

Bisphosphonat-inducerede knoglenekroser i kæberne

Bjarne Neumann og Henrik Gregersen

Inden for det seneste par år er der i den internationale litteratur rapporteret en række patienter som har udviklet knoglenekrose i kæberne under behandling med bisphosphonater. Denne komplikation indebærer infektions- og smertesymptomer og kan medføre ossøse kæbedefekter som bevirker kompromiteret føde- og væskeindtagelse. Hertil kommer at knoglenekroserne er vanskelige og undertiden umulige at behandle, og ekstensive og mutilerende kæbesektioner er det potentielle slutresultat. Med baggrund i tre sygehistorier opstilles forslag til profylaktiske forholdsregler som forventeligt kan mindske forekomsten af bisphosphonatinducerede knoglenekroser i kæberne.

Behandling med bisphosphonater har vundet stor udbredelse i behandlingen af osteoporose og osteolytiske skeletforandringer ved myelomatose og andre maligne sygdomme. Siden 2003 er der rapporteret 136 patienter i bisphosphonatbehandling, som har udviklet knoglenekroser i kæberne (1-9). Denne komplikation er ikke tidligere beskrevet hos danske patienter.

Sygehistorier

Patient nr. I

Anamnestic – En 77-årig mand med IgA-myelomatose siden august 2002 blev primært behandlet med Alkeran®-prednisonkure og fra juli 2003 med thalidomid, med god effekt bedømt på koncentrationen af M-komponenten. I hele forløbet blev der givet profylaktisk behandling med iv Zometa® 4 mg hver 4. uge. Patienten blev i september 2004 henvist til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, pga. knoglededefekt/tandrest i venstre side af underkæben.

Patienten havde i januar 2004 haft en absces sv.t. den nu eksponerede knogle i venstre side af underkæben. Den blev behandlet af egen læge med antibiotica. Siden havde der været smerter fra regionen ved brug af helproteser. Patienten røg 15 cigaretter dagligt.

Objektivt – Patienten var tandløs og bar helproteser. I regio +3,4,5 konstateredes på toppen af processus alveolaris en 1,5 x 0,5 x 0,5 cm stor eksponeret knoglenekrose, som var fastsiddende og uden smertereaktion ved prik med sonde/pinset (Fig. 1). Desuden konstateredes i regio +3 en mindre fistel.

Behandling – Initialt blev patienten sat i langvarig antibiotica-

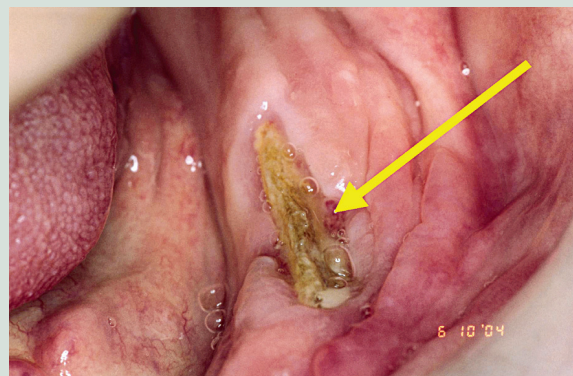


Fig. 1. Nekrotisk knogle regio +3,4,5 hos patient nr. I.

Fig. 1. Necrotic bone in region 33-35 on patient No. I.

behandling (phenoxymethylpenicillin 2 mio. i.e. x 3 og metronidazol 500 mg x 3), og 2½ måned henne i behandlingen blev der uden analgesi gjort partiel sekvestrektomi med knogleafbider og -fræser. En frirouginering af periost blev forsøgt undgået, for ikke at kompromittere karforsyningen til evt. resterende vital knogle. Det lykkedes ikke at opnå frisk blødning fra den affræsedede knogleoverflade, som var beliggende ca. 5 mm under tilgrænsende slimhindes niveau. Slutresultatet af behandlingen kendes endnu ikke, og udstrækningen af den nekrotiske knogle er ligeledes ukendt.

Patient nr. II

Anamnestic – En 73-årig kvinde med IgG-myelomatose siden maj 2001, som blev behandlet med Alkeran®-prednisonkure til juli 2002 og fra oktober 2002 til juli 2003 med thalidomid. Aktuelt var tilstanden stabil med et mindre transfusionsbehov. I hele forløbet er der givet behandling med iv Aredia® 90 mg hver sjette uge. Hun blev i november 2003 henvist af egen tandlæge til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, for knoglenekrose regio 6+.

Objektivt – Patientens tandsæt bestod af 5,4,3,2,1 + 1,2,3,4,5,6 og 7,6,5,4,3,2,1 ÷ 1,2,3,4,5,6. Der sås i regio 6+ eksponeret nekrotisk knogle sv.t. ekstraktionsalveolens faciale væg foruden sv.t. approssimalrummet regio 4,3+, og begge lokalisationer var uden smertereaktion ved sondering.

Behandling – Ultimo november 2003 foretoges ekstraktion af 5,4+ og samtidig fjernelse af nekrotisk knogle. Postoperativt udvikledes blottet knogle i regio 7+ og oroantral kommunikation, og patienten blev sat i langvarig peroral antibiotikumbehandling (phenoxymethylpenicillin 1 mio. i.e. x 3 og metronidazol 500 mg x 3). Der blev løbende fjernet løse og fastsiddende nekrotiske knoglestykker i regionen. I september 2004, hvor der ikke længere var synlig nekrotisk knogle i højre side af overkæben, foretoges vellykket operativ lukning af den oroantrale fistel, og først derefter (november 2004) blev behandlingen med antibiotica seponeret.

Patient nr. III

Anamnestic – En 87-årig kvinde med erkendt osteoporose siden 2001 henvistes i januar 2004 fra privatpraktiserende specialtandlæge til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, mhp. lukning af oroantral fistel i venstre side af overkæben.

Det oplystes at +7 var ekstraheret hos egen tandlæge i november 2002. Efterfølgende udstødtes et knoglesekvester fra regionen, og der opstod oroantral kommunikation med føde- og væskepassage til cavitas nasi og deraf følgende infektion, foetor og smagsforstyrrelser. Der blev behandlet ad-

skillige gange med antibiotica, og henvisende specialtandlæge forsøgte operativ lukning i august 2003, men fistlen recidiverede. Patienten havde aldrig røget.

Patienten havde været i behandling med Fosamax® 10 mg p.o. x 1 dgl. siden 2001 for osteoporose. Patienten tog ingen medicin med kendt indflydelse på sår- eller knogleheling.

Objektivt – I regio +7,8 havde patienten en 9 x 4 mm stor perforation fra cavitas oris til sinus maxillaris. Der var sekretion fra fistlen med gulligt, tyktflydende og ildelugtende pus.

Behandling – Behandling med antibiotica blev genoptaget, og der blev foretaget mekanisk skylning gennem fistlen af sinus maxillaris. Ultimo marts 2004 blev der gjort forsøg på lukning af fistlen. Efter yderligere to mdr. blev nyt sekvester fjernet regio +8. I samme seance blev også foretaget ekstraktion af +3, hvor der efter to uger observeredes pussekretion som udtryk for osteomyelitis. I juni 2004 sås denuderet nekrotisk knogle regio +8, og svarende hertil blev et sekvester fjernet. Desuden observeredes spontant opstået knoglesekvester i regio +5. I juli 2004 fjernedes yderligere et sekvester regio +8. I august 2004 sås recidiv af fistlen, og medio sept. 2004 gjordes fornyet forsøg på lukning af den recidiverede kommunikation mellem cavitas oris og kæbehulen. Nekrotisk knogle i området blev samtidig fjernet. Allerede to uger postoperativt opstod dehiscens i suturlinjen og den oroantrale fistel recidiverede dog uden eksponeret knogle i regio +6,7,8 (Fig. 2).

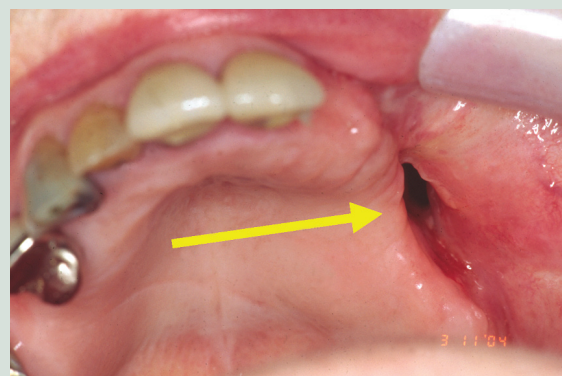


Fig. 2. Persistierende oroantral kommunikation i venstre side af overkæben hos patient nr. III efter i alt tre operationsforsøg.

Fig. 2. Persisting oroantral fistula in the left side of the maxilla of patient No. III after three unsuccessful operative attempts.

Knoglenekroser i kæberne

Herefter afstod vi fra yderligere operative indgreb. Egen tandlæge fremstillede en obturatorprotese, og patienten overgik til hjemmeplejen for renhold af kæbehule og fistel.

Diskussion

Der foreligger endnu ikke et egentligt videnskabeligt bevis for ætiologisk sammenhæng mellem bisphosphonatbehandling og udvikling af knoglenekroser i kæberne (10). Men de seneste års rapportering af kæbeknoglenekroser på 136 patienter i bisphosphonatbehandling tilsiger en klinisk håndtering af patienterne, som om denne sammenhæng er reel (11,12).

Bisphosphonaternes eksakte virkningsmekanisme er ukendt, men den omfatter bl.a. nedsat osteoklastaktivitet og reduceret uddifferentiering af osteoblaster og -klaster. Desuden har bisphosphonater formentlig også en antiangiogenetisk effekt (6). Da bisphosphonater der er inkorporeret i knogle, stort set ikke metaboliseres, må effekten af bisphosphonatbehandlingen påregnes at være mangeårig/permanent – selv efter seponering.

Bisphosphonatinduceret knoglenekrose i kæberne har mange fællestræk med stråleinducerede osteoradionekroser. Men modsat sidstnævnte, som normalt er begrænset til knogle i strålefeltet, er al knogle påvirket af bisphosphonatbehandlingen. Derfor kan kirurgisk resektion af nekrotisk knogle, uanset omfang, ikke ekstenderes ud i uafficeret og normal knogle. Aktiv kirurgisk resektion indebærer derfor risiko for udvikling af eksterede og ukontrollable knoglenekroser. Samtidig er antibiotisk behandling ofte ineffektiv pga. reduceret vaskularisering.

To af de refererede patienter havde fået intravenøs bisphosphonatbehandling. Selvom begge patienter også havde fået kemoterapi, og den ene af patienterne tilmed var ryger, må det anses for sandsynligt at knoglenekroserne i kæberne kan relateres til bisphosphonatbehandlingen. Også peroral indtag af bisphosphonater (patient III) kan tilsyneladende indebære samme risiko.

De i litteraturen beskrevne tilfælde af bisphosphonatinducerede knoglenekroser i kæberne forekommer i ca. 20-50% i overkæben og resten i underkæben (1-3), hvilket står i kontrast til stråleinducerede osteoradionekroser, som næsten udelukkende er lokaliseret i underkæben.

Selvom knoglenekroserne kan opstå spontant (ca. 22% (2)) eller som følge af protesetryksår (patient nr. I), er de fleste beskrevne knoglenekroser udløst af odontologiske indgreb som eksponerer kæbeknoglen, fx ekstraktioner.

For at sikre dokumentation og erfaringsopsamling bør det være de kæbekirurgiske hospitalsafdelinger som foretager den profylaktiske odontologiske fokussanering forud for iværksættelse af bisphosphonatbehandling. Kriterier og

principper for fokussanering af patienter med myelomatose (og andre alvorlige hæmatologiske lidelser), herunder også de tilskudsmæssige regler for efterfølgende protetisk rekonstruktion, følger per 1. januar 2005 det regelsæt som er gældende for patienter der skal gennemgå strålebehandling for hoved-hals-cancer, hjerteklapkirurgisk behandling eller organtransplantation i henhold til Sundhedsstyrelsens udmelding per 20. maj 2005 (J.nr. 299-1/1/MMP). Derimod har der hidtil ikke været tradition for at fokussanere osteoporosepatienter inden peroral bisphosphonatbehandling. Men såfremt fremtiden tegner et klarere billede af en sammenhæng mellem peroral bisphosphonatbehandling og kæbeknoglenekroser, bør også osteoporosepatienter omfattes af tilskudsmulighederne til protetisk rekonstruktion efter odontologisk fokussanering på lige fod med patienter der skal gennemgå organtransplantation, hjerteklappsubstitution, strålebehandling i hoved-hals-regionen, eller er i behandling for alvorlige hæmatologiske lidelser.

Da bisphosphonater metaboliseres meget langsomt (over år), er knoglen på bisphosphonatbehandlede patienter ændret for altid. Derfor bør odontologiske indgreb som involverer kæbeknoglen, indtil videre henvises til de kæbekirurgiske specialafdelinger.

English summary

Bisphosphonate-induced osteonecroses in the jaws

Osteonecrosis of the jaws on patients in chronic bisphosphonate therapy has been reported in 136 patients since 2003. We present three patients, two of whom were suffering from multiple myeloma. They developed osteonecrosis of the jaws following intravenous treatments, in one patient with zoledronic acid and in the other with pamidronate. The third patient was suffering from osteoporosis treated with peroral bisphosphonate. Our patients were treated with debridement of the involved bone and long-term antibiotic therapy. The possible value of elimination of dental infectious foci before initiating bisphosphonate-treatment is discussed.

Litteratur

1. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.

4. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48: 268.
5. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440-1.
6. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4.
7. Migliorati CA. Bisphosphonates-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 135.
8. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-9.
9. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 391-2.
10. Tarasoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-9.
11. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 259-60.
12. Hellstein JW, Marek CL. Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofacial Surg* 2004; 62: 1563-5.

Forfattere

Bjarne Neumann, adm. overtandlæge, specialtandlæge
Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Henrik Gregersen, overlæge, speciallæge, ph.d.
Medicinsk Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Sygehus