

ABSTRACT

Hvilken betydning har *drug holiday* for udvikling af osteonekrose?

Introduktion og formål – Knoglestyrkende (anti-resorptiv) medicin ordineres bl.a. til patienter med maligne tilstande i knoglerne. Disse patienter har stor risiko for udvikling af osteonekrose i kæberne efter tandekstraktion. Hvis en patient i anti-resorptiv behandling skal have foretaget en tandekstraktion, pauseres patientens anti-resorptive medicin normalt inden ekstraktionen. Det er imidlertid ukendt, om en pausering (*drug holiday*) har indflydelse på risikoen for udvikling af osteonekrose i kæben efter tandekstraktion med primær slimhindedækning. Formålet med denne artikel er på baggrund af foreliggende litteratur at afklare betydningen af en *drug holiday* i relation til tandekstraktion på patienter i højdosisanti-resorptiv behandling.

Metode – Nøgleord og søgning blev udarbejdet i samarbejde med videnskabelig søgekoordinator på Copenhagen Trial Unit og inkluderer litteratur i relevante videnskabelige databaser. Søgning på PubMed blev tillige gennemført.

Gennemgang af eksisterende videnskabelig litteratur – Der fandtes ingen forsøg, som undersøgte betydningen af *drug holiday* i relation til tandekstraktion for udvikling af osteonekrose hos cancerpatienter i højdosisbehandling. *Drug holiday* omtales i flere systematiske oversigtsartikler.

Konklusion – Der findes hverken evidens for eller imod anvendelse af højdosisanti-resorptiv *drug holiday* i relation til tandekstraktion med primær slimhindedækning. Betydningen er væsentlig at få afklaret, da anti-resorptiv medicin formindsker smerter, risiko for spontanfrakturer og død i forbindelse med malign sygdom.

Drug holiday af anti-resorptiv medicin ved tandekstraktioner hos cancerpatienter

Camilla Ottesen, forskningsårsstuderende, stud.odont., Tand-Mund-Kæbe-kirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Klaus Gotfredsen, professor, odont.dr., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Jørn Wetterslev, overlæge, ph.d., Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, Rigshospitalet

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

Osteonekrose i kæben (ONJ), i daglig tale ”død kæbe”, er en kendt bivirkning til knoglestyrkende medicin – anti-resorptiv medicin i form af bisfosfonat og denosumab. Tilstanden er i dag kendt af de fleste danske tandlæger, som er bevidste om, at tandekstraktion på patienter i højdosisanti-resorptiv behandling bør henvises til kæbekirurgisk hospitalsafdeling, da disse patienter betragtes som risikopatienter (1). Tandekstraktion er isoleret set den største risikofaktor for udvikling af ONJ (2). På landets kæbekirurgiske afdelinger vil patienterne få kirurgisk fjernelse af tanden og slimhindedækning af ekstraktionsalveolen samt en midlertidig seponering af den anti-resorptive medicin – til trods for at seponeringens betydning stadig er ukendt. Denne oversigtsartikel, med en systematisk litteratursøgning, vil stræbe mod at klarlægge evidensniveauet for en seponering af den anti-resorptive medicin i relation til tandekstraktion.

Baggrund om osteonekrose i kæben

Osteonekrose i kæben er i nyere tid (2003) beskrevet af Marx et al. (3), og siden er et stort antal casus omhandlende ONJ publiceret (4). På trods af at der siden har været et stort internationalt fokus på området, er der stadig mange ubesvarede spørgsmål om ONJ.

EMNEORD

Anti-resorptive drugs;
tooth extraction;
osteonecrosis;
jaw

Den første definition på ONJ blev introduceret af Ruggerio et al. i 2006, efterfulgt af et position paper i 2007 (5,6). Med en klar definition på ONJ, fandtes der nu skillelinje mellem forsin-

ket heling og egentlig ONJ. American Association of Oral and Maxillofacial Surgery's position paper blev revideret i 2009 og senest i 2014 (7,8).

Faktaboks 1

Definition af antiresorptiv medicinrelateret osteonekrose i kæben (ONJ)

Diagnosen ONJ stilles, hvis patienten opfylder følgende krav:

1. Tidligere eller igangværende behandling med antiresorptive eller antiangiogenetiske medikamenter.
2. Klinisk blottet knogle eller knogle, som kan sonderes gennem en intra- eller ekstraoral fistel, der har persisteret i > 8 uger.
3. Ingen tidligere radiologisk bestråling på kæberne eller tydelig metastatisk sygdom i kæberne.

ONJ-patogenesen er delvis ukendt og må betragtes som multifaktoriel med en kombination af lokale og systemiske risikofaktorer. Disse risikofaktorer kan være til stede hos patienter med knogleskørhed (osteoporose) og patienter med maligne tilstande i knoglerne. Begge patientgrupper modtager hyppigt antiresorptiv behandling, hvis virkning er at styrke knoglerne og reducere knoglesmerter. Især patienter med maligne tilstande i knoglerne, herunder myelomatose, anses som højrisikopatienter, da denne gruppe modtager højdosisantiresorptiv behandling. Det er denne gruppe af patienter, denne artikel vil dreje sig om.

Den største populationsgruppe i Danmark i antiresorptiv behandling er patienter med knogleskørhed (osteoporose). Disse omfatter ca. 92.000 patienter i lavdosisbehandling med antiresorptiv medicin med meget lav risiko for udvikling af ONJ. Højdosisantiresorptiv behandling gives til 6.000 - 8.000 patienter i Danmark (2014) og 250.000 patienter i USA – alle i relativt høj risiko for at udvikle ONJ.

Rigshospitalets Tand-Mund-Kæbekirurgiske Klinik samler alle hovedstadsregionens konsekutive ONJ-patienter i langtidskohorten "Copenhagen ONJ Cohort", som nu omfatter over 200 patienter. Der er i kohorten konstateret en betydelig årlig stigning i antallet af nye ONJ-patienter (2,9,10).

Antiresorptive medikamenter

Antiresorptive farmakas primære virkning er at nedsætte aktiviteten af osteoklaster, hvorved knogleomsætningen og knoglebrydningen hæmmes. I sund knogle er der en konstant ligevægt mellem knoglebrydning og knogleopbygning. Hos patienter med en cancersygdom producerer cancercellerne osteoklast-stimulerende faktorer. Herved "udkonkurreres" al ny knogledannelse, hvilket medfører en uligevægt i knoglemetabolismen og kan føre til svær knoglesmerter, fraktur og i værste fald død hos patienterne (11). Bisfosfonater og denosu-

mab er begge effektive og populære antiresorptive farmaka, som ordineres til visse cancerpatienter. De største patientgrupper inkluderer brystcancer, prostatacancer og myelomatose (12-14).

Bisfosfonater er derivater af uorganisk pyrophosphat med høj affinitet for knogle. De inkorporeres hovedsageligt i aktivmodulerende knogle, og da kæbeknoglernes knoglemodulering sker hurtigt, inkorporeres de særligt her (15). Styrken, hvorved bisfosfonaten binder sig til knoglen, afhænger af typen af bisfosfonat. De nitrogenholdige bisfosfonater (nBP) er de stærkeste og dem, der ordineres til cancerpatienter (16). nBP bindes til og inkorporeres i knoglen, hvorved den osteoklastmedierede knogleresorption hæmmes, og apoptose (programmeret celledød) af osteoklaster accelereres. Der er derved langt færre osteoklaster til at respondere på de cancerrelaterede signaler (11). Dette betyder, at bisfosfonatbehandling resulterer i en markant nedsættelse af knoglemoduleringen, og at knoglen styrkes (5,17-19). Derudover har bisfosfonat anti-angiogenetiske egenskaber, hvilket resulterer i et nedsat cirkulerende niveau af vaskulær endothelial growth factor (VEGF) (19). Dette kan potentielt medføre en dårligere helingsevne, inklusive slimhindeheling. Ca. 70 % af det absorberede bisfosfonat undergår renal clearance, de resterende 30 % bindes til og akkumuleres i knoglen og har en halveringstid på ca. 10-12 år, måske livslang (11,19-21).

Denosumab er et monoklonalt antistof som, modsat bisfosfonat, ikke inkorporeres i knoglen. Denosumab binder sig til RANKL-receptorer (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) på osteoklasterne. Dette resulterer i et stop i differentieringen af osteoklaster. Desuden hæmmes funktion og overlevelsen af modne osteoklaster. Denosumab har en halveringstid på 25,4 dage (20). Denosumab administreres i lavdosis (Prolia[®]), der gives halvårligt som subkutane injektioner, eller højdosis (XGEVA[®]), som gives hver tredje til fjerde uge, også subkutant.

Virkningsmekanismen bag bisfosfonater og denosumab er således forskellig, men forebygger begge effektivt uønskede skeletale svækkelser, der kan føre til fraktur, og nedsætter knoglerelateret smerte hos cancerpatienter (22). nBP og denosumab har vist sig at forbedre livskvaliteten hos denne type af patienter signifikant (8). Der er endvidere store randomiserede forsøg, som viser, at visse typer af bisfosfonat og monoklonale antistoffer øger overlevelsen hos patienter med visse typer af cancer (23-25).

Tandekstraktion, en risikofaktor for osteonekrose i kæben

ONJ kan opstå spontant (1/3 af alle tilfælde), eller systemiske og lokale risikofaktorer kan påvirke udviklingen af ONJ (2/3 af alle tilfælde) (26). Litteraturen rapporterer varierende incidensrater fra mindre end 0,01 % til 27,5 % (27-30). Ses udelukkende på hyppigheden af ONJ blandt brystcancer-, prostatacancer- og myelomatosepatienter, ligger denne på 5-10 %.

Der findes i dag evidens for, at tandekstraktion isoleret set må betragtes som den største lokale risikofaktor – tandekstraktion er den udløsende faktor for 60-86 % af alle ONJ-patienter →

(2,4,8,9,15). Risikoen for udvikling af ONJ efter tandekstraktion afhænger af det antiresorptive præparats potens, dosis og behandlingens varighed (28-30). Incidensen af ONJ efter tandekstraktion er væsentlig højere hos cancerpatienter med knoglemetastaser (1-27,5 %) end hos osteoporosepatienter (0,0001-0,4 %) (1,27,28,30,31). Hoff et al. publicerede i 2008 et arbejde, som viste 50 gange højere risiko for udvikling af ONJ hos højdosispatienter efter tandekstraktion i forhold til samme type patienter, som ikke fik foretaget tandekstraktion (32). Derfor findes blandt landets kæbekirurgiske afdelinger konsensus omkring følgende: alle patienter i højdosisantiresorptiv behandling med behov for tandekstraktion bør henvises til en kæbekirurgisk afdeling, hvor patienten i dag sættes i *drug holiday*, og tanden fjernes kirurgisk med efterfølgende primær slimhindedækning. Ved denne teknik reduceres risikoen for ONJ betydeligt (33,34).

Faktaboks 2

Definition på *drug holiday*

Drug holiday defineres som en midlertidig pause af patientens højdosisantiresorptive behandling. Dvs. at efter en seponeringsperiode genoptages patientens fulde antiresorptive behandling.

Hvilken selvstændig betydning *drug holiday* har i relation til tandekstraktion for risikoen for udviklingen af ONJ, har imidlertid igennem længere tid været diskuteret i litteraturen. Der findes stadig ingen direkte retningslinjer omkring brugen, betydningen og varigheden af *drug holiday* i relation til tandekstraktion på patienter i højdosisantiresorptiv behandling. I Danmark seponeres patientens højdosisantiresorptive medicin ca. en måned inden kirurgisk tandekstraktion og genoptages først, når fuldstændig heling er opnået, oftest ca. tre måneder efter ekstraktion. Beslutningen om *drug holiday* afgøres på nuværende tidspunkt i et samarbejde mellem patientens onkolog og kæbekirurg.

Metode

Søgning er foretaget på PubMed i perioden 2. september 2014 til 1. februar 2015. Følgende søgestrengte blev anvendt:

- Osteonecrosis AND jaw AND antiresorptive
- Osteonecrosis AND jaw AND antiresorptive treatment
- Osteonecrosis AND jaw AND antiresorptive AND extraction
- Osteonecrosis AND jaw AND drug holiday
- Bisphosphonate drug holiday AND osteonecrosis AND jaw

Supplerende blev der foretaget en omfattende søgning i samarbejde med Copenhagen Trial Unit (CTU), dette for at være så sikker som muligt på, at alle relevante artikler blev

fundet. Søgningen foretoges i følgende databaser: *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *Science Citation Index Expanded*.

Følgende søgeord (*MeSH-terms og text words*) samt disses synonymer blev anvendt: *Antiresorptive agents, Tooth, Osteonecrosis*, Jaw*, Drug holiday**. Søgningens resultat (*hits*) blev 394 referencer.

Vi inkluderede de artikler, der omtaler *drug holiday* i relation til tandekstraktion med eller uden primær slimhindedække, eller *drug holiday* som en risikofaktor for udvikling af ONJ. Der blev kun inkluderet studier på mennesker. Vi screenede alle titler og abstracts og ekskluderede 354 artikler, da de ikke omhandlede *drug holiday* i relation til tandekstraktion eller *drug holiday* som risikofaktor for udvikling af ONJ. De resterende 40 artikler blev gennemlæst i fuld længde, og alle inkluderede hits blev sammenholdt med øvrig litteratur, herunder krydsreferencer og publicerede konsensusrapporter.

Konklusionen blev, at der ikke eksisterer randomiserede kliniske forsøg eller systematiske litteraturoversigter, hvis formål er at belyse betydningen af *drug holiday* i relation til tandekstraktion på patienter i højdosisantiresorptiv behandling.

Gennemgang og vurdering af tilgængelig videnskabelig litteratur

I et observationelt studie fra 2012 undersøgte Hasegawa T et al. (35), om en tre måneders seponering af en patientgruppes orale bisfosfonatbehandling havde betydning for udvikling af ONJ og helingspotentialer efter tandekstraktion. Patienterne (n = 201) blev i studiet delt i to grupper – afhængigt af om det ud fra et lægeligt synspunkt var forsvarligt at pausere bisfosfonatbehandlingen. Den ene gruppe fik seponeret deres bisfosfonatbehandling tre måneder inden tandekstraktion (n = 101), den anden gruppe fik på intet tidspunkt seponeret bisfosfonatbehandlingen (fortsættergruppen) (n = 111). Efter tandekstraktionen udviklede ingen af de patienter, der havde fået seponeret bisfosfonatbehandlingen før tandekstraktionen, ONJ, men i fortsættergruppen udviklede én patient efterfølgende ONJ. På baggrund heraf konkluderede forfatterne, at de støtter idéen om *drug holiday*, men at der er behov for yderligere klinisk forskning, før sikker evidens på området kan fastlægges (35). Dette er det eneste studie, hvor *drug holiday* versus *no drug holiday* er blevet undersøgt. Da det er et observationelt studie og ikke en randomiseret undersøgelse, rangerer denne lavt i evidenshierarkiet; at en person udvikler ONJ, kan tilskrives tilfældigheder. I studiet har størstedelen af patienterne osteoporose, og der er en stor overvægt af kvinder (n = 183). Patienterne er desuden ikke randomiseret til forsøgsgrupperne, men blev alokeret til de to grupper ud fra en lægelig vurdering. Hasegawa T et al. undersøgte betydningen af en seponering af bisfosfonat administreret oralt, som er et lavdosisbisfosfonatpræparat med lav potens.

Andre forskere har undersøgt, om en midlertidig seponering af patientens højdosisantiresorptive terapi kan forbedre



KLINISK RELEVANS

Med højdosisantiresorptiv behandling menes bisfosfonater (bl.a. Zometa[®], Pamifos[®], Bondronat[®]) og denosumab (Xgeva[®]), som ordineres til patienter med maligne tilstande i knoglerne. I særlige tilfælde til cancerpatienter uden spredning til knoglerne. Opstår behov for tandekstraktion eller anden dento-alveolær kirurgi,

bør patienten henvises til en kæbekirurgisk afdeling, da der findes en væsentlig risiko for efterfølgende udvikling af osteonekrose hos denne gruppe af patienter. Behandling af caries, endodonti, parodontosebehandling, tandrensning og anden almindelig tandbehandling kan foregå i primærsektoren.

knoglens og den orale mucosas helingspotentialer efter tandekstraktion og muligvis skabe mere favorable forhold for blødtvævsheling (33,36). Der mangler stadig evidens ifølge en oversigtsartikel fra 2014 (37). Campisi et al. konkluderede, at der ikke findes nogen studier, der viser signifikant forbedret blødtvævsheling efter *drug holiday* (37). På baggrund af erfaring fra eksisterende materiale fra Copenhagen ONJ Cohort er hårdtvævsdannelsen nedsat hos patienter i højdosisantiresorptiv behandling. Selv et år eller mere efter tandekstraktion kan ekstraktionsalveolen stadig ses klart på et røntgenbillede, og der er således ikke tegn til ossøs heling af alveolen (2).

Der findes flere oversigtsartikler og guidelines omhandlende ONJ, som omhandler højdosisantiresorptiv *drug holiday*. Der ses at være klar konsensus omkring, at der mangler viden på området (8,37-39). Campisi et al. fremhæver de antiresorptive farmakas farmakokinetiske egenskaber og hævder, at en bisfosfonat-*drug holiday* ikke har nogen betydning for risikoen for udvikling af ONJ pga. den lange halveringstid (37). Denosumab inkorporeres ikke i knoglen, og med en halveringstid på 25,4 dage vil der formentlig kun være et ubetydeligt niveau til stede i kroppen efter en seponeringsperiode på fire til seks måneder (6,8). Der findes dog endnu ingen kliniske studier, der støtter denne teori.

Operationsmetoden, hvormed tanden fjernes på patienter i højdosisantiresorptiv behandling, influerer også på risikoen for udvikling af ONJ. Litteraturen på ikke kontrollerede tandekstraktioner omfatter flere studier:

Saia et al. (33) publicerede i 2010 resultaterne af et klinisk kohortestudie, hvor 185 tænder blev kirurgisk fjernet på 60 patienter i højdosisbisfosfonatbehandling, heraf 72 % cancerpatienter. Patienternes antiresorptive medicin blev seponeret en måned postoperativt. Metoden, hvormed tænderne blev ekstraheret, er beskrevet i fem step: 1) incision og rouginering af mucoperiostal flap 2) ekstraktion af tand 3) biopsi af alveolar knogle 4) osteoplastik af alveolar knogle med roterende instrument 5) passivt blødtvævs lukke. Fem patienter udviklede efterfølgende ONJ, og det blev konkluderet, at udvikling af ONJ efter kirurgisk tandekstraktion er lav, men også at effekten af kirurgisk versus simpel tandekstraktion bør testes i et randomiseret klinisk studie på højeste evidensniveau (33).

Samme år publicerede Lodi et al. (40) en prospektiv klinisk casusserie, hvor 23 patienter fik foretaget i alt 38 kirurgiske tandekstraktioner efter samme teknik som Saia et al. (33). 21 af 23 patienter var cancerpatienter i højdosisbisfosfonatbehandling. Ingen af patienterne gennemgik *drug holiday*. På trods af at fem patienter inden forsøgets start havde eksisterende blottet knogle på et andet sted i mundhulen end ekstraktionsstedet, udviklede ingen af studiets patienter ONJ på tandekstraktionsstedet efter den kirurgiske tandfjernelse (40).

Tilsvarende publicerede Ferlito et al. (41) i 2011 en casusserie på 43 patienter i højdosisbisfosfonatbehandling. 102 kirurgiske tandekstraktioner ad modum Saia et al. (19). Ingen af patienterne udviklede efterfølgende ONJ (41).

I en litteraturgennemgang fra 2013, hvis formål var at angive generelle retningslinjer for tandekstraktion på patienter i bisfosfonatbehandling, anvendte de publicerede studier generelt atraumatisk (kirurgisk) fjernelse af tanden (1).

Sammenfatning

Der ses i litteraturen konsensus omkring tandekstraktionsmetoden på patienter i antiresorptiv behandling, men der findes ingen evidens hverken for eller imod *drug holiday* i relation til tandekstraktion. Beslutningen om, hvorvidt patientens medicin skal seponeres midlertidigt i relation til en tandekstraktion, afgøres i et samarbejde mellem patientens onkolog og kæbekirurg, hvor onkologen træffer den endelige beslutning (33,34,37,42). Oftest har patientens behandlende onkolog sat den antiresorptive medicin på pause, så snart der opstår et tandproblem, som kræver tandekstraktion (43). Cancerpatienterne har stor glæde af den antiresorptive terapi terapeutiske virkning, hvis effekt er med til at give disse mennesker en højere livskvalitet (42). Det er derfor af stor betydning at finde ud af, hvorvidt en midlertidig seponering i relation til tandekstraktion har betydning for udvikling af ONJ.

Randomiseret klinisk *drug holiday*-forsøg

Der planlægges nu et randomiseret klinisk forsøg på Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, hvis formål er at afklare betydningen af *drug holiday* i relation til kirurgisk tandekstraktion med primær slimhindedækning på patienter i højdosisantiresorptiv behandling. Undersøgelsen bliver et pilotforsøg til afprøvning af gennemførligheden af et påtænkt fremtidigt større forsøg og er et samarbejde mellem en lang række hospitalsafdelinger (Onkologi, Urologi, Hæmatologi) på flere hospitaler samt Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik.

Forsøget vil blive et enkelt center-, parallelgruppe-, dobbeltblindet, randomiseret klinisk forsøg med central randomi-

sering, adækvat generering af allokeringssekvensen, adækvat skjult allokering og blindet effektmålsvurdering. Forsøget omfatter 30 patienter, og alle ekstraktioner foretages kirurgisk med primær slimhindedækning.

Diskussion

Drug holiday er tidligere anbefalet tre til seks måneder før tandekstraktion (7,43) og er flere steder i litteraturen foreslået som en risikonedsettende strategi, men også som en strategi, hvor der endnu ikke er evidens – hverken for eller imod. Størstedelen af alle større oversigtsartikler omhandlende ONJ omtaler *drug holiday* som en mulighed, der bør tages stilling til i relation til tandekstraktion, men egentlige retningslinjer for en midlertidig seponering findes ikke (8,38,44).

Bisfosfonater af høj potens lagres i knoglerne og afgives over tid. Den præcise halveringstid er ukendt, men skønnes at være mange år, og det antages, at en kort pause i behandlingen er uden betydning for udvikling af ONJ. Det er derimod mere sandsynligt, at en *drug holiday* vil have en betydning for patienter i denosumab-behandling. Dette skyldes denosumabs korte halveringstid, og at det ikke bindes til knoglematrix. Der findes imidlertid ingen studier, der belyser denne påstand.

Vi har designet et forsøg på højeste evidensniveau, som skal være med til at afklare betydningen af en *drug holiday* i relation til tandekstraktion for udvikling af ONJ. Resultatet af forsøget vil forhåbentlig være med til at forbedre livskvaliteten og succesen af den medicinske behandling hos de i forvejen belastede cancerpatienter med knoglemetastaser. Hidtil har patienterne holdt *drug holiday* af forskellig længde før tandekstraktionen, og til fuldstændig heling var opnået. Ulempen for patienterne er, at en pause fra den antiresorptive medicin kan medføre forværrede smerter og øget risiko for spontane knoglebrud. Da der er evidens for, at antiresorptiv behandling øger overlevelsen hos patienter med metastaser i knoglerne (45-47), kan man ikke udelukke, at en kortvarig *drug holiday* kunne have negativ virkning på cancerudviklingen. Dette er imidlertid ikke påvist.

Flere studier med lavt evidensniveau tyder på, at stor succesrate kan opnås via primær kirurgisk slimhindedækning efter tandekstraktion – frem for simpel tandekstraktion – idet kun få patienter udvikler efterfølgende ONJ (33,40,41). Data fra Rigshospitalets åbne tandekstraktionsstudie understøtter dette (2). Hvis det viser sig, at en midlertidig seponering er uden betydning for udvikling af ONJ, vil det være af stor betydning for de i forvejen meget syge patienter, hvis livskvalitet forbedres af den antiresorptive behandling.

Konklusion

ONJ er en alvorlig bivirkning til antiresorptiv medicin og en seriøs cancer-relateret komplikation med invaliderende senfølger for patienterne. ONJ kan medføre smerte, tab af tænder og kæbeknogle. I Danmark er 6.000 - 8.000 cancerpatienter i højdosisantiresorptiv behandling, hovedsageligt for myelomatose, bryst- eller prostatacancer med metastaser i skelettet. Højest sandsynligt vil flere af patienterne få behov for en tandekstraktion i deres lange behandlingsforløb og dermed være i højrisiko for udvikling af ONJ. Det er i dag ukendt, hvilken betydning *drug holiday* har for udvikling af ONJ efter tandekstraktion. Hvis vi med et randomiseret forsøg kan vise, at *drug holiday* kan undgås, vil det være af stor betydning for patienterne. Vores planlagte randomiserede kliniske undersøgelse skal afklare dette. Indtil da vil gældende praksis med midlertidig pausering af den antiresorptive medicin fortsætte.

Taksigelser og økonomisk støtte

Tak til Københavns Tandlægeforening for tildeling af skolarstipendie til Camilla Ottesen i perioden 1. september 2014 til 1. september 2015, til Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, for at levere faciliteter samt patienter til projektet og til Copenhagen Trial Unit, Rigshospitalet, for videnskabelig assistance.

ABSTRACT (ENGLISH)

Antiresorptive drug holiday in cancer patients needing tooth extraction

Introduction and purpose – Antiresorptive therapies effectively reduce the incidence of skeletal fractures and bone pain in patients with metastatic bone cancer and multiple myeloma. Patients in high dose antiresorptive treatment are at high risk of developing osteonecrosis of the jaws (ONJ) after tooth extraction. Presently, the antiresorptive treatment is discontinued in relation to the tooth extraction, known as drug holiday – even though it is unknown whether a drug holiday plays a role for the development of ONJ after tooth extraction with primary mucosal cover. The purpose of this article is to clarify the importance of a high dose

antiresorptive drug holiday in relation to tooth extraction for the development of ONJ.

Methods – Keywords and search were made in collaboration with Copenhagen Trial Unit and included literature in all relevant scientific databases.

Review of the literature – We did not find any trials or systematic reviews, testing whether antiresorptive drug holiday could reduce the development of ONJ in relation to tooth extraction in cancer patients at high dose antiresorptive treatment.

Conclusion – At present there is no evidence for or against the use of a high-dose antiresorptive drug holiday in relation to tooth extraction with primary mucosal cover for the development of ONJ.

Litteratur

1. Yazdi PM, Schiødt M. Retningslinjer for tandekstraktion på patienter i bisfosfonatbehandling. *Tandlægebladet*. 2013;117:298-305.
2. Yazdi PM, Schiødt M. Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:416-22.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
4. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
5. Ruggiero S, Grawol J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Prac* 2006;2:7-14.
6. AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
7. 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. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
9. Schiødt M, Riebel J, Oturai P et al. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:204-13.
10. Schiødt M, Larsson Wexell C, Herlofson BB et al. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw - work in progress and challenges. *Clin Epidemiol* 2015;7:107-16.
11. Robert E, Marx D. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment. Chicago: Quintessence Publishing CO, Inc. 2007.
12. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989-99.
13. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
14. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1221-7.
15. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1117-24.
16. Schiødt M, Larsson Wexell C, Brokstad Herlofson B et al. Medicin-relateret Osteonekrose i kæberne - Oversigt og guidelines. *Tandlægebladet* 2015;119:918-30.
17. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013;5:107-11.
18. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83:1032-45.
19. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 2006;102:433-41.
20. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *General dentistry*. 2013;61:33-8.
21. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Amer* 2014;26:231-7.
22. Brown JE, Coleman RE. The present and future role of bisphosphonates in the management of patients with breast cancer. *Breast cancer research: BCR* 2002;4:24-9.
23. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England J Med* 2005;353:1659-72.
24. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England J Med* 2005;353:1673-84.
25. Criscitello C, Viale G, Gelao L et al. Crosstalk between bone niche and immune system: osteoimmunology signaling as a potential target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2015;41:61-8.
26. Schiødt M. Osteonekrose i kæberne - en alvorlig bivirkning til antiresorptiv behandling. In: Holmstrup P, ed. *Aktuel Nordisk Odontologi* 2015. 40. årgang. København: Munksgaard, 2015;61-95.
27. Kühl S, Walter C, Acham S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - a review. *Oral Oncology*. 2012;48:938-47.
28. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72.
29. Bamias A, Kastritis E, Bania Cet al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clinical Oncol* 2005;23:8580-7.
30. Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K et al. Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan. *Bone* 2012;51:882-7.
31. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
32. Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Min Res* 2008;23:826-36.
33. 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.
34. Bonnick SL. Going on a drug holiday? *J Clin Dent* 2011;14:377-83.
35. Hasegawa T, Ri S, Umeda M et al. The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate Therapy. *J Craniomaxillifac Surg* 2013;41:558-63.
36. Landesberg R, Cozin M, Cremers S et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839-47.
37. Campisi G, Fedele S, Fusco V et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014;10:257-75.
38. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Min Res* 2015;30:3-23.
39. Yamazaki T, Takahashi K, Bessho K. Recent Clinical Evidence in Bisphosphonate-Related Osteomyelitis of the Jaw: Focus on Risk, Prevention and Treatment. *RevRecent Clin Trials* 2014;9:37-52.
40. 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.
41. 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.
42. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:67-8.
43. Marx RE, Cillo JE, Jr., 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.
44. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2014;29:e247-58.
45. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;5:Cd003188.
46. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013;18:353-61.
47. Knauer M, Thürlimann B. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer treatment. *Breast Care* 2014;9:319-22.