



MASTEROPPGAVE

Benresorpsjonshemmende medikamenter og oral helse

**En undersøkelse om kunnskap blant tannleger og
fastleger i Troms fylke i 2012**

Line Sellin og Evie Charlotte Valio

Hovedveileder:

Førsteamanuensis Bente Brokstad Herlofson

Biveileder:

Tannlege/vitenskapelig assistent Karen Marie Giltvedt

Avd. for oral kirurgi og oral medisin

Det odontologiske fakultet, UiO

**UNIVERSITETET I TROMSØ
DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET
INSTITUTT FOR KLINISK ODONTOLOGI**

JUNI 2013

Abstrakt

Introduksjon

Målet med denne studien var å kartlegge kunnskapen om benresorpsjonshemmende medikamenters effekt på oral helse blant tannleger og fastleger i Troms fylke.

Metoder

Spørreskjemaer ble sendt til 144 tannleger og 146 fastleger, for å kartlegge deres kunnskapsnivå.

Resultater

69 tannleger og 28 fastleger deltok i undersøkelsen. Tannlegene viste seg å ha god kunnskap om benresorpsjonshemmende medikamenters effekt på oral helse, mens kunnskapen var noe lavere blant fastlegene. Kunnskapen var lav hos begge grupper når det gjaldt nye benresorpsjonshemmende medikamenter. Det virket å være stor usikkerhet omkring håndtering av disse pasientene både blant tannleger og fastleger.

Konklusjon

Tannleger og fastleger bør bli flinkere til å oppdatere seg om nye medikamenter som kommer på markedet, og fastlegene bør øke sin kunnskap om benresorpsjonshemmende medikamenters effekt på oral helse. Begge grupper bør bli flinkere til å informere pasientene om mulig risiko for utvikling av kjevebensnekrose, og tannlegene bør bli flinkere til å fange opp disse pasientene. For å lette håndteringen av disse pasientene er det nødvendig med evidensbaserte retningslinjer.

Forord

Vi ble gjort oppmerksomme på fenomenet kjevebensnekrose som følge av bisfosfonatbehandling, under tannlegeutdanningen. Denne problemstillingen fanget vår interesse i stor grad, da den er relativt ny innenfor odontologi og medisin, og fordi det er mange pasienter som er i risikogruppen for å utvikle kjevebensnekrose. For å kunne forbygge tilstanden i størst mulig grad forutsetter det kunnskap om emnet og et godt samarbeid mellom tannhelsepersonell og leger, og ikke minst en godt informert pasient. Gjennom studiet har vi fått inntrykk av at det er manglende bevissthet rundt denne bivirkningen hos praktiserende tannleger, og at temaet er forsømt blant leger. Vi foretok derfor en undersøkelse blant både tannleger og fastleger med formål å kartlegge kunnskapen om bisfosfonater og nye antiresorptive medikamenter, og et samtidig ønske om å bevisstgjøre deltakerne om problemstillingen. I denne oppgaven vil vi benytte betegnelsen benresorpsjonshemmere om disse medikamentene da vi tror det er lettere å forstå enn uttrykket antiresorptive. Utvalget bestod av tannleger og fastleger i Troms fylke, og undersøkelsen baserte seg på to spørreskjemaer, et til tannlegene og et til fastlegene. Det ble gjort en deskriptiv analyse av resultatene fra spørreskjemaene.

Det mangler i dag evidensbaserte retningslinjer for forebygging og håndtering av kjevebensnekrose (ONJ, osteonecrosis of the jaw) hos pasienter som behandles med benresorpsjonshemmende medikamenter, og forslagene til fremgangsmåter er mange. Forfatterne av denne studien lærte selv mye under prosessen med å innhente informasjon, og ser nytten av å konstant holde seg oppdatert på ny forskning.

Vi vil rette en stor takk til våre veiledere; førsteamanuensis og spesialist i oral kirurgi og oral medisin Bente Brokstad Herlofson (hovedveileder) og tannlege og vitenskapelig assistent Karen Marie Giltvedt (biveileder) for god veiledning, råd og støtte underveis i arbeidet. Begge er ansatt ved Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo. Førsteamanuensis Brokstad Herlofson er ledende nasjonalt når det gjelder kunnskap og forskning vedrørende kjevebensnekrose relatert til behandling med benresorpsjonshemmere hos kreft- og osteoporosepasienter og hun har flere pågående prosjekter innen dette fagområde.

Innhold

1	Introduksjon.....	1
2	Mål og hypoteser.....	5
3	Materiale og metoder.....	6
4	Resultater.....	7
4.1	Helseskjema (spm. 2, vedl. 1)	7
4.2	Kjennskap til og kunnskap om benresorpsjonshemmende medikamenter (spm. 4-13 vedl. 1, spm. 2-7 vedl. 2).....	8
4.3	Hvor ofte tannlegene behandler pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter (spm. 14, vedl. 1).....	12
4.4	Informasjonsgiving til pasientene om mulige orale effekter av benresorpsjonshemmende medikamenter (spm. 15 og 16 vedl. 1, spm. 8 og 9 vedl. 2).....	13
4.5	Tannleger som har hatt pasienter med kjevebensnekrose (spm. 17-19, vedl. 1)	14
4.6	Erfaring med kjevebensnekrose blant fastlegene (spm. 11 og 12, vedl. 2)	14
4.7	Fastlegenes tilnærming til munnhulen i den kliniske hverdag (spm. 10, vedl. 2)	15
4.8	ICD-10 koder og registrering av medikamentelt induisert kjevebensnekrose (spm. 20-21, vedl.1).....	15
4.9	Hvor tannlegene har tilegnet seg kunnskap om kjevebensnekrose (spm. 22, vedl. 1)	16
4.10	Samarbeid mellom tannleger og fastleger (spm. 23-25 vedl. 1, spm. 14-16 vedl. 2).....	17
4.11	Bruk av benresorpsjonshemmende medikament i forbindelse med tannimplantater (spm. 26, vedl. 1).....	19
5	Diskusjon.....	20
5.1	Helseskjema.....	21
5.2	Kjennskap til og kunnskap om benresorpsjonshemmende medikamenter	21
5.3	Hvor ofte tannlegene behandler pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter	26
5.4	Informasjonsgiving til pasientene om mulige orale effekter av benresorpsjonshemmende medikamenter	27
5.5	Tannleger som har hatt pasienter med kjevebensnekrose	27
5.6	Fastlegens tilnærming til munnhulen i den kliniske hverdag	28
5.7	ICD-10 koder og registrering av medikamentelt induisert kjevebensnekrose.....	28
5.8	Hvor tannlegene har tilegnet seg kunnskap om kjevebensnekrose	29
5.9	Samarbeid mellom tannleger og fastleger	29
5.10	Bruk av benresorpsjonshemmende medikament i forbindelse med tannimplantater	29
6	Konklusjoner	29

1 Introduksjon

Kjevebensnekrose (ONJ) relatert til bisfosfonater (BONJ) ble første gang beskrevet i 2003 av Robert Marx (1), og har siden den tid fått stadig større oppmerksomhet innenfor odontologien. BONJ er definert som eksponert bein i munnhulen, som har vart i 8 uker uten tilheling, hos et individ som behandles eller har vært behandlet med bisfosfonater og som ikke har fått stråling mot hode-halsområdet (2) (3). Bisfosfonater brukes i behandling av sykdommer der man ønsker å redusere beinresorpsjon og forhindre tap av beinmasse, hovedsakelig hos kreftpasienter med skjelettmetastaser og pasienter med osteoporose. Bisfosfonater administreres intravenøst eller per oralt. Intravenøse bisfosfonater (f.eks. zoledronsyre, pamidronsyre) brukes i all hovedsak i behandling av skjelettmetastaser (som høydose, oftest hver 4. uke), og for å redusere hyperkalsemi assosiert med visse maligne tilstander. Orale bisfosfonater er vanligvis brukt i behandling av osteoporose. Det er viktig å være klar over at zoledronsyre (Aclasta®), som gis intravenøst, også brukes i behandling av osteoporose, men da gis kun en gang årlig. Per orale bisfosfonater brukes også i behandling av maligne tilstander (f.eks. Bondronat®). Det er derfor viktigere å skille mellom type pasient: med kreft eller osteoporose enn administrasjonsform, da medikamentene kan være nesten de samme men med svært ulik dosering og derfor også bivirkningsprofil og risiko. Tabell 1 viser benresorpsjonshemmende medikamenter på markedet i Norge i dag.

Tabell 1. *Benresorpsjonshemmende medikamenter. Deres markedsnavn, indikasjoner og administrasjonsvei.* (Felleskatalogen 2013).

Benresorpsjonshemmende medikament	Markedsnavn	Indikasjon	Administrasjonsvei
Etidronsyre	Didronate	Osteoporose	Per oral
Klodronsyre	Bonefos	Tumorindusert hyperkalsemi, osteolyse pga. maligne prosesser	Per oral
Pamidronsyre	Hospira	Tumorindusert hyperkalsemi, skjelettmetastaser	i.v.
Alendronsyre	Alendronat, Fosamax	Osteoporose	Per oral
Ibandronsyre	Bondronat Bonviva	Skjelettmetastaser Osteoporose	Per oral i.v., per oral
Risedronsyre	Optinate, Risedronat	Osteoporose	Per oral
Zoledronsyre	Aclasta Zometa	Osteoporose, Pagets sykdom Skjelettmetastaser	i.v.
Denosumab	Prolia XGEVA	Osteoporose Skjelettmetastaser	subcutan inj.

Bisfosfonater har affinitet for steder med høy beinremodellering (1). De er resistente mot hydrolytisk nedbrytning, og akkumulerer derfor, ved gjentatte doser i beinmatrisen. Akkumulering i bein fører til lang halveringstid. Under benremodellering resorberer osteoklaster beinet og inntar bisfosfonat. Dette fører til apoptose av osteoklastene og gammelt beinvev blir dermed ikke brutt ned.

Det finnes to hovedgrupper bisfosfonater, med forskjellig virkningsmekanisme: nitrogenholdige og ikke-nitrogenholdige. Bisfosfonater med nitrogenholdig sidekjede har høyere affinitet til beinvev, og akkumulerer derfor der i høyere konsentrasjoner. Det er hovedsakelig de nitrogenholdige bisfosfonater som er assosiert med ONJ.

Risiko for å utvikle ONJ etter bruk av høydose intravenøse bisfosfonater er mellom 4 -12 %, og er avhengig av dose og behandlingsvarighet (1). Ved slik administrasjon kan ONJ oppstå allerede etter 6-12 mnd. Bisfosfonater i tablettform er mindre potente og absorberes dårligere fra mage-tarmtraktus, noe som gjør at risikoen er mye mindre for å utvikle ONJ da det tar lengre tid å akkumulere like mye medikament i beinvevet som ved intravenøs administrasjon. Risikoen antas å ligge under 1 % for de som behandles for osteoporose (4) . Tidligere har man kun assosiert ONJ med bisfosfonatbehandling, men nå vet man at ONJ kan oppstå ved bruk av et nytt benresorpsjonshemmende medikament, denosumab. Dette medikamentet ble godkjent i behandlingen av skjelettmetastaser i 2011 (XGEVA®, 120mg, hver 4. uke) og for pasienter med osteoporose i 2009 (Prolia®, 60mg hver 6. mnd.), og er rapportert å kunne gi økt risiko for utvikling av ONJ sammenlignet med bisfosfonatet Zometa® hos kreftpasienter (5). Om det samme er tilfelle i behandlingen av pasienter med osteoporose er uvisst. Denosumab er et humant monoklonalt antistoff mot RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand) som hemmer modning, aktivering og funksjon av osteoklaster. Dette fører til redusert beinnedbrytning og indirekte økt mineralisering. Denosumab inkorporeres ikke som bisfosfonater i beinmatrisen. "Halveringstiden" for denosumab er derfor mye kortere (<6 mnd.) enn for bisfosfonater (>10 år), noe som man teoretisk kunne tenke seg at er fordelaktig ved at det letter tilheling av etablert ONJ etter seponering («drug holiday») av medikamentene sammenlignet med seponering av bisfosfonater (6).

I følge 2010-årsrapporten fra RELIS (regionale legemiddelinformasjonsentre) ble det i løpet av dette året rapportert 14 nye BONJ-tilfeller i Norge. Totalt er det rapportert 53 tilfeller fra 2003-2010 (7). I følge studien til Krüger og medarbeidere (8) ser det ut til å foreligge en

betydelig underrapportering i Norge, Sverige, Danmark og Finland og muligens også i verden for øvrig. De beskriver at rapporterte BONJ-tilfeller til RELIS i Norge ikke reflekterer antallet BONJ tilfeller (n=214) sett av norske oral-/kjevvekirurger. I år 2010 viser tall fra reseptregisteret (9) at det var 55 785 personer i Norge som fikk bisfosfonatbehandling, mens det var 27 personer som ble behandlet med denosumab. Antallet personer som behandles med denosumab er økende. Tall fra 2011 viser at 398 personer ble behandlet med denosumab dette året (tabell 3)(det er ikke spesifisert om det var for osteoporose eller kreft).

Medikamentene mot osteoporose administreres som oftest i tablettform daglig eller ukentlig, mens de som gis mot metastatisk kreftsykdom i all hovedsak administreres intravenøst hver 3.-4. uke, og til og med så sjeldent som hver 6. mnd.

Det skrives ut et stort antall resepter på benresorpsjonshemmende medikamenter årlig, og alendronate (alendronsyre), er det virkestoffet som er vanligst bruk i Norge (9), se tabell 2 og 3. Tallene fra reseptregisteret viser et skifte i de mest brukte virkestoffene. Blant annet har bruk av virkestoffet zoledronat (zoledronsyre) økt.

Tabell 2. *Antall resepter på benresorpsjonshemmende medikamenter skrevet ut i perioden 2004-2011 i Norge. (www.reseptregisteret.no, januar 2013)*

Legemiddel	2004-2011
Etidronsyre	3646
Klodronsyre	382
Pamidronsyre	ca. 63
Alendronsyre	393 542
Tiludronsyre	0
Ibandronsyre	5008
Risedronsyre	22 900
Zoledronsyre	5137
Denosumab	425

Tabell 3. Antall resepter på benresorpsjonshekkende medikamenter skrevet ut i 2010 og 2011 i Norge. (www.reseptregisteret.no, januar 2013)

Legemiddel	2010	2011
Etidonsyre	240	250
Klodronsyre	48	48
Pamidronsyre	21	19
Alendronsyre	52 702	52 891
Tiludronsyre	0	0
Ibandronsyre	696	668
Risedronsyre	1097	948
Zoledronsyre	1584	2329
Denosumab	27	398

Behandling med benresorpsjonshekkende medikamenter reduserer risikoen for frakturer og hemmer utviklingen av skjelettmetastaser, som igjen fører til mindre smerte og økt livskvalitet blant pasienter med metastatisk kreftsykdom. Det har blitt registrert et økende antall individer med osteonekrose som bivirkning av disse medikamentene, men fordelene med behandlingen anses å oppveie risikoen for å utvikle osteonekrose i kjevene. De generelle risikofaktorene for ONJ er alder, systemiske sykdommer og komorbiditet (nyresvikt, anemi, fedme, diabetes), og røyking. Risikoen for å utvikle ONJ synes å øke ved inntak av medikamenter som for eksempel kortikosteroider, kjemoterapeutika og de med antiangiogen virkning. Som tidligere nevnt er bisfosfonatets affinitet for bein, dosering og varighet av behandlingen av betydning for risikoen. Lokale risikofaktorer for å utvikle ONJ er dentoalveolær kirurgi (spesielt tannekstraksjoner), orale infeksjoner (periodontale og abscesser), dårlig hygiene og mekanisk traumatisering av bløtvev som ved bruk av proteser. Tori er lokale risikofaktorer, fordi de utgjør benete fremspring dekket med tynn slimhinne som lett blir traumatisert (3). Studier har vist at tiden til komplett bløtvevstilheling over alveole etter tannekstraksjon er signifikant forlenget hos pasienter som behandles med bisfosfonater sammenliknet med pasienter som ikke får slik behandling (10).

Det er viktig at tannleger har kunnskap om benresorpsjonshekkende medikamenters effekt på tenner, kjeve, bløtvev og munnhelse for øvrig. Forebygging og behandling av potensielle orale infeksjonsfoci før oppstart er spesielt viktig hos de pasienter som skal behandles for malign sykdom, da de hovedsakelig får medikamentet enten intravenøst eller subkutant og i

mye større doser enn ved behandling for osteoporose. ONJ kan oppstå spontant, men er som oftest assosiert med invasive prosedyrer i bein, som tannekstraksjoner (4).

Flere ekspertgrupper har utarbeidet retningslinjer og anbefalinger vedrørende diagnostisering, forebygging, og behandling av osteonekrose, men ingen er evidensbaserte (11). De beskriver hvordan pasienter som skal behandles med eller er under behandling med benresorpsjonshemmere bør håndteres og da spesielt med henblikk på tannhelsepersonell.

ONJ er vanskelig å behandle og kan være svært plagsomt for pasienten som har nok av andre problemer å takle relatert til sin grunnsykdom. Forebyggende tiltak er derfor viktig for å redusere risiko for utvikling av ONJ. Både fastleger (som ofte er de som setter pasienten på behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter ved osteoporose), og tannleger (som er de som sanerer pasienten for eventuelle infeksjonsfoci i munnhulen før oppstart av disse medikamentene) bør kjenne til mulige orale bivirkninger av antiresorptiv behandling. For å ivareta pasienten best mulig ved behandling med slike medikamenter, er det grunnleggende at tannleger og leger har kunnskap om temaet, og at det foreligger dialog mellom leger og tannleger, slik at henvisninger skjer til rett tid.

2 Mål og hypoteser

Formålet med denne undersøkelsen er å kartlegge kunnskap vedrørende benresorpsjonshemmende medikamenters effekt på tann-, kjeve og munnhelse blant fastleger og offentlige ansatte og privatpraktiserende tannleger i Troms fylke i 2012.

Vi ønsket å teste følgende hypoteser:

- 1) «Kunnskap blant tannleger og fastleger i Troms fylke vedrørende benresorpsjonshemmende medikamenter og oral helse bør økes.»
- 2) «Tannleger vet mer enn fastleger om benresorpsjonshemmende medikamenters mulige effekt på oral helse, og få leger henviser pasienter til undersøkelse av tenner og kjever i forbindelse med slik behandling.»
- 3) «Det er behov for at tannleger og fastleger holder seg oppdatert på ny informasjon som kan påvirke håndteringen av pasienter på benresorpsjonshemmere.»

3 Materiale og metoder

Utvalget til studien vår var tannleger, både offentlige- og privatpraktiserende, og fastleger i Troms fylke i 2012. En oversikt over alle fastlegene i Troms fylke (hvem de var og antall) fikk vi tak i gjennom å søke på www.helfo.no; fastlegeordningen. For å få den enkelte fastlege sin mailadresse, så gikk vi inn på www.tromsfylke.no, hvor vi da videre kunne spesifisere kommune. På kommunesiden fant vi mail til servicetorget i kommunen, som vi så sendte mail til for å få mailadressene til fastlegene i den enkelte kommune. De mailadressene vi ikke fikk tak i på denne måten, fikk vi ved å gå inn på hjemmesidene til de respektive fastlegekontorene eller ved å ringe fastlegekontorene direkte. Denne metoden for å samle inn mailadresser ble benyttet for fastlegene ute i distriktene. I Tromsø by fikk vi mailadressene til fastlegene etter å ha kontaktet en representant for legeforeningen i Troms fylke. I de 25 kommunene i Troms var det i følge HELFO 170 fastleger. Vi klarte å få tak i mailadressene til 146 av disse. De offentlige ansatte tannlegenes mailadresse fikk vi fra førstesekretæren i Tannhelseetaten i Troms fylkeskommune. Det var totalt 86 offentlige ansatte tannleger i Troms fylke; fordelt på fire tannhelsedistrikt (Tromsø tannhelsedistrikt, Harstad tannhelsedistrikt, Midt-Troms tannhelsedistrikt og Nord-Troms tannhelsedistrikt) og 24 klinikker. Mailadressene til de private tannlegene fikk vi etter forespørsel hos leder i Troms tannlegeforening. Antall tannleger vi da fikk mailadresser til var 58.

Studien er deskriptiv og inkluderer to spørreskjemaer, et til tannlegene og et til fastlegene, hvor 15 av spørsmålene var like. Spørreskjemaet til tannlegene besto av totalt 30 spørsmål (vedlegg 1), mens spørreskjemaet til fastlegene besto av 20 (vedlegg 2). Skjemaene ble designet i QuestBack (www.questback.no). QuestBack er et nettsted som tilbyr online spørreundersøkelser og tjenester for Enterprise Feedback Management. De fleste spørsmålene var av typen vertikal flervalg, der respondenten kan svare på flere alternativer som listes opp vertikalt. Utvalget fikk en mail hvor det i mailen var en invitasjon til å delta i spørreundersøkelsen, og link til undersøkelsen laget i QuestBack. Svarene vi mottok ble så tolket i Questback, ved hjelp av de verktøyene som finnes der. Svarene ble behandlet anonymt.

Når det gjelder spørsmålsformuleringen i spørreskjemaene, så inneholdt spørsmålene som hadde flere svarmuligheter bare riktige utsagn. Unntak var spørsmålet om ICD-10 koder samt ja/ nei spørsmål og graderingsspørsmål. Hensikten med kun å ha riktige svaralternativer var et ønske om å øke kunnskapen til deltakerne. Dette ble alle som deltok gjort oppmerksomme på i etterkant.

Resultatene fra spørreskjemaene ble regnet om til prosent ved hjelp av Questback, og ut fra disse laget vi tabeller og stolpediagrammer. For oversiktens del har vi i tabellene og diagrammene valgt å ikke ta med desimaler, men der prosenttall er nevnt i teksten er også desimaler med.

4 Resultater

Av 144 tannleger som ble invitert til spørreundersøkelsen svarte 69 ja til å delta, 5 benyttet seg av avmeldingsmuligheten, og 70 svarte ikke på henvendelsen. 45,6 % var menn, og 54,4 % kvinner, og de fleste var yngre; mellom 20-39 år. Av 146 fastleger som fikk invitasjon til spørreundersøkelsen, så var det 28 som svarte på spørreskjemaet, og 4 som valgte å benytte seg av avmeldingsmuligheten. En svarte at vedkommende var vikar, mens en annen oppga å jobbe som spesialist i anesthesiologi. Av de 28 fastlegene som besvarte spørreskjemaet, så var 53,6 % kvinner og 46,4 % menn. Det var like mange i aldergruppene 30-39 år og 50-59 år som besvarte spørreundersøkelsen, hele 35,7 % i begge gruppene. Tabell 4 viser svarprosenten til tannlegene og fastlegene. 5 av tannlegene oppga at de hadde spesialitet.

Tabell 4: Svarprosent i spørreundersøkelsen; tannleger og fastleger

	Utsendte invitasjoner	Deltakere	Svarprosent
Offentlig ansatte tannleger	86	40	46,5 %
Privatpraktiserende tannleger	58	24	41,4 %
Tannlege med spesialitet		5	
Total tannleger	144	69	47,9 %
Fastleger	146	28	19,2 %

4.1 Helseskjema (spm. 2, vedl. 1)

De offentlig ansatte tannlegene ser ut til å være flinkere til å gå punktvis gjennom helseskjema med pasient, 60 % av de offentlig ansatte tannlegene oppgir at de gjør det, mens kun 37,5 % av de privatpraktiserende (tabell 5). Dessuten er det en betydelig større andel av de privatpraktiserende som lar pasienten fylle ut helseskjema selv. Større andel av de kvinnelige tannlegene (59,5 %) går punktvis gjennom helseskjema sammen med pasient, sammenlignet med de mannlige (41,9 %), og det er aldersgruppene 20-29 år og 50-59 år som ser ut til å være flinkest her.

Tabell 5: *Forskjellen i innhenting av informasjon om pasientens sykdoms- og medikamenthistorie blant offentlige- og privatpraktiserende tannleger*

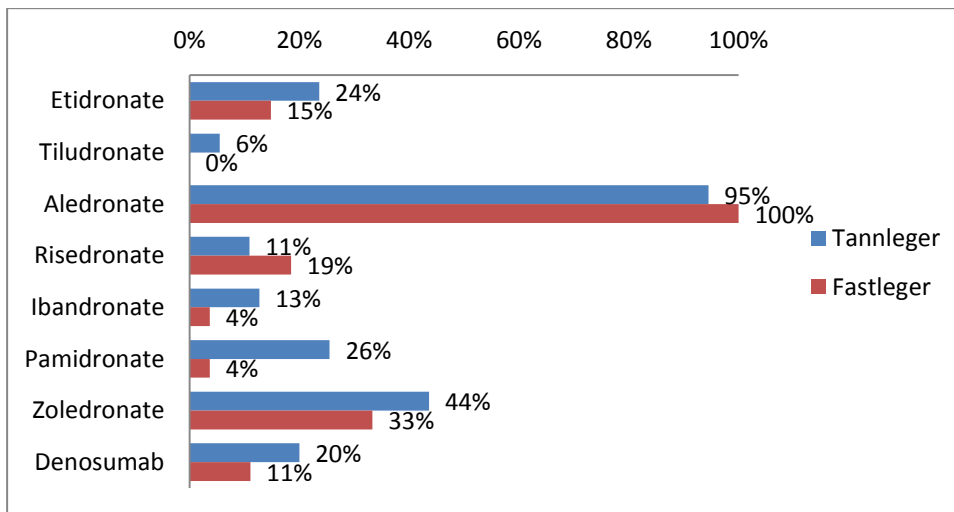
	Offentlig ansatt tannlege	Privatpraktiserende tannlege
Pasienten fyller ut helseskjema selv	43 %	88 %
Sekretær tar seg av helseskjema	5 %	0 %
Går punktvis gjennom helseskjema	60 %	38 %
Spør alltid i tillegg om enkelte med.	58 %	58 %
Annet	20 %	8 %

4.2 Kjennskap til og kunnskap om benresorpsjonshemmende medikamenter (spm. 4-13 vedl. 1, spm. 2-7 vedl. 2)

Av tannlegene oppga 85,5 % at de kjenner til benresorpsjonshemmende medikamenter, 8,7 % (n= 6) at de ikke gjør det og 8,7 % oppga at de «ikke vet». Alle som ikke kjenner til benresorpsjonshemmende medikamenter er mellom 30-49 år, og dermed er det ingen av de yngste (20-29 år) og de eldste (50+) som ikke kjenner til medikamentene. Dersom man ser på de offentlige og de privatpraktiserende hver for seg, så ser man at det er litt større prosentandel av de privatpraktiserende (16,7 %) som ikke kjenner til benresorpsjonshemmende medikamenter, enn de offentlig ansatte (5 %). 96,4 % av fastlegene som svarte på undersøkelsen oppga at de kjente til benresorpsjonshemmende medikamenter, mens en lege ikke visste om han/hun kjente til disse medikamentene. Dermed er det større andel av fastlegene enn tannlegene som kjenner til benresorpsjonshemmende medikamenter.

Vi spurte tannlegene hvilke benresorpsjonshemmende medikamenter de kjenner til, og kun 55 av tannlegene besvarte spørsmålet. Det samme spørsmålet ble stilt til fastlegene, og en av fastlegene svarte ikke. Figur 2 viser svarprofilen til tannlegene og fastlegene.

Figur 2: Kjennskap til benresorpsjonshemmende medikamenter blant tannleger og fastleger



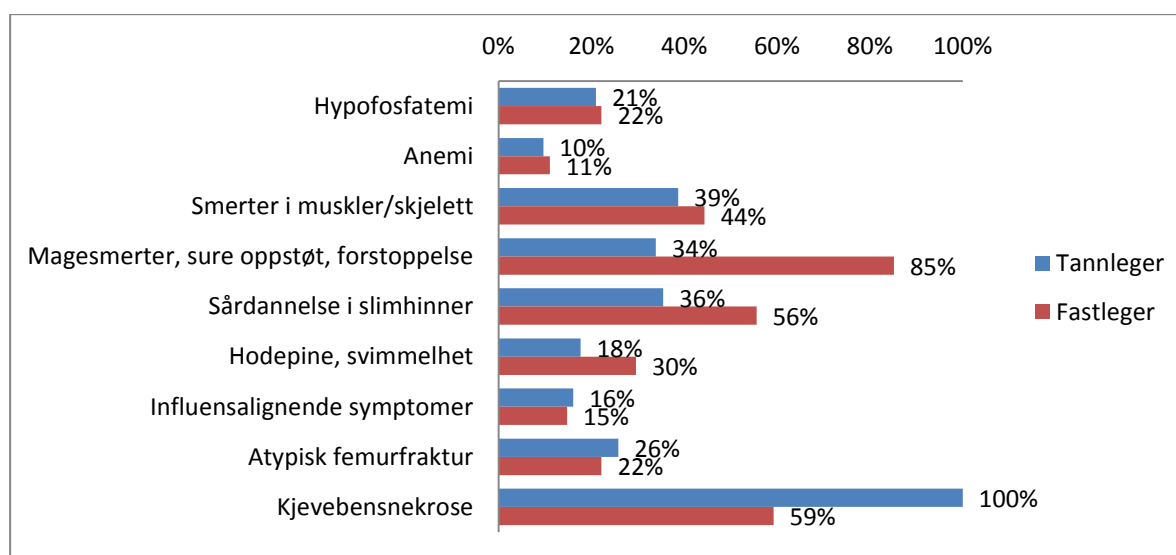
Når det gjelder kjennskap til konkrete benresorpsjonshemmende medikamenter (figur 2), så er det flere av fastlegene som kjenner til alendronate. Det er derimot færre av fastlegene som oppgir at de har kjennskap til zoledronate og denosumab. Det kan skyldes at det er færre fastleger som har svart på undersøkelsen, enn hva som er tilfelle når det gjelder tannleger, eller at fastlegene ikke er så kjent med de generiske navnene til benresorpsjonshemmende medikamenter. Ved oppfølgingsspørsmål om fastlegene har kjennskap til markedsnavnene kommer det tydelig frem at de ikke har noe mindre kjennskap enn hva tannlegene har når det gjelder benresorpsjonshemmende medikament som inneholder zoledronate (Aclasta® og Zometa®), og ei heller denosumab (Prolia® og XGEVA®). Når det gjelder fastlegenes kjennskap til markedsnavn, hadde de større kjennskap til Fosamax® (100 % av fastlegene vs. 97 % av tannlegene), Alendronate® (100 % av fastlegene vs. 75,8 % av tannlegene) og Aclasta® (67,9 % av fastlegene vs. 21,2 % av tannlegene) enn hva som var tilfelle hos tannlegene. Omtrent like stor prosentandel av fastlegene og tannlegene hadde hørt om Zometa® (53,6 % vs. 56,1 %). Det var større prosentandel av fastlegene som kjente til Prolia®, mens det var omtrent like mange prosent av tannlegene og fastlegene som hadde kjennskap til XGEVA® (henholdsvis 9,1 % og 7,1 %).

Når det gjelder ved hvilke medisinske indikasjoner benresorpsjonshemmende medikamenter benyttes, visste 97,1 % av tannlegene og alle fastlegene at de benyttes ved osteoporose. 79,4 % av tannlegene visste at de benyttes ved kreftsykdommer med skjelettmetastaser, mens tilsvarende andel av fastlegene som visste om denne indikasjonen var 57,1 %. 28,6 % av

fastlegene visste at de kan benyttes ved Pagets disease, mens under 25 % av tannlegene hadde kjennskap til denne indikasjonen. Enda færre av både tannleger og fastleger visste at benresorpsjonshemmende medikamenter kan være indisert ved osteogenesis imperfekta, sklerotiserende osteomyelitt, kjempecelle tumor, og ved fibrøs dysplasi. Når vi betraktet de ulike aldersgruppene av tannleger gjorde vi følgende funn; innenfor de ulike aldersgruppene er det over 80 % som har kjennskap til at benresorpsjonshemmende medikamenter er indisert ved osteoporose og kreftsykdommer med skjelettmetastaser. Unntak er aldersgruppene 40-49 og 60-69 år, der kun 50 % vet at medikamentene er indisert ved skjelettmetastaser, og aldersgruppen eldre enn 69, der ingen (n=2) vet det. Dessuten er det 94,3 % av de som oppgir at de går punktvis gjennom helseskjema sammen med pasient, som vet at benresorpsjonshemmende medikamenter brukes i kreftbehandling, i motsetning til henholdsvis 72,3 % og 75 % av de som lar pasienten fylle ut helseskjema selv, eller lar sekretæren ta seg av helseskjema.

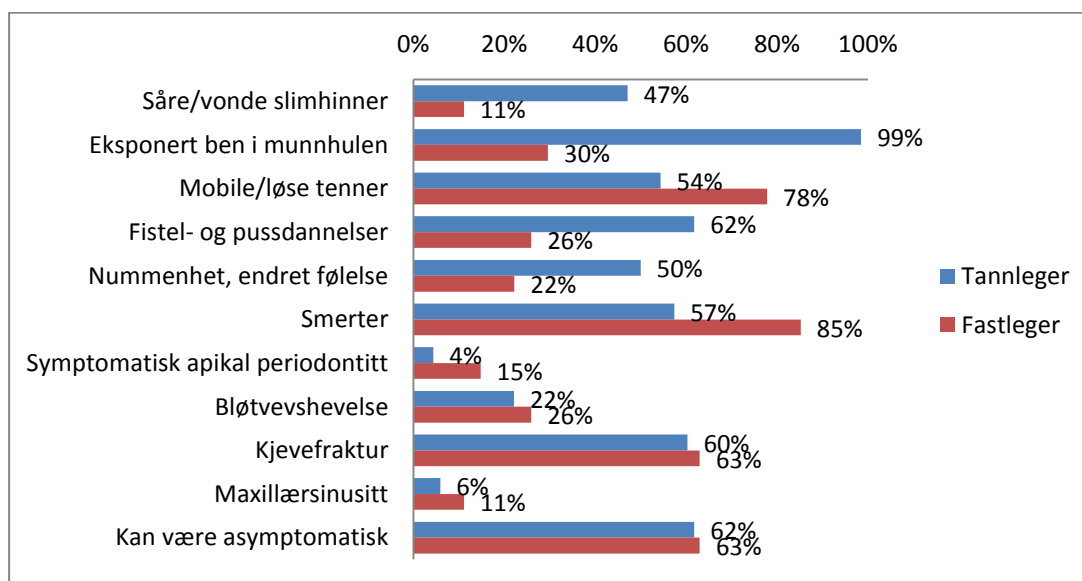
Både fastlegene og tannlegene fikk det samme spørsmålet når det gjaldt kunnskap om bivirkninger relatert til benresorpsjonshemmende medikamenter. På bakgrunn av svarprofilen (figur 3) kan man si at fastlegene har bedre kunnskap om de generelle og vanligste bivirkningene relatert til disse medikamentene. Fastlegene har i større grad kjennskap til bivirkningene «magesmerter, sure oppstøt og forstoppelse», «smerter i muskler og skjelett» og «hodepine og svimmelhet» enn hva tannlegene har, mens tannlegene har større kjennskap til den alvorlige bivirkningen kjevebensnekrose.

Figur 3: *Kunnskap om bivirkninger relatert til bruk av benresorpsjonshemmende medikamenter blant tannleger og fastleger*



Da det ble spurt om kjennskap til symptomer på kjevebensnekrose, så haket de fleste tannlegene av for «eksponert ben i munnhulen» (figur 4). De fleste andre bivirkninger hadde ca. 50-60 % av tannlegene kunnskap om. Aldersgruppen 20-29 år ser ut til å være de som har størst kunnskap om symptomene på kjevebensnekrose. Over 59 % av de som svarte i denne aldersgruppen kunne 8 av de 11 oppgitte symptomene (de 8 vanligste). Når det gjelder fastleger, hadde de i større grad enn tannleger kjennskap til at «mobile/løse tenner», og «smerter» kan være symptomer. Derimot var det mye lavere prosentandel av fastlegene som kjente til symptomene «eksponert ben i munnhulen» og «såre/vonde slimhinner».

Figur 4: Kjennskap til symptomer på kjevebensnekrose blant tannleger og fastleger



Vi spurte tannlegene om hvilke generelle faktorer som kan øke risikoen for utvikling av kjevebensnekrose, og da svarte 74,2 % røyking, 66,1 % alder, 61,3 % diabetes, 59,7 % kreftdiagnose, og 51,6 % kortikosteroider. Videre spurte vi tannlegene om hvilke lokale faktorer som kan øke risikoen for utvikling av kjevebensnekrose, og mellom 94-96 % oppga at tannekstraksjoner og kirurgiske inngrep i kjeveben kan øke risikoen. Over 60 % visste at lokale tann-abscesser og protesegnag kan øke risikoen, og over 50 % visste at traumer/skade på slimhinne kan øke risikoen. Det var en lavere prosentandel i aldersgruppen 60-69 år som visste at tannekstraksjoner og kirurgiske inngrep i kjeveben er lokale faktorer som øker risikoen for utvikling av ONJ, enn hva som er tilfelle i de andre aldersgruppene. Når det kommer til hvor ofte tannlegene behandler pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter så ser ikke dette ut til å ha så mye å si i forhold til i kunnskap om de lokale risikofaktorene tannekstraksjoner og kirurgiske inngrep i kjeveben. Men når det gjelder kunnskap om protesegnag som risikofaktor ser dette ut til å synke jo sjeldnere tannlegene har

pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter. Og når det gjelder tori, var det kun en tannlege (mellom 20-29 år) som visste at dette er en lokal risikofaktor.

Vi ønsket å kartlegge hva tannlegene kunne om bisfosfonater, og satte derfor opp 12 påstander om bisfosfonater, der samtlige svar var korrekte. Tabell 5 viser svarprosenten til tannlegene. Når vi betrakter de ulike aldersgruppene, kan vi konkludere med at flere innenfor alle aldersgrupper vet at bisfosfonater kan administreres per oralt, enn at de også kan administreres i.v. Dessuten scorer kvinnene høyest på 9 av 12 påstander om bisfosfonater.

Tabell 5: *Kunnskap om bisfosfonater blant tannlegene.* «Hva vet du om bisfosfonater?».

Påstand	Svar
1. Reduserer risiko for patologisk fraktur	54 %
2. Reduserer bensmerter	23 %
3. Øker bentetthet	59 %
4. Administreres per oralt	88 %
5. Administreres intravenøst	77 %
6. Nitrogenholdige bisfosfonater er de mest potente	25 %
7. Bindes til hydroxylapatit og opptas i osteoklaster	20 %
8. Hemmer osteoklastfunksjon og aktiverer apoptotisk celledød	57 %
9. Virker toksisk på epitelceller	5 %
10. Infeksjon fører til økt frigjørelse av bisfosfonat fra ben	6 %
11. Administrert I.V.: 4-12 % risiko for kjevebensnekrose	40 %
12. Administrert per oralt: under 1 % risiko for kjevebensnekrose	46 %
Annet	6 %

Da vi spurte tannlegene hva de visste om denosumab, så svarte hele 70,1 % at de ikke hadde hørt om det. 22,4 % visste at denosumab reduserer risiko for patologisk benfraktur, 7,5 % visste at denosumab øker bentetthet, 9 % visste at det administreres ved subcutan injeksjon, mens 13,6 % visste at det har samme eller større risiko for kjevebensnekrose som bisfosfonater. Det var færrest i aldersgruppen 30-39 år som oppga at de ikke har hørt om denosumab. Det var dessuten 10 % flere kvinner enn menn som hadde hørt om denosumab.

4.3 *Hvor ofte tannlegene behandler pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter (spm. 14, vedl. 1)*

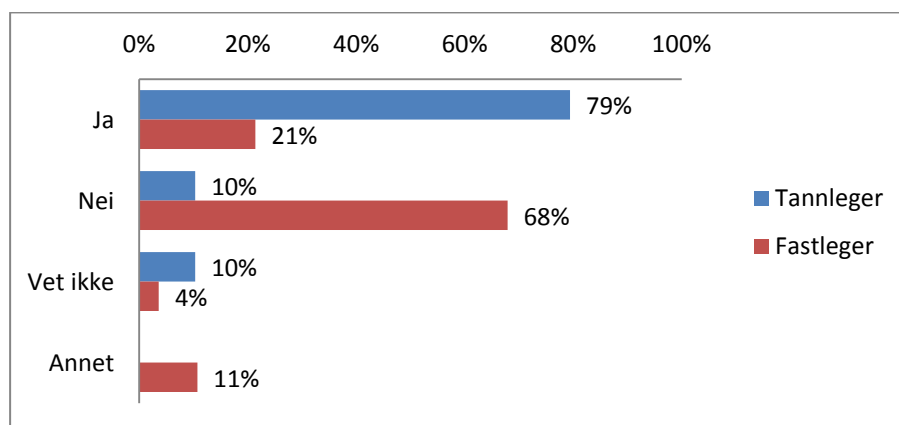
Den største andelen av tannlegene (30,4 %) behandler pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter månedlig; 23,2 % halvårlig; 21,7 % årlig; 1,4 % daglig, og 7,2 % ukentlig. Av de offentlig ansatte tannlegene, oppgir størst andel at de

behandler pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter hvert halvår, mens de fleste privatpraktiserende behandler slike pasienter månedlig.

4.4 Informasjonsgiving til pasientene om mulige orale effekter av benresorpsjonshemmende medikamenter (spm. 15 og 16 vedl. 1, spm. 8 og 9 vedl. 2)

Vi ønsket å finne ut om tannlegene og fastlegene er flinke til å gi pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter informasjon om mulige orale effekter av disse medikamentene. De fleste tannlegene hevder at de gjør dette (figur 5), men det er også ca. 10 prosent som svarer at de ikke gjør det. Når man ser på svarprofilen til de ulike aldersgruppene, så skiller aldersgruppen 20-29 år seg ut med at 90,9 % i denne gruppen oppgir at de gir pasientene slik informasjon. Vi ønsket også å se på om de tannlegene som behandler pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter ofte, gir pasientene informasjon om mulige orale effekter. Av de som behandler slike pasienter daglig og ukentlig så oppgir 100 % at de informerer pasienten. Som oppfølgingsspørsmål ville vi kartlegge om tannlegene og fastlegene skilte mellom informasjon til kreftpasienter og osteoporosepasienter, ettersom dette er viktig da risikoen er såpass forskjellig. På bakgrunn av resultatene fra undersøkelsen ser vi i ettertid at spørsmålet har blitt misforstått av mange, og vi har derfor valgt å ikke inkludere disse resultatene i studien.

Figur 5: *Informasjonsgiving til pasientene blant tannleger og fastleger. «Gir du pasientene informasjon om mulige orale effekter av disse medikamentene?»*



Når det gjelder fastlegene så oppgir kun 21,4 % at de gir pasientene informasjon om mulige orale effekter av disse medikamentene. Dermed er det hele 67,9 % som ikke gir slik informasjon. En person svarte «vet ikke», mens 10,7 % valgte å kommentere spørsmålet

ytterligere. Blant kommentarene var det to som sa at de av og til ga pasienten informasjon om mulige orale effekter, mens en fastlege hadde blitt oppmerksom på orale effekter etter at pasienten selv hadde gjort han oppmerksom på at dette kunne forekomme.

4.5 Tannleger som har hatt pasienter med kjevebensnekrose (spm. 17-19, vedl. 1)

25 % av tannlegene som besvarte spørreskjemaet har hatt pasienter med kjevebensnekrose. Det er litt større andel av de privatpraktiserende tannlegene (33,3 %) som har hatt pasienter med kjevebensnekrose, sammenliknet med hva som er tilfelle blant de offentlig ansatte (27,5 %). Det er også størst prosentandel av tannleger i aldersgruppen «eldre» og 50-59 år som har hatt pasienter med ONJ (100 % av de «eldre» og 55,6 % i gruppen 50-59 år).

Av tannleger, som hadde hatt pasienter med ONJ, så ville vi vite hvilken diagnose pasienten hadde og hvilket medikament han/hun gikk på. 15 av de 17 tannlegene som hadde hatt pasienter med ONJ svarte på spørsmålet, og av disse 15 var det 8 som svarte at pasienten enten hadde hatt osteoporose, og/eller gikk på Fosamax®, og/eller Alendronate® eller et peroralt medikament.

Vi spurte også tannlegene (n=17) som hadde hatt pasienter med kjevebensnekrose, hva de gjorde når de fikk en slik pasient. De fleste (64,7 %) svarte at de henviste til oral kirurg/kjevekirurg, mens 23,5 % oppga at de behandlet pasienten selv (men ettersom respondentene kunne krysse av for flere alternativer kan det hende at de påbegynte behandling selv, før de henviste til oral-/kjevekirurg). 35,3 % av de som svarte satte pasienten på antibiotika behandling, mens 35,3 % satte pasienten på klorhexidin skylling. 5,9 % (n=1) henviste pasienten til fastlege for seponering av bisfosfonatbehandling. Det var like stor andel av de privatpraktiserende og av de offentlig ansatte tannlegene som henviste til oral kirurg/kjevekirurg (55,6 %), mens det var flere privatpraktiserende tannleger som behandlet pasienten selv (kun dette, eller i tillegg til å henvise); 33,3 % privatpraktiserende sammenliknet med 22,2 % offentlige.

4.6 Erfaring med kjevebensnekrose blant fastlegene (spm. 11 og 12, vedl. 2)

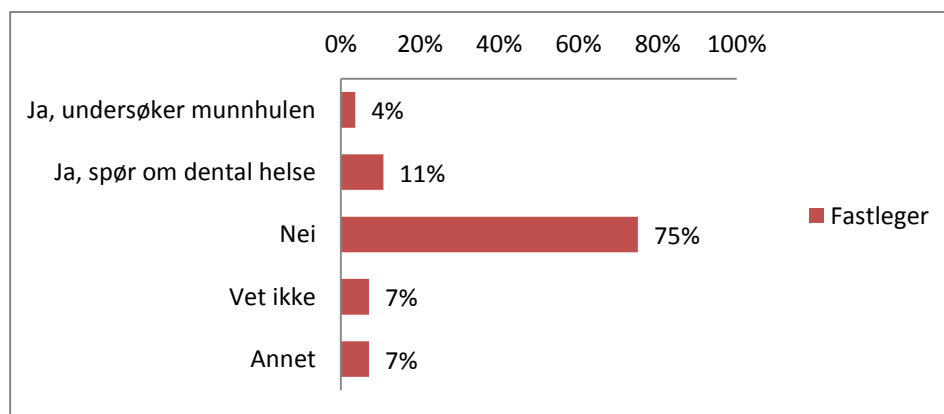
Vi spurte om legene selv hadde sett kjevebensnekrose hos noen av sine pasienter. To av 28 fastleger svarte ja på spørsmålet, mens resten svarte nei. Til de som hadde sett ONJ hos en pasient spurte vi videre om pasienten hadde gått på benresorpsjonshemmende medikament, og

i så fall hvilket og hva som var indikasjonen. Den ene legen oppga at pasienten hadde gått på Alendronate®, men at pasienten også hadde tidligere traume mot kjeveledd og behandlingskrevende periodontitt. Den andre legen oppga at pasienten hans hadde diagnostisert osteoporose. Vi lurte videre på hva disse fastlegene gjorde med ONJ-pasientene. Begge legene oppga at de henviste til tannlege og at de seponerte bisfosfonatbehandlingen. Den ene legen hadde i tillegg henvist pasienten videre til oral kirurg/kjvekirurg.

4.7 Fastlegenes tilnærming til munnhulen i den kliniske hverdag (spm. 10, vedl. 2)

Vi ønsket å vite om fastlegene pleier å undersøke munnhulen til pasienter som skal starte opp med benresorpsjonshemmende medikamenter, eller spørre pasienten om hans/hennes dentale helse. (For bedre kartlegging ser vi i ettertid at spørsmålet kunne ha skilt mellom kreftpasienter og osteoporosepasienter). Figur 6 viser svarprofilen til fastlegene. Kun en liten andel pleier å undersøke munnhulen eller spørre pasienten om hans/hennes dentale helse. To valgte å kommentere spørsmålet, og sa at de aldri starter opp noen pasienter på disse medikamentene.

Figur 6: *Fastlegenes tilnærming til munnhulen.* «Pleier du å undersøke munnhulen til pasienter som skal starte med benresorpsjonshemmende medikamenter, eller spørre pasienten om hans/hennes dentale helse?»



4.8 ICD-10 koder og registrering av medikamentelt induisert kjevebensnekrose (spm. 20-21, vedl.1)

Da vi spurte tannlegene om det finnes en egen ICD- 10 kode for registrering av medikamentelt induisert kjevebensnekrose, så svarte 73,9 % «vet ikke», mens 24,6 % svarte

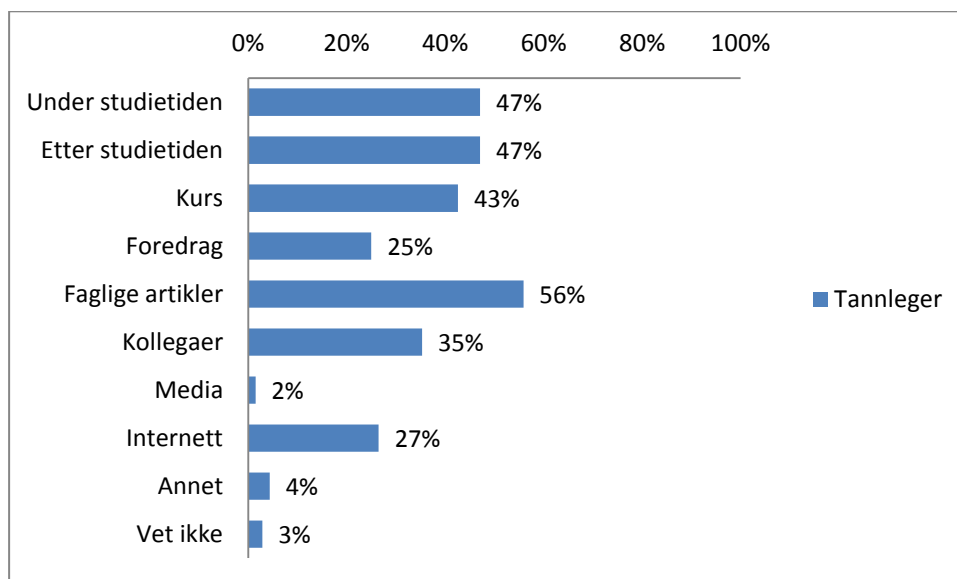
ja. Kun 3 tannleger svarte at det per i dag ikke eksisterer en egen ICD-10 kode, noe som er korrekt. De fleste tannleger er altså usikre på om det finnes en egen kode for registrering av denne diagnosen/tilstanden.

Ettersom det ikke finnes en egen ICD-10 kode for registrering av medikamentelt induisert kjevebensnekrose, så bør man ved registrering kombinere flere ICD-10 koder. Derfor spurte vi tannlegene «Kjenner du til hvilke ICD-10 koder som kan være aktuelle å bruke i registreringen av slik kjevebensnekrose?». 64,7 % mente at «M87.1 – osteonekrose relatert til medikamenter» var aktuell, mens 22,1 % mente at «K10.2 – betennelsestilstander i kjeve» var aktuell. Hele 32,4 % sa at de ikke visste hvilke koder som var aktuelle, mens en mindre andel av tannlegene krysset av for at også «K04.6 - periapikal abscess med fistel» og «K10.3 - alveolitt i kjeve» var aktuelle. Alle de nevnte ICD-10 kodene kan benyttes i registrering av medikamentelt induisert kjevebensnekrose, men det mest presise og aktuelle vil per i dag være å kombinere «M87.1 – osteonekrose relatert til medikamenter» og «K10.2 – betennelsestilstander i kjeve».

4.9 Hvor tannlegene har tilegnet seg kunnskap om kjevebensnekrose (spm. 22, vedl. 1)

I figur 7 ser man hvor tannlegene har tilegnet seg kunnskap om medikamentindusert ONJ. Ved å betrakte de privatpraktiserende og offentlig ansatte hver for seg, kunne vi se at en større prosentandel blant de offentlig ansatte (57,5 %), hadde tilegnet seg kunnskap under studietiden, mens den største prosentandelen av de privatpraktiserende (60,9 %) hadde tilegnet seg kunnskap etterpå. Denne svarprofilen kan skyldes at det er mange av de yngre og nyutdannede tannlegene som jobber i den offentlige tannhelsetjenesten, mens de privatpraktiserende gjerne er litt eldre og det er lengre siden de ble uteksaminert. Når vi betrakter de ulike aldersgruppene så er det ingen tannleger over 40 år som lærte om medikamentelt induisert kjevebensnekrose under studietiden. Dette er jo et forventet funn, ettersom det først ble fokus på dette i 2003. Når man bare betrakter tannlegene over 40 år, så oppgir 72 % av disse at de har tilegnet seg kunnskap om medikamentrelatert ONJ via faglige artikler. 52 % innenfor den samme gruppen oppgir kurs som kilde til økt kunnskap om temaet.

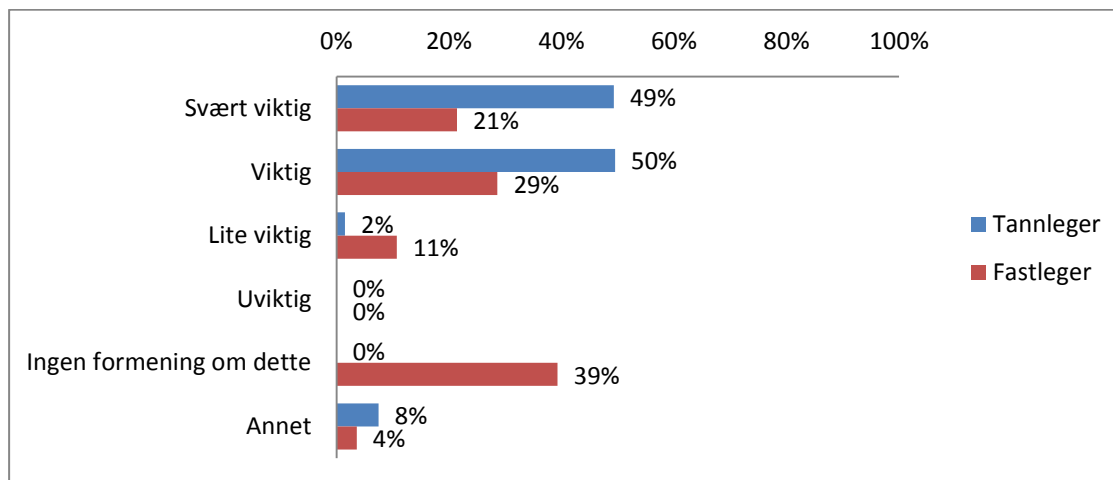
Figur 7: Hvor tannlegene har tilegnet seg kunnskap om medikamentrelatert kjevebensnekrose



4.10 Samarbeid mellom tannleger og fastleger (spm. 23-25 vedl. 1, spm. 14-16 vedl. 2)

Vi var interessert i å vite hvor viktig tannlegene mente samarbeidet mellom fastlege og tannlege er når det gjelder behandling av pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter. De fleste tannlegene svarte svært viktig eller viktig, mens de fleste fastlegene enten ikke hadde noe formening om det eller mente det var viktig (figur 8). Det var også en liten andel av fastlegene som mente det var svært viktig. 7,5 % av tannlegene har kommentert spørsmålet ytterligere, der to hevder at fastlegene kan for lite om dette temaet. Av fastlegene er det en som har kommentert spørsmålet, og vedkommende mener at «det er viktig med et slikt samarbeid når det gjelder kreftpasienter, men dette er en sjelden lidelse».

Figur 8: Samarbeid mellom tannleger og fastleger. «Hvor viktig anser du at samarbeidet mellom fastlege og tannlege er når det gjelder behandling av pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter?»



Når vi spør tannlegene om de har fått henvist pasienter fra fastlege for undersøkelse av tenner og kjeve før oppstart av behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter, så svarer 14,9 % (n= 10) at de har det. Ser man på de privatpraktiserende og offentlige ansatte tannlegene hver for seg, så har en større prosentandel av de privatpraktiserende, 21,7 %, fått henvist slike pasienter fra fastlege, sammenliknet med 12,8 % av offentlig ansatte tannleger. Dette kan skyldes at privatpraktiserende tannleger i større grad behandler pasienter i aldersgruppen som går på benresorpsjonshemmende medikamenter og som er i risikogruppen.

Som oppfølgingsspørsmål spurte vi i hvilken forbindelse det var at tannlegene hadde fått henvist pasient fra fastlege. 60 % (n=6) oppga at det var i forbindelse med kreftpasienter med skjelettmetastaser som gikk på per orale bisfosfonater, noe som er overraskende ettersom det er få pasienter med skjelettmetastaser som får per orale bisfosfonater. 40 % oppga at de hadde fått henvist pasient fra fastlege i forbindelse med osteoporosepasienter som gikk på per orale bisfosfonater. 40 % hadde fått henvist pasienter i forbindelse med osteoporosepasienter som gikk på intravenøse bisfosfonater (Aclasta®). 30 % hadde fått henvist pasienter i forbindelse med kreftpasienter med skjelettmetastaser som gikk på intravenøse bisfosfonater (Zometa®, Pamidronate®). Når man betrakter disse resultatene er det viktig å tenke på at en tannlege kunne krysse av for flere alternativ, ettersom han kan ha fått henvist flere pasienter for sanering før oppstart med behandling av benresorpsjonshemmende medikamenter. Den ene tannlegen som hadde fått henvist pasienter fra fastlege kommenterte at han hadde fått henvist

slike pasienter 2-3 ganger. Det var derimot ingen tannleger som hadde fått henvist pasienter før oppstart med denosumab, for sanering.

Vi spurte også fastlegene om de har henvist pasienter til tannlege for undersøkelse av tenner og kjeve før oppstart av behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter. En lege oppga at han gjør dette som rutine, mens en annen lege oppga at han har gjort dette en eller flere ganger. Det er også en lege som sier at han gjør dette dersom han har pasienter som skal begynne på per orale bisfosfonater. Hele 89,3 % av fastlegene oppgir at de ikke pleier å henvise til tannlege før oppstart med slike medikamenter. (I undersøkelsen ble det ikke spurt om forskjell i håndtering av kreftpasienter og osteoporosepasienter, men generelt om håndtering av pasienter som skal starte opp på benresorpsjonshemmende medikamenter). To av legene har kommentert ytterligere, hvor da den ene skriver at han har mer fokus på dette nå, mens den andre skriver at han aldri starter opp pasienter på disse medikamentene. Ettersom vi hadde mistanke om at veldig få leger pleier å henvise pasienter til tannlege før oppstart med benresorpsjonshemmende medikamenter, så ønsket vi å vite grunnen til dette. 56 % svarer at de aldri har tenkt på dette, mens 16 % svarer at de «vet ikke om noen indikasjoner for dette/ser ikke hensikten», mens 12 % har krysset av for at «kjevebensnekrose er en så sjelden bivirkning». En av fastlegene svarer at han ikke synes det er nødvendig å henvise før oppstart med benresorpsjonshemmende medikamenter. 20 % kommenterer spørsmålet. Blant kommentarene er «starter ikke opp pasient på disse medikamentene selv», «startes svært sjelden opp utenfor sykehus», «jeg har først nå de siste månedene blitt gjort oppmerksom på problemstillingen».

4.11 Bruk av benresorpsjonshemmende medikament i forbindelse med tannimplantater (spm. 26, vedl. 1)

Vi spurte også tannlegene om de hadde hatt pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter med problemer rundt tannimplantater. 97 % av tannlegene svarte nei på dette spørsmålet, mens 3 % (n=2) svarte at de hadde hatt det. En tannlege hadde hatt en pasient som gikk på medikament mot osteoporose med problem (ukjent hva problemet var) rundt tannimplantat, mens en annen tannlege hadde hatt en pasient med kreft som gikk på benresorpsjonshemmende medikament, med problem rundt tannimplantat.

5 Diskusjon

Studien vi gjennomførte tok utgangspunkt i å kartlegge kunnskap om emnet kjevebensnekrose hos pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter, hvor de spurte var to ulike yrkesgrupper som begge behandler disse pasientene. En slik studie har ikke blitt gjort tidligere, og er særegen i så måte at man betrakter to ulike yrkesgrupper som begge behandler den gitte pasientgruppen, for å se om begge yrkesgruppene er klar over betydningen av tverrfaglig samarbeid. Utvalget, dvs. de to ulike yrkesgruppene, fikk mange av de samme spørsmålene, og på bakgrunn av deres ulike utdannelser forventet vi noe ulik svarprofil. Hensikten med studien var å gjøre deltakerne og de som leser studien seinere, oppmerksomme på betydningen av å holde seg oppdatert om temaet, og å rette et fokus mot tverrfaglig samarbeid mellom tannleger og fastleger for å redusere utviklingen av kjevebensnekrose hos pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter.

Den helt klart største svakheten med studien er svarprosenten, spesielt blant fastlegene. Det er vanskelig å slå fast hvorfor det var så få fastleger som svarte, men en hypotese kan være at invitasjonen som inneholdt ord som benresorpsjonshemmende medikamenter og oral helse vekket mindre interesse blant fastleger enn blant tannleger.

Resultatene fra studien antyder at både tannleger og fastleger i Troms fylke har gode kunnskaper hva angår benresorpsjonshemmende medikamenter, men at tannlegene, som naturlig er, har bedre kunnskaper om hvordan disse medikamentene kan innvirke på oral helse. Fastlegene som valgte å svare på undersøkelsen, virker noe usikre på om det kan være en sammenheng mellom benresorpsjonshemmende medikamenter og oral helse. Generelt kan man si at undersøkelsen viser en trend der begge yrkesgruppene er uoppdaterte om de nyeste medikamentene på markedet, og hva disse kan ha å si for risiko for utvikling av ONJ.

På bakgrunn av svarene fra spørreundersøkelsen kan man si at tannleger vet mer om benresorpsjonshemmende medikamenters mulige effekt på oral helse, og at få leger henviser pasienter til undersøkelse av tenner og kjeve i forbindelse med slik behandling. Det er viktig å understreke at få fastleger selv starter opp pasienter på i.v. bisfosfonater, men at de får informasjon fra sykehus om onkologisk behandling igangsatt der ved jevnlig epikriser. Fastlegene burde følge opp disse pasientene, og bør derfor ha kunnskap om og kjenne til benresorpsjonshemmende medikamenters mulige effekter på oral helse.

Studien understreker imidlertid behov for at både tannleger og fastleger holder seg oppdatert på ny informasjon om benresorpsjonshemmere og håndtering av pasienter på slike medikamenter.

5.1 Helseskjema

En faktor som kan påvirke håndteringen av pasienter på slike medikamenter er bevisstheten omkring hvem disse pasientene faktisk er. Resultatene viser at tannlegene (spesielt de privatpraktiserende) ikke vektlegger å gå nøye gjennom pasientenes helseskjema. Dette er urovekkende, i og med at det er her de får vite om pasientens medikamentbruk. Medikamenter som ikke tas daglig, som enkelte bisfosfonater og denosumab, kan lett bli glemt hvis ikke tannlegen spør direkte. I likhet med vår studie, viser også studien av McLeod et al., manglende bevissthet hos tannleger vedrørende pasienter som behandles med bisfosfonater (12), noe som ikke er overraskende ettersom tannlegene ikke legger mer vekt på gjennomgang av helseskjema. Det er ikke tilstrekkelig å la pasienten selv fylle ut helseskjema fordi man da risikerer at viktige medikamenter blir utelatt. Pasientene har ikke nødvendigvis samme kunnskap om medikamentene som tannhelsepersonell og kan av den grunn la være å oppgi medikamenter som de anser som uviktige i forhold til tannbehandling. Legene som skriver ut bisfosfonater bør anbefale pasienten om å informere tannhelsepersonell om at de går på medikamentet. Det er også viktig at tannhelsepersonell har klare rutiner for å identifisere både nye og returnerende pasienter som behandles med slike medikamenter, pga. den potensielle risikoen for utvikling av kjevebensnekrose, og den påfølgende reduksjonen i livskvalitet (11). Det kan virke enkelt å stole på at pasientene oppgir medikamentbruk, men som vår studie viser, er ikke legene flinke til å informere pasientene om mulige orale bivirkninger av benresorpsjonshemmere (kun 21,4 % oppga at de gjør det).

5.2 Kjennskap til og kunnskap om benresorpsjonshemmende medikamenter

En stor del av tannlegene har kjennskap til benresorpsjonshemmende medikamenter. De yngste og eldste har størst kjennskap. Det kan ha sammenheng med at de eldste har mest erfaring med pasienter på slike medikamenter, mens de yngste har hatt økt fokus på dette i løpet av utdanningen i den senere tid. Det er flere tannleger (n=12) som oppgir at de enten ikke har kjennskap til medikamentene, eller at de «ikke vet», og man kan spekulere i om det er selve begrepet «benresorpsjonshemmende medikamenter» de ikke er kjent med, siden det

hittil har vært mest fokus på kun bisfosfonater. Vi ønsket å inkludere denosumab i vår undersøkelse, og har derfor valgt å bruke fellesbenevnelsen «benresorpsjonshemmende medikamenter». Siden vi nevnte bisfosfonater og denosumab i parentes bak benresorpsjonshemmende medikamenter i invitasjonsmeldingen til spørreundersøkelsen velger vi å se bort i fra at det er begrepet som forvirrer. Dermed står vi igjen med et stort antall som ikke har kjennskap til disse medikamentene, noe som er uheldig med tanke på hvilken effekt disse medikamentene kan ha på oral helse og livskvalitet.

Nesten alle tannlegene som deltok i spørreundersøkelsen har kjennskap til alendronate (alendronsyre), det virkestoffet som er vanligst av benresorpsjonshemmende medikamenter i perioden 2004-2011 i Norge (tabell 2). Under halvparten har kjennskap til zoledronate (zoledronsyre). Medikament med dette virkestoffet ble ikke skrevet ut i så stort omfang i perioden 2004-2009, men har økt i den senere tid og er nå det benresorpsjonshemmende medikamentet som skrives ut nest mest (tabell 2 og 3). Medikamentet blir gitt som infusjon, hovedsakelig i sykehusavdeling. Det er positivt at så mange tannleger kjenner til de to vanligste medikamentene, og ganske forventet sett ut i fra det store antall resepter som skrives ut årlig. Det er en lav andel som kjenner til denosumab, noe som i for seg ikke er så overraskende siden legemiddelet er såpass nytt. Med tanke på at denosumab i følge utprøvningsstudiene viste like stor, om ikke større, risiko for utvikling av ONJ enn bisfosfonater ved skjelettmetastatisk sykdom, er det behov for å øke kunnskapen og informasjonen rundt dette medikamentet. 14 av tannlegene har unnlatt å svare på spørsmålet om kjennskap til ulike generiske medikamentnavn, og vi anser at de ikke kjenner til noen av disse.

Ved å betrakte hvor kjent tannlegene og fastlegene er med markedsnavnene til benresorpsjonshemmende medikamenter, ser man at fastlegene har større kjennskap til markedsnavnene. Dette er ikke overraskende ettersom det er de som skriver ut disse medikamentene. Det kan virke som en tendens at både fastleger og tannleger har større kjennskap til markedsnavn enn hva gjelder generiske navn. Dette kan være uheldig ettersom markedsnavn endrer seg, mens virkestoffet forblir det samme. Kopiprodukter med nye navn dukker opp når medikamentpatentene går ut etter 10 år.

De fleste tannleger kjenner til osteoporose som indikasjon for benresorpsjonshemmende medikamenter. Færre er klar over at medikamentene også brukes ved behandling av kreftsykdommer med skjelettmetastaser, og få vet at de kan brukes ved en rekke andre

tilstander. Deltakerne kjenner til de to viktigste indikasjonene for bruk av benresorpsjonshemmende medikamenter (osteoporose og skjelettmetastatisk sykdom). Man kan spekulere i hvorfor aldersgruppene 40-49, 60-69 og «eldre» (eldre enn 69 år) vet så lite om bruk av disse medikamentene i kreftbehandling. En mulig forklaring kan være at tannlegene i disse gruppene er blant de dårligste til punktvis å gå gjennom helseskjema sammen med pasient. Dette da resultatene viser at det er tydelig forskjell i kunnskap om denne indikasjonen blant de som går punktvis gjennom helseskjema, sammenliknet med de som ikke gjør det. En annen forklaring kan være at disse tannlegene ikke er blant de flinkeste til å oppdatere seg etter studietiden.

Tannlegene som svarte på spørsmålet om bivirkninger relatert til bruk av benresorpsjonshemmere, kjente til bivirkningen kjevebensnekrose, som er bivirkningen til disse medikamentene med størst betydning innenfor odontologi. Men hele 7 tannleger lot være å besvare spørsmålet. Disse må anses og ikke ha kunnskap om noen av bivirkningene, heller ikke om kjevebensnekrose. Dette er uheldig, for selv om kjevebensnekrose er en uvanlig bivirkning, er det som tannlege viktig å ha kjennskap til den. Også fastlegene fikk dette spørsmålet. På bakgrunn av svarprofilen kan man si at fastlegene har bedre kunnskap om de generelle og vanligste bivirkningene relatert til disse medikamentene (tabell 1). Det er positivt at nærmere 60 % av fastlegene har kjennskap til kjevebensnekrose. Dette er en relativt nyopplaget bivirkning, og en bivirkning som affiserer munnhulen. Det er derfor forventet at tannlege, som har munnhulen som sitt spesialområde, har større kjennskap til ONJ. Likevel er det nødvendig at fastlegene har kunnskap om dette med tanke på viktigheten av å informere pasienter samt å henvise til tannlege for sanering av potensielle infeksjonsfoci før oppstart med intravenøse medikamenter, langvarig per oral bisfosfonatbehandling, eller subcutan densosumabbehandling.

Tannlegene har relativt god kunnskap om symptomer på ONJ (figur 4). Det er størst kunnskap hos de yngste, noe som kanskje kan forklares med at det har vært økt fokus på ONJ under tannlegeutdanningen de seneste årene. Det vil si at de yngste, i motsetning til de eldre, har lært dette i løpet av utdanningen. De fleste som har svart på spørsmålet om symptomer er klar over at eksponert bein i munnhulen er et symptom, noe som kan ses på som positivt. Samtidig er det stor forskjell i kunnskap om dette symptomet, sammenlignet med de øvrige. Trolig har det tidligere vært størst fokus på dette symptomet, og det faktum at de yngste kan mest om alle symptomene kan tyde på at det er større fokus på dette under utdanningen i dag. Det kan derfor se ut som at det her er behov for kunnskapsøking spesielt hos de eldre tannlegene. Det

er viktig at det settes fokus også på øvrige ONJ-symptomer da disse kan være til like stor plage for pasienten. Dessuten kan tilfeller med kjevebensnekrose forbli udiagnostisert, eller diagnostiseres sent, om man ikke kjenner til symptomene.

De fleste tannlegene har kjennskap til at tannekstraksjoner og kirurgiske inngrep i kjeveben er lokale faktorer som øker risiko for utvikling av kjevebensnekrose. Denne kunnskapen ser ikke ut til å avhenge av hvor ofte man ser pasienter som har slik risiko. Dette er ikke overraskende, da det er disse faktorene det er spesielt fokus på under utdanningen og i fagartikler ol. For pasienter som går på i.v. bisfosfonater og gjennomgår dentoalveolar kirurgi, øker risikoen for å utvikle ONJ minst 7 ganger, sammenlignet med pasienter som ikke gjennomgår slik kirurgi (3). Man bør derfor være spesielt varsom med slike prosedyrer spesielt hos kreftpasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter. Når det gjelder osteoporosepasienter på per orale bisfosfonater, er ikke slik kirurgi kontraindisert (11). Pasientene bør informeres om at risikoen for ONJ er liten ved osteoporose, men bløtvevstilheling etter tannekstraksjoner tar lenger tid hos pasienter på bisfosfonater enn hos pasienter som ikke behandles med slike medikamenter (10). Australske og spanske retningslinjer anbefaler antibiotika preoperativt, mens andre oppgir at dette ikke er evidensbasert (retningslinjer fra AB og ADA). Én studie har vist redusert insidens av BONJ ved preoperativt bruk av antibiotika (12). I studien til Migliorati og medarbeidere (10) utviklet kun én pasient (med metastatisk sykdom) BONJ etter tannekstraksjon og antibiotika ble kun gitt til pasienter med kreft som indikasjon eller hos osteoporosepasienter der man ellers ville ha gitt antibiotikaparaply. Om antibiotika brukes, bør det brukes også noen dager postoperativt, til tilstrekkelig mukosalt sårdekke har blitt oppnådd (11). Andre tiltak som har blitt foreslått er klorheksidinskyll pre- og postoperativt, og tett lukking av alveolen (11).

Ulike faktorer øker risiko for å utvikle ONJ også hos pasienter på per orale bisfosfonater, slik som varighet av medikamentbruk i mer enn 3 år, og samtidig bruk av kortikosteroider. I det siste "position paper" (2009) fra AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) anbefales seponering av legemiddelet i samarbeid med forskrivende lege i minst 3 mnd. før kirurgiske inngrep, hvis de systemiske forholdene tillater det (3). Dette er imidlertid ikke evidensbasert og i flere nyere studier anbefales ikke "drug holiday". Med bakgrunn i vår studie kan man se at det er manglende kunnskap om de generelle risikofaktorer for utvikling av kjevebensnekrose, da kun 51,6 % visste at samtidig bruk av kortikosteroider kunne være en risikofaktor. Det er altså ikke bare administrasjonsmåte og sykdomsindikasjon som har noe å si for risikoen for utvikling av BONJ (11). Det optimale i forhold til tannekstraksjoner og

kirurgiske inngrep hos osteoporosepasienter på per orale bisfosfonater vil derfor være individuell vurdering av hver situasjon. For at tannlegen skal kunne ta riktig avgjørelse, kreves det god kunnskap om de ulike generelle og lokale risikofaktorer.

Når det gjelder proteseagnag, var det kun litt over 60 % i spørreundersøkelsen vår som visste at det kan være en risikofaktor. Kunnskapen syntes å ha en tendens til å synke avhengig av hvor ofte tannlegen hadde disse pasientene. Nøyte undersøkelse av proteser og eventuelle gnagsår er viktig da slimhinnetraumatisering og nekrose assosiert med proteser er den nest vanligste risikofaktor (11). AAOMS påpeker at proteseagnag bør bli opplært i viktigheten av god munnhygiene og regelmessige undersøkelser, og instrueres i å rapportere eventuelle smerter, hevelser eller eksponert ben (3). Proteseagnag er altså en viktig risikofaktor, og det ser ut til å være behov for kunnskapsøking på dette området.

Det er tydelig at det hersker uvitenhet om at det finnes ulike administrasjonsmåter for behandling med bisfosfonater. Flere tannleger i alle aldersgrupper visste at bisfosfonater kan administreres per oralt enn de som visste om administrasjon i.v. Det er viktig at tannleger har kjennskap til ulike administrasjonsmåter, da det kan bety forskjell i risiko for utvikling av BONJ. Enkelte anbefaler en generell tilnærming, der man anser det som viktig at alle pasienter har gjennomgått grundig tannbehandling før behandlingsstart med bisfosfonater (11). De skiller altså ikke mellom pasienttype eller administrasjonsmåte. Patel påpeker at selv om insidensen for ONJ er høyere hos de som går på i.v. bisfosfonater, vil behandlingsvarighet og eksisterende forhold påvirke risikoen for BONJ, og han mener at det derfor er enklere og mer logisk med en generell tilnærming (11). Men de fleste ekspertanbefalinger (3) (13) skiller mellom håndtering av pasienter med kreft og osteoporose før oppstart av bisfosfonatbehandling.

Det er interessant å se at tannlegekvinnene scoret høyest på de fleste påstandene om bisfosfonater, noe som kan tyde på at kvinner har noe større kunnskap om bisfosfonater enn de mannlige tannlegene. Det kan ha sin forklaring i at kvinner oftere enn menn behandles for osteoporose (9), og at de dermed generelt har økt interesse rundt temaet.

Det er få av tannlegene som har hørt om denosumab, og dermed er det også få som vet at de kan ha samme eller større risiko for ONJ enn bisfosfonater. Dette er et viktig medikament, som vil komme til å benyttes i økende grad, og som flere må ha kjennskap til.

5.3 Hvor ofte tannlegene behandler pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter

Ut i fra våre resultater kan det virke som om det er mange tannleger som ikke er klar over hvilke og hvor mange pasienter som behandles med benresorpsjonshemmende medikamenter. I følge tall fra reseptregisteret (9) er det 1973 personer som er registrert å bruke bisfosfonat- eller denosumab preparater i Troms fylke i 2011. De fleste tannlegene oppgir at de behandler slike pasienter hver måned, men en stor andel oppgir også at de behandler slike pasienter hvert halvår eller en gang per år. Ettersom det er så mange personer som behandles med disse medikamentene i Troms fylke, er det lite trolig at det er så mange tannleger som behandler slike pasienter så sjeldent som «hvert halvår» eller «årlig». Trolig har disse tannlegene flere slike pasienter uten å være klar over det selv og bør derfor oppgradere sine rutiner for identifikasjon av risikopasienter.

Vår studie tyder på at det er en del pasienter som får ONJ, også ved per oral administrasjon ved osteoporose, så kanskje er osteoporosepasienten mer utsatt enn litteraturen hittil viser. Det er en svært stor andel pasienter som behandles med per orale medikamenter. Ifølge reseptregisteret var det i 2011 hele 52 891 personer som fikk alendronsyre (per oral adm.) i Norge og 2348 som fikk pamidronsyre og zoledronsyre (i.v. adm.) (9), og ifølge litteraturen vil man derfor kunne forvente ca. 50 ONJ-tilfeller av de som går på per orale bisfosfonater, og fra 94-280 av de som går på i.v., hvis man sammenlikner risiko med tall fra reseptregisteret fra 2011 (9). Antall personer som kan måtte lide av ONJ er derfor ikke så ulikt innenfor de to gruppene. Det kan være interessant å nevne at i 2011 var ukentlig bruk av alendronsyre mot osteoporose mistenkt som årsak i 6 av 8 bivirkningsmeldinger om benvevsdød, ut i fra RELIS bivirkningsrapport (14). En studie fra 2013 viste at 51,9 % av BONJ-tilfeller sett av orale- og kjevekirurger i Norge i perioden 2003-2010 var assosiert med per oralt inntak av bisfosfonater. Til sammenligning var per oral administrering mistenkt som årsak i 1/3 av BONJ-tilfellene rapportert til statens legemiddelverk, NOMA, i samme periode (8). Disse funnene kan styrke inntrykket om behov for et sterkere samarbeid mellom fastleger og tannleger – og at det faktisk kan være viktig å henvise pasienter til tannlege i forbindelse med behandling også med per orale benresorpsjonshemmende medikamenter (i tillegg til de som adm. i.v og subcutant). Informasjonsdelen bør være enda grundigere hos kreftpasienter som går på i.v. eller subcutane preparater i mye høyere doser, ettersom de har større risiko for å utvikle kjevebensnekrose. Det er viktig at disse pasientene læres opp til å følge med (inspisere munnhulen) selv, og rapportere til tannhelsepersonell dersom de opplever smerte, hevelse

og/eller blottlagt bein i munnhulen (3). Det finnes forholdsvis klare anbefalinger for hvordan man skal informere og lære opp kreftpasienter, men når det gjelder osteoporosepasienter er anbefalingene mer usikre.

5.4 Informasjonsgiving til pasientene om mulige orale effekter av benresorpsjonshemmende medikamenter

Når en pasient blir anbefalt å begynne med bisfosfonater, er det viktig at legen som foreskriver medikamentet, informerer pasienten om fordeler og ulemper tilknyttet medikamentet som velges. Ved benresorpsjonshemmere bør det inkluderes informasjon om risiko for ONJ og oppfølging av tann- og munnhelse hos tannlege. Ved behandling av kreftpasienter skal dette være en del av klargjøringen av pasienten før medikamentoppstart (11). Etter at pasienten har tatt kontakt med sin tannlege er det viktig at tannlegen i sin tur gir utfyllende informasjon til pasient. Resultatene i vår undersøkelse viser at de fleste tannlegene informerer pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter om mulige orale effekter. Dette er et ønsket resultat, men vi er usikre på om disse resultatene er representative ettersom tidligere funn tyder på at tannlegene ikke er så flinke til å gå gjennom helseskjema med pasient. Uten nøye gjennomgang av helseskjema kan kartlegging av pasienter som går på benresorpsjonshemmere være vanskelig. Det er også en del av tannlegene som svarer at de ikke gir, eller ikke vet om de gir, informasjon om mulige orale effekter av slik medikamentell behandling. I vår undersøkelse viste det seg at nærmere 70 % av fastlegene ikke gir pasienter som skal begynne på benresorpsjonshemmere informasjon om mulige orale effekter. Dette kan tyde på at fastlegene ikke kjenner til konsekvensene av kjevebensnekrose, eller kanskje mener de at det ikke er deres oppgave da behandlingen oftest administreres på sykehus.

5.5 Tannleger som har hatt pasienter med kjevebensnekrose

Ettersom det stadig er flere som behandles med benresorpsjonshemmende medikamenter er det stor sannsynlighet for at man som tannlege vil oppleve å ha pasienter med ONJ relatert til disse medikamentene i løpet av sin karriere. Nesten alle eldre tannleger i vår studie hadde hatt pasient med BONJ. Det savnes klare evidensbaserte retningslinjer for hva man skal foreta seg dersom man får en slik pasient. Noen av tannlegene valgte å behandle selv, noen satte pasienten på klorheksidin skylling, noen ga pasienten antibiotika, noen henviste til fastlege for seponering av bisfosfonater og en god del henviste til oral kirurg. Behandling av pasient med

ONJ bør ha som hovedmål å eliminere smerte som er relatert til infeksjon i bløtvev, og forsøke å minimere progresjon av beinnekrosen (2).

Kjevebensnekrose har hittil vært anbefalt behandlet uten kirurgi da tidligere studier har vist forverring ved kirurgisk intervensjon. Nyere studier viser at kirurgisk behandling kan føre til heling av tilstanden. Ikke- kirurgisk håndtering inkluderer antiseptisk munnvask (klorhexidine glukonate), smertestillende, forsiktig debridement av skarpe beinkanter og fjerning av mobile beinsekvester. Dersom det foreligger bløtvevsinfeksjon og pussdannelse anbefales antibiotika av typen phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, eller clindamycin sammen med metronidazole (bredspekteret antimikrobiell terapi).

5.6 Fastlegens tilnærming til munnhulen i den kliniske hverdag

God munnhygiene er generelt en viktig faktor for å redusere risiko for bivirkninger i munnhulen, så det er et behov for at fastlegene har kunnskap om hvordan de kan gjøre en enkel vurdering av oral status. Etersom det er liten tradisjon for at leger undersøker munnhulen eller spør om pasientens dentale helse, så ble i positivt overrasket over at en lege oppga at han pleide å undersøke munnhulen til pasienter som skal starte opp med benresorpsjonshemmende medikamenter, og at ytterligere tre leger oppga at de spurte slike pasienter om deres tannhelse. Dette er positivt, og et ønske vil være at alle fastleger innehar kunnskap som gjør at de faktisk undersøker og stiller de rette spørsmål til disse pasienter før oppstart med benresorpsjonshemmende medikamenter.

Se vedlegg 3 vedrørende anbefalinger om håndtering av kreft- og osteoporosepasienter ved benresorpsjonshemmende behandling (anbefalinger ved Bente Brokstad Herlofson).

5.7 ICD-10 koder og registrering av medikamentelt induert kjevebensnekrose

Behovet for en egen ICD-10 kode for registrering av medikamentelt induert kjevebensnekrose ser ut til å være åpenbar. Mest mulig presis diagnose er et «must» for riktig behandling, for trygderefusjon, for rapportering av tilstand og ikke minst for å kunne føre statistikk.

5.8 Hvor tannlegene har tilegnet seg kunnskap om kjevebensnekrose

Ettersom det stadig dukker opp nye medikamenter å behandle sykdommer med, så vil det også dukke opp nye bivirkninger også i munnhulen. Dette er en av grunnene til at det viktig som tannlege å holde seg oppdatert. Vår undersøkelse viser at dette er tilfelle, og at de viktigste kildene til informasjon er utdanning, faglige artikler og kurs.

5.9 Samarbeid mellom tannleger og fastleger

Tannlegene i undersøkelsen mener at et samarbeid med fastlegene er viktig, og de mener at legene bør øke sin kunnskap innenfor dette fagfeltet. De fleste fastlegene synes på sin side ikke å ha noen formening om nytten av et slikt tverrfaglig samarbeid. Kun 14,9 % av tannlegene oppgir at de har fått henvist pasienter fra fastlege for undersøkelse av tenner og kjeve før oppstart av behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter. Nærmere 90 % av fastlegene i studien henviste ikke til tannlege før oppstart med slike medikamenter, og sa at grunnen til dette ofte var at de ikke tenkte på det, eller ikke vet om noen indikasjoner for det og at kreftpasienter oftest får sin behandling på sykehus. Kreftpasient som skal begynne med intravenøs bisfosfonat eller subcutant denosumab bør alltid henvises til tannlege for sanering. Det er viktig å huske at også osteoporosepasienter behandles med lignende medikamenter (Aclasta® og Prolia®), dog i mye lavere dosering. Det er usikkert hvor stor ONJ- risiko er for pasienter som får disse medikamentene.

5.10 Bruk av benresorpsjonshemmende medikament i forbindelse med tannimplantater

Det er foreløpig kontraindisert å sette inn implantater på kreftpasienter som behandles med benresorpsjonshemmere. Når det gjelder osteoporosepasienter på slike medikamenter er det mer usikkerhet og foreløpig ingen kontraindikasjon. Nøye oppfølging av pasientene er her viktig og mer forskning er nødvendig på feltet.

6 Konklusjoner

Det er vanskelig å trekke direkte konklusjoner om forskjellen i kunnskap blant tannleger og fastleger siden svarprosenten var betydelig lavere hos fastlegene, men tendensen er at tannlegene har størst kunnskap om emnet.

- 1) Studien viser at spesielt tannleger, og i noe mindre grad fastleger i Troms fylke generelt har gode kunnskaper om benresorpsjonshemmende medikamenters effekt på oral helse. Dette gjelder ikke kunnskap om det nye benresorpsjonshemmende medikamentet denosumab, der kunnskapen bør økes både hos tannleger og fastleger.
- 2) Studien viser også at tannleger, og spesielt fastleger bør bli flinkere til å informere og utdanne pasient om mulig risiko for utvikling av kjevebensnekrose relatert til benresorpsjonshemmende behandling. Det hersker uvitenhet omkring hvordan pasienter som går på slike medikamenter skal håndteres. Evidensbaserte retningslinjer er nødvendig.
- 3) Generelt viser studien at enkle tiltak som kartlegging av risikopasienter ved gode rutiner for bruk av helseskjema, informasjon til pasientene og forebygging i form av god oral hygiene lett kan bli glemt. Resultatene våre viser en tendens der privatpraktiserende tannleger, tannlege-menn og tannlegene mellom 30-50 år i større grad slurver med oppdatering av helsestatus og medisinsk anamnese.

Det som er viktig og nødvendig når det gjelder denne pasientgruppen er fokus på videre forskning, og at tannleger og fastleger stadig oppdaterer seg på ny kunnskap. Det pågår for tiden en skandinavisk studie der alle nye ONJ- tilfeller hos kreftpasienter på zoledronat eller denosumab fra 2011 skal registreres og følges i 5 år (www.onj-study.no). Etter hvert er det meningen at det også skal gjelde ONJ-tilfeller hos osteoporosepasienter. Studien vil blant annet vise forekomst av ONJ relatert til bisfosfonater og denosumab i Norge samt mulige risikofaktorer for utviklingen av ONJ. Resultatene vil kunne danne grunnlag for nasjonale retningslinjer hos pasienter som behandles med benresorpsjonshemmende medikamenter for kreft eller osteoporose. Studien vår underbygger at det er behov for kartlegging av ONJ-forekomst, økt kunnskap om ONJ og nasjonale retningslinjer for behandling av disse pasientgruppene.

Kilder

1. **Marx, Robert E.** *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment.* s.l. : Quintessence Publishing Co, Inc, 2007.
2. **Niall M. H. McLeod, Peter A. Brennan, Salvatore L. Ruggiero.** Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *The surgeon* 10. 2012.
3. **Ruggiero, Salvatore L.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. *Aust Endod J.* 2009, pp. 35: 119–130.
4. **John W. Hellestein, Robert A. Adler, Beatrice Edwards.** Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendation from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA.* 2011.
5. **Daniel Castellano, Juan Manuel Sepulveda, Ignacio Garcia- Escobar.** The role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The story of Denosumab. *The Oncologist.* januar 2012.
6. **John Malan, DDS, Kyle Ettinger, DDS et al.** The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Medical management and pharmacology update.* Vol. 114 No. 6, 2012.
7. **RELIS, Statens legemiddelverk.** Bivirkningsrapport 2010. *RELIS, produsent-uavhengig legemiddelinformasjon.* [Online] 2010. [Cited: januar 10., 2013.] <http://www.relis.no/Bivirkninger/Arsrapporter>.
8. **T.B.Kruger, M.N.Sharikabad, B.B. Herlofson.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Pubmed, Acta Odontologica Scandinavica.* 2013.
9. Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. [Online] januar 10., 2013. <http://vwww.reseptregisteret.no>.
10. **Migliorati CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, Herlofson BB.** Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *JADA.* 2013, pp. 144(4):406-414.
11. **Patel V, et al.** Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw - a literature review og UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg (2010), doi: 10.1016/j.bjorns.2010.05.007.* 2010.
12. **McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA.** Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for dental practitioner. 2007, pp. Br DentJ; 203:641–4.
13. **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, pp. 136:1658–68.

14. **RELIS, Statens legemiddelverk og.** Bivirkningsrapport 2011. *RELIS, produsentuavhengig legemiddelinformasjon.* [Online] 2011. [Cited: januar 10., 2013.]
[http://www.relis.no/Bivirkninger/Arsrapporter.](http://www.relis.no/Bivirkninger/Arsrapporter)

Vedlegg 1

Spørreskjema til tannlegene

1. Hvilken yrkesgruppe tilhører du?
 - Tannlege ansatt i offentlig tannhelsetjeneste
 - Privat praktiserende tannlege
 - Tannlege med spesialitet
 - Annet.....
2. Hvordan innhenter du informasjon om pasientens sykdoms- og medikamenthistorie?
 - Pasienten fyller ut helseskjema selv
 - Sekretær tar seg av helseskjema
 - Går punktvis gjennom helseskjema sammen med pasient, muntlig
 - Spør alltid i tillegg om enkelte medikamenter.
 - Annet.....
3. Hvilke medikamenter du anser det som viktig å vite at pasienten går på?.....
4. Kjenner du til benresorpsjonshemmende medikamenter?
 - Ja
 - Nei
 - Vet ikke
5. Hvilke benresorpsjonshemmende medikamenter kjenner du til?
 - Etidronate
 - Tiludronate
 - Alendronate
 - Risedronate
 - Ibandronate
 - Pamidronate
 - Zoledronate
 - Denosumab
6. Kjenner du til medikamentenes handelsnavn?
 - Fosamax®
 - Alendronat® (Arrow, Bluefish, Sandoz)
 - Didronate®
 - Aredia®
 - Zometa®
 - Bodronate®
 - Bonviva®
 - Optinate®
 - Aclasta®
 - Fosavance®
 - Prolia®
 - XGEVA®
7. Kjenner du til ved hvilke medisinske indikasjoner benresorpsjonshemmende medikamenter benyttes?
 - Kreftsykdommer med skjelettmetastaser
 - Osteoporose
 - Paget disease
 - Osteogenesis imperfecta
 - Sklerotiserende osteomyelitt
 - Kjempecelle tumor
 - Fibrøs Dysplasi
8. Kan du oppgi en eller flere bivirkninger relatert til bruk av benresorpsjonshemmere?
 - Hypofosfatemi
 - Anemi
 - Smerter i muskler/skjelett
 - Magesmerter, sure oppstøt, forstoppelse
 - Sår dannelse i slimhinner
 - Hodepine, svimmelhet
- Influenzalignende symptomer
 - Atypisk femurfraktur
 - Kjevebensnekrose
9. Kjevebensnekrose er en kjent bivirkning av benresorpsjonshemmende medikamenter. Kjenner du noen symptomer på kjevebensnekrose?
 - Såre/vonde slimhinner
 - Eksponert ben i munnhulen
 - Mobile/løse tenner
 - Fistel- og pussdannelser
 - Nummenhet, endret følelse
 - Smerter
 - Symptomatisk apikal periodontitt
 - Bøtvevshvelse
 - Kjevefraktur
 - Maxillærsinusitt
 - Kan være asymptomatisk
10. Hvilke generelle faktorer kan øke risikoen for utvikling av kjevebensnekrose?
 - Alder
 - Etnisk bakgrunn
 - Kreftdiagnose
 - Kortikosteroider
 - Antiangiogene medikamenter
 - Røyking
 - Alkohol
 - Diabetes
 - Reumatoid artritt
 - Overvekt
11. Hvilke lokale faktorer kan øke risikoen for utvikling av kjevebensnekrose?
 - Kronisk marginal periodontitt
 - Symptomatisk apikal periodontitt
 - Lokale tannabscesser
 - Traumer/skade på slimhinne
 - Tori (symmetrisk benvekster lingualt i underkjeven, eller i gane)
 - Proteseagnag
 - Tannekstraksjoner
 - Kirurgiske inngrep i kjeveben
12. Hva vet du om bisfosfonater?
 - Reduserer risiko for patologisk fraktur
 - Reduserer bensmerter
 - Øker bentetthet
 - Administreres per oralt
 - Administreres intravenøst
 - Nitrogenholdige bisfosfonater er de mest potente
 - Bindes til hydroxylapatit og opptas i osteoklastene
 - Hemmer osteoklastfunksjon og aktiverer apoptotisk celledød
 - Virker toksisk på epitelceller
 - Infeksjon fører til økt frigjørelse av bisfosfonat fra ben
 - Administrert I.V: 4-12 % risiko for kjevebensnekrose
 - Administrert per oralt: under 1 % risiko for kjevebensnekrose
 - Annet
13. Hva vet du om denosumab?
 - Ikke hørt om det
 - Reduserer risikoen for patologisk benfraktur
 - Reduserer bensmerter
 - Øker bentetthet
 - Administreres ved subcutan injeksjon
 - Er et monoklonalt antistoff
 - Hemmer binding av RANK til RANK Ligand
 - Har samme eller større risiko for kjevebensnekrose som bisfosfonater

14. Hvor ofte behandler du pasienter som bruker benresorpsjonshemmende medikamenter?
- Daglig
 - Ukentlig
 - Månedlig
 - Hvert halvår
 - Årlig
 - Annet
15. Gir du disse pasientene informasjon om mulig orale effekter av disse medikamentene?
- Ja
 - Nei
 - Vet ikke
16. Gir du same informasjon til pasienter som bruker medikamenter i forbindelse med osteoporose som til de med kreft?
- Ja
 - Nei
 - Annet
 - Vet ikke
17. Har du selv hatt pasienter med kjevebensnekrose?
- Ja
 - Nei
 - Annet
18. Hvilken diagnose hadde pasienten og hvilket medikament gikk han/hun på?
19. Hvis du har hatt pasienter med kjevebensnekrose, hva gjorde du?
- Ingen tiltak
 - Behandlet selv
 - Henviste til oral kirurg/kjevekirurg
 - Henviste til fastlege
 - Antibiotika behandling
 - Klorheksidin-skylling
 - Seponert bisfosfonatbehandling av fastlege
 - Annet
20. Finnes det en egen ICD-10 kode for registrering av medikamentelt indusert kjevebensnekrose?
- Ja
 - Nei
 - Vet ikke
21. Kjenner du til hvilke ICD-10 koder som er aktuelle i registrering av kjevebensnekrose?
- K04.6 – periapikal abcess med fistel
 - K10.2 – betennelsestilstander i kjeve
 - K10.3 – alveolitt i kjeve
 - M87.1 – osteonekrose relatert til medikamenter
 - Vet ikke
22. Hvor har du tilegnet deg kunnskap om medikamentrelatert kjevebensnekrose?
- Under studietiden
 - Etter studietiden
 - Kurs
 - Foredrag
 - Faglige artikler
 - Kollegaer
 - Media
 - Internett
 - Annet
 - Vet ikke
23. Hvor viktig anser du at samarbeidet mellom fastlege og tannlege er når det gjelder behandling av pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter?
- Svært viktig
 - Viktig
 - Lite viktig
24. Har du fått henvist pasienter fra fastlege for undersøkelse av tenner og kjeve før oppstart av behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter?
- Uviktig
 - Ingen formening om dette
 - Annet....
24. Har du fått henvist pasienter fra fastlege for undersøkelse av tenner og kjeve før oppstart av behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter?
- Ja
 - Nei
 - Hvis ja, evt. antall:
 - Vet ikke
25. Hvis ja på forrige spm. (dersom du har fått henvist pasienter fra fastlege), var det da i forbindelse med:
- Osteoporosepasienter som gikk på per orale bisfosfonater
 - Osteoporosepasienter som gikk på intravenøse bisfosfonater (Aclasta)
 - Osteoporosepasienter som gikk på Denosumab, subcutan injeksjon (Prolia)
 - Kreftpasienter med skjelettmetastaser, som gikk på per orale bisfosfonater
 - Kreftpasienter med skjelettmetastaser som gikk på intravenøse bisfosfonater (Zometa, Pamidronate)
 - Kreftpasienter med skjelettmetastaser som gikk på Denosumab, subcutan injeksjon (XGEVA)
 - Annet
26. Har du hatt pasienter på benresorpsjonshemmende medikamenter med problemer rundt tannimplantater?
- Ja
 - Ja, hos osteoporosepasient
 - Ja, hos kreftpasient
 - Nei
 - Annet
- Til slutt noen spørsmål om deg som har deltatt i spørreundersøkelsen
27. Kjønn
- Mann
 - Kvinne
28. Alder:
- 20-29 år
 - 30-39 år
 - 40-49 år
 - 50-59 år
 - 60-69 år
 - Eldre
29. Hvor er du uteksaminert?
- Norge
 - Utlandet
 - Oppgi studiested i Norge/utlandet
30. Når er du uteksaminert?
- År:

Vedlegg 2

Spørreskjema til fastlegene

- Hvilken yrkesgruppe tilhører du? Dersom du har annen spesialisering eller utdannelse i tillegg, så oppgi gjerne dette
 - Fastlege (allmennlege)
 - Annet
- Kjenner du til benresorpsjonshemmende medikamenter?
 - Ja
 - Nei
 - Vet ikke
- Hvilke benresorpsjonshemmende medikamenter kjenner du til?
 - Etidronate
 - Tiludronate
 - Alendronate
 - Risedronate
 - Ibandronate
 - Pamidronate
 - Zoledronate
 - Denosumab
 - Annet
- Kjenner du til medikamentenes markesnavn?
 - Fosamax ®
 - Alendronate (Arrow, Bluefish, Sandoz) ®
 - Didronate ®
 - Zometa®
 - Bodronate ®
 - Bonviva ®
 - Optinate ®
 - Aclasta ®
 - Fosavance ®
 - Prolia ®
 - XGEVA ®
 - Annet
- Kjenner du til ved hvilke medisinske indikasjoner benresorpsjonshemmende medikamenter benyttes?
 - Kreftsykdommer med skjelettmetastaser
 - Osteoporose
 - Paget disease
 - Osteogenesis imperfecta
 - Sklerotiserende osteomyelitt
 - Kjempe-celle tumor
 - Fibrøs dysplasi
- Kan du oppgi en eller flere bivirkninger relatert til bruk av benresorpsjonshemmere?
 - Hypofosfatemi
 - Anemi
 - Smerter i muskler/skjelett
 - Magesmerter, sure oppstøt, forstoppelse
 - Sårdannelse i slimhinner
 - Hodepine, svimmelhet
 - Influensalignende symptomer
 - Atypisk femurfraktur
 - Kjevebensnekrose

- Kjevebensnekrose er en kjent bivirkning av benresorpsjonshemmende medikamenter. Kjenner du til noen symptomer på kjevebensnekrose?
 - Såre/vonde slimhinner
 - Eksponert bein i munnhulen
 - Mobile/løse tenner
 - Fistel- og pussdannelse
 - Nummenhet, endret følelse
 - Smerter
 - Symptomatisk apikal periodontiitt
 - Bløtvevshevelse
 - Kjevefraktur
 - Maxillær sinusitt
 - Kan være asymptomatisk
- Gir du pasienter som bruker benresorpsjonshemmende medikamenter informasjon om mulige oral effekter av disse medikamentene?
 - Ja
 - Nei
 - Vet ikke
 - Annet

Dersom respondenten svarte «nei» på spørsmål 8, så kom ikke spørsmål 9 opp.

- Gir du samme informasjon til pasienter som bruker medikamenter i forbindelse med osteoporose som til de med kreft?
 - Ja
 - Nei
 - Vet ikke
 - Annet
- Pleier du å undersøke munnhulen til pasienter som skal starte med benresorpsjonshemmende medikamenter, eller spørre pasienten om hans/hennes dentale helse?
 - Ja, undersøker munnhulen
 - Ja, spør om dental helse
 - Nei
 - Vet ikke
 - Annet
- Har du selv sett kjevebensnekrose hos en av dine pasienter?
 - Ja
 - Nei
 - Vet ikke
 - Annet

Dersom respondenten svarte «nei» på spørsmål 11, så kom ikke spørsmål 12 opp.

- Hadde pasienten gått på benresorpsjonshemmende medikament, og i så fall hvilket og hva var indikasjonen?
- Hvis du har hatt pasienter med kjevebensnekrose, hva gjorde du?
 - Ingen tiltak
 - Behandlet selv
 - Henviste til oral kirurg/kjevekirurg
 - Henviste til tannlege
 - Antibiotika behandling
 - Klorheksidin-skylling
 - Seponert bisfosfonatbehandling

14. Hvor viktig anser du at samarbeidet mellom fastlege og tannlege er når det gjelder behandling av pasienter som går på benresorpsjonshemmende medikamenter?
- Svært viktig
 - Viktig
 - Lite viktig
 - Uviktig
 - Ingen formening om dette
 - Annet

15. Har du henvist pasienter til tannlege for undersøkelse av tenner og kjever før oppstart av behandling med benresorpsjonshemmende medikamenter?
- Ja, dette gjør jeg som rutine
 - Ja, har gjort det en eller flere ganger
 - Ja, men bare dersom pasienten skal begynne med per orale bisfosfonater
 - Ja men bare dersom pasienten skal begynne med i.v. bisfosfonater/Denosumab
 - Nei
 - Vet ikke
 - Annet

Spørsmål 16 vistes kun dersom respondenten svarte «nei» på spørsmål 15.

16. Hva er grunnen til at du aldri henviser pasient til tannlege før oppstart med benresorpsjonshemmende medikament?
- Vet ikke om noen indikasjoner for det/ser ikke hensikten

- Kjevebensnekrose er en så sjelden bivirkning
- Har aldri tenkt på det
- Syns ikke det er nødvendig
- Annet
- Vet ikke

Til slutt noen spørsmål om deg som har deltatt i spørreundersøkelsen

17. Kjønn
- Kvinne
 - Mann

18. Alder
- 20-29 år
 - 30-39 år
 - 40-49 år
 - 50-59 år
 - 60-69 år
 - Eldre

19. Hvor er du uteksaminert?
- Norge
 - Utlandet
 - Oppgi studiested i Norge/utlandet

20. Når er du uteksaminert?
- År

Veiledning ved tannbehandling av pasienter (med kreft i skjelettet eller med osteoporose) på benresorpsjonshemmere og ved ONJ(kjevebensnekrose) (pr.14.03.13 v/Bente Brokstad Herlofson, avd. oral kirurgi og oral medisin, UiO)

Kreftpasienter:

Før oppstart/under: Høydose intravenøs bisfosfonatbehandling (hver 4-6 uke) eller subcutan denosumabbehandling(120mg, hver 4-6 uke)

- Grundig klinisk og røntgenologisk oral undersøkelse med henblikk på infeksjonsfoci .
- Tenner med dårlig prognose fjernes (grav karies, uttalt perio, apikale prosesser, cyster, tannrøtter m/karies/perio/infeksjon, delvis frembrudte visdomstenner med patologi, perikoronitt). Ingen bisfosfonat/denosumab før komplett bløtvevstilheling.
- Informere pasient om risiko for ONJ og forsøk å forebygge skader/sykdommer som kan kreve inngrep senere.
- Instruere pasient i god munnhigiene og optimalisere eventuelle tannproteser.
- Tette tannlegekontroller (hver 6 måned).
- Unngå elektive oralkirurgiske prosedyrer under bisfosfonat/denosumabbehandling som krever bentilheling.
- Hvis tannekstraksjon er nødvendig under behandlingen anbefales antibiotika og primær bløtvevslukning bør utføres av oral/kjevekirurg. Kontrolleres til alveolen er tilhelet. Vurder eventuell pause i medisineren i samråd med behandlende onkolog. Implantatkirurgi frarådes.

Osteoporosepasienter:

Før oppstart/under lavdose peroral(oftest en gang pr uke)/-intravenøs (en gang årlig) bisfosfonatbehandling eller subcutan denosumabbehandling(60mg, 2 ganger årlig)

- Risiko for ONJ er liten ved behandling < 3 år ved bisfosfonater, foreløpig uvisst ved denosumabbehandling.
- Risiko øker ved behandling utover 3-5 år og med annen komorbiditet, men den er fortsatt liten.
- Pasienten bør informeres om risiko og viktighet av god munnhigiene.
- Klinisk og røntgenologisk rutineundersøkelse med henblikk på orale infeksjonsfoci før eller tidlig i behandlingen.
- Om mulig minimere risiko for fremtidige oralkirurgiske inngrep (eks. ekstraksjoner).
- Implantatbehandling er ikke kontraindisert, men pasienten må informeres om at risiko for osteonekrose øker med antall år på benresorpsjonshemmer, at oppfølging er viktig og at pasienten bør ta kontakt med tannlege ved følgende symptomer; nummenhetsfølelse i kjeven, smerter, hevelse, løse tenner, pussavgang, eksponert ben. Om "drug holiday" reduserer risiko for osteonekroseutvikling ved innsettelse av implantater eller ved tannekstraksjoner er foreløpig uvisst, men ved denosumab-behandling kan man vurdere å vente noe med slik tannbehandling hvis pasienten akkurat har fått en subcutan injeksjon. Eventuell seponering gjøres alltid i samråd med behandlende lege.
- Instruere pasienten i god munnhigiene.
- Vurder antibiotika "paraply" på lik linje med andre pasienter med annen komorbiditet (for eksempel diabetes, bruk av kortikosteroider etc) hvis akutt ekstraksjon er nødvendig hos pasient medisinert med bisfosfonat/denosumab i mer enn 3 år. Kontrolleres til komplett bløtvevstilheling.

Pasienter med utviklet ONJ eller med mistanke om ONJ

- Henvises til og håndteres av oral-/kjevekirurg.
- Rapporter som oral medikamentell bivirkning til RELIS (www.relis.no).
- Pågående studie der man ønsker at alle medikamentrelaterte ONJ-tilfeller fra september 2011 og ut 2019 rapporteres inn via www.study-onj.no opprettet i forbindelse med en skandinavisk sikkerhetsstudie pålagt av EMA(European Medical Agency) der man blant annet skal følge ONJ-risiko for det nyregistrerte benresorpsjonshemmende medikamentet denosumab i samarbeid med Kreftregisteret. Ansvarlig for ONJ-registreringen i Norge: Bente Brokstad Herlofson, avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Det odontologiske fakultet i Oslo, Universitetet i Oslo. E-mail: b.b.herlofson@odont.uio.no