

Kunskap om läkemedelsrelaterad käkbensnekros behöver spridas

Cecilia Larsson Wexell, docent, över- tandläkare, specialist- kliniken för käkkirurgi, Södra Älvsborgs sjuk- hus, Borås; institu- tionen för kliniska veten- skaper, avdelningen för biomaterialveten- skap, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
 ● cecilia.larsson@vgregion.se

Anders Kjellman, med dr, överläkare

Olof Akre, professor, överläkare; båda Pa- tientområde Bäck- cancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Käkbensnekros (ONJ, osteonecrosis of the jaw) är en allvarlig komplikation till antiresorptiv behandling med bisfosfonater eller denosumab hos både cancer- och osteoporospatienter.

Patienter som behandlas med antiresorptiva läkeme- del som del i cancerbehandling har betydligt högre risk att drabbas än dem som behandlas för osteoporos. Ar- tikeln sammanfattar kort epidemiologi, symtom, dia- gnostik, kliniska fynd och rekommendationer för att minska risken för att osteonekros ska utvecklas samt för omhändertagande av patienter som utvecklat käk- bensnekros. Patofysiologin eller mekanismerna bakom käkbensnekros är i dagsläget inte helt klarlagda.

Epidemiologi

Utöver behandling med bisfosfonater eller denosu- mab finns käkbensnekros också rapporterad som sällsynt komplikation till behandling med tyrosinki- nashämmare [1]. I takt med att fler läkemedel blivit associerade med käkbensnekros har man ändrat be- nämningen bisfosfonatrelaterad osteonekros till lä- kemedelsrelaterad osteonekros (medication-related ONJ, MRONJ). Käkbensnekros har hittills endast rap- porterats hos vuxna och är vanligare hos kvinnor (ca 2/3 av fallen) [2-4]. Den absoluta risken för käkbens- nekros är inte känd men det pågår en skandinavisk fas IV-studie för att samla in data om risken vid anti- resorptiv behandling vid cancersjukdom [5].

Definition

Käkbensnekros definieras som synligt exponerat ben eller ben som kan sonderas genom munslemhinnan via en fistel eller flera fistlar och som förekommit i minst 8 veckors tid hos en patient som behandlas med läkemedel mot benresorption och som inte fått strål- behandling mot huvud-/halscancer [6]. Ytterligare en kategori som har uppmärksammats är patienter som har nekrotiskt ben som inte är synligt eller kan son- deras genom munslemhinnan (non-exposed ONJ) [4] och som utgör ca 25 procent av patienterna med osteo- nekros i käkarna [7, 8]. Konsensus kring kriterierna saknas men diagnosen ställs utifrån klinisk bild och radiologiska fynd.

Risikfaktorer och klinisk bild

Lång behandlingstid, hög dos liksom behandling med högpotent antiresorptivt läkemedel ökar risken för utveckling av käkbensnekros. Flera systemiska och lokala riskfaktorer har också föreslagits öka risken, Fakta 1. De mest kända riskfaktorerna är dentala in- fektioner och dentoalveolär kirurgi. Den genomsnitt- liga behandlingstiden för cancerpatienter som dia- gnostiserats med käkbensnekros i en kohortstudie från Köpenhamn (n = 205) var ca 24-30 månader för patienter som behandlades med bisfosfonater och 15

FAKTA 1. Föreslagna riskfaktorer för utveckling av osteonekros [12].

SYSTEMISKA RISKFAKTORER

- Alkohol
- Diabetes
- Dialys
- Erytropoetinbehandling
- Hypertyreos
- Hög ålder
- Högt/lågt BMI
- Kemoterapi
- Kortikosteroidbehandling
- Lågt Hb
- Rökning
- Systemisk inflammatorisk sjukdom

LOKALA RISKFAKTORER

- Dålig munhygien
- Illasittande proteser
- Parodontit (tandlossning)
- Rotspetsinfektioner
- Tandextraktioner/operativa extraktioner
- Trauma mot oral slemhinna

månader för behandling med denosumab. Risk för ut- veckling av käkbensnekros vid behandling av benign sjukdom är betydligt lägre och latenstiden längre; för alendronsyra var medeltiden ca 86 månader från be- handlingsstart till klinisk diagnos (variation 13-142

HUVUDBUDSKAP

- Osteonekros i käkarna relaterad till läkemedelsbe- handling är en globalt ökande odontologisk och medi- cinsk utmaning.
- Störst risk för att utveckla läkemedelsrelaterad käk- bensnekros föreligger när antiresorptiv behandling ges som en del i cancerbehandling.
- Kunskapen om riskbedömning och vakenheten för symtom på käkbensnekros behöver öka utanför onko- login och specialisttandvården för prevention och tidig upptäckt.
- Risken för käkbensnekros kan reduceras med hjälp av förebyggande åtgärder vad avser munhygien och tandstatus.
- Vid nyupptäckt eller misstänkt käkbensnekros bör man remittera till specialist i käkkirurgi eller sjukhus- tandvårdsklinik.

månader) och vid behandling med denosumab ca 39 månader.

Figur 1 visar en typisk manifestation av käkbensnekros. Den är vanligast i underkäken (2/3 av fallen) men hos ca 8–10 procent av patienterna är båda käkarna drabbade. Käkbensnekros kan vara inducerad av ett mekaniskt trauma såsom skav från en illpassande tandprotes eller en avtryckssked för krona, bro eller protes hos tandläkaren, eller skada av ett laryngoskop i samband med intubation vid generell anestesi [9].

De flesta patienterna uppvisar endast ett fokus med exponerat käkben, medan några enskilda patienter utvecklar stora och multipelt utbredda områden med nekrotiskt ben i båda käkarna (Figur 1). Riskpatienter som behandlats med titanimplantat för ersättning av en eller flera tänder kan riskera att förlora implantaten efter några år med efterföljande nekrotiska lesioner (Figur 1). Hos andra patienter förekommer endast svullnad och smärta men även lösa tänder och dålig andedräkt, vilka är ganska ospecifika symtom men som kan diagnostiseras som käkbensnekros med hjälp av radiologiska fynd och PAD.

Behandling

Behandling av käkbensnekros styrs av symtom samt omfattningen av den nekrotiska lesionen. Stadium 1, som är ett symtomfritt tillstånd, behandlas konservativt med etablering av god munhygien, regelbunden uppföljning/kontroll, mekanisk avlastning av det drabbade området, regelbunden munsköljning med koksaltlösning och vid behov periodvis sköljning med klorhexidinlösning. Hos de flesta patienter med stadium 1 läker lesionen inte ut av sig själv utan förblir oförändrad med blottlagt ben eller utvecklas senare till stadium 2 som kräver behandling med en kombination av kirurgi och antibiotika (penicillin V med eventuell komplettering med metronidazol). Kirurgisk behandling av patienter med käkbensnekros i stadium 2, med avlägsnande av en eller flera bensekvestrar eller mindre eller större borttagande av nekrotiskt ben med primär vävnadsförslutning, har medfört läkning i över 85 procent av fallen.

Stadium 3, som utgör ca 10 procent av fallen, kan bland annat involvera sinus maxillaris, dränage genom huden och/eller spontan käkfraktur (Figur 3). Dessa situationer kräver nästan alltid en kombination av långvarig antibiotikabehandling och kirurgi [9, 10].

Rekommendationer för behandlare

Före läkemedelsbehandling. Patienter som ska påbörja behandling med bisfosfonater eller denosumab och som samtidigt behandlas med cytostatika, kortikosteroider och proteinkinashämmare bör informeras om risken för utveckling av käkbensnekros. Risken bör speciellt beaktas för cancerpatienter med skelettmetastaser som ska få högdosbehandling [6]. Risken för att utveckla osteonekros kan reduceras avsevärt genom att avlägsna dåliga tänder före behandlingsstart [3, 6, 11]. Dålig munhygien och tandlossning har identifierats som starka riskfaktorer [12].

Dessa patienter rekommenderas att konsultera sin ordinarie tandläkare med anledning av undersökning och behandling av eventuella tandrelaterade infektioner. Idealet är att patienterna inte ska ha behov av tandextraktioner eller annan kirurgi i munhålan



Figur 1. Bild a–g: En 68-årig man med prostatacancer med spridning till skelettet har fått behandling med en intravenös injektion av 4 mg zoledronsyra var 4:e vecka under 3 års tid och utvecklat käkbensnekros i överkäken som sträcker sig från kindtandsområdet fram till hörntanden, som lossnat spontant. Patienten är rökare och har parodontit (tandlossning). a) Initialt ses en liten fistel i omslagsvecket. b) d) Efter antibiotikabehandling minskar symtomen och svullnaden, och det nekrotiska käkbenet blir mer synligt. c) e) Efter ytterligare 3 veckors antibiotikabehandling sticker tydliga bensekvestrar ut genom slemhinnan. f) Vid friläggning ses den tomma alveolen efter hörntanden och det nekrotiska käkbenet. g) Tänder är avlägsnade och det nekrotiska området som planeras att avlägsnas är avgränsat med en linje. **Bild h:** En patient med osteoporos, insulinbehandlad diabetes och ca 10 års behandling med alendronsyra, veckotablett (70 mg), har utvecklat käkbensnekros på vänster sida i överkäken med direkt kommunikation in till sinus maxillaris. **Bild i:** En patient med osteoporos, polymyalgia rheumatica och tidigare ovarialcancer har fått behandling med kortikosteroider och alendronsyra, veckotablett (70 mg), under ca 5 års tid. Titanimplantat installerades i underkäken för att ersätta förlorade tänder, men efter ett år lossnade alla implantaten och patienten utvecklade en avancerad käkbensnekros i underkäken.



Figur 2. 78-årig man med prostatacancer och spridning till skelettet har fått behandling med denosumabinjektioner under ca 2 års tid. a) Panoramaöversikt visar en ca 3–4 cm stor sekvester runt en kindtand som är stödtand i en bro. b) Kliniskt ses en ca centimeterstor benblotta intill kindtanden. c) Ett år tidigare har röntgenutredningen inte kunnat fastställa någon patologi i området, dock beskriver patienten periodvis värk från området.

Figur 3. a) Submentalt dränage till munbotten på grund av abscess och risk för spridning. b) 75-årig kvinna med spontanfraktur av underkäken. Patienten har autoimmun sjukdom, osteoporos och bröstcancer med skelettmetastaser. Hon har periodvis tablettbehandlats med alendronsyra 70 mg/vecka och ibandronsyra, 50 mg/dag, under ca 3 års tid. Patienten har även fått behandling med trastuzumab 600 mg var 3:e vecka och prednisolon i olika doser under mer än 5 års tid.



när den anti-resorptiva behandlingen startat. Som rutin bör uppföljning och ordinarie tandläkarkontroller fortgå livslångt eftersom risken för utveckling av käkbensnekros ökar med kumulativ dos av anti-resorptivt läkemedel [6]. I Sverige finns det för närvarande inte ekonomiskt stöd till sanering och tandbehandling hos den här gruppen av patienter före behandlingsstart.

Under läkemedelsbehandling. Tandextraktion under pågående behandling ska göras på specialistklinik för käkkirurgi, och den anti-resorptiva behandlingen kan behöva seponeras.

Patienter som får intravenös injektion av zoledronsyra en gång per år eller subkutan injektion av denosumab två gånger per år bör inte genomgå käkkirurgi eller tandextraktioner i direkt anslutning till att läkemedlet administreras. Behandlingen bör om möjligt vänta och göras i god tid före nästa administration, som också kan behövas skjutas fram i tiden. För osteoporospatienter utan riskfaktorer kan tandextraktioner genomföras hos allmäntandläkare [13]. Övrig dentoalveolär kirurgi, som parodontalkirurgi och rotspetskirurgi, inklusive borttagande av retinerade tänder, hos patienter med låg dos utan ytterligare riskfaktorer kan genomföras inom allmäntandvården.

Installation av implantat för att ersätta en eller flera förlorade tänder är en rapporterad riskfaktor. Patienter bör informeras om att det finns risk för utveckling av käkbensnekros och därmed att implantaten kan riske-

ra att gå förlorade efter behandling med anti-resorptiva läkemedel. Risken är återigen betydligt större för cancerpatienter som behandlas med månatlig bisfosfonat- eller denosumabinjektion och hos vilka samtidig implantatbehandling är kontraindicerad. Beträffande bröstcancerpatienter som får adjuvant högpotent bisfosfonatbehandling två gånger om året under fem år finns ännu ingen speciell kunskap. Uppföljning är viktig, och utöver de läkemedelsrelaterade riskerna bör man också vara uppmärksam på riskfaktorer såsom munhygien, rökning, pågående steroidbehandling och autoimmuna sjukdomar inklusive diabetes.

Känd käkbensnekros och behov av tandvård

Patienter med käkbensnekros kan behandlas inom allmäntandvård eller sjukhustandvård/medicinsk tandvård med omhändertagande som inkluderar tandstensborttagning, fyllningsterapi, kron- och broterapi och rotbehandling. Patienter som har behov av tandextraktioner eller annan kirurgi i munhålan bör remitteras till specialistklinik för käkkirurgi eller sjukhustandvård med erfarenhet av dessa patientgrupper. Antalet riskfaktorer, munhygien och omfattningen av den nekrotiska lesionen (stadium 1-4) avgör omhändertagandet. Om det finns möjlighet till behandlingsuppehåll med den anti-resorptiva behandlingen är det att föredra under åtminstone den första tiden efter det att käkbensnekros är konstaterad (3-6 månader).

Misstänkt käkbensnekros

Patienter med nyupptäckt eller misstänkt käkbensnekros hänvisas till en specialistklinik för käkkirurgi eller sjukhustandvårdsklinik. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarna upp-bär forskningsanslag från Amgen Inc som producerar och säljer denosumab (XGEVA). Forskningsprojektet undersöker omfattningen av käkbensnekros och inläggande vård på grund av infektioner under medicinering med denosumab och zoledronsyra. Resultaten rapporteras till europeiska läkemedelsverket, EMA.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E394

REFERENSER

- Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):181-8.
- Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010;123(11):1060-4.
- Kühl S, Walter C, Acham S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - a review. *Oral Oncol*. 2012;48(10):938-47.
- Schiødt M, Reibel 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(2):204-13.
- Acquavella J, Ehrenstein V, Schiødt M, et al. Design and methods for a Scandinavian pharmacovigilance study of osteonecrosis of the jaw and serious infections among cancer patients treated with anti-resorptive agents for the prevention of skeletal-related events. *Clin Epidemiol*. 2016;8:267-72.
- 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(10):1938-56.
- Di Fede O, Fusco V, Matranga D, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: a retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):784-90.
- Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with anti-resorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(1):13-7.
- 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(4):416-22.
- Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, et al. Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011;39(4):272-7.
- Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Anti-resorptive Agents. Managing the care of patients receiving anti-resorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(11):1243-51.
- Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017; 20(1):8-24.
- Yazdi P, Schiødt M. Retningslinjer for tandextraktion på patienter i bisfosfonatbehandling. *Tandlægebladet*. 2013;117:298-305.

SUMMARY

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) associated to antiresorptive treatment

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) has been associated to antiresorptive treatment and is an increasing problem all over the world. ONJ is a severe adverse effect of antiresorptive treatment with bisphosphonate and denosumab used for treatment of osteoporosis, metastases from certain malignant conditions and as an adjuvant treatment in postmenopausal women with breast cancer, and of treatment with certain chemotherapeutic drugs. In this paper the epidemiology, symptoms, diagnostic features, clinical findings, and treatment are reviewed. Guidelines are presented for dental treatment, surgery and referral of patients on antiresorptive treatment.