

ABSTRACT

Hvor og hvordan gennemføres tandudtrækninger på patienter i bisfosfonatbehandling

Introduktion og formål – Bisfosfonater (BF) reducerer knoglededbrydning, smerte og hyppigheden af spontane frakturer hos patienter med osteoporose eller cancer med knoglemetastaser. En bivirkning til BF-behandling er osteonekrose i kæberne (ONJ). Ofte er ONJ hos denne patientgruppe udviklet efter tandekstraktion. Formålet med denne artikel er derfor at angive generelle retningslinjer for ekstraktion af tænder på patienter i BF-behandling.

Metode – Retningslinjerne er baseret på en analyse af den tilgængelige litteratur. Der er foretaget søgning på PubMed med en række nøgleord og efterfølgende litteraturgennemgang.

Gennemgang af foreliggende videnskabelig litteratur – Der er publiceret 10 studier omhandlende ONJ-forebyggende behandlingstiltag på patienter i BF-behandling med behov for tandekstraktioner. I de fleste studier har man under antibiotikadække foretaget opklapning, tandekstraktion efterfulgt af alveolektomi samt primær lukning. Ved tandekstraktionerne er ozonterapi, laserterapi og anvendelse af Plasma Rich Growth Factor også blevet beskrevet.

Konklusion – På baggrund af litteraturnemgangen kan det konkluderes, at patienter i højdosis BF-behandling med behov for tandekstraktion bør henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling for tandekstraktion med efterfølgende alveolektomi og primær lukning. Patienter i lavdosis BF-behandling med behov for tandekstraktion kan behandles i primærsektoren med almindelig tandekstraktion uden primær lukning. Ved tegn på blottet knogle fire uger postoperativt bør patienten henvises til en Kæbekirurgisk hospitalsafdeling.

Retningslinjer for tandekstraktion på patienter i bisfosfonatbehandling

Pouya Masroori Yazdi, uddannelsestandlæge, Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Morten Schiødt, overtandlæge, specialtandlæge, dr.odont., Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Knoglemodellerende stoffer såsom bisfosfonat (BF) samt det nytilkomne Denosumab (Prolia®, Xgeva®) anvendes som ”knogleforstærkende” medicin til patienter med osteoporose, myelomatose, knoglemetastaser fra eksempelvis mammacancer, prostatacancer samt mindre hyppigt ved lunge- og nyracancer (1-4). Ifølge Osteoporoseforeningen skønnes det, at ca. 350.000 personer i Danmark lider af osteoporose. I 2011 blev der ordineret 91.372 recepter på BF (5). Hovedparten af disse var til osteoporosepatienter, mens ca. 2.300 var til cancerpatienter (6). BF er syntetiske pyrofosfat-analoger, der binder sig til mineraliseret knoglevæv, hæmmer osteoklastaktiviteten og dermed knoglededbrydningen og den fysiologiske, livslange normale knogleremodellering. BF-behandling har følgende gunstige virkninger for ovenstående patientgrupper: 1) reducerer knoglededbrydningen, 2) reducerer hyppigheden af spontane frakturer (eksempelvis columnafakturer med sammenfald i ryggen) og 3) reducerer smerter fra knoglerne. Det nytilkomne produkt, Denosumab, er et monoklonalt antistof, der binder sig til en receptor på overfladen af osteoklasterne (RANKL), og derved hæmmer osteoklastaktiviteten. Denosumab er således ikke et BF, men har samme gunstige virkninger og anvendes i lavdosis (Prolia®) til osteoporosepatienter samt i højdosis (Xgeva®) til cancerpatienter. Traditionelt har man i litteraturen skelnet mellem i.v. BF-behandling og peroral BF-behandling som en væsentlig risikofaktor for udvikling af ONJ (6). Risikofaktoren er imidlertid ikke administrationsmåden, men snarere dosis og potens af præparatet. I det følgende vil vi derfor skelne mellem højdosis og lavdosis BF-behandling. Til patienter med osteoporose administreres BF i lav dosis, ofte som tabletter, men kan også gives som depotinjektioner subkutan eller intravenøst. Til cancerpatienter administreres det i høje doser, og ofte intravenøst, men kan også gives subkutan eller i tabletform.

EMNEORD

Tooth extraction;
bisphosphonate;
denosumab;
osteonecrosis



Faktaboks 1

Hyppigst anvendte BF-behandlinger

Indholdsstof	Præparatnavn	Administration	Indikation	Dosis
Zoledronsyre	Aclasta® Zometa®	Intravenøs (lavdosis)	Osteoporose	5 mg/år
		Intravenøs (lavdosis)	Pagets knoglesygdom	5 mg efter behov
		Intravenøs (højdosering)	Tumorinduceret hypercalcæmi	4 mg/3-4 uger
		Intravenøs (højdosering)	Myelomatose	4 mg/3-4 uger
		Intravenøs (højdosering)	Knoglemetastaser	4 mg/3-4 uger
Pamidronat	Pamifos Pamidronat-natrium "Hospira" (tidligere Aredia)	Intravenøs (højdosering)	Tumorinduceret hypercalcæmi	Afhængig af serum-calcium
		Intravenøs (højdosering)	Myelomatose	90 mg/3-4 uger
		Intravenøs (højdosering)	Knoglemetastaser	90 mg/3-4 uger
		Intravenøs (lavdosis)	Pagets knoglesygdom	60 mg/3 mdr.
		Intravenøs (lavdosis)	Fibrøs Dysplasi	60 mg i 3 dage x 2 årligt
		Intravenøs (lavdosis)	Osteogenesis imperfecta	2,5 mg/kg i 3 dage
Ibandronsyre	Bondronat®	Peroral (højdosering)	Tumorinduceret hypercalcæmi	50 mg dgl. Afhængig af serum-calcium
		Intravenøs (højdosering)	Knoglemetastaser	6 mg/3-4 uger
	Bonviva	Peroral (lavdosis)	Osteoporose	150 mg/mdr.
		Peroral (lavdosis)	Osteoporose	i.v. 3 mg/3 mdr.
Alendronat	Alendronat Fosamax Fosavance	Peroral (lavdosis)	Osteoporose	70 mg/uge
		Peroral (lavdosis)	Osteoporose	70 mg/uge
		Peroral (lavdosis)	Osteoporose	70 mg/uge
Risedronat	Risedronat Optinate Riseratio Risostad	Peroral (lavdosis)	Osteoporose	35 mg/uge
		Peroral (lavdosis)	Osteoporose	35 mg/uge
		Peroral (lavdosis)	Osteoporose	35 mg/uge
		Peroral (lavdosis)	Osteoporose	35 mg/uge
Etidronat	Didronel	Peroral (lavdosis)	Osteoporose	400 mg dgl. i 2 uger, herefter 500 mg calcium i 11 dage
		Peroral (lavdosis)	Pagets knoglesygdom	400 mg dgl i 2 uger, herefter 500 mg calcium i 11 dage
Denosumab*	Prolia Xgeva	Subkutant (lavdosis)	Osteoporose	60 mg/6 mdr.
		Subkutant (højdosering)	Knoglemetastaser	120 mg/måned

* Denosumab er ikke et BF, men har tilsvarende virkning.

BF-induceret osteonekrose i kæberne (ONJ) defineres ved forekomst af blottet knogle i mere end otte uger hos en patient i BF-behandling, som ikke har modtaget strålebehandling på hoved-hals (6).

Faktaboks 2

Definition af ONJ

- 1) Nuværende eller tidligere BF-behandling
- 2) Tilstedeværelse af blottet kæbeknogle i mere end otte uger
- 3) Ingen nuværende eller tidligere strålebehandling mod kæberne

ONJ blev først beskrevet i litteraturen i 2003 (7-9). I det første studie af Marx blev der identificeret 36 tilfælde af blottet kæbeknogle på patienter i højdosering i.v. BF-behandling med Pamidronat eller Zoledronat. Siden har der været stor international fokus på området, og ONJ er rapporteret fra mange dele af verden.

Patogenese ved ONJ

Der foreligger endnu ikke entydig forklaring på, hvorfor ONJ udelukkende afficerer kæberne, og patogenesen er fortsat ukendt. Et studie har foreslået, at høje doser af BF er direkte toksisk overfor orale epitelceller, hvilket skulle kunne forklare, hvorfor der kan komme ulcerationer i mundslimhinden (10). Andre har fremhævet BF's hæmmende effekt på angiogenesis, via hæmning af endotelcellers proliferation og migration som mulig årsag (11,12). Lokale infektioner samt infektionsrelate-



rede pH-ændringer er ligeledes mulige mekanismer (13,14). Andre undersøgelser tillægger mikroorganismer (*Actinomyces spp.*) en betydning (15,16). ONJ er desuden forklaret ved, at BF kan hæmme knoglemodellering grundet akkumulation i knogleceller (17-19). Det er fremført, at knogleomsætningen (knoglemodellering) generelt er højere i processus alveolaris i kæberne sammenlignet med andre knogler (18,19).

Incidens af ONJ

I en systematisk litteraturgennemgang af Kühn et al. 2012 (20) via MedLine, PubMed og Cochrane databasen fandt man, at der for patienter i højdosis i.v. BF-behandling er en gennemsnitlig risiko for udvikling af ONJ på 7 % (0-27,5 %). I samme studie fandt man, at peroral lavdosis BF-behandling medfører en gennemsnitlig risiko for udvikling af ONJ på 0,12 % (0-4,3 %). Hos børn og unge i i.v. eller peroral BF-behandling fandtes ingen tilfælde af spontane ONJ, eller ONJ efter tandekstraktion.

Risikofaktorer for udvikling af ONJ

Der er i litteraturen beskrevet flere mulige risikofaktorer for udvikling af ONJ. Det er veldokumenteret, at højdosis BF-behandling øger risikoen for udvikling af ONJ signifikant mere end lavdosis BF (20). Varigheden af BF-behandlingen er ligeledes en risikofaktor (20-23). Samtidig behandling med kemoterapi eller steroider kan muligvis øge risikoen for udvikling af ONJ (24,25). Dårlig oral status i form af eksempelvis marginal parodontitis samt dårlig mundhygiejne er også mulige risikofaktorer for ONJ (26). Det er en velbeskrevet risikofaktor, at dento-alveolære indgreb, herunder især tandekstraktioner, på patienter i BF-behandling forøger risikoen for udvikling af ONJ (27,28). Mavrokokki et al. fandt således, at 73 % af patienterne i BF-behandling udviklede ONJ efter tandekstraktioner (28). Som regel ligger der imidlertid en infektion til grund for tandekstraktionen, og det kan ikke udelukkes, at den tilgrundliggende orale infektion er en vigtigere risikofaktor end selve tandekstraktionen (13,14).

Der er i litteraturen beskrevet flere teknikker til forebyggelse af ONJ på patienter i BF-behandling med behov for tandekstraktioner. Indeværende studie vil omfatte en litteraturgennemgang af studier, der har undersøgt mulige ONJ-forebyggende behandlingstiltag ved tandudtrækninger på patienter i BF-behandling. På baggrund af disse vil bedst tilgængelig evidens danne grundlag for retningslinjer vedrørende ONJ-forebyggende tiltag på patienter i BF-behandling med behov for tandudtrækninger.

Metode

Der blev foretaget søgning på PubMed, i perioden 1. september 2012 og indstilling 31. januar 2013. Følgende søgeord blev anvendt:

- Tooth extraction AND bisphosphonate
- Dental extraction AND bisphosphonate
- Oral surgery AND bisphosphonate
- Dentoalveolar Surgery AND bisphosphonate

Disse studier blev derefter sammenholdt med øvrig litteratur, herunder publicerede konsensusrapporter. Alle typer af studier, der undersøgte sammenhængen mellem ekstraktionsmetode og risikoen for udvikling af ONJ, blev inkluderet, og der blev således ikke foretaget nogen eksklusioner. Evidensniveauet blev vurderet i henhold til studietype samt kvalitet af studiet (29).

Faktaboks 3

Definition af evidensniveau

- 1a Systematiske metaanalyser af RCT
- 1b Enkeltstående RCT af god kvalitet
- 1c Kontrollerede, men ikke randomiserede forsøg
- 2a Systematiske reviews af kohortestudier
- 2b Enkeltstående kohortestudier. Dårlige RCT
- 3a Systematiske reviews over case-control-studier
- 3b Enkeltstående case-control-studier
- 4 Case-serier eller kohortestudier eller case-control-studier af dårlig kvalitet
- 5 Ekspertvurderinger, konsensuskonferencer, kvalitative design mv.

Gennemgang af foreliggende videnskabelig litteratur

Der er publiceret 10 artikler fra 2007 til 2012 vedrørende ONJ-forebyggende behandlingstiltag på patienter i BF-behandling med behov for tandekstraktioner (30-39). Disse undersøgelser er præsenteret i Tabel 1. Agrillo et al. (30) undersøgte i en klinisk case-serie effekten af ozonterapi ved 20 tandekstraktioner foretaget på 15 patienter, der havde været i BF-behandling. 13 af disse patienter havde i forvejen ONJ. Tandekstraktioner blev foretaget under antibiotikadække, og der blev foretaget ozonbehandling syv dage før og syv dage efter tandekstraktion. Ingen komplikationer blev beskrevet. Undersøgelsen beskrev dog ikke ekstraktionsteknikken, patienternes grundmorbus samt type af BF.

I en retrospektiv klinisk case-serie fra 2008 undersøgte Chahine et al. (31) udvikling af ONJ efter tandudtrækning på børn og unge. Et antal på 66 patienter med en gennemsnitsalder på 14 år havde været i i.v. BF-behandling med pamidronat hovedsageligt grundet osteogenesis imperfecta og havde enten fået foretaget almindelig tandekstraktion (210 tænder) eller kirurgisk fjernelse af 40 tænder. Den samlede kumulative BF-dosis på ekstraktionstidspunktet var 40 mg/kg. Ingen af patienterne udviklede ONJ.

Regev et al. (32) undersøgte i 2008 ortodontisk ekstraktion af tænder på otte patienter i enten højdosis i.v. BF-behandling i 6-30 måneder med zoledronat eller pamidronat grundet myelomatose eller metastater fra brystcancer samt to patienter i lavdosis peroral BF-behandling med henholdsvis alendronat og risedronat i ca. 10 år grundet osteoporose. Ved cervikal



applicering af ortodontisk elastiktræk blev tænder langsomt ekstruderet ud af alveolen. Tænder med pulpanekrose blev rod-behandlet, og flerrodede tænder blev delt i furkaturen, således at rødderne kunne ekstruderes separat. Gennemsnittet for ekstraktionstiden var på seks uger. Ingen af de 10 patienter i denne prospektive kliniske serie, hvor der blev fjernet 15 tænder, udviklede ONJ.

I 2010 publicerede Lodi et al. (33) en prospektiv klinisk case-serie på 23 patienter i højdosis i.v. BF-behandling for myelomatose, metastaser fra brystcancer, andre metastaser samt to tilfælde af udtalt osteoporose. Patienterne havde gennemsnitlig været i BF-behandling i 17½ måned. Der blev foretaget 38 tandekstraktioner under antibiotikadække. Proceduren indebar opklapning og fjernelse af tanden, hvorefter der blev foretaget lokal resektion af processus alveolaris og primær lukning. Disse patienter blev fulgt i op til et år uden fund af ONJ.

KLINISK RELEVANS

Bisfosfonat (BF)-behandling anvendes med god effekt til patienter med osteoporose eller maligne sygdomme med knoglemetastaser. Imidlertid er der samtidig indenfor de sidste 10 år blevet dokumenteret en bivirkning: BF-induceret osteonekrose (ONJ) på en andel af disse patienter. En del

af tilfældene er forårsaget af tandudtrækninger. Da tandlæger foretager tandudtrækning på patienter i BF-behandling, er der et behov for, at der udarbejdes retningslinjer, således at denne behandling kan udføres efter bedste evidens og med mindst mulig risiko for udvikling af ONJ.

Udvalgte artikler

Forfatter	Studie	Evidens-niveau	Antal patienter/ tænder	Type BF-behandling <i>i.v. = Intravenøs p.o. = Peroral</i>	Behandlings-teknik <i>AB = Antibiotika Kir. ex = Ekstraktion + alveolektomi + primær lukning Ex = Almindelig ekstraktion</i>	Patienttype	Follow-up	ONJ/ Antal tænder
Mozzati et al. 2013 <i>(Italien)</i>	Prospektiv randomiseret klinisk case-control-studie	1b	334/620 366/860	po. (lavdosis) po. (lavdosis)	AB + Kir.ex AB + Ex	Osteoporose	Ikke angivet Ikke angivet	0 (0 %) 0 (0 %)
Mozzati et al. 2011 <i>(Italien)</i>	Klinisk case-control-studie	3b	91/275 85/267	i.v. (højdosis) i.v. (højdosis)	AB + Kir.ex + PRGF AB + Kir.ex	Cancer	24-60 mdr.	0 (0 %) 5 (1,9 %)
Scoletta et al. 2011 <i>(Italien)</i>	Klinisk case-serie	4	65/220	i.v. (højdosis)	AB + Kir.ex + PRGF	Cancer Myelomatose	4-24 mdr.	5 (2,3 %)
Kan et al. 2011 <i>(Tyrkiet)</i>	Klinisk case-serie	4	2/33	i.v. (højdosis)	AB + Kir.ex + Laser + Drug Holiday (7 mdr.)	Cancer Myelomatose	Ikke angivet	0 (0 %)
Ferlito et al. 2011 <i>(Italien)</i>	Klinisk case-serie	4	43/102	i.v. (højdosis)	AB + Kir.ex	Cancer Myelomatose	12 mdr.	0 (0 %)
Saia et al. 2010 <i>(Italien)</i>	Klinisk case-serie	4	60/185	i.v. eller po. > 3 år (høj/lavdosis)	AB + Kir.ex + Drug Holiday (1 mdr.)	Cancer Osteoporose	12 mdr.	5 (2,7 %)
Lodi et al. 2010 <i>(Italien)</i>	Prospektiv klinisk case-serie	4	23/38	i.v. (højdosis)	AB + Kir.ex (uden alveolektomi)	Cancer Myelomatose	12 mdr.	0 (0 %)
Regev et al. 2008 <i>(Israel)</i>	Prospektiv klinisk case-serie	4	10/15	i.v. eller po. > 10 år (høj-/lavdosis)	Elastisk ortodontisk ekstraktion	Myelomatose Osteoporose	Op til 9 mdr.	0 (0 %)
Chahine et al. 2008 <i>(Canada)</i>	Retrospektiv klinisk case-serie	4	66/250 (børn)	i.v. (lavdosis)	Ex eller Kir.ex	Osteogenesis imperfecta Fibros dysplasi	Ikke angivet	0 (0 %)
Agrillo et al. 2007 <i>(Italien)</i>	Klinisk case-serie	4	15/20	Ikke angivet	AB + Ex + Ozon	Ikke angivet	Ikke angivet	0 (0 %)

Tabel 1. Kliniske studier vedrørende tandekstraktioner på patienter i BF-behandling.

Table 1. Clinical studies regarding tooth extractions on patients in BF-treatment.



I samme år publicerede Saia et al. (34) resultaterne af en klinisk case-serie på 60 patienter, som samlet fik fjernet 185 tænder. Patienterne var enten i højdosis i.v. BF-behandling for myelomatose eller knoglemetastaser eller i lavdosis peroral BF-behandling grundet osteoporose. Den kumulative dosis af BF blev beskrevet, men ikke varigheden af BF-behandlingen. Operationsteknikken var den samme som i Lodis studie, suppleret med en pause ("drug holiday") af BF-behandlingen én måned postoperativt. Der blev taget biopsier af alveoleknoglen svarende til de ekstraherede tænder. I fem tilfælde (2,7 % af tandekstraktionerne) udviklede patienterne ONJ. I alle disse tilfælde fandtes histologisk tegn på osteomyelitis i knoglebiopsierne ved ekstraktionstidspunktet, men ingen knoglenekrose.

Ferlito et al. (35) fandt ingen tilfælde af ONJ i sin kliniske case-serie, hvor 102 tænder blev fjernet på 43 patienter i højdosis i.v. BF-behandling. Der blev foretaget klinisk kontrol 12 måneder postoperativt. Patienterne havde i gennemsnitlig 16 måneder fået 4 mg i.v. zoledronat hver 3.-4. uge, grundet myelomatose eller cancer. Teknikken indebar ligeledes oplapning under antibiotikadække med efterfølgende alveolektomi samt primær suturering.

I en klinisk case-serie beskrev Kan et al. (36) fjernelse af 33 tænder på to patienter i højdosis i.v. BF-behandling for henholdsvis brystcancer samt myelomatose. Behandlingen blev udført under antibiotikadække, og der blev anvendt "low-level" laserterapi per- og postoperativt. Den ene patient undergik ligeledes "drug holiday" en måned præoperativt indtil seks måneder postoperativt i relation til indgrebet. Ingen af de to patienter udviklede ONJ.

Scoletta et al. (37) præsenterede i sit studie fra 2011 anvendelse af Plasma Rich Growth Factors (PRGF) til forebyggelse af ONJ på patienter i højdosis i.v. BF-behandling med behov for tandekstraktioner. Patienterne var hovedsageligt i BF-behandling grundet myelomatose eller brystcancer og i behandling med zoledronat eller pamidronat. Enkelte patienter var i samtidig behandling med kortikosteroider. På 66 konsekutive patienter blev der under antibiotikadække foretaget 220 tandekstraktioner efter oplapning. Efter lokal alveolektomi blev der appliceret PRGF – taget fra patienten selv – i ekstraktionsalveolen, som efterfølgende blev dækket af en membran, inden der blev foretaget primær lukning. Tandekstraktioner blev i 107 tilfælde foretaget i maksillen, mens 113 blev foretaget i mandiblen. Der blev registreret ONJ i fem tilfælde (2,3 % af tandekstraktioner). Der var ingen signifikant sammenhæng mellem udvikling af ONJ og alder, køn, anvendelse af kortikosteroider eller varighed af BF-behandling. Alle tilfælde af ONJ blev dog registreret i mandiblen.

Mozzati et al. (38) undersøgte effekten af PRGF i en randomiseret klinisk case-control-serie af 176 patienter i højdosis i.v. BF-behandling. Studieguppen med PRGF omfattede 91 patienter (275 tænder), mens kontrolgruppen uden PRGF omfattede 85 patienter (267 tænder). Begge grupper fik under antibiotikadække foretaget tandekstraktion med alveolektomi og primær lukning. Ingen i PRGF-gruppen udviklede ONJ,

mens fem patienter (1,9 % af tandekstraktionerne) i kontrolgruppen udviklede ONJ (tre måneder postoperativt). Der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper.

Mozzati et al. (39) publicerede i 2013 forekomsten af ONJ efter henholdsvis almindelige tandekstraktioner (gruppe B) og efter ekstraktioner med alveolektomi og primær lukning (gruppe A) på patienter i lavdosis peroral BF-behandling under antibiotikadække. Dette var en prospektiv, randomiseret klinisk case-control-serie med i alt 700 patienter fordelt på to grupper. Der blev foretaget i alt 1.480 tandekstraktioner. Patienterne var i lavdosis peroral BF-behandling grundet osteoporose, reumatoid arthritis eller Pagets knoglesygdom. Patienterne havde været i BF-behandling i 2-4 år (40). I gruppe A var 19 % af patienterne i samtidig steroidbehandling, mens dette var tilfældet for 16 % af patienterne i gruppe B. Ingen af patienterne udviklede ONJ i nogen af grupperne. Rygning havde tilsyneladende ingen effekt på resultatet. Forfatterne konkluderede, at der godt kan foretages almindelig tandekstraktion, uden alveolektomi og primær lukning, på patienter i lav dosis oral BF-behandling under antibiotikadække.

Vurdering af litteraturen

Analyse af litteraturgennemgangen viser, at få studier har undersøgt behandlingstiltag for at forebygge ONJ på BF-patienter med behov for tandekstraktioner (30-39). Vurdering af evidensniveau af de enkelte studier fremgår af Tabel 1. Evidensniveauet er generelt lavt (3b-4), og kun et enkelt studie viste høj evidens (1b), i form af en prospektiv randomiseret undersøgelse (39). Der er således behov for flere studier med højere evidensniveau til at konkludere, hvilken teknik der bedst forhindrer udvikling af ONJ efter tandudtrækning især hos patienter i højdosis BF-behandling.

Med hensyn til tandekstraktionsteknikken har de publicerede studier generelt anvendt atraumatisk fjernelse af tanden under antibiotikumdække. Dog har antibiotikumregimerne været forskelligartede med hensyn til varighed og antibiotikumtype. Der er ligeledes i de fleste studier foretaget oplapning, alveolektomi samt primær lukning i relation til tandekstraktionerne. Som supplerende behandling er ozonterapi samt laserterapi ved tandekstraktioner beskrevet, mens de seneste studier har undersøgt effekten af applicering af Plasma Rich Growth Factor (PRGF) i ekstraktionsalveolen. Effekten heraf er fortsat noget tvivlsom.

Blandt risikofaktorer hos patienter i højdosis i.v. BF-behandling er tandekstraktion en kendt udløsende faktor for ONJ (20,27,28). Mavrokokki et al. (28) fandt, at incidensen for udvikling af ONJ hos patienter i i.v. BF-behandling steg fra 0,88-1,15 % til 6,67-9,1 % efter tandekstraktion. Der er dog, som indeværende litteraturgennemgang har vist, desværre fortsat ingen entydige undersøgelser, der peger på en specifik procedure for tandekstraktion, som kan forebygge ONJ hos denne patientgruppe. Den hyppigst anvendte teknik er imidlertid operativ fjernelse af tanden med efterfølgende lokal alveolektomi

samt primærsuturering (33-35,37,38). Der kan dog være komplikationer forbundet med denne teknik. Alveolektomien samt mobilisering og primær lukning kan medføre reduceret sulcusdybde samt reduceret højde af processus alveolaris, og måske kompliceres senere protetiske behandlinger. Dog må denne teknik fortsat foretrækkes fremfor risikoen for udvikling af ONJ, indtil andet er bevist. Generelt bør patienter i i.v. BF-behandling så vidt muligt undgå dentoalveolære indgreb, herunder tandudtrækninger (6). Når dette er uundgåeligt, bør disse patienter henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling for behandling.

Risikoen for udvikling af ONJ hos patienter, der får lavdosis BF, er lavere end for højdosis patientgruppen (20,27). Mavrokki et al. (28) beskrev således, at incidensen af ONJ hos patienter i lavdosis peroral BF-behandling gik fra 0,01-0,04 % til 0,09-0,34 % efter tandekstraktion. For at undersøge hvilken ekstraktionsteknik der er bedst egnet for denne gruppe, er der foretaget et enkelt studie af Mozzati et al. (39). Dette var en klinisk prospektiv randomiseret undersøgelse, hvor tandekstraktioner under antibiotikadække på 700 patienter i lavdosis peroral BF-behandling blev foretaget henholdsvis ved almindelig ekstraktion uden øvrige forbehold eller ved ekstraktion med alveolektomi samt primær lukning. Patienterne var i lavdosis peroral BF-behandling i 2-4 år, og 16-19 % var ligeledes i samtidig steroidbehandling. Ingen af patienterne i de to grupper udviklede imidlertid ONJ, og det blev konkluderet, at almindelig tandekstraktion er at foretrække, da det er mere skånsomt og er forbundet med færre komplikationer for patienterne. Patienter i lavdosis BF-behandling anbefales på baggrund af den tilgængelige evidens at kunne behandles i primærsektoren ved skånsom tandekstraktion uden primær lukning. Patienterne skal dog kontrolleres postoperativt, således at man sikrer klinisk heling med intakt slimhindedække. Såfremt der ikke ses heling efter fire uger, skal patienterne henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling for behandling. Forfatterne har valgt denne skillelinje på fire uger for at tilgodese henvisningsperioden og undgå forsinket start af relevant behandling.

Der er i litteraturen debat om, hvorvidt patienter i langvarig BF-behandling skal have "drug holiday" i relation til et oralt kirurgisk indgreb. Det er blevet anbefalet, at patienter i lavdosis BF-behandling over tre år eller i lavdosis peroral BF-behandling med samtidig kemo- eller steroidterapi seponerer BF-behandlingen i tre måneder inden tandekstraktion og med genoptagelse af behandlingen, når der ses heling (6,23,41). Ved ønske om "drug holiday" skal tandlægen altid konsultere behandlende læge, så evt. seponering kun foretages, såfremt det medicinsk er forsvarligt. "Drug holiday" er tidligere anbefalet til patienter i lavdosis peroral BF-behandling med samtidig kemo-steroid-terapi af American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (39) med følgende begrundelse: "These strategies are based on the opinion of experts with significant clinical experience and the hypothesis that concomitant treatment with corticosteroids may increase the risk of developing BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw) and

that a "drug holiday" may mitigate this risk. Long-term, prospective studies are required to establish the efficacy of drug holidays in reducing the risk of BRONJ for these patients". Der findes studier, der har beskrevet kortikosteroider som mulige risikofaktor for ONJ hos patienter i BF-behandling (24,25), men der mangler flere studier, der kan confirmere dette. Anbefalingen af "drug holiday" i relation til tandekstraktion på patienter i lavdosis BF-behandling over tre år er fra AAOMS (6) begrundet således: "These strategies are based on the opinion of experts and observational studies". Det studie, der refereres til, er Marx et al. (23), som introducerede CTX (fastende morgenserum C-terminal telopeptid) som mulig markør for BF-behandlede patienter i risiko for udvikling af ONJ. Han beskrev, at en "drug holiday" havde en sådan effekt på CTX-værdien, at man reducerede risikoen for ONJ. Visse nyere studier har dog ikke fundet denne sammenhæng mellem CTX, BF-behandling samt risiko for ONJ (42,43). Det er derfor fortsat usikkert, om denne markør kan anvendes indenfor dette område. Undersøgelse af CTX-værdien udføres ikke som standard på danske klinisk kemiske laboratorier.

Varigheden af BF-behandling øger risikoen for ONJ, hvad enten der er tale om lavdosis eller højdosis behandling (20-23). Derimod mangler der evidens for, at en "drug holiday" kan forebygge ONJ hos patienter i langvarig BF-behandling, idet der er mangel på klinisk prospektive randomiserede studier.

Brugen af antibiotika i relation til tandekstraktioner på patienter i BF-behandling for forebyggelse af ONJ er et andet område, der også har været under fokus i litteraturen. Et dyreeksperimentelt studie fandt en signifikant reduktion af antallet af ONJ ved brug af antibiotikum forud for tandekstraktioner på rotter i BF-behandling (44). Samme signifikans blev ligeledes beskrevet i et klinisk studie fra 2008 (45), hvor der

Primær- eller sekundærsektoren

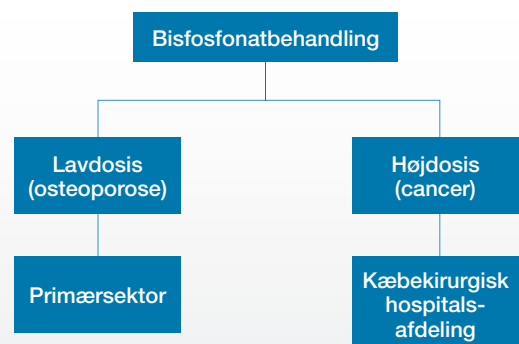


Fig. 1. Tandekstraktion på patienter i bisfosfonatbehandling.

Fig. 1. Tooth extraction in patients receiving bisphosphonate treatment.

blev foretaget tandekstraktioner på patienter i højdosis BF-behandling. Der er dog i litteraturen fortsat ingen konsensus omkring varighed og type af antibiotikumprofylakse i relation til tandekstraktion på patienter i højdosis BF-behandling. Vedrørende tandekstraktioner på patienter i lavdosis BF-behandling foreligger der ingen randomiserede studier af effekten af profylaktisk antibiotikum på udviklingen af ONJ.

Konklusion

Risikoen for udvikling af ONJ efter tandekstraktion på patienter i højdosis BF-behandling er væsentlig højere (gennemsnitlig 7 %) end risikoen ved tandekstraktion på patienter i lavdosis BF-behandling (gennemsnitlig 0,12 %). Risikoen øges formentlig tillige med varighed af BF-behandlingen. Patienter i højdosis BF-behandling (hovedsageligt cancerpatienter) med behov for tandekstraktioner, bør henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling med henblik på tandekstraktion, alveolektomi og primærlukning, under antibiotikadække. Patienter i lavdosis BF-behandling (hovedsagelig osteoporosepatienter) kan få foretaget tandekstraktioner i primærsektoren (Fig. 1). Alle patienter skal have kontrolleret helingen efter tandekstraktioner, og hvis der ikke er opnået slimhindedække efter fire uger, bør patienten henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling.

Faktaboks 4

Retningslinjer for tandudtrækning på patienter i BF-behandling

Patienter i højdosis BF-behandling med behov for tandekstraktion

Skal henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling med henblik på behandling.

Patienter i lavdosis BF-behandling med behov for tandekstraktion

Kan behandles i primærsektoren med simpel tandekstraktion. Klinisk heling bør sikres. Ved tegn på blottet knogle fire uger postoperativt bør patienten henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling for behandling.

Der er fortsat lav evidens for, at ”drug holiday” nedsætter risiko for udvikling af ONJ, selvom der i visse studier og konsensus-rapporter anbefales tre måneders BF-pausering før tandekstraktion. Det anbefales, at tandlægen i tvivlstilfælde kontakter den læge, der er ansvarlig for patientens BF-behandling.

ABSTRACT (ENGLISH)

Guidelines regarding tooth extractions on patients receiving bisphosphonate treatment

Introduction and purpose – The purpose of this article is to promote general guidelines for tooth extraction on patients receiving bisphosphonate (BF) treatment.

Methods – The guidelines are based on an analysis of the available literature. A PubMed search has been conducted followed by a review of the literature.

Review of the existing scientific literature – Ten studies were found on tooth extractions in patients receiving BF treatment. In these studies non-traumatic tooth extractions in general have been performed with the patients under antibiotic therapy. Furthermore, in most of the studies a local flap was raised, followed by alveolectomy and primary closure. In addition, ozone-therapy

and laser-therapy have been described, while more recent studies have investigated the effect of applying Plasma Rich Growth Factor in the extraction socket.

Conclusion – Patients receiving high dose BF treatment (notably cancer patients), tooth extraction should be followed by alveolectomy and primary suturing is. Such patients should be referred to an oral and maxillofacial hospital department for treatment. Patients receiving low dose BF-treatment (notably patients suffering from osteoporosis) in need of tooth extraction, can be treated by simple tooth extraction, without primary suturing in the primary health care sector. Patients with non-healing bone lesions beyond four weeks postoperatively should be referred to an oral and maxillofacial hospital department.

Litteratur

- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;5:CD003188.
- Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Reviews* 2012;2:CD003474.
- Yuen KK, Shelley M, Sze WM et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Reviews* 2006;4:CD006250.
- Langer C, Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer* 2010;67:4-11.
- Abrahamson B. Personlig meddelelse. København: Medicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, 2013.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 (Supp 5);67:S2-12.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-17.
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
- Scavelli C, Di Pietro G, Cirulli T et al. Zoledronic acid affects over-angiogenic phenotype of endothelial cells in patients with multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2007;6:3256-62.
- Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab* 2010;28:165-75.
- Otto S, Hafner S, Mast G et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1158-61.
- Otto S, Pautke C, Opelz C et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2837-45.
- Hansen T, Kunkel M, Weber A et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
- Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:767-75.
- Orriss IR, Key ML, Colston KW et al. Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates. *J Cell Biochem* 2009;106:109-18.
- Allen MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology* 2011;99:8-17.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
- Kühl S, Walter C, Acham S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – a review. *Oral Oncology* 2012;48:938-47.
- Bamias A, Kastiris E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
- Patel V, McLeod NM, Rogers SN et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw – a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49:251-7.
- Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
- Jadu F, Lee L, Pharoah M et al. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18:2015-9.
- Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *Br Dent J* 2009;206:93-8.
- Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
- Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1397-403.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B et al. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
- CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Levels of Evidence. University of Oxford, 2009.
- Agrillo A, Sassano P, Rinna C et al. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *Craniofac Surg* 2007;18:1068-70.
- Chahine C, Cheung MS, Head TW et al. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr* 2008;153:719-20.
- Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1157-61.
- Lodi G, Sardella A, Salis A et al. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:107-10.
- Saia G, Blandamura S, Bettini G et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:797-804.
- Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:e1-4.
- Kan B, Altay MA, Taar F et al. Low-level laser therapy supported teeth extractions of two patients receiving IV zoledronate. *Lasers Med Sci* 2011;26:569-75.
- Scoletta M, Arduino PG, Pol R et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:456-62.
- Mozzati M, Arata V, Gallesio G et al. A dental extraction protocol with plasma rich in growth factors (PRGF) in patients on intravenous bisphosphonate therapy: a case-control study. *Joint Bone Spine* 2011;78:648-9.
- Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2013 [Epub ahead of print].
- Mozzati M. Personlig meddelelse. Torino: Private Institute for Oral Surgery and Implantology, 2013.
- Andersen K, Folkmar TB, Nørholt SE. Osteonekrose efter behandling med lavdosis bisfosfonat. *Tandlægebladet* 2012;116:342-46.
- Flichy-Fernández A-J, Alegre-Domingo T, González-Lemonnier S et al. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17:367-70.
- Carini F, Saggese V, Porcaro G et al. Surgical protocol in patients at risk for bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: clinical use of serum telopeptide CTX in preventive monitoring of surgical risk. *Annali di Stomatologia* 2012;3:31-8.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martínez-Canovas A et al. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: a study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2488-93.
- Montefusco V, Gay F, Spina F et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2156-62.