

Fokussanering før bisfosfonatbehandling

Malene Hallund og Morten Schiødt

Bisfosfonat er en vigtig del i behandlingen af flere metaboliske og maligne knoglesygdomme. De seneste år er der dog begyndt at vise sig alvorlige bivirkninger i form af osteonekrose i kæberne. Bisfosfonat-associeret osteonekrose (BON) ses oftest efter højdosis intravenøs behandling med bisfosfonat, og risikoen stiger markant efter indgreb som fx tandekstraktion. BON kan manifestere sig i form af manglende heling med blottet knogle og er ofte forbundet med smerte og infektion og ofte svær at behandle. Der er endnu ikke fremkommet metoder til forudsigelig behandling af BON, hvorfor forebyggelsen er vigtig. For at forebygge osteonekrose i kæberne hos denne patientgruppe anbefales fokussanering før påbegyndelse af intravenøs bisfosfonatbehandling. Efterfølgende anbefales livslang atraumatisk tandbehandling med henvisning til kæbekirurgisk hospitalsafdeling ved behov for kirurgiske indgreb eller mistanke om osteonekrose.

Bisfosfonat er et syntetisk pyrofosfat, der anvendes i behandlingen af patienter med metaboliske og maligne knoglesygdomme. Det drejer sig hyppigst om patienter med myelomatose, brystcancer eller prostatacancer med metastaser til knoglerne. Bisfosfonat har de seneste år fået en vigtig rolle i behandlingen af disse patienter og administreres både i tablettform og som intravenøs behandling. Ovennævnte patientgrupper er ofte plaget af multiple komplikationer som knoglesmerter, patologiske frakturer, rygmarvskompressioner og hyperkalcaemi (1). Behandling med intravenøs (i.v.) højdosisbisfosfonat til disse patienter har vist sig at afhjælpe knoglesmerterne og nedsætter hyppigheden af patologiske frakturer signifikant (2,3).

Patienter med osteoporose behandles med bisfosfonat for at øge knogledensiteten og for at forebygge afkalkningen af knoglerne og patologiske frakturer (4). Til denne patientgruppe benyttes lavdosis-tabletbehandling, og koncentrationen af stoffet i knoglerne hos disse patienter er tilsvarende lavere (5).

I de seneste år er der begyndt at forekomme bivirkninger i form af osteonekrose i kæberne efter behandling med bisfosfonat. De første tilfælde af bisfosfonat-associeret osteonekrose (BON) blev rapporteret i 2003 (6,7). Ved en litteraturgennemgang fandtes der primo 2007 publiceret næsten 200 artikler omhandlende emnet og rapporteret omkring 860 tilfælde af BON (8). Af de 860 rapporterede tilfælde er ca. 95 % relateret til højdosis i.v. behandling hos kræftpatienter, og kun ca. 5 % relateret til lavdosis-tabletbehandling hos osteoporosepatienter.

Bisfosfonats effekt på knoglen

Bisfosfonat binder sig med stærk affinitet til knoglevæv, og specielt til knoglevæv med en høj remodeleringsaktivitet, fx vækstzoner, knogletumorer, knogletransplantater og til mandiblen og maksillen, der naturligt har en høj remodeleringsrate. Bisfosfonaten der indlejres i knoglen, er ekstremt svær at nedbryde og har dermed en halveringstid, der er langt over 10 år (9). Bisfosfonat virker ved, at osteoklasterne under deres knogleresorption optager det indlejrte bisfosfonat, der virker toksisk på osteoklasterne, der derefter går til grunde. Når den osteoklastmedierede knogleresorption er hæmmet, vil de naturlige signalstoffer med tiltrækning af knoglenydannende osteoblaster heller ikke finde sted, og bisfosfonaten virker derved hæmmende på både osteoklaster og osteoblaster (10-12). Når remodeleringen af kæbeknoglen nedsættes, vil de naturlige reparations- og ombygningsprocesser ikke finde sted, og en større knogleheling efter tandekstraktion vil ikke kunne opnås i den delvis avitale knogle.

Men hvorfor findes BON kun i kæberne? Svaret på dette er endnu ikke fastlagt, men i litteraturen menes det, at årsagen hertil skal findes i, at bisfosfonat ophobes i størst koncentration i kæberne grundet deres naturligt høje remodeleringsaktivitet. Processus alveolaris i mandiblen remodeleres 10 gange oftere end tibia og 3,5 gange oftere end basis mandibulae (13). Normalt foregår der en naturlig remodelering af lamina dura i relation til den konstante kraftoverførsel til tænderne og processus alveolaris. Hvis patienten har akkumuleret en sufficient koncentration af bisfosfonat og derved har mistet evnen til lokal knogleremodelering, kan lamina dura heller ikke remodelere og fremkommer hypermineraliseret og kan undertiden diagnosticeres på røntgen som en udvidet og skleroseret lamina dura (Fig. 3). Samtidig er den overliggende mucosa mange steder tynd og kan let traumatiseres ved både mastikatorisk friktion fra fødeemner eller protesekanter, og en infektion med orale bakterier af knoglen menes derfor let at kunne opstå. Det må antages, at blottet knogle i starten er vital, men efterhånden bliver nekrotisk. Forståeligt er det derfor, at en kæbeknogle med høj koncentration af bisfosfonat og manglende remodeleringskapacitet ikke altid heler efter en tandekstraktion (14).

Epidemiologi

Risikoen for BON viser sig ifølge en nylig publiceret australsk undersøgelse (9) at være ca. 1 % for cancerpatienten

ter i højdosis i.v. behandling og øges med faktor 10, til ca. 10 % efter oralkirurgiske indgreb som fx tandekstraktion. For osteoporosepatienter i lavdosis tablet-bisfosfonatbehandling synes risikoen meget lav, nemlig ca. 0,04 % og ca. 0,4 % efter tandekstraktion (9). Trods den lavere risiko ved osteoporose er problemet imidlertid ikke ubetydeligt, da der aktuelt findes ca. 58.000 personer med osteoporose i peroral bisfosfonatbehandling i Danmark.

BON debuterer ofte med manglende eller forsinket blødtvævsheling og er i 35–75 % af tilfældene forårsaget af tandekstraktion (Fig. 1). Spontant opståede nekroser ses i ca. 15–25 % af tilfældene, mens BON efter protesetryksår (Fig. 2) og traumer på fx tori mandibulae udgør en mindre del (9,10,14).

BON ligner umiddelbart den velkendte osteoradionekrose, men til forskel fra osteoradionekrose, der næsten udelukkende forekommer i mandiblen, opstår disse kæbnekroser uden tidligere strålebehandling, og ca. 1/3 optræder i maksillen (9-11). BON kan opdeles i flere stadier (Tabel 1) (14), der beskriver den kliniske udbredelse og relaterer sig til de empiriske behandlingsprincipper, vi har i dag.

Diagnosticering

En del patienter bemærker ikke den opståede osteonekrose i kæberne og bliver først klar over situationen ved rutinemæssig kontrol hos tandlægen. Denne diagnosticerer



Fig. 1. Bisfosfonatassocieret osteonekrose efter tandekstraktion af 4- og 3- (venstre billede), henholdsvis 6+ (højre billede).

Fig. 1. Bisphosphonate associated osteonecrosis after tooth extraction of 44 and 43 (left) and 16, respectively (right).

Tabel 1. Kliniske stadier af bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne.

Stadie I

Eksporeret nekrotisk knogle, asymptomatisk.

Stadie II

Eksporeret nekrotisk knogle associeret med smerte og infektion.

Stadie III

Eksporeret nekrotisk knogle hos pt. med smerte, infektion og patologisk fraktur, ekstraoral fistel eller osteolyse med udbredelse til basis.

Tabel 2. Bisfosfonatprodukter.

	Produktnavn	Generisk navn
i.v.	Aredia®	Pamidronate
	Bonefos®	Clodronate
	Zometa®	Zoledronate
p.o.	Aclasta®	Zoledronate
	Bondronate®	Ibandronate
	Fosamax®	Alendronate
	Actonel®	Risedronate
	Pamidronatedinatrium®	Inatriumpamidronate
	Pamifos®	Pamidronate

typisk et område med blottet knogle som følge af manglende healing efter tidligere tandekstraktion. Andre patienter beskriver diffuse murrende smerter, der ikke umiddelbart kan relateres til anden sygdom. BON kan i fremskredne stadier diagnosticeres på røntgen som radiolucente processer i kæben, men i en stor del af tilfældene ses som nævnt blot en ikke helet ekstraktionsalveole. Andre tilfælde viser sekvesterdannelse og udvidede eller manglende parodontalspalter og/eller fortættet lamina du-

ra (Fig. 3). BON kan også diagnosticeres ved knogleskintigrafi af kæberne. Her kan en forøget aktivitetsophobning indikere, at der er tale om en BON-proces og ikke en osteolytisk proces forårsaget af fx foci fra grundmorbus. Den diagnostiske betydning af skintigrafifund er endnu uafklaret, men genstand for igangværende forskning.

Ætiologien

Bivirkningen BON efter i.v. bisfosfonatbehandling optræder gennemsnitligt ca. to år (1-6 år) efter påbegyndt behandling (10,14-16). Tidspunktet for debut falder proportionalt med stoffets potens, dosis og duration (14,18). Hos osteoporosepatienterne ses BON gennemsnitligt efter fire års behandling med bisfosfonat (18).

Da ætiologien bag BON endnu ikke er fuldt ud kendt, er risikopatienten stadig vanskelig at identificere. Der synes imidlertid at være en tendens til, at patienterne er kvinder over 60 år, der er eller har været i i.v. bisfosfonatbehandling (12). Diabetes øger ifølge Khamaisi et al. 2006 (20) risikoen for udvikling af BON, idet de viste, at næsten 60 % af patienterne i gruppen med BON havde diabetes, hvilket kun var tilfældet for 12 % i kontrolgruppen. Af lokale risikofaktorer kan nævnes tandekstraktion, øvrige kirurgiske knogletraumer, protesetraumer, orale infektioner samt kompromitteret mundhygiejne.

Fokussanering før bisfosfonatbehandling

Ekspertgrupper (Dansk BON(DBON)) (20) (ADA) (21) har ud fra den litteratur og kliniske erfaring, der er samlet i dag, opstillet retningslinjer for behandlingen af patienter før og efter påbegyndt bisfosfonatbehandling. Alle patienter, der påbegynder i.v. bisfosfonatbehandling, bør så vidt muligt vurderes på en kæbekirurgisk afdeling og saneres



Fig. 2. Bisfosfonatassocieret osteonekrose efter protese-tryksår.

Fig. 2. Bisphosphonate associated osteonecrosis after denture ulceration



Fig. 3. Sklerosering af lamina dura hos patient behandlet med i.v. bisfosfonat. Alveolerne er ikke helet et år efter tandekstraktion.

Fig. 3. Sclerosis of the lamina dura in a patient treated with bisphosphonate. The alveolar bone has not healed one year after tooth extraction.

enten i primærsektoren eller på hospital. Der anbefales mundhuleundersøgelse samt ortopantomogram-røntgenoptagelse samt sanering efter samme kriterier og retningslinjer som hos patienter, der skal strålebehandles for hoved-hals-cancer (20,21). Tænder med periapikale forandringer skal behandles endodontisk, mens tænder, der har en dubiøs prognose fx pga. kompliceret caries, dybe patologiske parodontale pocher, tænder med interradiikulært knoglesvind (komplette og inkomplette furkaturinvolveringer), semiretinerede tænder og retinerede tænder med udvidede pericoronarum, skal fjernes. Efterladte rødder med patologiske processer eller kommunikation til cavum oris, kæbecyster og sekvestre skal ligeledes fjernes. Hovedformålet med saneringen er at sikre patienten et tandsæt, der bør kunne holdes ekstraktionsfrit og med minimal risiko for traume på hårdt- og blødtvæv. Den efterfølgende kontrol og hygiejneinstruktion foretages i primærsektoren, hvor patientens egen tandlæge foretager halvårslige kontroller og profylaktisk behandling med fokus på atraumatisk tandbehandling. Ved senere behov for

kirurgisk behandling henvises til kæbekirurgiske specialafdelinger.

Patienter med peroral bisfosfonatbehandling

For patienter, der skal modtage lavdosis tabletbehandling, er der ikke indikation for fokussanering. Denne patientgruppe skal dog også behandles varsomt ved kirurgiske indgreb, særligt hvis der ud over tabletbisfosfonatbehandling også foreligger andre risikofaktorer som fx rygning, diabetes og/eller langtidsbehandling med bisfosfonat, da risikoen for BON derved stiger.

I denne patientgruppe er det også vigtigt, at den tandløse patient bliver kontrolleret ved halvårslige kontroller.

Patienter i i.v. bisfosfonatbehandling

Patienter, der allerede er i i.v. bisfosfonatbehandling, skal følge regelmæssig kontrol hos egen tandlæge. Det anbefales, at patientens journal markeres med »CAVE Bisfosfonatbehandling«. Behandlingen på disse patienter bør i videst muligt omfang stiles mod at undgå kirurgiske indgreb.

Hvis en tandekstraktion kan undgås ved at foretage endodontisk behandling og kroneamputation, er dette at foretrække. Såfremt der er behov for kirurgisk behandling, skal dette foretages under antibiotikadække på en kæbekirurgisk afdeling. Patienter med del- eller helproteser skal til halvårlige kontroller hos egen tandlæge med henblik på protesetilpasning og forebyggelse af tryksår.

Patienter med osteonekrose

Ved mistanke om eller fund af osteonekrose skal patienten henvises til en kæbekirurgisk afdeling, og den intravenøse bisfosfonatbehandling pauseres i samarbejde med patientens stamafdeling/behandlende læge. Der foretages klinisk udredning for BON, røntgenundersøgelse og evt. knogleskintigrafi. Der foretages biopsi af nekrotisk knogle til histologi og mikrobiologisk diagnostik, og patienten sættes i relevant langtidsantibiotisk behandling.

Der er i litteraturen uenighed om, hvorvidt pausering med bisfosfonat har nogen signifikant positiv effekt på helingskapaciteten (22,23). I teorien stiger kæbeknoglens remodeleringsevne ved pausering, og det har derfor været foreslået at pausere bisfosfonatbehandlingen før kirurgiske indgreb og opretholde denne pausering i tre måneder (24). Det er fortsat ukendt, om hyperbar iltbehandling (HBO) har nogen effekt på helingsevnen af BON (25).

Patientinformation

Forud for start af i.v. bisfosfonatbehandling informeres patienten mundtligt og skriftligt om bivirkningerne. Der tilbydes fokussanering på en kæbekirurgisk afdeling, hvor der foretages relevant sanering, og der lægges vægt på instruktionen om forebyggelse af BON ved opretholdelse af optimal tandstatus. Patientinformationen varetages primært på de onkologiske/hæmatologiske afdelinger, men forventes at fortsætte i primærsektoren. DBON-gruppen, der består af hæmatologer, kæbekirurger og patologer, har i et tværfagligt samarbejde udarbejdet en informationsfolder til såvel patienter som til fagfolk. Materialet kan hentes på internettet på www.kaebekirurgi.dk. For at kunne forebygge og behandle denne alvorlige bivirkning bedre er det vigtigt at samle evidens for de forskellige behandlingstilgange og fastlægge risikofaktorer. Der er i den forbindelse dannet et BON-register, hvor alle patienter diagnosticeret med BON indberettes og registreres med det formål at samle og øge vor viden og erfaring med BON.

Konklusion

Bisfosfonatassocieret osteonekrose (BON) er en ny sjælden, men alvorlig bivirkning efter i.v. bisfosfonatbehand-

ling. De sidste fire år er der i litteraturen skrevet en stor del om emnet, rapporteret flere hundrede patienttilfælde og opgjort flere retrospektive studier. Men vor viden i dag, som ligger til grund for beskrivelsen af ætiologien, risikofaktorer og fastlæggelse af behandlingsprincipper, er baseret på empiriske studier, oversigtsartikler og ekspertvurderinger, og vor evidensniveau er derfor lavt. På baggrund af ovenstående forekommer den profylaktiske fokussanering yderst vigtig i forebyggelsen af BON, og vigtigheden af systematisk videnopsamling samt randomiserede og kontrollerede studier er oplagt.

English summary

Removal of infectious odontogenic foci prior to high dose intravenous bisphosphonate therapy

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws (BON) is encountered predominantly in cancer patients being treated with high-dose intravenous bisphosphonate (BP) for skeletal complications such as bone metastases and secondary fracture risk. The risk for BON after bisphosphonate treatment seems to increase in proportion to the dose, duration and incidence of trauma to the alveolar bone. The treatment strategy for BON is based on expert opinion because at this time there are no available randomized controlled trials that support any effect on patient management or outcome. So far prevention of BON seems to be the best approach to handling BON. The patients should receive oral examination and removal of infectious foci prior to IV bisphosphonate treatment. Further more the patients should thereafter have regular dental care and treatment which is atraumatic. Prospective randomised controlled studies are needed to identify the significant risk factors, the aetiology and the important management issues of BON.

Litteratur

1. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-44.
2. Body JJ. Bisphosphonate for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer* 2002; 14: 408-18.
3. Body JJ and Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support Care Cancer* 2002; 10: 399-407.
4. Solomon CG. Bisphosphonates and osteoporosis. *N Engl J Med* 2002; 28: 642.
5. Benhamou CL. Effect of osteoporosis medication on bone quality. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 39-47.
6. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.

7. Wang J. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-7.
8. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman AG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaw associated with use of risodronate: report of two new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 780-6.
9. Ruggiero SL, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonate: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
10. Marx RE, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaw: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
11. Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *Quintessence* 2007.
12. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data? Is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 65: 917-23.
13. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997; 76: 336.
14. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23.
15. Dimopoulos M, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with Zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91: 968-71.
16. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *BR J Haematol* 2006; 134: 620-3.
17. Barnias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
18. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1363-70.
19. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 29: 1172-5.
20. Dansk BON (DBON) bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne hos patienter med myelomatose. Information til fagfolk. Marts 2007. www.kaebekirurgi.dk
21. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
22. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel MA, Wood S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA* 2005; 136: 1658-68.
23. Lin JH, Russell G, Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 101: 18-26.
24. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaw: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 588-93.
25. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321-7.

Forfatteroplysninger:

Malene Hallund, tandlæge under uddannelse til specialtandlæge i kæbekirurgi, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Morten Schiødt, ledende overtandlæge, dr.odont., Kæbekirurgisk Afdeling, Glostrup Hospital

I NÆSTE NUMMER AF TANDLÆGEBLADET ...

Tandlægebladet sætter næste gang i to artikler fokus på de neurosensoriske skader, der kan opstå i forbindelse med implantatindsættelse og fjernelse af visdomstænder. I artiklerne behandler forfatterne bl.a. følgende spørgsmål:

- Hvilken betydning har de anatomiske variationer af nerveforløb for implantatindsættelse?
- Hvordan kan man fjerne visdomstænder på andre måder end de konventionelle?

Det og meget mere kan du læse om i næste nummer af Tandlægebladet.

Næste nummer udkommer den 4. juni 2008