika radiologiska förändringar och symtom som kan vara orsakat av anti-resorptiva medel. Grad 1 definieras som exponerat och nekrotiskt ben eller en fistel som når till benet hos patienter som är asymtomatiska och utan tecken på infektion. Dessa patienter kan också ha radiologiska förändringar nämnt i grad 0, vilka är lokaliserade till det alveolära benet. Grad 2 definieras som exponerat och nekrotiskt ben eller en fistel som når till benet med tecken på infektion. Dessa patienter har vanligtvis symtom. Patienterna kan också ha radiologiska förändringar, lokaliserade till det alveolära benet. Grad 3 definieras som exponerat och nekrotiskt ben eller en fistel som når till benet med tecken på infektion och minst ett av följande tillstånd:

- exponerat nekrotiskt ben som utbreder sig bortom det alveolära benet (basis mandibulae, ramus mandibulae, sinus maxillaris, os zygomaticum)
- patologisk fraktur
- extraoral fistel
- kommunikation mellan munhåla och näsa eller munhåla och bihåla
- upplösning av benvävnad utbreder sig till basis mandibulae eller bihålebotten (23)

Sjukdomen kan vara asymtomatiskt i flera veckor upp till några år men tillståndet kan även innebära smärta för patienten. En del tillstånd som uppvisas i smärta och ger lokala orala symtom kan efterlikna en käkbensnekros och måste utredas innan en käkbensnekros diagnos kan ställas. Dessa tillstånd är; nekrotisk pulpa med apical abscess, periodontal abscess, pulpit, smärta i bihåla, myofaciell smärta, karies, neoplastisk process i käken eller en mjukvävnadslesion som ett sår vilket orsakar smärta (3). Differentialdiagnoser för käkbensnekros innefattar; alveolär ostetit, sinuit, gingivit/parodontit, periapikal lesion, samt vissa former av cemento-osseös dysplasi (20).

Förstahandsbehandlingen vid käkbensnekros är sekvesterektomi, en behandling där död benvävnad avlägsnas kirurgiskt från frisk benvävnad. Därefter sätts patienten på en antibiotikabehandling. Andrahandsbehandling vid käkbensnekros är debridering och munskölj som ett komplement till debrideringen. Vid debridering avlägsnas sjuk vävnad kirurgiskt från såret för att förbättra läkning (24). Efter kirurgisk behandling utförts har icke-operativa behandlingar en stor betydelse för att förbättra prognosen av en läkemedelsrelaterad käkbensnekros. Dessa behandlingar innefattar intensiva lokala munhygienåtgärder där karies och parodontala sjukdomar behandlas för att göra patienten fri från infektion, samt systematiska antimikrobiella behandlingar så som klorhexidin 0.12%, som gynnar den orala hälsan (22, 23).

Oral Hälsa

Oral hälsa har stor betydelse för den allmänna hälsan. Oral hälsa innefattar bland annat att vara fri från orofaciala smärtor, mun- och strupcancer, födelsedefekter såsom läpp- och gomspalt samt andra sjukdomar som påverkar den dentala och kraniofaciala vävnaden, även kallat det kraniofaciala komplexet. Det kraniofaciala komplexet fungerar som en barriär mot mikrobiella infektioner. Komplexet möjliggör även att människan kan prata, smaka, tugga, svälja och lukta (25).

En dålig oral hälsa kan leda till psykisk ohälsa och kan påverka sociala aspekter i livet negativt. Det har även visat sig ha att en dålig oral hälsa har ett starkt samband med kroniska sjukdomar (25). Oral hälsa, likväl allmän hälsa har visat sig ha en stark koppling till socioekonomisk status. En person som tjänar mindre än 200.000 SEK per år är starkt associerad med sämre oral hälsa (OR=1.76) och sämre allmän hälsa (OR=3.95) (26). Människor med en lägre socioekonomisk status, utbildning och ekonomi, har också en högre incidens och dödlighet i cancer än människor med en högre socioekonomisk status (27). Samtidigt ökar cancer prevalensen och osteoporos prevalensen globalt till följd av en befolkningstillväxt och en ökande medellivslängd (28, 29).

Bisfosfonater är en viktig del av behandlingen av bensjukdomar som till exempel osteoporos och multipelt myelom (19). En patient som blivit behandlad med bisfosfonater längre än 5 år har signifikant längre läkningstid än någon som har blivit behandlad i mindre än 5 år vid tandextraktion ($p < 0.01$) (30). Käkbensnekros kan manifesteras sig som exponerat och nekrotiskt käkben eller fistel som kan sonderas till käkbenet. Det är viktigt att patienter som behandlas med bisfosfonater som uppvisar en indikation på käkbensnekros hålls fria från infektion för att ha så goda förutsättningar som möjligt för att inte utveckla käkbensnekros (23). Det kan vara bra att inom tandvården veta hur stor andel av patienter som behandlas med bisfosfonater som utvecklar käkbensnekros och genom denna vetenskap kunna arbeta förebyggande för att förhindra käkbensnekros.

SYFTE

Syftet med litteraturstudien var att analysera studier som undersökt förekomsten av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater.

MATERIAL OCH METOD

Design

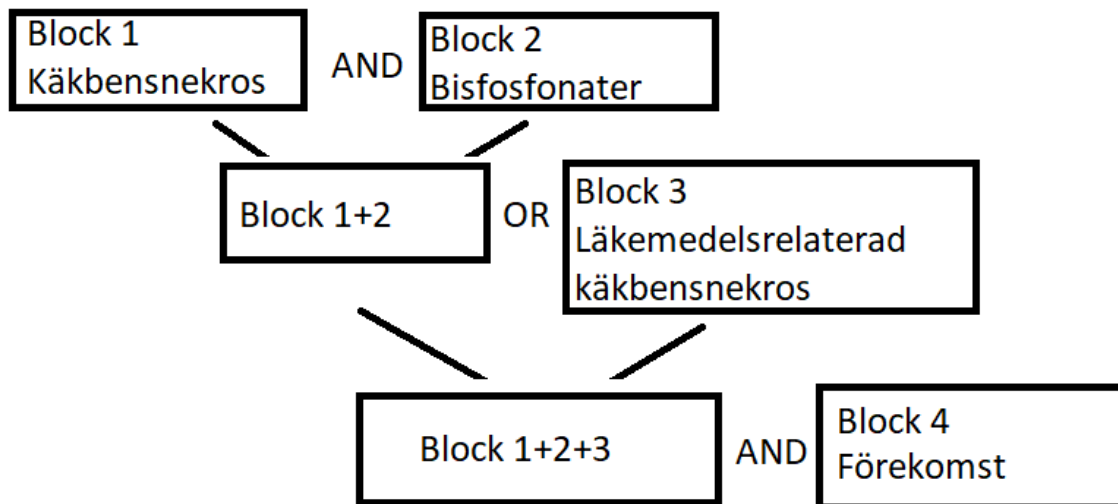
Metoden som användes var en allmän litteraturstudie, vilket innebär att utifrån en specifik frågeställning görs en strukturerad sökning av artiklar inom området som sedan kritiskt värderas och sammanställs (31).

Sökstrategi

Sökningen av artiklar till litteraturstudien gjordes i form av en blocksökning i databasen PubMed, som är den största medicinska databasen. En manuell sökning gjordes när blocksökningen var klar. PubMed har ett ämnesordsregister som kallas MeSH (Medical Subject Headings) och innehåller cirka 26 000 ord. Det Karolinska Institutet har framtagit en svensk version som kallas Swedish MeSH. Swedish MeSH underlättar för att få fram relevanta sökord. Ämnesordsregistret gav förslag på ytterligare ord som kan användas till sökningen (32).

Blocksökningen bestod av fritext och MESH-termer med fyra block, där sökoperatören "OR" användes för att kombinera söktermerna inom blocken. Söktermerna bestod utav engelska sökord. Det första blockets kategori var "Käkbensnekros" med sökorden: ONJ, Osteonecrosis of the Jaw och osteochemonecrosis. Det andra blockets kategori var "Bisfosfonater": Bisphosphonates, Diphosphonates, Bisphosphonate Associated, Diphosphonates Adverse Effects, Chemically Induced. Dessa två kategorier kombinerades med sökoperatören "AND". Ett tredje block användes med kategorin "Läkemedelsrelaterad käkbensnekros": Bisphosrelated osteonecrosis of the jaw, BRONJ, Medication related osteonecrosis of the jaw, MRONJ, Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated, Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated,

Bisphosphonate Associated, Osteonecrosis, Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw. Sökoperatören "OR" användes för att kombinera block 1 och 2, med block 3. Det fjärde blockets kategori var "Förekomst": prevalence. Det fjärde blocket kombinerades med föregående blocksökningar (block 1, 2 och 3) med sökoperatören "AND" (Figur 1, Figur 2).



Figur 1. Översikt av blocksökningskategorier.

Inklusionskriterier i denna litteraturstudie var att titeln på de utvalda artiklarna måste innehålla orden bisfosfonater eller käkbensnekros samt att studierna skulle vara gjorda på människor. Exklusions kriterier var review artiklar och artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater.

Begränsningar som användes var artiklarna på engelska samt att de inte var äldre än 10 år. Sökningen gav 89 artiklar.

Datum	Sökning nr.	Namn på Block	Boelsk operatör (AND, OR, NOT)	Sökord	Typ av sökning (MeSH-term, fritext)	Antal Träffar
27/1-21	1	Käkbensnekros		ONJ	Fritext	2630
			OR	Osteonecrosis of the Jaw	Fritext	
			OR	osteonecrosis	Fritext	
27/1-21	2	Bisfosfonater		Bisphosphonates	Fritext	21967
			OR	Diphosphonates	Fritext	
			OR	Bisphosphonate Associated	Fritext	
			OR	Diphosphonates Adverse Effects	Fritext	
			OR	Chemically Induced	Fritext	
27/1-21	3	Läkemedelsrelaterad käkbensnekros		Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw	Fritext	2655
			OR	BRONJ	Fritext	
			OR	Medication related osteonecrosis of the jaw	Fritext	
			OR	MRONJ	Fritext	
			OR	Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated	MeSH	
			OR	Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated	MeSH	
			OR	Bisphosphonate Associated, Osteonecrosis	MeSH	
			OR	Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw	MeSH	
			OR	Sökning #1 + #2		
27/1-21	4	Förekomst		Prevalence	Fritext	652913
27/1-21	5			Sökning #3		
			AND	Sökning #4		112

		Begränsning		10 år	22	90
		Begränsning		Engelska	1	89
		Exkluderade efter titel och abstract			71	
		Exkluderade efter läsning av fulltext			6	
		Inkluderade i litteraturstudien				12
		Manuell sökning				597
		Begränsning		10 år	399	
		Begränsning		Engelska	5	
		Exkluderade efter titel och abstract			153	
		Exkluderade efter läsning av fulltext			32	
		Artiklar inkluderade i studien från manuell sökning			8	
		Totalt antal artiklar inkluderade i litteraturstudien				20

Figur 2. Sökschema.

Urval

Urvalet skedde i två steg för att inkludera alla relevanta artiklar: Först lästes titel och abstract och sedan lästes artiklarna i fulltext. Av de totalt 89 artiklarna exkluderades 71 artiklar efter granskning av titel och abstract enligt följande; reviewartiklar (n=28), studier som inte var gjorda på människor (n=11) samt artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater (n=32). Arton artiklar kvarstod för vidare granskning i fulltext.

Efter att ha läst artiklar i fulltext exkluderades; reviewartiklar (n=1), studier som inte var gjorda på människor (n=2) och artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater (n=3). Totalt inkluderades tolv artiklar i litteraturstudien.

När artiklarna inkluderats i litteraturstudien gjordes en manuell sökning av alla referenser (n=319) som använts i dessa artiklar. Samma urvalsprocess tillämpades som tidigare. Enligt tidigare begränsningar exkluderades artiklar enligt; äldre än 10 år (n=158) och artiklar som inte var på engelska (n=5). Efter läsning av titel och abstract exkluderades artiklar enligt följande; reviewartiklar (n=17), studier som inte var utförda på människor (n=4), artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater (n=97) och artiklar som redan var inkluderade i litteraturstudien (n=4). Vid läsning av artiklar i fulltext exkluderades artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater (n=26). Totalt inkluderades (n=8) artiklar till litteraturstudien.

Av dessa åtta artiklar gjordes ytterligare en manuell sökning vilket genererade (n=278) nya artiklar men inga inkluderades. Artiklarna från denna manuella sökning exkluderades enligt; äldre än 10 år (n=241), review artiklar (n=6), studier som inte var utförda på människor (n=1) och artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater (n=24) vid läsning av titel och abstract. Efter läsning i fulltext exkluderades; review artiklar (n=1) och artiklar som inte handlade om förekomst av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater (n=5). Inga artiklar inkluderades i litteraturstudien från den andra manuella sökningen. Sökschemat visar en sammanslagning av de manuella sökningarna (Figur 2).

Etiska aspekter

De vetenskapliga artiklarna som användes har antingen haft tillstånd av etisk kommitté eller skriftligt samtycke. I vissa artiklar framgick det inte om etiskt tillstånd funnits. Artiklarna i denna litteraturstudie är publicerade i vetenskapliga tidskrifter. De artiklar som användes har inte förvrängts eller gjorts om på något sätt.

RESULTAT

Resultatet som baseras på tjugo vetenskapliga artiklar, kommer att presenteras i form av löpande text, figurer och tabeller. I figur 3 presenteras antal deltagare och typ av bisfosfonat patienterna behandlas med. Tabell 1 presenterar mängd bisfosfonater och frekvens per patient. Tabell 2 presenterar förekomst av käkbensnekros vid administreringsätt av bisfosfonater.

Författare	Antal deltagare	Zoledron syra (IV)	Alendron syra (Oral)	Pamidron syra (IV)	Klodron syra (Oral)	Ibandron syra (Oral) (IV)	Risedronsyra (Oral)	Annat preparat (inte BP)
Yasui et al. 2021	113	33						80
Soares et al. 2020	287	114	153	20	87			
Schwaneck et al. 2020	198	X	X				X	X
Nasomyont et al. 2019	123	54		93				
Hallmer et al. 2018	50 700	X	X	X		X (Oral)	X	X
Chiu et al. 2018	9848		7625					2223
Cuevas-González et al. 2016	75	75						
Kwok et al. 2016	1284		758				566	
Matsuo et al. 2016	247	X		X		X		
George et al. 2015	81	81						
Kos et al. 2015	197	X		X		X (IV)		
Rugani et al. 2014	48	48						
Vidal-Real et al. 2014	194	194						
Assaf et al. 2013	169	68		52		71 (IV)		
Powell et al. 2012	201	102		97		2		
Math et al. 2012	576	488		164				
Quispe et al. 2011	110	110		10				
Bonacina et al. 2011	65	40	10	3	5	4	1	
Lo et al. 2011	7909		2090			X	X	
Bantis et al. 2011	60	60						

Figur 3. Antal deltagare i studien och typ av bisfosfonater patienter behandlas med. X markerar att det fanns användare av preparatet men antalet patienter framgår inte.

Tabell 1. Mängd bisfosfonater och frekvens per patient.

Författare	Intravenös	Mängd	Frekvens	Oral	Mängd	Frekvens
Yasui et al. 2021	Zoledronsyra	4 mg	Var 4:e vecka			
Soares et al. 2020	Pamidronsyra	90 mg	1 ggr/mån	Alendronsyra	70 mg	1 ggr/vecka
	Zoledronsyra	4 mg	1 ggr/mån			
Schwaneck et al. 2020	<i>Framgår inte i studien</i>					
Nasomyont et al. 2019	Pamidronsyra	4-9 mg/kg/år	Var 2-4 mån			
	Zoledronsyra	0.1 mg/kg/år	Var 6:e mån			
Hallmer et al. 2018	Zoledronsyra	4 mg	1 ggr/mån	Alendronsyra	70 mg	1 ggr/mån
	Pamidronsyra	90 mg	1 ggr/mån	Ibandronsyra	50 mg	1 ggr/dag
				Risedronsyra	35 mg	1 ggr/vecka
Chiu et al. 2018	<i>Framgår inte i studien</i>					
Cuevas-González et al. 2016	Zoledronsyra	3 mg (3 pat) 4 mg (72 pat)				
Kwok et al. 2016	<i>Framgår inte i studien</i>					
Matsuo et al. 2016	Zoledronsyra	4 mg	Var 4:e vecka			
	Pamidronsyra	45 mg	Var 4:e vecka			
	Ibandronsyra	10 mg	Var 4:e vecka			
George et al. 2015 (Dosering beroende på sjukdom)	Zoledronsyra	0,0125-0,05 mg/kg	var 3-12 mån			
		0,025-0,05 mg/kg	var 1-6 vecka eller var 6-12 mån			
Kos et al. 2015	Pamidronsyra	60 mg	Var 4:e vecka			
	Zoledronsyra	4 mg	Var 6:e vecka			
	Ibandronsyra	6 mg	Var 6:e vecka			
Rugani et al. 2014	Zoledronsyra	4 mg	Var 6:e månad			
Vidal-Real et al. 2014	Zoledronsyra	4 mg	1 ggr/ mån (en pat var 3:e mån)			
Assaf et al. 2013	<i>Framgår inte i studien</i>					
Powell et al. 2012	<i>Framgår inte i studien</i>					
Math et al. 2012	Pamidronsyra	90 mg	Var 4-5:e vecka			
	Zoledronsyra	4 mg	Var 4-6:e vecka			
Quispe et al. 2011	<i>Framgår inte i studien</i>					
Bonacina et al. 2011	<i>Framgår inte i studien</i>					
Lo et al. 2011	<i>Framgår inte i studien</i>					
Bantis et al. 2011	Zoledronsyra	3-4 mg	Var 3-4 vecka			

Intravenösa bisfosfonater

Yasui et al. (2021) undersökte risken för käkbensnekros hos patienter med prostatacancer, i synnerhet relationen mellan prostatacancers progression och utvecklandet av käkbensnekros. Studien inkluderade 113 patienter varav 33 patienter som hade minst fått en infusion intravenöst med bisfosfonaten zoledronsyra (Figur 3). Medianåldern på patienterna som behandlades med zoledronsyra var 72 år (57–93). Patienternas medianvärde på behandlingstid var 866 dagar (1–3374). De resterande 80 patienterna behandlades med denosumab. Av de patienter som behandlades med bisfosfonater uppvisade 13 patienter (39.39 %) kliniska tecken på käkbensnekros (Tabell 2). Dessa patienter delades sedan in i olika grader beroende på hur långt käkbensnekrosen hade progredierat. Tre patienter (9.09 %) diagnoserades med grad 0, två patienter (6,06 %) med grad 1, sju patienter (21.21 %) med grad 2 och 1 patient (3.03 %) med grad 3 (33).

Nasomyont et al. (2019) gjorde en utvärdering på barnpatienter under 21 år som behandlades med intravenösa bisfosfonater mot osteoporos. Utvärderingen gjordes för att fastställa prevalensen av både akuta och långsiktiga biverkningar samt bedöma effekten av intravenös bisfosfonat behandling med syfte att öka bentäthet hos barnpatienter. Patienterna hade ett medelvärde på 6.75 infusioner av intravenösa bisfosfonater. Tjugoåtta patienter behandlades med zoledronsyra, sextiosju med pamidronsyra och tjugoåtta behandlades med båda (Figur 3). Förekomsten av käkbensnekros var 0 (Tabell 2) (34).

Cuevaz-González et al (2016) bedömde förekomsten av orala manifesteringar hos cancerpatienter som behandlades med zoledronsyra på General Hospital of Mexico mellan 2011 och 2013. Medelåldern för patienterna var 55.91 år ($\pm 13,79$) Patienterna behandlades intravenöst mellan 1-30 gånger med ett medelvärde på 9,35 gånger. Totalt inkluderades 75 patienter i studien och 2 patienter (2.6 %) diagnoserades med käkbensnekros (Figur 3, Tabell 2) (35).

Matsuo et al. (2016) undersökte förekomsten av läkemedelsrelaterad käkbensnekros och status på tandimplantat i en grupp av bröstcancerpatienter som behandlades med intravenösa bisfosfonater mellan 2002 och 2009 (Figur 3). Medelåldern på patienterna som behandlades med intravenösa bisfosfonater var 58.7 år (31–92). Den genomsnittliga behandlingen med bisfosfonater var 19.2 månader (1–79). Käkbensnekros diagnoserades hos 8 av 247 patienter (3.23 %) (Tabell 2) (36).

George et al. (2015) ville karakterisera säkerheten av zoledronsyrans kortsiktiga effekter när det infunderas i unga patienter. I studien var det 81 patienter som fått sin första behandling av zoledronsyra mot olika benskjukdomar innan 21 års ålder mellan åren 2010 och 2014 vid The Children's Hospital of Philadelphia fick sina journaler granskade (Figur 3). Inga fall av käkbensnekros förekom (Tabell 2) (37).

Kos et al. (2015) ville fastställa förekomsten av käkbensnekros hos onkologiska patienter samt olika riskfaktorer med avseende till detta tillstånd. Alla patienter i studien hade fått minst 3 infusioner av intravenösa bisfosfonater (Figur 3). Käkbensnekros diagnoserades hos 19 av 197 patienter (9.64 %) (Tabell 2). De med käkbensnekros behandlades i genomsnitt 34.25 (12–89) månader jämfört med de utan käkbensnekros som behandlades i genomsnitt 28.2 (1–121) månader. Medelåldern för de med käkbensnekros var 69.39 (48–77) och de utan var 65.8 (41–92) (38).

Rugani et al. (2014) undersökte förekomsten av käkbensnekros hos en grupp bröstcancerpatienter. Alla patienter i studien hade behandlats var 6:e månad över 3 år, totalt 7 infusioner, med intravenösa bisfosfonater. Fem patienter (10.4 %) uppvisade kliniska och radiologiska tecken på käkbensnekros och diagnoserades med käkbensnekros grad 0 (Tabell 2). Ytterligare fem patienter hade radiologiska tecken på käkbensnekros, men inga kliniska indikationer och diagnoserades därför inte (39).

Vidal-Real et al. 2014 ville fastställa förekomsten av käkbensnekros hos patienter som behandlades med intravenösa bisfosfonater och relatera det till riskfaktorer för att kunna reducera risken att utveckla käkbensnekros. Patienterna hade en medelålder på 68.91 år (Range 25–101). Käkbensnekros diagnoserades hos 25 av 194 patienter (12.9 %) (Tabell 2). Av dessa 25 patienter graderades käkbensnekros enligt; grad 0 (8 %), grad 1 (24 %), grad 2 (72 %) och grad 3 (8 %) (40).

Assaf et al. 2013 undersökte förekomsten av käkbensnekros hos patienter som behandlades för osseösa lesioner orsakad av cancer eller metastaser. Patienterna i studien behandlades med pamidronsyra, ibandronsyra eller zoledronsyra. Nitton patienter kombinerade zoledronsyra och ibandronsyra och tre patienter kombinerade pamidronsyra och ibandronsyra (Figur 3). Bland patienterna utan käkbensnekros var antalet behandlingar med bisfosfonater 13 (median) och för de patienterna med käkbensnekros var medianvärdet 28. Käkbensnekros diagnostiserades hos 15 patienter (8.9 %). Medianåldern på patienterna som diagnostiserats med käkbensnekros var 62 år (51–76) och hos patienterna utan käkbensnekros var den 65 år (37–81) (Tabell 2) (41).

Powell et al. 2012 ville beskriva förekomsten av käkbensnekros, lårsmärta och atypisk lårbensfraktur hos patienter som medicineras med intravenösa bisfosfonater. Medelvärdet på patienternas ålder var i 68 år (± 12). Medianvärdet på behandlingens längd av bisfosfonater var 7 år, vilket inkluderade tidigare behandling med orala bisfosfonater hos vissa patienter. Medianvärdet på enbart intravenös behandling var 4 år. En patient diagnoserades med käkbensnekros (0.5 %) (Tabell 2) (42).

Math et al. 2012 utvärderade förekomst, riskfaktorer, och klinisk manifestation av bisfosfonat relaterad käkbensnekros. Alla patienter i studien hade fått minst en infusion med intravenösa bisfosfonater. Sjuttiosex patienter behandlades både med pamidronsyra och zoledronsyra (Figur 3). De patienter som diagnostiserats med käkbensnekros hade i genomsnitt fått fler infusioner (38.1 ± 19.06) än de utan käkbensnekros (10.5 ± 12.81). Medelvärde på behandlingens längd var också högre hos de med käkbensnekros (44.3 ± 24.34 månader) jämfört med de utan (14.6 ± 18.09 månader). Käkbensnekros diagnoserades hos

18 av patienterna (3.1 %) (Tabell 2). Medelåldern hos de med käkbensnekros var 60 (11.5) och de utan var 63 (13.5) (43).

Quispe et al. 2011 ville analysera förekomsten och riskfaktor för käkbensnekros hos patienter med metastatisk bröstcancer som behandlas med zolendronsyra. Tio patienter behandlades med både zoledronsyra och pamidronsyra (Figur 3). Medelåldern på patienterna var 54.9 år (29–86). De som hade käkbensnekros hade ett medelvärde på 22.9 (8–60) infusioner av intravenösa bisfosfonater medan de utan hade ett medelvärde på 18.7 (5–60). Förekomsten av käkbensnekros hos patienterna var 10 av 110 (9 %) (Tabell 2) (44).

Bantis et al. 2011 ville beskriva förekomsten av käkbensnekros hos patienter med hormonkänsliga lokalt avancerad och metastatisk prostatacancer. Längden på behandling med intravenösa bisfosfonater var i median 22 månader. Av de 60 patienter diagnoserades 9 med käkbensnekros (15 %) (Tabell 2) (45).

Tabell 2. Total förekomst av käkbensnekros vid administreringsätt av bisfosfonater.

Författare	Total	Intravenös	Oral
Yasui et al. 2021	39,39 %	39,39 %	
Soares et al. 2020	1,39 %	2,99 %	
Schwaneck et al. 2020	1,52 %		
Nasomyont et al. 2019	0 %		
Hallmer et al. 2018	0,11 %	1,03 %	0,04 %
Chiu et al. 2018	0,34 %		0,34 %
Cuevas-González et al. 2016	2,6 %	2,6 %	
Kwok et al. 2016	0,31 %		0,31 %
Matsuo et al. 2016	3,23 %	3,23 %	
George et al. 2015	0 %	0 %	
Kos et al. 2015	19 %	19 %	
Rugani et al. 2014	10,4 %	10,4 %	
Vidal-Real et al. 2014	12,9 %	12,9 %	
Assaf et al. 2013	8,89 %	8,89 %	
Powell et al. 2012	0,5 %	0,5 %	
Math et al. 2012	3,1 %	3,1 %	
Quispe et al. 2011	9 %	9 %	
Bonacina et al. 2011	15,38 %		
Lo et al. 2011	0,11 %		0,11 %
Bantis et al. 2011	15 %	15 %	

Intravenösa och orala bisfosfonater

Soares et al. (2020) undersökte förekomsten av läkemedelsrelaterad käkbensnekros hos kvinnor som tar bisfosfonater för osteoporos och bröstcancer och korrelerade resultatet med riskfaktorer. Studien gjordes på kvinnliga patienter som behandlades med bisfosfonater från 3 behandlingscenter. Patienterna delades in i två grupper: (G1) och (G2) och presenteras i tabell 3. De 4 patienter som diagnostiserats med käkbensnekros behandlades i genomsnitt med fler doser (32 doser) än de som inte hade käkbensnekros (6 doser) (46).

Tabell 3. Översiktstabell Soares et al. (2020) av 2 grupper.

	Ålder Median	Behandlas för	Behandlingslängd Medelvärde	Administrations- sätt	Käkbens- nekros (n)
G1 n=153	72.8 (42– 92)	Osteoporos	62 (6–113)	Oral	0
G2 n=134	58.5 (30– 90)	Skelettmetastaser	34 (4–106)	Intravenös*	4

*87 av 134 patienter behandlades med både intravenösa och orala bisfosfonater.

Schwanek et al. (2020) utvärderade förekomsten av läkemedelsrelaterad käkbensnekros hos patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar som var under behandling för osteoporos. De bedömde även förekomsten av dentala, beteendemässiga och medicinska riskfaktorer för att utveckla läkemedelsrelaterad käkbensnekros. Medelvärdet på längden av behandlingen var 46 månader (1–192). Medelåldern på patienterna var 66.5 (28–91). Av de 198 patienter som blev utvalda till studien diagnoserades 3 patienter (1.52 %) med läkemedelsrelaterad käkbensnekros (Figur 3, Tabell 2). Samtliga patienter diagnosticerade med läkemedelsrelaterad käkbensnekros behandlades med orala bisfosfonater. En av dem behandlades även med intravenösa bisfosfonater och en annan patient behandlades med denosumab också (47).

Hallmer et al. (2018) analyserade förekomsten och faktorer som initierar läkemedelsrelaterad käkbensnekros samt resultatet av kirurgisk behandling i region Skåne. Uppgifter om antal patienter som medicineras med bisfosfonater samlades från Socialstyrelsen och antal patienter som diagnostiserats med käkbensnekros inhämtades från 4 maxillofaciala kirurgkliniker i Skåne. Av de drygt 50,000 personer som medicinerade med orala bisfosfonater hade cirka 0.043 % käkbensnekros. Förekomsten av käkbensnekros hos de 700 patienter behandlade med intravenösa bisfosfonater var cirka 1,03 % (Figur 3, Tabell 2). Av de patienter som utvecklat käkbensnekros behandlades de med orala bisfosfonater i genomsnitt i 70.5 månader (25–180) och de med intravenösa bisfosfonater i 30 månader (10–65). Av de patienter med käkbensnekros var medelåldern för män 63.6 och kvinnor 73.1. Patienternas käkbensnekros graderades efter progressionen av käkbensnekrosen enligt; 10 patienter med grad 1, 36 patienter med grad 2 och 9 patienter med grad 3 (48).

Bonacina et al. 2011 utvärderade effektiviteten av preventiva strategier hos patienter som behandlades med bisfosfonater. Medianåldern på patienterna var 67 år (30–75). Tio av patienterna som behandlats med bisfosfonater diagnostiserades med käkbensnekros (15.38 %) (Tabell 2) (49).

Orala bisfosfonater

Chiu et al. (2018) undersökte påverkan av alendronat och tandextraktioner för utvecklingen av käkbensnekros. 7625 patienter som medicinerats med alendronat mot osteoporos i mer än 30 dagar valdes ut från “Taiwan's Longitudinal Health Insurance Database” mellan åren 2000 och 2012 (Figur 3). Denna databas täcker 99.9 % av Taiwans befolkning. Av dessa patienter diagnoserades 26 med käkbensnekros (0.34 %). 509 patienter hade nyligen genomgått tandextraktion, varav 11 av dessa (2.16 %) utvecklade käkbensnekros (Tabell 2). Medelvärde för behandlingstiden hos de som inte hade käkbensnekros var 1.39 år (± 1.69) och hos de som hade diagnoserats med käkbensnekros var medelvärdet 2.85 år (± 1.61). Det fanns en statistisk signifikant högre procentuell förekomst av käkbensnekros hos patienter som hade behandlats med alendronat 3 år eller längre (0.92 %, 10/1073) jämfört med de som behandlats kortare tid än 3 år (0.24 %, 16/6526) ($p=0.002$) (50).

Kwok et al. (2016) ville genom sin studie undersöka förekomsten av käkbensnekros vid behandling av orala bisfosfonater i Hong Kong. Patienterna som behandlades med orala bisfosfonater i ≥ 3 år mot osteoporos och besökte kliniken “Jockey Club Centre” mellan 2002 och 2012 blev uppringd för att svara på intervjufrågor för att se om de hade symptom på käkbensnekros. 1284 patienter svarade och inkluderades i studien varav 758 behandlades med aledronsyra och 566 med risedronsyra (Figur 3). Patienter som behandlades med aledronsyra hade i genomsnitt behandlats i 3.9 år (± 1.5 år) och de som behandlats med risedronsyra hade i genomsnitt behandlats i 4.0 år (± 1.5 år). Medelåldern var 74.6 med en standardavvikelse på 7.9 år. Vid intervjun hade 103 patienter misstänkt käkbensnekrossymtom och undersöktes kliniskt. Av dessa 103 patienter diagnoserades 4 patienter med käkbensnekros. Förekomsten av käkbensnekros var 0.31 % i denna studie (Tabell 2) (51).

Lo et al. 2011. utvärderade demografi, oral hälsa och kliniska karaktäriseringar hos kvinnor över 50 år som behandlas med orala bisfosfonater. Patienterna som ingick i studien hade behandlats med orala bisfosfonater i minst ett år. Medianvärdet på behandlingens längden av orala bisfosfonater var 3.6 år (interkvartil 2.5–4.7). Medelvärde på patienternas ålder var 71.2 år (± 8.9). Nio av patienterna hade läkemedelsrelaterad käkbensnekros i studien (0.11 %) (Tabell 2) (52).

DISKUSSION

Metoddiskussion

PubMed var den databas som användes för att få fram resultatet i denna litteraturstudie. Ytterligare databaser hade kunnat användas i sökningen för att få fler artiklar. Databasen Cinahl hade kunnat användas för att kunna få fram ytterligare artiklar. Problem som kan uppstå med användande av flera databaser är att sökresultatet kan ge flertalet dubletter av artiklar och att sökningen därmed inte kan utföras på samma sätt, med samma begränsningar och kombination av sökord.

Att göra en litteraturstudie ansågs som en lämplig metod för att undersöka förekomsten av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater. Om författarna hade gjort en klinisk studie istället, för att undersöka förekomsten av käkbensnekros, skulle det inte ha varit möjligt att få ett lika brett urval av deltagare och gett en sämre helhetsbild av problematiken med käkbensnekros.

Författarna i denna litteraturstudie valde att använda studier som publicerats inom de senaste 10 åren. Begränsningen sattes för att få ett material som överensstämmer med hur förekomsten ser ut idag. Författarna valde att inte begränsa till 5 år, då urvalet riskerade att bli för litet för att besvara syftet med studien.

Artiklarna som inkluderades var på engelska. Artiklar på andra språk har exkluderats. Detta kan ha medfört att viktig information missats, men det hade varit en stor risk för översättningsfel, vilket kunde ha påverkat resultatet. Det kan ha medfört eventuella misstolkningar ur artiklarna, eftersom engelska inte är författarnas modersmål.

Efter den manuella sökningen, upptäcktes ett sökord som kunde ha använts, "incidence" som betyder incidens. Under kategorin "förekomst" använde författarna sökordet "prevalence" (Figur 2). Ordet "incidence" har innebörden: Antalet nya fall av en given sjukdom under en given tidsperiod i en viss population. Detta måste särskiljas från prevalens, som avser samtliga sjukdomsfall, gamla och nya, hos en population vid en given tidpunkt (53). Det var inte författarnas syfte att mäta incidens men artiklar som uppfyller inklusions kriterierna kan ha missats då detta ord inte ingick i sökningskategorin.

I blocksökningen och den manuella sökningen kan författarna missat artiklar som uppfyllde inklusions kriterier, detta på grund av den mänskliga faktorn. Orsaker som kan ha bidragit till detta är bland annat att författaren hoppat över en artikel oavsiktligt eller råkat avmarkera en artikel under sökningen. Detta kan ha påverkat resultatet i litteraturstudien.

Resultatdiskussion

Resultatet av litteraturstudien visade att förekomsten av käkbensnekros hos de som behandlas med bisfosfonater var mellan 0 %-39.39 %. Förekomsten i; de artiklar som enbart behandlades med intravenösa bisfosfonater var 0 %-39.39 %, de artiklar som enbart behandlades med orala bisfosfonater var 0.11 %-0.34 %, samt de artiklar som hade patienter i båda kategorierna eller behandlades med båda typer var 0.04 %-15.38 %. Den högre förekomsten hos de patienter som behandlades intravenöst jämfört med orala bisfosfonater stämmer överens med både en rapport av Khosla et al. (2007) och en observationsstudie av Skrepnek et al (2010), där de bedömde att risken att utveckla

käkbensnekros var cirka 10 gånger högre vid behandling av intravenösa bisfosfonater jämfört med orala bisfosfonater (54, 55).

En av de ingående artiklarna i resultatet visade en ovanligt hög förekomst av käkbensnekros (39.39 %) i jämförelse med de andra artiklarna (0 %-19 %) (33). Detta kan bero på att tre patienter (9.09 %) med grad 0 av käkbensnekros har inkluderats. Alla artiklar har inte inkluderat grad 0 trots att det kan klassificeras som käkbensnekros, oftast beroende på olika diagnoskriterier. En annan anledning till den rapporterade höga förekomsten av käkbensnekros skulle kunna vara relaterad till överlevnadslängden hos prostatacancerpatienter som oftast är längre än vid annan typ av cancer (56). En längre överlevnad för patienten kan också betyda en längre behandlingslängd.

Längden på behandlingen och antal doser av bisfosfonater ökade förekomsten av käkbensnekros. Behandlingslängden med bisfosfonater innan käkbensnekros upptäcktes var mellan 5 och 180 månader (41, 48). Det fanns en signifikant association mellan utveckling av käkbensnekros och behandlingar som varade längre än; ett år ($p=0.005$) (33), tre år ($p=0.002$) (50). Patienter diagnosticerade med käkbensnekros behandlades med fler doser, under längre period eller båda än de som inte blev diagnosticerade ($p<0.05$) (43, 46, 49). Risker för att utveckla käkbensnekros ökade med 1.02 vid varje dos av intravenösa bisfosfonater (38).

Två av artiklarna i resultatet visade på 0 % förekomst av käkbensnekros (34, 37). Gemensamt med dessa artiklarna var att patienterna var under 21 år och behandlades med intravenösa bisfosfonater. Resultatet tyder på att barnpatienter inte drabbas av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater på samma sätt som äldre individer. Detta stämmer överens med tidigare studier som gjorts av Okawa et al. (2017) och Ierardo et al. (2017) som även fann att förekomsten av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater på barn var 0 % (57, 58).

Risken att drabbas av käkbensnekros ökar med högre ålder, detta kom Yamazaki et al (2012) fram till i sin retrospektiva studie (59). En av de ingående artiklarna i resultatet kom fram till att risken att utveckla käkbensnekros ökar med åldern med 1.04 gånger per år (38). Tre artiklar presenterade inte åldern på deras deltagare i studien (39, 45, 50). Resterande artiklar presenterade åldern i antingen medelvärde eller medianvärde. Eftersom alla artiklar inte använde sig av samma mått blev det svårt att jämföra resultaten för att se hur åldern påverkade resultatet.

Gradering av käkbensnekros kan ha påverkat resultatet av studien. Bara sex av artiklarna beskriver att de använde sig av graderingar (33, 35, 36, 39, 40, 48). Detta kan i sin tur resulterat i att kriterierna för att mäta förekomst av käkbensnekros skiljt sig mellan artiklarna. En av artiklarna indelade sina patienter med käkbensnekros i graderingar med en procentsats som översteg 100 % med 12 % utan någon förklaring, vilket minskade artikelns trovärdighet (40).

Tandextraktioner under bisfosfonats behandling var en vanlig utlösande faktor med signifikant association för utveckling av käkbensnekros ($p=0.001$) (33), med en 40 gånger högre risk att utveckla käkbensnekros än de som inte genomgått en tandextraktion (38, 48). I tre av artiklarna som inkluderats i studien hade 70.9 %-100 % av patienterna som diagnosticerats med käkbensnekros genomgått en tandextraktion under behandling med bisfosfonater (46, 48, 51). Två av artiklarna redovisade en högre procentuell förekomst av käkbensnekros hos patienter som medicinerade med orala bisfosfonater som genomgått tandextraktion, jämfört med de som inte genomgått tandextraktion (2.16 % mot 0.34 %, 0.4 % mot 0.11 %) (50, 52).

Fem artiklar (47, 48, 50, 51, 52) som inkluderades i litteraturstudien rekryterade sina deltagare antingen genom en telefonintervju eller från en databas. Genom att rekrytera deltagare på detta vis förekommer ett visst bortfall och skulle det bli ett stort bortfall innebär det en risk att urvalet tappar sin representativitet, vilket påverkar resultatet på studien (60). Telefonintervju kan innebära att deltagaren inte förstår frågan eller inte känner igen symptom som beskrivs över telefonen. Detta i sin tur kan göra att en patient

med käkbensnekros inte diagnostiserats och ett missvisande resultat uppstått. Genom att inte undersöka alla deltagare kliniskt på samma vis blir antingen urvalet eller resultatet påverkat.

Förekomsten av käkbensnekros vid behandling med bisfosfonater har det forskats på i stor omfattning de senare åren, sedan det första fallet uppmärksammades hos en 69-årig kvinna 2003 (61). Denna forskning har varit av stor vikt, då vårdgivare kan arbeta förebyggande med denna vetskap för att förhindra käkbensnekroser då det kan vara en biverkning vid behandling av bisfosfonater.

Ett förebyggande arbete inom tandvården genom att fokusera på optimal munhygien samt behandla lokala orala infektioner så som karies och parodontala sjukdomar har visat sig reducera risken för utveckling av käkbensnekros (3, 20, 23). För en optimal munhygien krävs det att patienter informeras om vikten av god egenvård och får munhygieninstruktioner. Det är även av stor vikt att patienterna kallas med korta intervall och blir informerade om symtom som smärta, svullnad eller exponerat ben för att kunna upptäcka tidiga symtom (21, 23, 52, 62). Denna typ av förebyggande arbete bör pågå så länge där inte finns; tydlig progression av sjukdomen, smärta som kvarstår trots förebyggande åtgärder, eller om patienten fått sin behandling av anti-resorptiva medel avbruten av sin onkolog på grund av käkbensnekros (20). Innan en bisfosfonat behandling påbörjas bör en grundlig oral undersökning göras och tänder som inte är behandlingsbara eller som har en dålig prognos bör extraheras (23, 63).

SLUTSATS

Förekomsten av käkbensnekros hos de som behandlades med bisfosfonater var 0 % - 39.4 %. En högre prevalens kunde ses hos de som behandlats med intravenösa bisfosfonater i jämförelse med orala bisfosfonater. Risken att utveckla käkbensnekros ökade vid längre behandlingsperioder och fler doser. Tandextraktioner var en faktor som ofta utlöste käkbensnekros hos individer som behandlats med intravenösa bisfosfonater.

REFERENSER

1. M. T. Drake, B. L. Clarke, S. Khosla. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032–1045.
2. S. Cremers, M. T. Drake, F. H. Ebetino, J. P Bilezikian, R. G. G Russell. Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2019; 85(6): 1052-1062.
3. A Khan, A Morrison, A Cheung, W Hashem, J Compston. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International.* 2016; 27(3): 853-859.
4. K. Kersch-Schindl. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2016; 166(1-2): 22-7.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2000; 17(1): 1-36.
6. YF. Huang, CT Chang, SP. Liu, CH. Muo, CH. Tsai, HH. Hong, YF. Shen, CZ. Wu. Impact of Oral Hygiene Maintenance on the Association Between Periodontitis and Osteoporosis. *Medicine.* 2016; 95(6): e2348.
7. B L Pihlstrom, B S Michalowicz, N W Johnson. Periodontal diseases. *The Lancet.* 2005; 366(9499):1809-20.
8. SBU. OSTEOPOROS – PREVENTION, DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING. (Elektronisk). (2003). Tillgänglig: www.sbu.se (Läst: 2020-02-19).

9. S. Khosla, L. C Hofbauer. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(11): 898–907.
10. M. Davie, M. Davies, R. Francis, W. Fraser, D. Hosking, R. Tansley. Paget's disease of bone: a review of 889 patients. *Bone.* 1999; 24(5): 11-12.
11. S. H Ralston, L. Corral-Gudino, C. Cooper, R. M. Francis, W. D. Fraser, L. Gennari, N. Guañabens, M. K. Javaid, R. Layfield, T. W O'Neill, R. G. G. Russell, M. D. Stone, K. Simpson, D. Wilkinson, R. Wills, 14 M C. Zillikens, S. P. Tuck. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2019; 34 (4): e3657.
12. T. Cundy. Paget's disease of bone. *Metabolism.* 2018; 80: 5-14.
13. J. Fornetti, A. L. Welm, S. A. Stewart. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2018; 33(12): 2099-2113.
14. R. K. Hernandez, S. W. Wade, A. Reich, M. Pirolli, A. Liede, G. H. Lyman. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 44.
15. R. Mhaskar, A. Kumar, B Miladinovic, B Djulbegovic. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; (12): CD003188.
16. C Ramsenthaler, P Kane, W Gao, R J. Siegert, P M. Edmonds, S A. Schey, I J. Higginson. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Haematology.* 2016; 97(5): 416-429.

17. J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, F. Bray. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; 136(5): E359-86.
18. K. Anderson, N. Ismaila, P. J Flynn, S Halabi, S. Jagannath, M. S Ogaily, J. Omel, N. Raje, G. D. Roodman, G. C. Yee, R. A. Kyle. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(8): 812-818.
19. A. Kuźnik, A. Październiok-Holewa, P. Jewula, N. Kuźnik. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology*. 2020; 866: 172773.
20. A. A. Khan, A. Morrison, D. A. Hanley, D. Felsenberg, L. K McCauley, F. O’Ryan, I. R Reid, S. L. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N. B. Watts, M. L. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell, A. M. Cheung, S. N. Morin, B. Masri, C. Cooper, S. L Morgan, B. Obermayer-Pietsch, B. L. Langdahl, R. A. Dabagh, K. S. Davison, D. L. Kendler, G. K. Sándor, R. G. Josse, M. Bhandari, M. E. Rabbany, D. D. Pierroz, R. Sulimani, D. P. Saunders, J. P. Brown, J. Compston. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015; 30(1): 3-23.
21. F. Saad, J. E. Brown, C. V. Poznak, T. Ibrahim, S. M. Stemmer, A. T. Stopeck, I. J. Diel, S. Takahashi, N. Shore, D. H. Henry, C. H. Barrios, T. Facon, F. Senecal, K. Fizazi, L. Zhou, A. Daniels, P. Carrière, R. Dansey. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*. 2012; 23(5): 1341-1347.

22. S. Ruggiero, D. Saxena, S. Tetradis, T. Aghaloo, E. Ioannidou. Task Force on Design and Analysis in Oral Health Research: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *JDR Clinical and Translational Research*. 2018; 3(3): 222–225.

23. S. L Ruggiero, T. B. Dodson, J. Fantasia, R. Goodday, T. Aghaloo, B. Mehrotra, F. O'Ryan. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery: Official journal of the American Association of oral and maxillofacial surgeons*. 2014; 72(10): 1938-56.

24. M. Pazianas, P. Miller, W. A. Blumentals, M. Bernal, P. Kothawala. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(8): 1548-58.

25. WHO. The World Oral Health Report 2003. (Elektronisk). (2003). Tillgänglig: www.who.int (Läst: 2020-02-10).

26. M. Hakeberg, U. W. Boman. Self-reported oral and general health in relation to socioeconomic position. *BMC Public Health*. 2017; 18(1): 63.

27. G. K. Singh, A. Jemal. Socioeconomic and Racial/Ethnic Disparities in Cancer Mortality, Incidence, and Survival in the United States, 1950-2014: Over Six Decades of Changing Patterns and Widening Inequalities. *Journal of Environmental and Public Health*. 2017; 2017: 2819372.

28. M. M. Fidler, Soerjomataram, F. Bray. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *International Journal of Cancer*. 2016; 139(11): 2436-46.
29. J-Y. Reginster, N. Burlet. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *ScienceDirect*. 2006; 38(2 Suppl 1): 4-9.
30. A. Shudo, H. Kishimoto, K. Takaoka, K. Noguchi. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporosis International*. 2018; 29(10): 2315–2321.
31. J. Kristensson. *Handbok i uppsatsskrivande och forskningsmetodik*. Stockholm: Natur & Kultur, 2014.
32. M. Henricson. *Vetenskaplig teori och Metod - Från idé till examination inom omvårdnad*. Lund: Studentlitteratur, 2017.
33. T. Yasui, M. Kimura, H. Nagamine, S. Yajima, T. Karube, H. Sato, S. Asoda, S. Hara, K. Onizawa. Influence of prostate cancer status on the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 2021; 131(3): 312-318.
34. N. Nasomyont, L. N. Hornunga, C. M. Gordon, H. Wasserman. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. *Bone*. 2019; 121: 60-67.

35. M. V. Cuevas-González, C. M. Díaz-Aguirre, E. Echevarría-y-Pérez, J. C. Cuevas-González. Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico. 2016; 42(6): 365–369.
36. A. Matsuo, H. Hamada, H. Takahashi, A. Okamoto, H. Kaise, D. Chikazu. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology*. 2016; 104(3): 363-71.
37. S. George, D. R. Weber, P. Kaplan, K. Hummel, H. M, Monk, M. A. Levine. Short-Term Safety of Zoledronic Acid in Young Patients With Bone Disorders: An Extensive Institutional Experience. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100(11): 4163-71.
38. M. Kos. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Archive of Medical Science*. 2015; 11(2): 319-24.
39. P. Rugani, G. Luschin, N. Jakse B. Kirnbauer, U. Lang, S. Acham. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clinical oral investigation*. 2014; 18(2): 401-7.
40. C. Vidal-Real, M. Pérez-Sayáns. J-M. Suárez-Peñaranda, J-M. Gándara-Rey, A. García-García. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2015; 20(3): 267-72.

41. A. T. Assaf, R. Smeets, B. Riecke, E. Weise, A. Gröbe, M. Blessmann, T. Steiner, J. Wikner, R. E. Friedrich, M. Heiland, F. Hoelzle, F. Gerhards. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies. *Anticancer Research*. 2013; 33(9): 3917-24.
42. D. Powell, C. Bowler, T. Roberts, M. Garton, C. Matthews, I. McCall, M. Davie. Incidence of serious side effects with intravenous bisphosphonate: a clinical audit. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2012; 105(10): 965-71.
43. V. Thumbigere-Math, L. Tu, S. Huckabay, A. Z. Dudek, S. Lunos, D. L. Basi, P. J. Hughes, J. W. Leach, K. K. Swenson, R. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *American journal of clinical oncology*. 2012; 35(4): 386-92.
44. D. Quispe, R. Shi, G. Burton. Osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer: ethnic and socio-economic aspects. *The Breast Journal*. 2011; 17 (5): 510-3.
45. A. Bantis, A. Zissimopoulos, P. Sountoulides, C. Kalaitzis, S. Giannakopoulos, S. Deftereos, G. Tsakalidis, V. Thomaidis, S. Touloupidis. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori*. 2011; 97(4): 479-83.
46. A. L. Soares, S. Simon, L. H. Gebrim, A. C. P. Nazário, M.L-Castro. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Supportive care in center: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020; 28(5): 2265-2271.

47. E. C. Schwaneck, A. Streit, M. Krone, S. Hartmann, U. Müller-Richter, A. C. Kübler, O. Gadeholt, M. Schmalzing, H.-P. Tony, R. C. Brands. Osteoporosis therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases and osteonecrosis of the jaw. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020; 79(2): 203–209.
48. F. Hallmer, G. Andersson, B. Götrick, G. Warfvinge, J. Anderud, T. Bjørnland. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*. 2018; 126(6): 477-485.
49. R. Bonacina, U. Mariani, F. Villa, A. Villa. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2011; 77: 147.
50. W-Y. Chiu, W-S. Yang, J-Y. Chien, J-J. Lee, K-S. Tsai. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS one*. 2018; 13(4): e0196419.
51. T. Kwok, T.K. Choy, W.L. Kwok. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hong Kong. *Hong Kong medical Journal*. 2016; 22(2): 46-7.
52. J. C Lo, F. O’Ryan, J. Yang, M. K. Hararah, J. R. Gonzalez, N. Gordon, P. Silver, A. Ansfield, B. Wang, A. S. Go. Oral health considerations in older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Journal of the American geriatrics Society*. 2011; 59(5): 916-22.
53. Medical Subject Headings (MeSH). Incidence. (Elektronisk). Tillgänglig: www.ncbi.nlm.nih.gov (Läst: 2020-04-18).

54. S. Khosla, D. Burr, J. Cauley, D. W. Dempster, P. R Ebeling, D. Felsenberg, R. F. Gagel, V. Gilsanz, T. Guise, S. Koka, L. K. McCauley, J. McGowan, M. D. McKee, S. Mohla, D. G. Pendrys, L. G. Raisz, S. L. Ruggiero, D. M. Shafer, L. Shum, S. L. Silverman, C. H. Van Poznak, N. Watts, S-B. Woo, E. Shane. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007; (10): 1479-91.

55. G. H Skrepnek, B. Seal, M. Tangirala, M. K. Jeffcoat, N. B. Watts, J. W. Hay. Adverse events and intravenous versus oral bisphosphonate use in patients with osteoporosis and cancer in the U.S. *General Dentistry*. 2010; 58(6): 484-92.

56. C. Allemani, T. Matsuda, V. D. Carlo, R. Harewood, M. Matz, M. Nikšić, A. Bonaventure, M. Valkov, C. J. Johnson, J. Estève, O. J. Ogunbiyi, G. A. e Silva, W.-Q. Chen, S. Eser, G. Engholm, C. Stiller, A. Monnereau, R. Woods, O. Visser, G. H. Lim, J. Aitken, H. K. Weir, M. P. Coleman, CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.

57. R. Okawa, T. Kubota, T. Kitaoka, K. Kokomoto, K. Ozono, K. Nakano. Oral manifestations of Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Dental Journal*. 2017 27: 73-78.

58. G. Ierardo, M. Bossù, G. D'Angeli, M. Celli, G. Sfasciotti. Bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: clinical experience in oral surgery. *Oral Implantol (Rome)*. 2017; 10(3): 311-316.

59. T. Yamazaki, M. Yamori, T. Ishizaki, K. Azai, K. Goto, K. Takashi, N. Nakayama, K. Bessho. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012; 41(11): 1397–1403.
60. Kristensson J. *Handbok i uppsatsskrivande och forskningsmetodik*. Stockholm: Natur & Kultur, 2014. s. 100.
61. M. Mori, T. Koide, Y. Matsui, T. Matsuda. A case of early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015; 47(3): 334–335.
62. M. Schubert, I. Klatte, W. Linek, B. Müller, K. Dörling, U. Eckelt, A. Hemprich, U. Berger, J. Hendricks. The Saxon Bisphosphonate Register – Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncology*. 2012;48(4): 349-354.
63. H. Katz. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws: A report of Three Cases. *Journal of Endodontics*. 2005; 31(11): 831-834.

BILAGA 1.

ARTIKELÖVERSIKT

Författare Land År	Titel	Syfte	Urval Datainsamling Sökmetod	Metod	Resultat	Kvalitet (Reliabilitet, Validitet, Etiskt tillstånd)
T. Yasui, M. Kimura, H. Nagamine, S. Yajima, T. Karube, H. Sato, S. Asoda, S. Hara, K. Onizawa. Japan 2021	Influence of prostate cancer status on the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw.	Utvärdera risken av käkbensnekros hos patienter med prostatacancer.	113 patienter som behandlats med zoledronsyra eller denosumab mellan 2012 och 2020 på Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital.	Observationsstudie. Följde patienter från första injektionen av läkemedlet. Munhälsokontroller gjordes på tandvårdsklinik. Statistisk analys gjordes av fynden.	13 av 33 som använde zoledronsyra och 22 av 80 som använde denosumab uppvisade olika stadier av käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
A. L. Soares, S. Simon, L. H. Gebrim, A. C. P. Nazário, M.L-Castro. Brasilien 2020	Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study.	Identifiera förekomst av läkemedelsrelaterad käkbensnekros hos kvinnor som tar bisfosfonater för osteoporos och bröstcancer och korrelera resultatet med riskfaktorer.	Kvinnliga patienter som tar bisfosfonater oralt eller intravenöst. Varav 153 patienter med osteoporos och 134 patienter med bröstcancer. Minst en månads användning. Journaler från patienter från 3 sjukhus i São Paulo.	Patienterna genomgick tandvårdsundersökning följt av intervjuer, Laboratorium mätningar.	Läkemedelsrelaterad käkbensnekros uppvisades inte i gruppen med osteoporos. 4 (3%) fall i gruppen bröstcancer hade läkemedelsrelaterad käkbensnekros. Riskfaktorer var antalet bisfosfonat doser, antalet tandvårdsbesök och tandextraktioner.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
E. C. Schwaneck, A. Streit, M. Krone, S. Hartmann, U. Müller- Richter, A. C. Kübler, O. Gadeholt, M. Schmalzing, H.-P. Tony, R. C. Brands. Tyskland 2020	Osteoporosis therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases and osteonecrosis of the jaw.	Identifiera förekomsten av läkemedelsrelaterad käkbensnekros hos patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar som var under behandling för osteoporos.	198 patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar som behandlas eller har behandlats med bisfosfonater eller denosumab.	Telefonintervju med patienter från patientdatabas. Vid misstänkt käkbensnekros gjordes undersökning av en maxillofacial kirurg.	3 av 198 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns

N.Nasomyont,L. N. Hornunga, C. M. Gordon,H. Wasserman. USA 2019	Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review.	Fastställa prevalensen av både akuta och långsiktiga biverkningar och bedöma effekten av intravenös bisfosfonatbehandling med syfte att öka bentäthet hos barnpatienter.	123 patienter <21 år som behandlas intravenöst med pamidronat och zoledronsyra vid Cincinnati Children's Hospital Medical Center.	En retrospektiv studie där patienterna fick sina journaler granskade.	Negativa effekter var bisfosfonater på barn var generellt sett milda och bentätheten ökade. Det fanns inga fall av käkbensnekros.	Reliabilitet: Låg Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
F. Hallmer, G. Andersson, B. Götrick, G. Warfvinge,J. Anderud, T. Bjørnland. Sverige 2018	Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study.	Uppskatta förekomst av läkemedelsrelaterad käkbensnekros i region Skåne för att utvärdera resultatet av behandling med sekvesterektomi jämfört med blockresektion.	55 patienter med läkemedelsrelaterad käkbensnekros som utvärderades. Data för alla som medicineras med bisfosfonater hämtades från Socialstyrelsen.	Prospektiv kohortstudie. Patienter delades in i 2 grupper; sekvesterektomi och blockresektion. Mätning gjordes av hur bra läkningen skedde.	55 patienter av ca 50000 var diagnostiserade med käkbensnekros. Utläkning skedde hos 50% av patienter vid sekvesterektomi och 77.5% vid blockresektion.	Reliabilitet: Hög Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
W-Y. Chiu, W-S. Yang,J-Y. Chien, J-J. Lee, K-S. Tsai. Taiwan 2018	The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects.	Utvärdera den relativa risken av bisfosfonater och tandextraktioner i relation till käkbensnekros och bedöma lämpligheten de förebyggande åtgärderna rekommenderade av American Association of Oral and maxillofacial Surgeons för patienter som får orala bisfosfonater för osteoporos.	Data från Taiwan's Longitudinal Health Insurance Database som innefattar 26,68 miljoner människor, varav 1,000,000 som slumpmässigt valts. Patienter som tog alendronat oralt jämfördes med patienter som tog raloxifene i minst 30 dagar.	En retrospektiv studie där patienterna fick sina journaler granskade.	Incidensen av käkbensnekros efter långsiktigt användande av alendronat oralt var 262/100,000 person-år. Prevalensen av käkbensnekros bland osteoporospatienter var beräknat till 0.34% som ökade till 2.16% efter tandextraktion.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns

M. V. Cuevas-González, C. M. Díaz-Aguirre, E. Echevarría-y-Pérez, J. C. Cuevas-González. Mexico 2016	Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico.	Att bedöma förekomsten av orala manifesteringar hos cancerpatienter som behandlas med bisfosfonater.	75 patienter som behandlades med bisfosfonater mellan 2011 och 2013 från General Hospital 'Dr. Eduardo Liceaga', i Mexico City.	Intraorala undersökningar gjorda av 2 läkare och all information angående undersökningen, typ av bisfosfonat, sjukdom och intraoralt status sammanställdes efteråt.	2 av 75 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros. Exostos observerades hos 9.3 % av patienterna.	Reliabilitet: Hög Validitet: Hög Tillstånd av Institutional review board of General Hospital of México samt informerat samtycke från patient
T. Kwok, T.K. Choy, W.L. Kwok. Kina 2016	Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hong Kong.	Fastställa förekomsten av läkemedelsrelaterad käkbensnekros i Hong-Kong.	2046 patienter som behandlats med bisfosfonater för osteoporos i ≥ 3 år som besökt kliniken "Jockey Club Centre" för vård eller kontroll kontaktades via telefon.	En telefonintervju utformad av en tandvårdskirurg med erfarenhet av käkbensnekros gjordes på patienterna med en respons på 1284 patienter. Vid symptom för käkbensnekros gjordes en undersökning om inte en käkbensnekros-diagnos redan fanns.	4 av 1284 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Medel Framgår inte om etiskt tillstånd finns
A. Matsuo, H. Hamada, H. Takahashi, A. Okamoto, H. Kaise, D. Chikazu Japan 2016	Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients.	Undersöka om tandimplantat utgör en risk att få käkbensnekros hos bröstcancerpatienter medicinerade med bisfosfonater.	274 bröstcancerpatienter som besökte Nippon Dental University och behandlades med bisfosfonater valdes ut. 247 patienter kom med i studien men bara 44 undersöktes kliniskt.	Retrospektiv kohortstudie där patienterna blivit intervjuade om sitt munstatus och undersökta vid misstanke av käkbensnekros.	8 av de 44 som undersöktes kliniskt var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns

S. George, D. R. Weber, P. Kaplan, K. Hummel, H. M, Monk, M. A. Levine. USA 2015	Short-Term Safety of Zoledronic Acid in Young Patients With Bone Disorders: An Extensive Institutional Experience.	Karakterisera zoledronats kortsiktiga säkerhetsprofil och identifiera riskfaktorer för biverkningar med zoledronat hos unga patienter.	81 patienter som fått totalt 204 zoledronat infusioner vid The Children's Hospital of Philadelphia. Alla patienter var under 21 år och medianåldern var 12 år mellan 2010–2014.	En retrospektiv studie där patienterna fick sina journaler granskade.	Det fanns inga fall av käkbensnekros hos patienterna.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
M. Kos Tyskland 2013	Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates.	Fastställa incidensen av bisfosfonat-relaterad käkbensnekros i onkologiska patienter och bestämma risk prediktorer med avseende till detta tillstånd.	197 cancerpatienter som behandlades vid Department of Oncology and Hematology. Patienterna hade fått minst 3 doser av intravenöst bisfosfonater.	En retrospektiv studie där patienterna fick sina journaler granskade.	19 av 197 cancerpatienter var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Framgår inte om etiskt tillstånd finns
P. Rugani, G. Luschin, N. Jakse B. Kirmbauer, U. Lang, S. Acham. Österrike 2014	Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer.	Undersöka förekomsten av läkemedelsrelaterad käkbensnekros i en grupp av bröstcancerpatienter.	63 hormonreceptor-positiva premenopausala patienter som var fria från metastaser och behandlades med zoledronsyra på Medical University of Graz i österrike förfrågades att delta.	Kohortstudie. 2 kirurger erfarna inom oral kirurgi utförde undersökningar.	5 av 48 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
C. Vidal-Real, M. Pérez-Sayáns. J-M. Suárez-Peñaranda, J-M. Gándara-Rey, A. García-García. Spanien 2014	Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain.	Bestämma prevalensen av käkbensnekros hos patienter som genomgått intravenös bisfosfonatbehandling, och relatera till riskfaktorer för att etablera ett protokoll för att minska risken för att utveckla käkbensnekros.	194 patienter från the Oncology Unit of the Complejo Hospitalario Universitario of Santiago de Compostela.	Alla patienter besökte tandvårdsklinik för undersökning innan bisfosfonatbehandling påbörjades mellan, 2006–2013. Medicinska journaler och tandvårdsjournaler granskades.	25 patienter (12.9 %) led av käkbensnekros. Det fanns ett starkt samband mellan käkbensnekros och tandextraktioner. Risken att utveckla käkbensnekros och allvarlighetsgraden ökade signifikant efter 3 år av startad behandling.	Reliabilitet: Hög Validitet: Hög Framgår inte om etiskt tillstånd finns

A. T. Assaf, R. Smeets, B. Riecke, E. Weise, A. Gröbe, M. Blessmann, T. Steiner, J. Wikner, R. E. Friedrich, M. Heiland, F. Hoelzle, F. Gerhards Tyskland 2013	Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies.	Undersöka incidens av läkemedelsrelaterad käkbensnekros hos patienter med osseösa lesioner orsakade av cancer eller metastaser.	169 patienter som behandlades med bisfosfonater.	En kohortstudie där information från patienternas journaler samlades.	15 av 169 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Framgår inte om etiskt tillstånd finns
D. Powell, C. Bowler, T. Roberts, M. Garton, C. Matthews, I. McCall, M. Davie Storbritannien 2012	Incidence of serious side effects with intravenous bisphosphonate: a clinical audit.	Beskriva prevalensen av käkbensnekros, smärta i låret och lårbensfrakturer hos patienter som får regelbunden intravenös bisfosfonatbehandling och effekterna på bentäthet.	201 återkommande patienter som behandlades intravenöst med Pamidronat eller Ibandronat från Robert Jones & Agnes Hunt Orthopaedic Hospital.	Patienterna besvarade ett frågeformulär om upplevda biverkningar och data granskades från medicinska journaler.	1 (0.5 %) patient rapporterade ha diagnostiserats med käkbensnekros. 13.4 rapportade smärta i låret, 2 % hade haft lårbensfraktur. Behandlingen ökade bentäthet.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Framgår inte om etiskt tillstånd finns
V. Thumbigere-Math, L. Tu, S. Huckabay, A. Z. Dudek, S. Lunos, D. L. Basi, P. J. Hughes, J. W. Leach, K. K. Swenson, R. Gopalakrishnan. USA 2012	A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates.	Utvärdera frekvensen, riskfaktorer och klinisk presentation av bisfosfonat-relaterad käkbensnekros.	576 cancerpatienter som behandlas med intravenösa bisfosfonater Pamidronat och/eller zolendronat mellan 2003 och 2007 vid University of Minnesota Masonic Cancer Center and Park Nicollet Institute.	En retrospektiv studie där patienterna fick sina medicinska- och tandvårdsjournaler granskade.	18 fall av käkbensnekros upptäcktes (3.1 %). Det fanns ett samband mellan typ av bisphosphonat, antalet infusioner, behandlingstiden och utveckling av käkbensnekros. Tillståndet var vanligare i mandibeln än maxillan. Tandextraktioner var en riskfaktor.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns
D. Quispe, R. Shi, G. Burton USA 2011	Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Metastatic Breast Cancer: Ethnic and Socio-Economic Aspects.	Definiera förekomsten och riskfaktorer för käkbensnekros hos patienter med metastatisk bröstcancer som behandlas med zoledronsyra.	110 patienter som behandlades med zoledronsyra på Feist-Weiller Cancer Center i Shreveport, Louisiana mellan 2002 och 2007.	Retrospektiv studie. Journaler jämfördes statistiskt med socio-ekonomiskt status och sammanställdes sedan.	10 av 110 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros. Etniskt vita människor hade högre risk att utveckla käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns

R. Bonacina, U. Mariani, F. Villa, A. Villa Italien 2011	Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients.	Beskriva och utvärdera effektiviteten av orala strategier för cancerpatienter som ska börja medicineras med intravenösa bisfosfonater.	217 patienter hade inte behandlats med bisfosfonater och utvärderades preventivt och 65 patienter som tidigare hade blivit behandlade med bisfosfonater observerades.	Patienterna undersöktes intraoralt innan påbörjad behandling och undersöktes var 6:e månad.	10 av 65 i observationsgruppen var diagnostiserade med käkbensnekros. Ingen i preventiva gruppen diagnostiserades med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Medel Skriftligt samtycke från patienter finns
A. Bantis, A. Zissimopoulos, P. Sountoulides, C. Kalaitzis, S. Giannakopoulos, S. Deftereos, G. Tsakalidis, V. Thomaidis, S. Touloupidis. Grekland 2011	Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies.	Uppskatta incidensen av käkbensnekros i en population av patienter med hormonkänslig lokal avancerad och metastatisk prostatacancer och utvärdera tecken och symtom av detta tillstånd.	60 patienter med prostatacancer som behandlades med intravenöst zolendronat mellan 2006–2009.	Innan varje patient startade sin zolendronat behandling genomgick de en tandvårdsundersökning och bads att avstå från tandbehandling. De undersöktes med 3-månaders intervaller av samma maxillofacial kirurg.	Mellan 2006–2009 diagnostiserades 9 fall av 60 käkbensnekros.	Reliabilitet: Hög Validitet: Hög Framgår inte om etiskt tillstånd finns
J. C Lo, F. O'Ryan, J. Yang, M. K. Hararah, J. R. Gonzalez, N. Gordon, P. Silver, A. Ansfield, B. Wang, A. S. Go USA 2011	Oral Health Considerations in Older Women Receiving Oral Bisphosphonate Therapy.	Beskriva demografi, oral hälsa och kliniska karaktäriseringar hos kvinnor över 50 år som behandlas med orala bisfosfonater.	7909 kvinnor som behandlats med orala bisfosfonater svarade på en enkät.	Kohortstudie där 923 patienter som rapporterat symptom undersöktes kliniskt.	9 av 7909 patienter var diagnostiserade med käkbensnekros.	Reliabilitet: Medel Validitet: Hög Etiskt tillstånd finns