

## ABSTRACT

## Forholdsregler ved oral-kirurgiske indgreb og tandekstraktioner

*Baggrund* – Bisfosfonater hæmmer osteoklastaktiviteten og knogleomsætningen og anvendes i lave doser til behandling af osteoporose. Risiko for udvikling af osteonekroser efter behandling med lavdosis bisfosfonater er minimal og mindre end risikoen ved højdosis behandling. Desuden synes der at være en forøget risiko ved samtidig, systemisk glukokortikoidbehandling. Lavdosis bisfosfonat gives i tabletform eller intravenøst i modsætning til højdosis bisfosfonat, der altid gives intravenøst med ugers mellemrum.

*Patienttilfælde* – En 67-årig kvinde henvises til Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, på grund af dunkende smerter og blottet, nekrotisk knogle efter ekstraktion af –2 samt cystefjernelse. Patienten var pga. lupus erythematosus i langvarig behandling med systemisk glukokortikoid og pga. osteoporose i behandling med lavdosis bisfosfonat (Alendronat 70 mg/uge) gennem fire år. Patienten blev symptomfri efter rodbehandling af –3 samt konserverende behandling af den bisfosfonatinducerede osteonekrose med antibiotikum og klorhexidin, mens den nekrotiske, blottede knogle persisterede.

*Konklusion* – Risikoen for udviklingen af osteonekroser efter eksponering for lavdosis bisfosfonater og oralkirurgiske indgreb eller tandekstraktioner er lav, men forøges ved samtidig systemisk glukokortikoidbehandling. Såfremt patienten er i lavdosis bisfosfonater samt i systemisk glukokortikoidbehandling, anbefales forud for oralkirurgiske indgreb og tandekstraktioner en tre måneders "drug holiday", hvor bisfosfonatbehandling efter samråd med ordinerende læge seponeres og først genoptages, når der er slimhindedække.

# Osteonekrose efter behandling med lavdosis bisfosfonat

Kristian Andersen, tandlæge, ph.d.-studerende, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, og Afdeling for Kæbekirurgi & Oral Patologi, Odontologisk Institut, Aarhus Universitet

Troels B. Folkmar, overtlæge, specialtlæge, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Sven Erik Nørholt, forskningsovertlæge, ph.d., specialtlæge, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

**B**isfosfonater er syntetiske pyrofosfat analoger, der bindes i knoglevævet og hæmmer osteoklastaktiviteten og knogleomsætningen. Bisfosfonater har et bredt anvendelsesområde og kan administreres peroralt eller intravenøst (Tabel 1). Lavdosis bisfosfonat gives i tabletform eller intravenøst i modsætning til højdosis bisfosfonat, der altid gives intravenøst med ugers mellemrum.

Bisfosfonatinduceret osteonekrose er defineret som et område af eksponeret knogle i den maxillo-faciale region, som ikke heler i løbet af otte uger hos en patient, der er behandlet med bisfosfonat, og som ikke har fået strålebehandling i regionen. Det er velkendt, at patienter i aktuel eller tidligere eksponering for højdosis bisfosfonater har en forøget risiko for udvikling af osteonekroser efter oralkirurgiske indgreb eller tandekstraktioner (1). Risiko for udvikling af osteonekroser efter eksponering for lavdosis bisfosfonater er tidligere vurderet til at være minimal og i omfanget 0,09-0,34 % (2).

Denne kasuistik beskriver udvikling af bisfosfonatinduceret osteonekrose efter tandekstraktion hos en patient eksponeret for lavdosis bisfosfonat gennem fire år.

### Patienttilfælde

#### Anamnese

67-årig kvinde henvist fra privatpraktiserende tandlæge til Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Patienten har 1) kendt iskæmisk hjertesygdom og er i medicinsk behandling herfor (Marevan, Hjertemagnyl 75 mg/dag, Uniloc 50 mg/dag), 2) kendt med lupus erythematosus gennem ca. 50 år og i den forbindelse behandlet med systemisk glukokortikoid (Prednisolon 10 mg/dag) og er 3) pga. osteoporose de seneste fire år blevet behandlet med lavdosis bisfosfonat (tabl. Alendronat, 70 mg/uge). Patienten havde efter ekstraktion af –2 samt enuklea-

#### EMNEORD

Osteonecrosis;  
bisphosphonates;  
alendronate;  
glucocorticoids

## Bisfosfonat medicin

Indholdsstof	Handelsnavn	Indikation	Dosis	Administrationsform
Etidronat	Didronel®	Osteoporose	400 mg dgl. i 14 dage, herefter 11 ugers pause, hvorefter cyklus gentages	Peroral
		Pagets knoglesygdom	Variierende doser	
		Heterotop ossifikation	Variierende doser	
Alendronat	Alendronat® Fosamax® Fosavance®	Osteoporose	70 mg/uge	Peroral
Risedronat	Actonel® Riseratio® Risostad® Optinat®	Osteoporose	35 mg/uge	Peroral
Ibandronat	Bonviva®	Osteoporose	150 mg/mdr.	Peroral
	Bondronat®	Hyperkalkæmi	3 mg/hver 3. mdr. Variierende doser	
Pamidronat	Aredia®	Knogle metastaser	90 mg/hver 3.-4. uge	Intravenøst
	Pamifos®	Hyperkalkæmi	Variierende doser	
		Pagets knoglesygdom	Variierende doser	
		Fibrøs dysplasi	Variierende doser	
		Osteogenesis imperfecta	Variierende doser	
Zoledronsyre	Zometa®	Knoglemetastaser	4 mg/hver 3.-4. uge	Intravenøst
	Aclasta®	Hyperkalkæmi	Variierende doser	
		Osteoporose	5 mg/år	
		Pagets knoglesygdom	Variierende doser	

**TABEL 1.** Tilgængelige bisfosfonater i Danmark samt terapeutisk anvendelse (3,10).


**TABLE 1.** Available bisphosphonates in Denmark and their therapeutic use (3,10).

tion af formodet radikulær cyste gennem tre måneder været generet af periodevise, kraftige smerter af dunkende karakter fra underkæbens forandsregion, og smerterne forstærkedes ved indtagelse af varm kost.

#### Klinisk undersøgelse

Ved undersøgelsen blev der konstateret nekrotisk knogle med let pusflåd regio -2 uden tegn til sekvstrering. Slimhinden om-

kring den blottede knogle var tydeligt inflammeret. Endvidere blev -3 konstateret avital ved gentagne vitalitetstest. (Fig. 1.) Panoramaoptagelse viste ændret knogletegning regio -2 med sklerosering samt radiolucente områder af pars alveolaris mandibulae. Endvidere observeredes periapikale forandringer ved -3 (Fig. 2).

Konklusionen på den kliniske og røntgenologiske undersøgelse var, at der var tale om bisfosfonatinduceret osteonekrose, 

## Før behandling – klinik



**FIG. 1.** Klinisk foto før konserverende behandling. Der ses blottet, nekrotisk knogle samt inflammæret slimhinde regio -2,3.

**FIG. 1.** Clinical image before conservative treatment. Exposed, necrotic bone and inflamed mucosa is observed in region 32 and 33.

## Før behandling – røntgen



**FIG. 2.** Panoramaoptagelse viser sklerosering samt radiolucente områder af pars alveolaris mandibulae regio -2. Endvidere kan periapikale forandringer observeres -3.

**FIG. 2.** Panoramic x-ray showed sclerotic and radiolucent areas in pars alveolaris mandibulae region 32. Furthermore periapical changes are observed region 33.

da kriterierne herfor var opfyldt: 1) blottet knogle gennem mere end otte uger, 2) ingen tidligere strålebehandling samt 3) forudgående behandling med bisfosfonat. Endvidere konstateredes -3 nekrotisk ud fra kliniske og røntgenologiske fund.

**Behandling og kontrol** – Der blev ved egen tandlæge iværksat kanalbehandling af -3 samt i kæbekirurgisk regi konserverende behandling af osteonekrosen i form af optimering af mundhy-

giejne, to daglige skylninger med klorhexidin 0,12 % ved brug af skyllesprøjte samt behandling med antibiotikum (Vepicom-bim 1 MIE x 3 dgl.). Efter aftale med patientens egen læge blev bisfosfonatbehandling seponeret. Det valgtes at afstå fra metronidazolbehandling pga. risiko for interaktion med patientens antikoagulantiumbehandling. Ved kontrol efter tre uger, hvor også kanalbehandlingen af -3 var afsluttet ved egen tandlæge, var smerterne ophørt, og patienten var symptomfri. Osteonekrosen persisterede fortsat, mens der ikke var kliniske tegn til inflammation i den tilstødende slimhinde (Fig. 3). Patienten er fortsat symptomfri og i konserverende behandling af kæbenekrosen, og yderligere behandlingstiltag er ikke aktuelt indicerede. Ved fem måneders kontrol var kronen af 6- affrakteret. Da patienten allerede var kendt med bisfosfonatinduceret osteonekrose, blev rødbehandling af rødderne ved egen tandlæge anbefalet.

## Efter behandling – klinik



**FIG. 3.** Klinisk foto efter ca. to mdr. konserverende behandling. Slimhindedehiscensen er forøget, og der ses derfor et større område med blottet, nekrotisk knogle regio -2,3.

**FIG. 3.** Clinical image after two months of conservative treatment. The mucosal dehiscence is increased, hence an increased area of exposed, necrotic bone is observed in region 32 and 33.

## Diskussion

Ovenstående patienttilfælde beskriver udviklingen af en bisfosfonatinduceret kæbenekrose efter eksponering for lavdosis bisfosfonat gennem fire år og tandekstraktion. Patienten havde været i langvarig, systemisk glukokortikoidbehandling, hvilket formentlig er en risikofaktor for udvikling af osteonekrosen. Det er velkendt, at oralkirurgiske indgreb udført på patienter behandlet med højdosis bisfosfonater kan inducere osteonekrosen (1), og risikoen for dette vurderes at være op til 12 % (3). Risiko for udvikling af osteonekrosen efter eksponering for lavdosis bisfosfonater er tidligere vurderet til at være minimal og i omfanget 0,09-0,34 % (2). Studier indikerer, at samtidig systemisk glukokortikoidbehandling forøger risikoen for udvikling af osteonekrosen efter eksponering for lavdosis bisfosfonater og oralkirurgiske indgreb. I en serie på tolv patienttilfælde beskri-

## Medicinske forholdsregler

Medicinsk behandling	Oralkirurgiske indgreb og ekstraktioner
Lavdosis bisfosfonatbehandling < 3 år	Ingen forholdsregler.
Lavdosis bisfosfonatbehandling > 3 år	Kan foretages efter 3 mdr. "drug holiday" med seponering af bisfosfonat. Ossøs ophealing skal afventes inklusive intakt slimhindedække, inden bisfosfonatbehandlingen kan genoptages.
Lavdosis bisfosfonatbehandling uanset varighed samt glukokortikoidbehandling	Kan foretages efter 3 mdr. "drug holiday" med seponering af bisfosfonat. Ossøs ophealing skal afventes inklusive intakt slimhindedække, inden bisfosfonatbehandlingen kan genoptages.

**TABEL 2.** Forholdsregler før oralkirurgiske indgreb og ekstraktioner ved patienter eksponeret for lavdosis bisfosfonat og i glukokortikoidbehandling.

**TABLE 2.** Precautions before surgery or extractions in patients treated with low doses bisphosphonates and glucocorticoids.

ves forekomsten af bisfosfonatinducerede osteonekroser efter behandling med lavdosis bisfosfonater og systemisk glukokortikoidbehandling (4). Tilsvarende fund i andre undersøgelser er tidligere publiceret (5,6). I en opgørelse over 99 patienttilfælde med bisfosfonatinduceret osteonekrose efter behandling med lavdosis bisfosfonat var der i 52 % af patienttilfældene oplysninger om samtidig, systemisk glukokortikoidbehandling (7). Den amerikanske kæbekirurgiske forening, AAOMS, anbefaler en "drug holiday", dvs. seponering af lavdosis bisfosfonater i tre måneder forud for oralkirurgiske indgreb og tandekstraktioner uanset varigheden af bisfosfonatbehandlingen, hvis patienten har været i glukokortikoidbehandling. Endvidere anbefales det at afvente heling inden bisfosfonatbehandlingen genoptages (3). Patienter behandlet med lavdosis bisfosfonater under tre år og uden samtidig glukokortikoidbehandling kan derimod behandles uden forholdsregler, mens der ved behandling over tre år anbefales tre måneders "drug holiday" forud for oralkirurgiske indgreb eller tandekstraktioner og at afvente heling, inden bisfosfonatbehandlingen genoptages (Tabel 2). Evidensen bag en "drug holiday" er lav (8), men på baggrund af den foreliggende litteratur kan der forventes en effekt af denne (9). Hensynet til patientens almene tilstand skal tilgodeses, og således kan der foretages umiddelbar behandling af akutte, behandlingskrævende tilstande i form af oralkirurgiske indgreb eller tandekstraktioner. Som hovedregel kan behandlingen foregå hos patientens egen tandlæge, såfremt disse forholdsregler kan efterleves. I de få tilfælde, hvor der optræder osteonekrose efter behandling, skal der henvises til en Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk afdeling.

## KLINISK RELEVANS



Lavdosis bisfosfonater bliver i stadigt stigende omfang anvendt til behandling af osteoporose. Oralkirurgiske indgreb eller tandekstraktioner på patienter behandlet med lavdosis bisfosfonater medfører kun sjældent bisfosfonat-induceret osteonekrose. Risikoen bliver dog forøget, hvis der samtidig er systemisk glukokortikoidbehandling. Derfor anbefaler man, forud for oralkirurgiske indgreb og tandekstraktioner, at patienten holder en tre måneders "drug holiday" (dvs. en medicinfri periode), hvor bisfosfonatbehandling efter samråd med ordinerende læge seponeres og først genoptages, når der er slimhindedække. Samtidig må patienten informeres om risikoen for udvikling af bisfosfonatinduceret osteonekrose.

### Konklusion

Selvom risikoen for udviklingen af osteonekroser er lav efter oralkirurgiske indgreb eller tandekstraktioner hos patienter i behandling med lavdosis bisfosfonater, er det vigtigt at være opmærksom på den. Det er således obligatorisk, at tandlægen under indhentning af patientens medicinske anamnese får oplysninger om årsag, varighed og dosis af bisfosfonatindtag samt om andet medicinindtag, især glukokortikoidbehandling. Såfremt patienten er i behandling med såvel lavdosis bisfosfonater som systemisk glukokortikoidbehandling, anbefales der forud for oralkirurgiske indgreb og tandekstraktioner en tre måneders "drug holiday", hvor bisfosfonatbehandling efter samråd med ordinerende læge seponeres og først genoptages, når der er heling. Der vil dog fortsat være en risiko for udvikling af bisfosfonatinducerede osteonekroser, hvilket patienten skal gøres opmærksom på før evt. behandling. I tilfælde af at der opstår osteonekrose, henvises til en Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk afdeling

### Taksigelser

Tak til overlæge, lektor, dr.med., ph.d. Peter Vestergaard, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, for hjælp til udformning af Tabel 1.

## ABSTRACT (ENGLISH)

*Osteonecrosis following low doses bisphosphonate therapy*

**Background** – Treatment with low doses bisphosphonates decreases the osteoclastic activity and bone turn over. It is used in the treatment of osteoporosis. The risk for developing osteonecrosis after treatment with low doses bisphosphonates is minimal and smaller than the risk for developing osteonecrosis after treatment with high doses bisphosphonates. Concomitant, systemic glucocorticoid therapy may increase the risk. Low doses bisphosphonates are administered perorally or intravenously while high doses bisphosphonates are always administered intravenously every other week

**Case study** – A 67-year-old woman was referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aarhus University Hospital, Denmark, because of pain and exposed, necrotic bone following extraction of 32 and removal of a cyst. The patient suffered from lupus erythematosus and had received long-term treatment with

systemic glucocorticoids and because of osteoporosis, was also treated with low doses bisphosphonates (Alendronat) for the last 4 years. After root canal treatment of necrotic 33 and conservative treatment of the exposed, necrotic bone with antibiotics and chlorhexidine gluconate the patient was symptom free but the exposed and necrotic bone persisted.

**Conclusion** – The risk for developing osteonecrosis after treatment with low doses bisphosphonates and oral surgery or tooth extractions is low but increases with concomitant, systemic glucocorticoid therapy. Discontinuation of oral bisphosphonates for a period of three months before oral surgery or tooth extractions and until healing is observed is recommended in patients treated with low doses bisphosphonates and systemic, concomitant glucocorticoid therapy in consultation with the treating physician.

## Litteratur

1. 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.
2. 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.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 (Supp 5);67:S2-12.
4. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY et al. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw – a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1055-63.
5. Malden NJ, Pai AY. Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J* 2007;203:93-7.
6. Park W, Kim NK, Kim MY et al. Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population: five cases. *Osteoporos Int* 2010;21:527-33.
7. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M et al. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008;121:475-83.
8. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1674-7.
9. 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.
10. Dansk Lægemiddel Information A/S (Set 2011 oktober). Tilgængelig fra: URL: <http://www.medicin.dk>

## Vidste du, at du selv kan opdatere dine medlemsoplysninger?

– Log ind på Tdlnet.dk og klik på dit navn

TDLnet