

Kjeveosteonekrose ved bisfosfonatbehandling

Sammendrag

Bakgrunn. Bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose ble først beskrevet i 2003. Bivirkningen ses særlig ved intravenøs bruk av bisfosfonat mot metastaser, men også ved bisfosfonatbruk mot osteoporose. Forebyggende tiltak anbefales nå også ved behandling mot sistnevnte tilstand.

Materiale og metode. Relevant litteratur ble funnet ved søk i databasene PubMed og Google Scholar og gjennomgang av referanselistene i artikler fra disse søkene. Statistiske data fra Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk ble hentet inn.

Resultater og fortolkning. Forekomsten av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose ved kreftbehandling er usikker, men angis å være opptil 10%. Ved behandling mot osteoporose er den lavere. I Norge behandles hvert år 100–200 kreftpasienter og over 50 000 osteoporosepasienter med bisfosfonat. Det er registrert 27 bivirkningsmeldinger med bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose i Norge, to i 2004, fem i 2005 og 20 i 2006, derav to etter bruk av alendronsyre mot osteoporose. Et tredje tilfelle med alendronsyre rapporteres her. Viktigste forebyggende tiltak mot bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose er optimalisering av forholdene i munnhulen og godt samarbeid mellom lege og tannlege. Pasienter med osteoporose der bisfosfonatbehandling planlegges bør henvises til tannlege for sanering av dentoalveolære infeksjonsfoci og etablering av god munnhygiene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Per Løkken

perl@odont.uio.no
Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1119 Blindern
0317 Oslo

Lasse A. Skoglund

Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for kjeve- og ansiktskirurgi
Ullevål universitetssykehus

Per Skjeltbred

Avdeling for kjeve- og ansiktskirurgi
Ullevål universitetssykehus

Osteonekrose i kjeven ved bruk av bisfosfonat ble først beskrevet i 2003 (1), nesten 30 år etter at medikamentgruppen ble tatt i bruk (2). Klinisk karakteriseres tilstanden av områder med blottlagt avaskulært bein i under- eller overkjeven. De aller fleste rapportene gjelder kreftpasienter behandlet med høye intravenøse doser av bisfosfonater som zoledronsyre (fig 1), men tilstanden forekommer også ved peroral bruk av andre bisfosfonatpreparater, bl.a. alendronsyre, mot osteoporose (fig 2).

Bisfosfonater virker primært ved å hemme osteoklastmediert beinresorpsjon, men har også antitumorøse og antiangiogene egenskaper. Det ene hovedbruksområdet er maligne tilstander som skjelettmetastaser og hyperkalsemi ved bl.a. brystkreft, lungekreft, prostatakreft og multipelt myelom, det andre er ikke-maligne tilstander som osteoporose og Pagets sykdom (3–5).

Formål og metode

Forebyggende tannbehandling kan redusere risikoen for bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose. Hovedsiktemålet med denne artikkelen er å gi informasjon om kjeveosteonekrose og om forebyggende tiltak til leger med ansvar for bruk av bisfosfonatpreparater mot osteoporose.

Relevant litteratur ble funnet ved søk i databasene PubMed og Google Scholar og ved å gå gjennom referanselistene i artikler fra disse søkene. Statistiske data fra Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk ble også hentet inn.

Bisfosfonatbruk og kjeveosteonekrose

I 2006 var over 2,8 millioner kreftpasienter på verdensbasis blitt behandlet med bisfos-

fonat, mens langt flere mennesker hadde fått bisfosfonat mot osteoporose (6). Ifølge data fra nasjonalt reseptbasert legemiddelregister fikk mellom 100 og 200 pasienter bisfosfonatbehandling mot maligne tilstander hvert år i perioden 2004–06 (7). Antallet personer som fikk bisfosfonater pga. osteoporose var om lag 49 500 i 2004, 54 000 i 2005 og 56 000 i 2006.

Sikre tall for forekomsten av bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose finnes ikke. I en nylig publisert oversiktsartikkel angis det at ved kreftbehandling får 6–10% av pasientene kjeveosteonekrose (3). Ved osteoporosebehandling er forekomsten antakelig betydelig lavere. I Norge er det registrert 27 bivirkningsmeldinger med bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose, to i 2004, fem i 2005 og 20 i 2006.

Hvor stor er risikoen ved osteoporosebehandling?

Både i Norge og på verdensbasis er alendronsyre det mest brukte bisfosfonat mot osteoporose. På grunnlag av produsentopplysninger er risikoen for kjeveosteonekrose på denne indikasjonen beregnet til 0,7 tilfeller per 100 000 behandlingsår (8). Risikoen kan imidlertid være større enn hittil rapportert og antatt. Alendronsyre har en halveringstid på mer enn ti år og brukes av mange relativt unge kvinner til forebygging og behandling av osteoporose. Ved langvarig bruk er det sannsynlig at stadig flere vil komme i faresonen på grunn av tidsavhengig og doseavhengig kumulativ økning i risiko (3). En fremtredende kjevekirurg i USA har sagt at han ikke vil være engstelig for å utføre en tannekstraksjon hos en pasient som har brukt perorale bisfosfonater i to år, men det ville bekymre ham om han skulle utføre en

Hovedbudskap

- 6–10% av de kreftpasienter som behandles med bisfosfonat, utvikler kjeveosteonekrose
- Osteonekrose i kjeven kan også oppstå ved bruk av bisfosfonat mot osteoporose
- Forebyggende strategi omfatter blant annet sanering av alle dentale infeksjonsfoci, helst før behandlingsstart
- Et godt samarbeid mellom lege og tannlege kan redusere risikoen for kjeveosteonekrose



Figur 1 Osteonekrose i overkjeven hos en 86 år gammel kvinne som var behandlet med zoledronsyre (Zometa) i forbindelse med myelomatose. Hun hadde fått ekstrahert tann 12, 11, 21 og 22, men tilhelningen uteble. Hun døde av sin grunn sykdom (kreft)



Figur 2 Osteonekrose i underkjeven hos en 94 år gammel kvinne som i over 20 år var behandlet med alendronsyre (Fosamax) mot postmenopausal osteoporose. Tilstanden debuterte etter tannekstraksjon og førte blant annet til patologisk fraktur av underkjeven. Pasientens høye alder og moderate smerter gjorde at man avsto fra mer omfattende kirurgisk behandling med mandibulære reseksjon og påfølgende rekonstruksjon

slik prosedyre hos pasienter med 5–10 års behandlingstid (9). Sammen med medarbeidere har han behandlet 159 pasienter med bisfosfonatrelatert kjeveosteonekrose, og 25 av disse tok perorale preparater.

Av de 20 bivirkningsmeldingene om bisfosfonatrelatert kjeveosteonekrose som kom til Statens legemiddelverk i 2006, gjelder to bruk av alendronsyre mot osteoporose. Den ene pasienten var en 78-årig kvinne som hadde brukt medikamentet i ni år, den andre en kvinne på 56 år som hadde brukt det i tre år (Harald Lislevand, Statens legemiddelverk, personlig meddelelse). Under arbeidet med denne artikkelen fikk vi kjennskap til ytterligere ett tilfelle av slik nekrose knyttet til bruk av alendronsyre mot osteoporose (fig 2).

Symptomer, diagnostikk og behandling

Kjeveosteonekrose kan forbli asymptomatisk i opptil flere år. Lesjonene blir vanligvis symptomatiske når det omgivende vev blir inflammet eller infisert. Symptomer som kan opptre før det oppstår klinisk påvisbare tegn på osteonekrose inkluderer smerte, løse

tenner, bløtvevshevelse, erytem, ulcerasjon og parestesier (6). Mer enn halvparten (60 %) av tilfellene oppstår etter oralkirurgiske inngrep, bl.a. tannekstraksjon. De resterende 40 % er sannsynligvis relatert til infeksjoner, proteseagnagsår eller andre fysiske traumer (3).

Det kliniske bildet representerer et spektrum av symptomer og alvorlighetsgrader, varierende fra forholdsvis asymptomatisk til alvorlige lesjoner. Tilstanden diagnostiseres vanligvis ved den unike forekomsten av nekrotisk bein, som ofte er blottlagt til munnhulen. I tidlige stadier er de røntgenologiske forandringene ofte subtile og vanskelige å oppdage (10).

Tilstanden kan være svært terapieresistent (5, 11). Behandlingen inkluderer hovedsakelig smerte- og infeksjonskontroll (systemiske antibiotika og munnskyllinger med klorheksidin) samt forsiktig kirurgisk revisjon av nekrotisk bein.

Hvorfor rammes bare kjevene?

Hvorfor rammer bisfosfonatrelatert osteonekrose stort sett kun kjevene og ikke for eksempel hofte eller håndledd? En for sterk hemming av osteoklastenes funksjon og remodelering (turnover) i beinvevet kan være den primære patogenetiske virkningsmekanismen. På grunn av den raske remodeleringen i kjevebeinet kan det her oppstå spesielt høye konsentrasjoner av bisfosfonat (6).

En del av forklaringen kan også være at det bare er slimhinne og periost som skiller kjevebeinet fra den traumeintense og mikrobefylte munnhulen. Fra patologiske områder med periodontitt og andre orale infeksjoner er det kort avstand til de underliggende beinstrukturer. Ved traumer og infeksjon kan det oppstå et misforhold mellom evne og behov for beinreparasjon som resulterer i lokalisert nekrose i kjeven (3).

Predisponerende faktorer

Studier av oppståtte tilfeller indikerer en rekke predisponerende eller medvirkende faktorer, både lokale og systemiske. Den hyppigste og mest konsistente risikofaktor er likevel forholdsvis nylig utførte dentoalveolære inngrep som tannekstraksjoner for behandling av dentoalveolære infeksjoner (3, 6). Forebyggende eliminering av slike infeksjoner er derfor det viktigste forebyggende tiltak mot kjeveosteonekrose.

Viktig er også type og total dose av bisfosfonat, traumeanamnese og infeksjon (3, 4, 6, 11). Bisfosfonater med en nitroengruppe i sidekjeden gir større risiko enn dem som ikke har slik substitusjon, f.eks. klodronsyre. Noen studier viser at det er større risiko med zoledronsyre enn med pamidronsyre. Størrelsen av de rapporterte tilfellene av kjeveosteonekrose har oppstått etter høy intravenøs dosering. Risikoøkning ved kumulativ dose kommer imidlertid også inn i bildet, som f.eks. ved langvarig bisfosfonatbruk mot osteoporose.

Ramme 1

Noen anbefalinger for forebygging av kjeveosteonekrose ved bisfosfonatbehandling av osteoporose og Pagets sykdom basert på en lederkommentar i tidsskriftet *Journal of Bone and Mineral Research* (12):

- Pasienter som skal behandles med perorale bisfosfonatpreparater bør om mulig undersøkes av tannlege, helst før eller så snart som mulig etter påbegynt behandling. Det samme gjelder utførelse av nødvendige oralkirurgiske eller andre invasive dentale prosedyrer
- Pasientene bør informeres om at risikoen for kjeveosteonekrose ved oralkirurgiske eller andre invasive dentale prosedyrer er lav
- Pasienter som tar perorale bisfosfonatpreparater bør informere sin tannlege og lege dersom oralkirurgiske eller andre invasive dentale prosedyrer er nødvendig
- Oralkirurgiske inngrep bør begrenses og kun utføres når mer konservative, ikke-kirurgiske behandlinger er uhenksmessig eller ineffektive
- Pasienter med lesjoner som gir mistanke om kjeveosteonekrose bør henvises til tannlege eller oralkirurg for utredning og behandling

Risikoen er også relatert til høy alder (> 65 år) og samtidig behandling med andre medikamenter, f.eks. langtidsbruk av perorale glukokortikoider eller østrogen. Ved bruk av bisfosfonat i behandling av kreft øker risikoen for kjeveosteonekrose ved strålingsterapi og cytostatikabruk.

Forebyggende tiltak

Forebyggende tiltak i munnen er svært viktig (2). Før igangsetting av behandling med et bisfosfonatpreparat bør, om mulig, alle potensielle dentale infeksjonsfoci saneres. Tenner som ikke kan restaureres eller har dårlig prognose, bør ekstraheres. Deretter er det ønskelig at bisfosfonatbehandlingen utsettes minst 4–6 uker for å sikre beintilhelningen (6). Dette gjelder de forholdsvis få pasienter som behandles for maligne lidelser og har størst risiko for å få kjeveosteonekrose. Slike pasienter bør utredes og behandles av kvalifisert tannhelsepersonell etter gjeldende retningslinjer i samråd med onkologisk ekspertise (6, 8, 10), f.eks. i en sykehusavdeling med slikt tilbud. Utgiftene for dette dekkes nå av NAV trygd.

Ved bisfosfonatbehandling av osteoporose, som er aktuelt for om lag 56 000 personer i Norge, kommer ikke bare spesialister, men alle leger og tannleger i førstelinjetjenesten

med behandlingsansvar for disse pasientene inn i bildet. I ramme 1 gjengis noen anbefalte retningslinjer for slike pasienter (12), i påvente av en utredning fra en internasjonal multidisiplinær arbeidsgruppe. Den amerikanske tannlegeforeningen har nylig opprettet en egen nettside om kjeveosteonekrose etter bruk av bisfosfonat (13). Der kan også norske leger og tannleger finne oppdatert informasjon og veiledning om tilstanden, forebyggende tiltak og detaljerte prosedyrer for tannbehandling av slike pasienter.

Pasientinformasjon – nytte og risiko

Det er viktig at leger og tannleger gir pasientene balansert og ikke unødig skremmende informasjon om faren for kjeveosteonekrose. Ved osteoporose er risikoen for bisfosfonatassosiert kjeveosteonekrose antakelig lav, noe som bør presiseres overfor pasienten. Risikoen kan reduseres ytterligere ved behandling og forebygging av infeksjoner i tenner og tannkjøtt. Det er holdepunkter for å hevde at munnhulebakterier kan være involvert i mange sykdomstilstander, f.eks. diabetes, aspirasjonspneumoni og hjerte- og karsykdommer (14). Fjerning av orale infeksjonsfoci kan derfor også gi andre helsegevinster.

I Sosial- og helsedirektoratets retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose angis bisfosfonat som førstevalg ved

medikamentell behandling (15). Med dagens kunnskap er fordelene ved bruk av bisfosfonatpreparater på etablerte indikasjoner så store at de vanligvis klart oppveier risikoen for kjeveosteonekrose (4, 10–12, 16).

Addendum

Robert Marx, kjevekirurgen som i 2003 for første gang beskrev kjeveosteonekrose ved bisfosfonatbehandling (1), har nylig utgitt en oppdatert, konsis og lettfattelig presentasjon av temaet i bokform (17).

Litteratur

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–7.
2. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83–93.
3. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753–61.
4. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355: 2278–81.
5. Richter M, Dojcinovic I, Hugentobler. Osteonecrosis of the jaw after treatment with bisphosphonates: is irreversible, so the focus must be on prevention. *BMJ* 2006; 333: 982–3.
6. 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 Endod* 2006; 102: 433–41.
7. Reseptbasert legemiddelregister. www.fhi.no (2.5.2007).
8. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1144–50.
9. Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 2006; 295: 2833–4.
10. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis in the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2: 7–14.
11. Landis BN, Dojcinovic I, Richter M et al. Osteonecrosis of the jaws: maxillofacial recommendations for bisphosphonate prescribers. *J Intern Med* 2007; 261: 101–2.
12. Shane E, Goldring S, Christakos S et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 503–5.
13. Osteonecrosis of the jaw. www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp (2.5.2007).
14. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L et al. Systemic disease caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 547–58.
15. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, 2006. www.shdir.no/skaderogulykker/publikasjoner (2.5.2007).
16. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 42–55.
17. Marx R. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Chicago: Quintessence Publishing, 2007.

Manuskriptet ble mottatt 13.11. 2006 og godkjent 8.5. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.