

# Bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne hos patienter med myelomatose

Læge Thomas Lund, overlæge Henrik Gregersen, overlæge Annette Vangsted, overlandlæge Peter Marker & overlæge Niels Abildgaard

Vejle Sygehus, Klinisk Cellebiologi, Aalborg Sygehus, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Kæbekirurgisk Afdeling og Hæmatologisk Afdeling

Behandling af knoglesyge myelomatosepatienter med potente intravenøse bisfosfonater har været standard i Danmark og internationalt siden midten af 1990'erne, og det er veldokumenteret, at behandlingen mindsker risikoen for progression af knoglesygdommen, reducerer forekomsten af patologiske frakturer, mindsker smerter og bedre livskvaliteten. I Danmark anvendes enten pamidronat eller zoledronsyre, hvis effekt er sammenlignelig. Disse bisfosfonater anvendes også ved andre maligne sygdomme med knoglemetastaser, herunder cancer mammae og cancer prostatae. Pamidronat eller zoledronsyre indgives intravenøst hver fjerde uge, og det har tidligere været almindelig praksis i overensstemmelse med internationale kliniske retningslinjer at fortsætte behandlingen på ubestemt tid. I 2003 blev de første tilfælde af bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne (BON) beskrevet hos patienter, der var i behandling med pamidronat eller zoledronsyre [1]. Siden har talrige patientserier og to prospektive studier støttet en sammenhæng mellem behandling med bisfosfonat og osteonekrose i kæberne. Komplikationen observeres hyppigst hos patienter med myelomatose, sjældnere hos patienter med knoglemetastaser fra solide cancere, og kun kasuistisk hos patienter med benign osteoporose, som er i peroral bisfosfonatbehandling.

## Ætiologi

Bisfosfonater er syntetiske pyrofosfat analoger, som binder sig til knoglematrix med høj affinitet til områder med knogleremodellering. De forbliver indlejret i knoglen gennem måneder til år. Når osteoklasten nedbryder knoglevæv, frigives bisfosfonat, som optages i osteoklasten. Som følge heraf hæmmes differentiering og aktivitet af osteoklasten, og apoptose kan indtræde. Osteoklasten spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af en vital knogle. En mulig forklaring på ætiologien bag BON knytter sig til osteocytten. Denne har en levetid på omkring 150 dage, hvorefter den ikke er i stand til at opretholde en normal mineralmatrix i de nærliggende omgivelser,

og mikrofrakturer opstår [1]. Hvis osteoklasten er inhiberet af bisfosfonatbehandling, er den ikke i stand til at initiere remodeleringen i områder med mikrofrakturer, hvorfor disse opbygges [2, 3]. Kæberne er muligvis specielt udsatte for mikrofrakturer i forbindelse med tygning og har en deraf følgende høj knogleremodellering. Det kan være forklaringen på, at BON udelukkende er observeret i kæberne. En anden teori er, at BON primært opstår som følge af en defekt i vaskulariseringen, da det er vist, at både pamidronat og zoledronsyre virker antiangiogenetisk [4]. Osteitis er beskrevet med vekslende frekvens, og *actinomyces* er den hyppigst forekommende bakterie [5]. Om bakteriel invasion gennem defekter i mundslimhinden er en del af årsagen til BON, eller om der er tale om en sekundær infektion af i forvejen nekrotisk knogle, er uafklaret.

## Risikofaktorer

BON er langt overvejende observeret hos patienter, der var i behandling med de højpotente bisfosfonater pamidronat og zoledronsyre. Der er kun beskrevet få tilfælde af BON hos osteoporosepatienter, der blev behandlet med peroral alendronat [4, 6]. Risikoen for udvikling af BON stiger med varigheden af bisfosfonatbehandlingen [3, 5, 7, 8]. Et prospektivt studie fandt således BON hos omkring 1% efter et års behandling og hos 11% efter 4 års behandling [2]. BON optræder hyppigere ved behandling med zoledronsyre end med pamidronat [2, 3, 5, 6]. Den øgede risiko ved zoledronsyrebehandling er estimeret til 9,5 gange højere end ved behandling med pamidronat [3]. Disse data passer godt med det faktum, at zoledronsyre er et 2-10 gange mere potent bisfosfonat end pamidronat. Desuden ses udvikling af BON tidligere under behandling med zoledronsyre end med pamidronat [2, 3, 5].

I enkelte studier har man påvist association mellem udvikling af BON og en række faktorer som høj alder, behandling med steroid, dialyse og anæmi, men det er ikke bekræftet i andre undersøgelser [2, 3, 5, 7, 9]. Det er derfor uafklaret, om disse faktorer reelt øger risikoen for BON. Speciel interesse har knyttet sig til thalidomid, der har en væsentlig plads i behandlingen af refraktær myelomatose. Thalidomids velkendte antiangiogenetiske effekt kunne teoretisk potentielt hæmme bisfosfonaternes hæmning af angiogenesen og dermed øge risikoen for BON. Tidligere opgørelser har været modstridende, og betydningen af thalidomidbehandling er endnu uafklaret [2, 3, 5, 8, 9].

Omkring halvdelen af alle BON-tilfælde optræder efter tandekstraktion eller anden kirurgi i mundhulen [2-7, 9]. Læsionen, der opstår i forbindelse med et evt. indgreb, heler

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ikke op og udvikler sig fra en defekt i slimhinden til blottet nekrotisk knogle. Andre potentielt udløsende årsager er tryksår fra tandproteser, som har været anvendt hos 12-16% af patienterne, og periodontitis, der i en patientserie blev fundet hos 84% af patienterne med BON [2, 6, 7].

### Klinisk præsentation

BON har et varierende klinisk billede på diagnosetidspunktet. Ud over de tilfælde, der opstår efter tandekstraktion eller kirurgi, opstår BON hos en tredjedel af patienterne spontant og er asymptomatisk. Ved rutineundersøgelse findes blotlagt knogle i kæben. Hos en fjerdedel er der pludselig opstået løshed af én eller flere tænder som det første symptom [6]. De hyppigste symptomer er smerter og hævelse, purulent sekretion evt. i form af en kutan fistel, paræstesi i det mukokutane område og i sjældne tilfælde en kæbefraktur (**Figur 1**) [2-4, 6, 8, 9]. I to tredjedele af tilfældene er nekroserne lokaliseret i mandiblen og i de resterende tilfælde i maksillen [2-4, 6-9]. Konventionel røntgenundersøgelse af kæben såvel som knogleskintigrafi er et supplement til udredningen, men kan være vanskeligt at vurdere på grund af aktiv sygdom i skelettet [6, 7, 9]. Diagnosen BON stilles på de kliniske fund med blottet kæbeknogle af over to måneders varighed, evt fisteldannelse og dannelse af sequestrae.

### Behandling

BON har vist sig meget svær at behandle. Da BON i mere end halvdelen af tilfældene opstår efter et tandkirurgisk indgreb eller på grund af en dårligt tilpasset tandprotese, vil det være hensigtsmæssigt at eliminere disse faktorer ved en profylaktisk foranstaltning. Derfor anbefales forudgående vurdering



Figur 1. Klinisk præsentation af bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne lokaliseret til os mandibularis.

og sanering ved en kæbekirurg (**Tabel 1**). Hvis der alligevel under den intravenøse behandling opstår tandproblemer og/eller -smerter, bør tandbehandlingen være konservativ i en stræben efter at undgå tandekstrationer. Eksempelvis ved i højere grad at rodbehandle, selvom tandkronen ikke er brugbar. Kroneresterne kan herefter i disse tilfælde slibes af i niveau med gingiva, og rodresten aflukkes med en dækfyldning. Aftagelige proteser bør kontrolleres løbende og justeres for at undgå de tryksår, der har vist sig at kunne udløse en knogleblottelse.

Den eksponerede knogle giver i starten i sig selv ikke smer-

Tabel 1. Anbefalinger til håndtering af bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne (BON) hos patienter med myelomatose. Komplet rapport findes på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk).

Før start på intravenøs bisfosfonatbehandling	Under intravenøs bisfosfonatbehandling	Ved mistanke om eller fund af osteonekrose
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten bør før start på intravenøs bisfosfonatbehandling informeres om risikoen for udvikling af BON (gerne med udlevering af skriftligt materiale)</li> <li>2. Alle patienter bør så vidt muligt vurderes og have mundhulen saneret af en kæbekirurg</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alle patienter bør under bisfosfonatbehandling følge regelmæssig kontrol hos en tandlæge i primærsektoren. Patientens egen tandlæge bør notere »CAVE: Bisfosfonatbehandling« uden på journalen</li> <li>2. Tandekstraktion og lignende indgreb bør i videst mulig omfang undgås hos patienter, som er i langtidsbehandling med intravenøs bisfosfonat. Såfremt kirurgisk indgreb findes nødvendigt, bør det foretages på en kæbekirurgisk specialafdeling</li> <li>3. Risikoen for udvikling af BON stiger med varigheden af bisfosfonatbehandling. Indikationen for fortsat behandling bør derfor løbende vurderes. Der er evidens for effekt af intravenøs bisfosfonatbehandling i op til to år efter diagnosen, men resultater af længere behandlingsvarighed foreligger ikke</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienter, der mistænkes for BON, henvises til en kæbekirurgisk afdeling</li> <li>2. Ved infektionsmistanke startes behandling med antibiotika. Mikroskopi og dyrkningssvar, herunder evt. fund af <i>Actinomyces</i>, er vejledende for varigheden af behandlingen</li> <li>3. Kirurgiske indgreb bør begrænses mest muligt, da de ofte fører til progression af nekrosen</li> <li>4. Behandling med hyperbar ilt er endnu eksperimentel</li> <li>5. Seponering af bisfosfonat må overvejes individuelt</li> </ol>

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ter, og forsøg på kirurgisk fjernelse kan i nogle tilfælde forværre situationen [6, 9], hvorfor de fleste behandles konservativt [6]. Enkelte svære tilfælde af BON kræver dog mere omfattende kæbekirurgi. Ved smerter eller andre infektionstegn – så som rødme og hævelse af gingiva og slimhinde samt pussekretion – startes langtidsbehandling med antibiotika og klorhexidin-mundskylning. Der vælges behandling med penicillin, evt. suppleret med metronidazol ved svære symptomer. Ved penicillinallergi vælges dalacin eller tetracyclin. Podning eller skrab til dyrkningsundersøgelse kan evt. vejlede den fortsatte antibiotiske behandling. Der kan undertiden være behov for meget langvarig behandling med penicillin. Om dette har nogen indflydelse på ophelingsfrekvensen er uafklaret. Behandling med hyperbar ilt er endnu eksperimentel, og resultaterne har været modstridende [2, 3, 5, 6, 10].

Bisfosfonater har en veldokumenteret effekt på blandt andet hyppigheden af nye osteolytiske læsioner og smerter hos myelomatosepatienter. Dette sammenholdt med deres meget lange halveringstid i kroppen gør, at der ikke kan gives noget entydigt svar på, om der skal pauseres med bisfosfonatbehandlingen, hvis der opstår BON. Der må i hvert enkelt tilfælde laves en individuel afvejning mellem de forventelige

gavnlige og skadelige virkninger af fortsat behandling. Med hensyn til om BON heler bedre op, hvis bisfosfonat seponeres, foreligger der meget få data. *Freiberger et al* har dog fundet, at den positive effekt af hyperbar iltbehandling var længerevarende hos patienter, der havde afsluttet bisfosfonatbehandling [10]. *Badros et al* rapporterer, at patienter som genoptog behandlingen med bisfosfonat efter opheling af knogtelæsionen, og som efterfølgende fik relaps af BON, havde en dårlig prognose [9]. Disse to observationer indikerer, at fortsat behandling med bisfosfonater hos patienter med udviklet BON ikke gavner muligheden for opheling.

### Konklusion

BON er en alvorlig omend sjælden bivirkning til behandling med bisfosfonat. Bivirkningen blev første gang rapporteret i 2003, flere år efter stofferne var godkendt til behandling. BON ses næsten udelukkende hos patienter i intravenøs behandling med højpotente bisfosfonater, og sygdommen optræder specielt hyppigt hos patienter med myelomatose. BON har vist sig at være meget svær at behandle. I 2007 udgav en arbejdsgruppe, der var nedsat af Dansk Myelomatose Studie Gruppe, anbefalinger til håndtering af BON. Disse kan downloades på [www.hematology.com](http://www.hematology.com) samt på [www.kaebekirurgi.dk](http://www.kaebekirurgi.dk) og er her gengivet i reduceret form i Tabel 1.

### Faktaboks

#### Forekomst

Bisfosfonatassocieret osteonekrose i kæberne (BON) er en nyligt opdaget bivirkning ved langtidsbehandling med bisfosfonater. BON ses næsten udelukkende hos patienter, der er i intravenøs behandling med højpotente bisfosfonater – og i særlig grad hos myelomatosepatienter.

Incidensen af BON stiger med varigheden af behandling med bisfosfonat og er ca. 5% efter to års behandling.

#### Profylakse

Omkring halvdelen af alle tilfælde af BON opstår efter tandekstraktion eller anden kirurgi i mundhulen. Af denne grund anbefales det, at patienten vurderes og saneres hos kæbekirurg inden opstart på behandling.

Under bisfosfonatbehandling undgås om muligt tandekstraktion eller anden kirurgi, mens almindelig profylakse og kariesbehandling gennemføres normalt. Nødvendig tandekstraktion bør gennemføres mindst muligt traumatiserende på kæbekirurgisk afdeling.

#### Behandling

Der findes ingen dokumenteret behandling af BON. Kirurgisk behandling kan forværre tilstanden, hvorfor dette generelt ikke kan anbefales. Ved smerter eller andre infektionstegn anbefales langtidsbehandling med antibiotika og klorhexidin-mundskylning.

Korrespondance: *Thomas Lund*, Klinisk Cellebiologi, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle. E-mail: [thomas.lund@vgs.regionsyddanmark.dk](mailto:thomas.lund@vgs.regionsyddanmark.dk)

Antaget: 21. august 2008  
Interessekonflikter: Ingen

### 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. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
3. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z 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.
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. Dimopoulos MA, Kastiritis E, Anagnostopoulos A 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.
6. 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.
7. Jadu F, Lee L, Pharoah M et al. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18:2015-9.
8. Tosi P, Zamagni E, Cangini D et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006;108:3951-2.
9. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
10. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoe AH et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1321-7.