

Bisfosfonat-associeret osteonekrose i kæberne hos patienter med myelomatose

Information til hæmatologer, kæbekirurger og tandlæger

**Produceret af en tværfaglig arbejdsgruppe bestående
af hæmatologer, kæbekirurger og patologer**

Marts 2007

Baggrund: Bisfosfonat-associeret osteonekrose i kæberne (BON) er siden 2003 rapporteret med stigende hyppighed hos patienter med myelomatose, der behandles med intravenøst bisfosfonat. BON er observeret på de fleste hæmatologiske afdelinger i Danmark. Hensynet til denne alvorlige bivirkning skal vejes i forhold til den dokumenterede gavnlige effekt af bisfosfonatbehandling ved myelomatose. BON er også observeret hos patienter med brystcancer og prostatacancer i behandling med intravenøs bisfosfonat. Nedenstående repræsenterer en litteratur gennemgang og anbefalinger udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) bestående af hæmatologer, kæbekirurger og patologer.

Arbejdsgruppens sammensætning:

Niels Abildgaard, Overlæge, dr.med, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
 Henrik Gregersen, Overlæge, PhD, Hæmatologisk Afdeling, Ålborg Sygehus.
 Thomas Lund, PhD-studerende, læge, Vejle Sygehus.
 Peter Marker, Overtandlæge, Kæbekirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
 Birgitte Preiss, 1. reservelæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital.
 Morten Schiødt, Ledende Overtandlæge, dr.odont, Kæbekirurgisk Afdeling, Glostrup Hospital.
 Annette Vangsted, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital.

Arbejdsgruppen har i gennemgangen vurderet styrken af den foreliggende evidens og de fremlagte anbefalinger (bilag 1)

Patofysiologi: Bisfosfonater hæmmer osteoklasternes resorption af knoglematrix, hvilket hos myelomatosepatienter reducerer hyppigheden af knogleskader og knoglesmerter. Bisfosfonater hæmmer knogleremodelleringen, hvilket kan medføre en nedsat fjernelse af følgerne efter mikroskader og dermed en øget risiko for akkumulation af non-vital knogle. Knoglevævet i over- og underkæbe udsættes for multiple mikrotraumer i forbindelse med tygning. Kæbeknoglerne har desuden et fysiologisk højt knogleturnover og er afhængige af en aktiv knogleremodellering. Herudover er kæbeknoglerne, i modsætning til andre knogler, kun adskilt fra det ydre miljø af en slimhinde, hvilket øger risikoen for indtrængning af mikroorganismer. Infektion (osteitis) er beskrevet som værende en del af det histopatologiske billede ved BON, herunder beskrives fund af actinomyces hos ca 1/3 af patienterne. Det er muligt, at amino-bisfosfonaternes antiangionetiske effekt også indgår i patogenesen.

Klinisk billede: BON kan opstå enten spontant eller efter et tandkirurgisk indgreb, hyppigst tandekstraktion. Nekroserne kan ses både i mandiblen (omkring 2/3) og i maxillen (omkring 1/3). BON præsenterer sig hyppigst som et område med blotlagt knogle med eller uden inflammation eller infektion i den omgivende slimhinde. Hos mange patienter er knoglenekroserne asymptomatiske, men med tiden bliver flere symptomatiske med hævelse og smerter. I sjældne tilfælde ses patologisk fraktur af underkæben. Endvidere kan ses submandibulær eller submental hævelse og fisteldannelse. I enkelte tilfælde er en submental fistel det første symptom på BON. I andre tilfælde opstår BON efter tandekstraktion, hvor alveolen ikke heler og fremviser blottet knogle selv 1 år efter tandekstraktionen. (Normalt lukker slimhinden i løbet af 1-2 uger efter en tandekstraktion). Hos tandløse kan BON opstå efter et mindre tryksår fra proteser, som danner

indgangsport for infektion i kæben. Her ses blotte knogle over et større stykke gumme (processus alveolaris). Især hos tandløse er der risiko for fraktur af underkæben ved progression af BON.

BON kan i udtalte stadier konstateres på røntgenbillede med radiolucente processer (opklaringer) i kæben, men i nogle tilfælde ses blot en ikke helet ekstraktionsalveole fra en udtrukken tand. I andre tilfælde opstår egentlige sekvestre.

Risikofaktorer: Der er beskrevet en række risikofaktorer for BON:

1. Langvarig intravenøs bisfosfonatbehandling (formentlig hos 5% efter 2 år)
2. Tidligere udvikling og formentlig større risiko for BON ved brug af zoledronsyre i forhold til pamidronate.
3. Dårlig tandstatus og dårlig tilpassede proteser.
4. Tandekstraktion og anden tandkirurgi
5. Infektioner omkring tænder
6. Høj alder
7. Diabetes
8. Thalidomid (litteraturen er modstridende)

Anbefalinger

A. Før start på intravenøs bisfosfonatbehandling:

1. Patienten bør før start på bisfosfonatbehandling informeres om risikoen for udvikling af BON (gerne med udlevering af skriftligt materiale). (Evidens/styrke 4C).
2. Alle patienter bør så vidt muligt vurderes af en kæbekirurg inden start på bisfosfonatbehandling. Der anbefales mundhuleundersøgelse og ortopantomogram røntgenoptagelse, samt sanering efter samme kriterier og retningslinjer som hos patienter, der skal strålebehandles for hoved-hals cancer (bilag 2). Anvendelse af intravenøs bisfosfonat til behandling af hypercalcæmi på diagnosetidspunktet skal ikke afvente kæbekirurgisk vurdering. Behandling med kemoterapi indledes på vanlig indikation. Hvis den kæbekirurgiske vurdering og evt. behandling ikke er udført før start på kemoterapi vil næste optimale tidspunkt være 3-5 dage før næste kurserie, hvor der forventeligt vil være normale hæmatologiske parametre. Sanering gennemføres

under antibiotika profylakse med penicillin, f.eks. phenoxymethylpenicillin 800 mg x 3 i 5 dage (ved penicillinallergi: Dalacin 600 mg x 3). (Evidens/styrke 4C)

B. Under intravenøs bisfosfonatbehandling:

1. Alle patienter bør under bisfosfonatbehandling følge regelmæssig kontrol hos en tandlæge i primærsektoren. Patientens egen tandlæge bør notere ”CAVE: Bisfosfonatbehandling” uden på journalen. (Evidens/styrke 4C)

2. Tandekstraktion og lignende indgreb bør i videst mulig omfang undgås hos patienter, som er i langtidsbehandling med intravenøs bisfosfonat. Hvis en tand kan reddes ved rodbehandling, bør dette foretrækkes fremfor ekstraktion. Rodbehandling kan som vanligt foretages i primærsektoren. Såfremt kirurgisk indgreb findes nødvendigt, bør det foretages på en kæbekirurgisk specialafdeling. Der er ikke evidens for at anbefale pause med intravenøs bisfosfonatbehandling før og efter tandekstraktion. Intravenøse bisfosfonaters effekt på de metaboliske knogleomsætningsmarkører aftager 1-2 måneder efter sidste indgift, og det kan derfor overvejes at holde pause med intravenøse bisfosfonat behandling, f.eks. fra 3 måneder før indgrebet og indtil sikker heling eller 3 måneder efter indgrebet. Tandekstraktion gennemføres under penicillinprofylakse. (Evidens/styrke 4C)

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 2 år efter diagnosen, men resultater af længere behandlingsvarighed foreligger ikke. Der er imidlertid heller ikke data, der dokumenterer, at det er forsvarligt at ophøre behandlingen. Knogleskaderne ved myelomatose er forårsaget af patologisk knogleremodellering i relation til myelom-infiltrerede områder i knoglemarven. Patienter, som har opnået god og stabil remission efter anti-myelom behandling, må følgelig formodes at have nedsat risiko for at få nye knogleskader, og især i denne gruppe kan det være tillokkende at pausere behandlingen med bisfosfonat og først genindsætte behandlingen ved tegn på fornyet sygdomsaktivitet. Modsat taler behov for fortsat aktiv myelomatosebehandling for, at bisfosfonatbehandling opretholdes. Der er ikke evidens for, at intravenøs bisfosfonatbehandling kan gives med længere behandlingsintervaller, f.eks. hver 3. måned. (Evidens/styrke 4C)

C. Ved mistanke om eller fund af osteonekrose

1. Patienter, der mistænkes for osteonekrose i kæben henvises til en kæbekirurgisk afdeling og den intravenøse bisfosfonat behandling pauseres. Kæbekirurgerne foretager klinisk udredning for BON og røntgenundersøgelse af kæberne. Endvidere udtager kæbekirurgerne væv (skrab af nekrotisk knogle eller borebiopsi) til

mikrobiologisk diagnostik (mikroskopi, dyrkning og resistensundersøgelse). Vævet fremsendes ufikseret i 1/2 ml saltvand i sterilt spidsglas for at optimere muligheden for mikroskopisk undersøgelse. På henvisningen anføres, at kæbenekrose mistænkes, og at prøven skal undersøges specielt med henblik på patogene bakterier, herunder actinomyces og svamp. Det er sjældent nødvendigt at udtage væv til histopatologisk undersøgelse, og en biopsi indebærer risiko for forværring af osteonekrosen.

2. Herefter påbegyndes ved smerter, rødme af gingiva eller anden infektionsmistanke behandling med p.o. penicillin 1600 mg x 3 daglig, evt. suppleret med metronidazol 500 mg x 3 ved svære symptomer. Ved penicillinallergi gives i stedet for penicillin p.o. dalacin 600 mg x 3 eller p.o. doxycyclin 200 mg det første døgn fulgt af 100 mg én gang dagligt. Mikroskopi og dyrknings-svar vil være vejledende for varigheden af behandlingen. Ved fund af actinomyces fortsættes penicillinbehandlingen i 3 måneder. (ved penicillinallergi gives Doxycyklin 100 mg dagl.). (Evidens/styrke 4C)

3. Det er uafklaret om ophør med bisfosfonatbehandling har effekt på opløselig af osteonekrose i kæberne. (Evidens/styrke 4C)

4. Udover langvarig behandling med antibiotika er der ingen etableret behandling af udviklet knoglenekrose i kæberne. Indgreb på knoglerne bør begrænses, da det ofte fører til progression af nekrosen. I nogle tilfælde er sekvestrektomi og evt lokal resektion dog nødvendig. (Evidens/styrke 4C)

5. Patienten med BON har på nuværende tidspunkt (marts 2007) ikke mulighed for økonomisk tilskud til tandbehandling.

Referencer:

Dimopoulos MA, 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: 968-971.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-1575.

Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-time complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-514.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter I, Dimopoulos MA, Bordoni R et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.

Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. 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; 134:620-623.

Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. Clinical features and risk factors. *J Clin oncol*; 24: 945-952.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 155-160.

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* 2007; 92; 1172-1175.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. Advisory Task Force on Bisphosphate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:369-376.

Bilag 1

Evidens/Styrke	Publikationstype
Evidensniveau 1a og 1b Styrke A	Randomiserede, kontrollerede studier
Evidensniveau 2a, 2b og 3 Styrke B	Kontrollerede, ikke randomiserede studier
Evidensniveau 4 Styrke C	Mindre serier Oversigtsartikel Ekspertvurdering Ledende artikel

Modificeret efter Smith et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. Br J Haematol 2005; 132: 410-451.

Bilag 2

Kriterier for sanering af dentale, infektiøse foci:

- tænder med kompliceret caries
- tænder med pulpanekrose
- tænder med periapikal udvidelse
- tænder med kronisk apikal parodontit
- tænder med pocher på mere end 5 mm
- tænder med totalparodontit
- tænder med interradiikulær opklaring
- semiretinerede tænder med udvidede perikoronarrum
- retinerede tænder med patologi omkring
- efterladte rødder med patologi omkring
- efterladte rødder med kommunikation til cavum oris
- kæbecyster
- sekvester med fistel

Hvis pt's mundhygiejne er dårlig, bør den strammes op gennem instruktion og information via egen tandlæge/tandplejer

Der bør endvidere foretages initial behandling for tandsten, gingivitis og superficiel parodontitis (ofte hos egen tandlæge)

Bilag 3

Kæbekirurgiske afdelinger i Danmark

Region Nord:	Ålborg Sygehus
Region Midt:	Århus Sygehus Viborg Sygehus
Region Syd:	Odense Universitetshospital Esbjerg Sygehus Sønderborg Sygehus Vejle Sygehus
Region Sjælland:	Næstved Sygehus Slagelse Sygehus
Region Hovedstaden:	Glostrup Hospital Nordsjællands Hospital – Hillerød Rigshospitalet

Hæmatologiske afdelinger i Danmark

Region Nord:	Ålborg Sygehus
Region Midt:	Århus Sygehus Viborg Sygehus Holstebro Sygehus
Region Syd:	Odense Universitetshospital Esbjerg Sygehus Vejle Sygehus Haderslev Sygehus
Region Sjælland:	Næstved Sygehus Roskilde Sygehus
Region Hovedstaden:	Herlev Hospital Nordsjællands Hospital – Hillerød Rigshospitalet