

Wist u van osteonecrose?

Met de introductie van nieuwe medicijnen doen zich soms op termijn nieuwe bijwerkingen voor. Zo is osteonecrose van het kaakbot een nieuw beschreven complicatie van met name intraveneus toegediende bisfosfonaattherapie. Bisfosfonatenmedicatie wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose, metabole botziektes, Ziekte van Paget, multipele myelomen en botmetastasen.

Bisfosfonaten zijn remmers van osteoclastische activiteit en ze hebben een grote affiniteit voor hydroxylapatiet. Ze worden onveranderd ingebouwd in het skelet en zijn daarmee langdurig aanwezig in het lichaam. De geschatte halfwaardetijd is lang (>10 jaar).

Bisfosfonaten remmen de botresorptie. Verder hebben ze, in hogere dosering, mogelijk een aantal anti-tumoreffecten: tumorcel-apoptose, inhibitie van tumorceladhesie aan de extracellulaire matrix en remming van tumorinvasie. Bovendien remmen bisfosfonaten de angiogenese. Het gebruik van bisfosfonaten bij patiënten met multipele myelomen en metastasen in het bot van solide tumoren, zoals bij borst-, prostaat-, long-, en niercelcarcinoom, heeft geresulteerd in aanzienlijk minder skeletale complicaties, zoals botbreuken, ruggenmergcompressie, minder botpijn, en als belangrijkste effect voorkomen van nierbeschadiging door hypercalcaemie als gevolg van de tumor, en een verbeterde kwaliteit van leven.

Potentiële bijwerkingen van bisfosfonaten

In normale bot-homeostasis is osteoclastische botresorptie en osteoblastische botaanmaak op elkaar afgestemd. Beide zijn onmisbaar voor herstel van schade. Langdurig gebruik van bisfosfonaten kan bot-turnover onderdrukken en resulteren in hypodynamisch hard bot. Dit is heel broos en fractureert gemakkelijk. Sommige experts vragen zich dan ook wel af of de voordelen van bisfosfonatenmediactie wel opwegen tegen de complicaties ervan.

Orale complicaties van bisfosfonaten

In dit artikel wordt specifiek ingegaan op osteonecrose van het kaakbot. Klinisch presenteren de intraorale laesies zich als blootliggend geel-wit hard bot. Er komen regelmatig extra orale fistels voor. Soms wordt de laesie begrensd door een pijnlijke ulceratie. Op de röntgenfoto is in het begin vaak geen afwijking waarneembaar. Hooguit is de parodontaalectie enigszins verbreed. Dit vertoont een gelijkennis met het röntgenbeeld van chronische parodontitis. Gevorderde casussen laten een aangevreten, slecht gedefinieerde radiolucentie zien met of zonder radio-opaque sequesters. Uit het aangetaste bot wordt veelvuldig *Actinomyces* gekweekt, een normale component van de orale microflora. Het klinische beeld vertoont gelijkenis met de orale afwijking die zich voordoet bij osteoradionecrose. Dit is een bekende complicatie als gevolg na radiotherapie.

In een recent systemisch review (2006; *Annals of Medicine*) werden 368 casussen besproken: in 65% kwam osteonecrose voor in de mandibula, in 26% in de maxilla en in 9% in beide. De meeste laesies waren pijnloos en traden voornamelijk op in de regio van de mylohyoidrand. In 60% van de gevallen ontwikkelde de osteonecrose zich na een extractie of een operatie in de mond. Maar ook spontane gevallen zijn bekend. Hierbij was een prothese waarschijnlijk een lokaal irriterende factor. Veel gevallen ontstonden rond en nabij exostosen. In een enkel geval was een implantaat betrokken bij de osteonecrose.

De meeste patiënten uit de onderzochte groep (94%) gebruikten intraveneus bisfosfonaten (pamidronine- en zoledroninezuur) en werden behandeld voor gemetastaseerde borstkanker en multipele myelomen. De rest (6%) werd behandeld voor Ziekte van Paget of osteoporose.

Kaakbot en osteonecrose

Waarom is juist het kaakbot gevoelig voor osteonecrose? In de eerste plaats zijn de mandibula en maxilla gescheiden van het mondmilieu door slechts een dun laagje mucosa en het periost. In de tweede plaats worden tanden en kiezen gemakkelijk geïnfecteerd door bacteriën die cariës en parodontitis veroorzaken. Tand en kiezen staan in nauwe verbinding met het bot. Ontstekingen kunnen het bot dan ook eenvoudig bereiken.

Bij trauma, ontsteking, infectie en wondgenezing na chirurgie is botherstel noodzakelijk. Het hypodynamische bot van een (bisfosfonaat)patiënt kan dit niet goed aan. Het botmetabolisme is onderdrukt en er ontstaat osteonecrose. Het anti-angiogenetische effect van bisfosfonaten houdt de afwijking daarbij nog eens in stand.

Risicofactoren en etiologie

De belangrijkste etiologische factor van osteonecrose is het type medicijn, de dosis en de tijdsduur van het bisfosfonaatgebruik, trauma, een extractie of operatie in de mond, of een intraorale ontsteking. Uit de eerder genoemde systemisch review bleek dat het gros van de patiënten (94%) met osteonecrose, intraveneus pamidroninezuur (*Aredia*) of zoledroninezuur (*Zometa*) gebruikten. Het merendeel van deze patiënten werd behandeld voor multipele myelomen of gemetastaseerde botkanker. Slechts een paar casussen betroffen patiënten die oraal alendroninezuur (*Fosamax*) gebruikten tegen osteoporose of Ziekte van Paget. Osteonecrose kan al optreden binnen vier maanden na bisfosfonaatgebruik, maar de gemiddelde duur voor het ontstaan varieerde van 22-39 maanden.

De zorg is dat met de toenemende levensverwachting steeds meer vrouwen met osteoporose bisfosfonaten voorgeschreven zullen krijgen. Daarmee zou de prevalentie van osteonecrose kunnen toenemen, zelfs bij het gebruik van alendroninezuur¹.

Tussen 1840-1910 werd de aandoening osteonecrose al beschreven als 'phossy jaw' bij arbeiders in de luciferindustrie. Men gebruikte witte en gele fosfor voor de productie van lucifers. Hoogstwaarschijnlijk was dit de oorzakelijke factor van het ontstaan van zwelling en ulceratie van het kaakbot. Nadat de switch werd gemaakt naar rood fosfor kwamen deze problemen niet meer voor.

Tabel 1: Richtlijnen*

Groep 1. Patiënten die gaan beginnen met bisfosfonaattherapie	<ul style="list-style-type: none">- Behandel actieve ontstekingen, extraheer hele dubieuze elementen, zoals geïmpacteerte M3's en niet-restaureerbare elementen of elementen met veel parodontaal botverlies.- Behandel tijdig endodontische en restauratieve problemen- Adviseer regelmatige tandheelkundige zorg 2x per jaar.
Groep 2. Patiënten die bisfosfonaten gebruiken, zonder osteonecrose van het kaakbot	<p><i>Minder dan 3 maanden bisfosfonaatgebruik:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Zelfde als groep 1 <p><i>Meer dan 3 maanden bisfosfonaatgebruik:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Probeer chirurgie te voorkomen met conservatieve restauratieve therapie (endodontisch, scalen en planen met lokaal en systemisch antibioticumondersteuning)- Probeer extracties en chirurgie zo a-traumatisch mogelijk uit te voeren, met antibioticumondersteuning en stringente follow-up.
Groep 3. Patiënten met osteonecrose van het kaakbot ten gevolge van bisfosfonaattherapie	<p>Zelfde als groep 2, met langer dan 3 maanden bisfosfonaatgebruik.</p> <ul style="list-style-type: none">- Verwijder necrotisch bot zo a-traumatisch mogelijk- Gebruik spoelmiddelen (chloorhexidine of H₂O₂)- Geef systemisch antibioticum- Geef zonodig systemisch analgetica- Overweeg tijdelijk stopzetten bisfosfonaattoediening totdat osteonecrose is verdwenen of totdat onderliggend lijden aanleiding geeft tot herstart therapie

* Patiënten die bisfosfonaattherapie starten moeten eerst grondig tandheelkundig, met behulp van OPG en/of intra-orale opnames, gescreend worden en ze moeten voorgelicht worden over osteonecrose, de symptomen en complicaties.

Prevalentie

De prevalentie van osteonecrose bij patiënten behandeld met intraveneus bisfosfonaten voor gemetastaseerde kanker is 6-10%. De prevalentie bij vrouwen die alendroninezuur gebruiken voor osteoporose is nog onbekend.

Aanbevelingen

Er zijn richtlijnen opgesteld gebaseerd op literatuuronderzoek en ervaring van collega's. Langetermijndata ontbreken echter nog. Patiënten die bisfosfonaat gebruiken of gaan gebruiken worden in 3 groepen ingedeeld:

1. patiënten die intraveneus amino-bisfosfonaten gaan gebruiken
2. patiënten zonder osteonecrose die intraveneus amino-bisfosfonaat gebruiken
3. patiënten met osteonecrose van het kaakbot

Vooraf patiënten die langer dan 3-6 maanden intraveneus bisfosfonaat gebruiken lopen risico op osteonecrose.

Voordat patiënten starten met intraveneus aminobisfosfaattherapie is het belangrijk actieve ontstekingshaarden op te ruimen zodat toekomstige infecties, extracties en operaties voorkomen worden. Identieke protocollen zijn er als voorbereiding voor patiënten die hoofd/halsbestraling en allogene stamceltransplantatie ondergaan.

De behandeladviezen zijn samengevat in tabel 1.

Afname van pijn wordt gezien na antibioticagebruik, na gebruik van spoelmiddelen, stoppen van medicatie en verwijderen van botsequesters. Hyperbare zuurstof geeft in een enkel geval klinisch verbetering.

Onderbreken van bisfosfonaattherapie

Op dit moment is er geen goede wetenschappelijke onder-

steuning voor de keuze om wel of niet te stoppen met de therapie. Gezien de lange halfwaardetijd kan de verbetering van bot-turnover te langzaam zijn. Het is ook onduidelijk wat de invloed van het stoppen van de medicatie is op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten die behandeld worden voor kanker.

Toch lijkt de patiënt met osteonecrose baat te kunnen hebben bij het stoppen van medicatie. Er zijn enkele meldingen waarin volledig herstel wordt beschreven van osteonecrose na enkele maanden staken van bisfosfonaattherapie. Echter de voordelen van het staken van de bisfosfonaattherapie voor herstel van osteonecrose, moeten per geval worden afgewogen tegen de risico's van het stoppen van medicatie ter behandeling van kanker.

Samenvattend

Osteonecrose is een nieuw beschreven orale complicatie/aandoening die optreedt bij sommige patiënten die intraveneus bisfosfonatenmedicatie gebruiken. In de meeste gevallen gaat het om patiënten die behandeld worden voor multipole myeloom (Morbus Kahler) en gemetastaseerde kanker van solide tumoren zoals mammacarcinoom, maar er zijn ook gevallen bekend van patiënten die behandeld worden voor osteoporose. Trauma en invasieve tandheelkundige ingrepen behoren tot de etiologische factoren. «

Gebruikte literatuur

1. Sook-Bin Woo, John Hellstein, John R. Kalmar. Annals of Internal Medicine 2006;144:753-761.
2. Cesar A. Migliorati, Michael A. Siegel, Linda S. Elting. The Lancet Oncology 2006;7:508-514
3. John Ashcroft, The Lancet Oncology 2006;7:447-449
4. Brian G.M. Durie, Michael katz, John Crowley. The New England Journal of Medicine 2005;353:99-102