

Bisfosfonaten en osteonecrose

Tijdens het Symposium voor Periodontics & Restorative Dentistry, in juni 2007 in Boston, heeft kaakchirurg dr. R.E. Marx een helder verhaal gehouden over nieuwe inzichten betreffende osteonecrose in relatie tot het gebruik van bisfosfonaten. Van zijn hand is recent ook een boek over dit onderwerp verschenen.¹

Bisfosfonaten zijn geneesmiddelen die worden toegepast om botresorptie te remmen.

Bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken, kan osteonecrose 'spontaan' ontstaan, of als postoperatieve complicatie optreden na chirurgische ingrepen, apexresecties en extracties. Het treedt voornamelijk op in de onderkaak. Osteonecrose manifesteert zich daarmee klinisch vaak door een niet-genezende extractiewond of drukplaats. Soms wordt dit voorafgegaan door wisselende klachten van pijn, atypische gingivitis of door mobiele elementen.^{2,3}

Marx en Stein publiceerden in 2002⁴ als eersten over osteonecrose als bijwerking na het gebruik van bisfosfonaten. Dezelfde aandoening werd echter al honderd jaar eerder beschreven als een beroepsziekte bij met het giftige witte fosfor in aanraking komende arbeiders in de lucifer-industrie, en was toen bekend als 'phossy jaw'.

Het Engelse *bisphosphonate* kent in Nederlandstalige naslagwerken, artikelen en documenten zowel de term *bisfosfonaat* als *bifosfonaat*. Wij volgen het 'Geneesmiddelenbulletin', dat uitsluitend de eerste vorm gebruikt. *Red. TP*

Werking

Bisfosfonaattoxiciteit is zowel doses- als tijdafhankelijk. Intraveneus bisfosfonaat (bijvoorbeeld pamidroninezuur, zoledroninezuur) wordt toegediend bij diverse maligniteiten met ossale manifestaties om osteolyse te stabiliseren en om hypercalciëmie te verminderen. Orale bisfosfonaten worden ook voorgeschreven bij de behandeling van de ziekte van Paget en osteoporose. Bisfosfonaten hebben mogelijk ook een aantal anti-tumoreffecten.

Botweefsel wordt continu vervangen om botten hun sterkte en architectuur te laten behouden. Deze ombouw van bot is

een evenwicht tussen twee mechanismen: botvorming door osteoblasten en botafbraak door osteoclasten (afb. 1). Osteoblasten en osteoclasten staan in nauwe verbinding met elkaar en kunnen elkaar up-reguleren en down-reguleren via complexe mechanismes.

De primaire werking van bisfosfonaten is remming van botresorptie door een anti-osteoclastisch effect. Ze vertragen hierdoor het proces van bot-remodellering. De bisfosfonaten stapelen zich in bot en zodra de osteoclast dit bot probeert te resorberen en in aanraking komt met het bisfosfonaat, leidt dat tot remming of celdood.

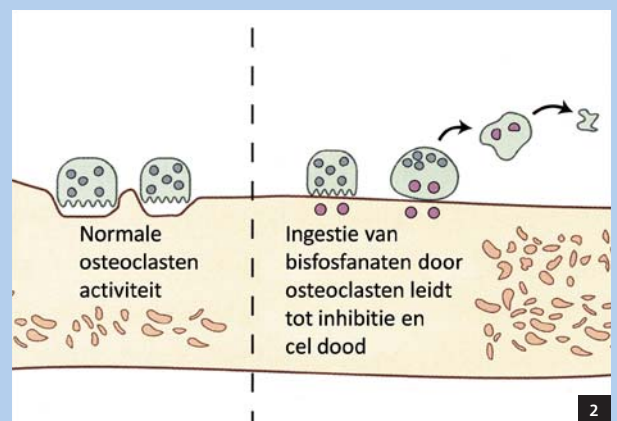
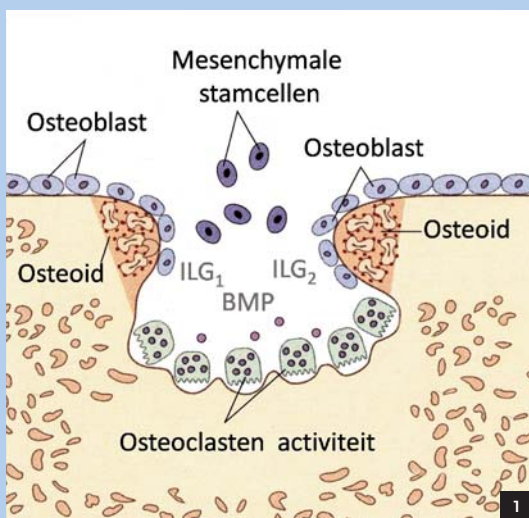
Bisfosfonaten worden slecht gemetaboliseerd en worden extreem lang opgeslagen in het bot. Ze hebben een lange halfwaardetijd van meer dan tien jaar. Intraveneus gebruikte bisfosfonaten stapelen zich sneller in bot dan de oraal toegediende bisfosfonaten.

Als de osteoclast na opname van bisfosfonaat sterft, kan er geen oud bot meer worden opgeruimd (afb. 2). Het oude bot blijft bestaan en er wordt alleen nieuw mineraal afgezet. Zo ontstaat er hypergemineraliseerd bot. Dit wordt soms zichtbaar op de röntgenfoto als sclerose van de lamina dura, gevolgd door sclerose van het gehele alveolaire bot.

De kaken en het alveolaire bot hebben een hoge botturnover - tot wel 10x zo groot als andere botstukken. Het is daarom waarschijnlijk het meest ontvankelijk voor osteonecrose. Hoewel osteonecrose tot nu toe alleen is waargenomen in de kaak, kan het heel goed zijn dat door de onbekendheid van het fenomeen de aandoening elders in het lichaam niet onderkend is.

In vergelijking met intraveneuze toediening van bisfosfonaten is orale toediening minder toxisch en geeft pas na langere tijd aanleiding tot osteonecrose (afb. 3). De laesies

1. Osteoblasten en osteoclasten kunnen elkaar up- en downreguleren door simpele signaalmechanismen. Door BMP, ILG1- en ILG2- afgifte worden stamcellen aangetrokken die zich kunnen differentiëren in osteoblasten.
2. Osteoblasten die bot resorberen dat bisfosfonaat bevat, nemen het bisfosfonaat op, wat vervolgens leidt tot hun celdood (apoptosis).



zijn vaak kleiner en de symptomen minder erg. Stoppen met medicatie geeft vaak herstel of zelfs spontane genezing, en ook resectie van het aangedane bot geeft herstel. Langdurige inname van orale bisfosfonaten, dat wil zeggen meer dan 3 jaar, en gelijktijdig gebruik van prednison, geeft een grotere kans op osteonecrose. Bovendien nemen de incidentie en de complicaties toe naarmate de middelen langer worden gebruikt.

Medische indicaties voor bisfosfonaten

Metastasen en intraveuze bisfosfonaten

De meeste tumoren zijn niet in staat bot rechtstreeks te resorberen; vaak gebeurt dit via osteoclastenactiviteit. Osteoclasten worden gerekruteerd en gestimuleerd om bot te resorberen, waardoor de tumorcel zich kan prolifereren. Daarom worden bij gemetastaseerde maligniteiten vaak intraveneuze bisfosfonaten, zoals zolendroninezuur (Zometa) of pamidroninezuur (Aredia), gegeven om de tumorgroei te limiteren. Deze middelen hebben een duidelijk gunstig effect op levensduur en 'kwaliteit van leven' bij patiënten met botmetastasen. Dit positieve effect weegt ruim op tegen de mogelijke complicaties van osteonecrose in de kaak.

Hypercalciëmie en intraveuze bisfosfonaten

Sommige tumoren veroorzaken hypercalciëmie. Symptomen van hypercalciëmie zijn mentale verwardheid, lethargie, diepe botpijn, obstipatie, buikpijnen - soms leidend tot dood door hartstilstand. Het mechanisme waardoor tumoren hypercalciëmie kunnen veroorzaken is tweeledig:

1. Via secretie van een parathyroïdachtig hormoon door de primaire tumor (voornamelijk bij longkanker en orofaryngeale tumoren). Dit stimuleert de resorptie van calcium in de dunne darm, verlaagt de uitscheiding van calcium door de nieren en stimuleert de osteoclasten tot botresorptie.
2. Via secretie van RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*)-achtige eiwitten op verschillende metastaselocaties. RANKL stimuleert osteoclasten. Dit mechanisme treedt in het bijzonder op bij multipole myomen en gemetastaseerde borst- en prostaatkanker.

Doordat hypercalciëmie al met één of twee doses intra-

veneus bisfosfonaat genormaliseerd kan worden, komt osteonecrose van de kaak bij deze therapie meestal niet voor.

Ziekte van Paget en orale bisfosfonaten

Bij patiënten met de ziekte van Paget is de bot-turnover enorm toegenomen. Elke bisfosfonaattherapie is succesvol. Meestal wordt oraal etidroninezuur (Didronel) gegeven. Bij deze aandoening is tot nu toe nog geen osteonecrose beschreven, waarschijnlijk omdat deze specifieke bisfosfonaten geen nitraatgroep bevatten en daarmee minder toxisch zijn. Daarbij komt dat de medicatie niet continu wordt gegeven.

Osteoporose en orale bisfosfonaten

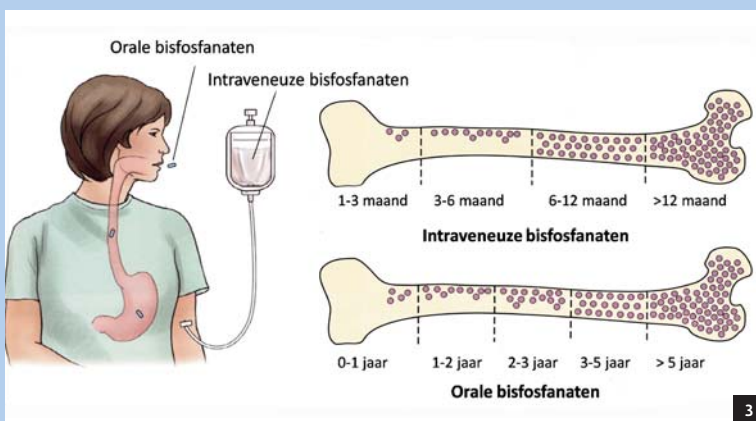
Osteoporose is een aandoening die vooral voorkomt bij mensen boven de 45. Door de verminderde productie van oestrogenen komt het vaker bij vrouwen na de menopauze voor. De primaire pathofysiologie bij osteoporose is niet het calciummetabolisme maar de bot-turnover. Het toedienen van calcium is dan ook niet effectief om langetermijncomplicaties te voorkomen. Bij osteoporose wordt bot poreuzer, minder sterk en kan gemakkelijk, zelfs spontaan fractureren.

Het doel van osteoporosebehandeling is het voorkomen van fracturen. Bone mass density (BMD) is een maat voor de ernst van de aandoening en kan door middel van nucleair geneeskundig onderzoek worden bepaald. Er is echter geen eenvoudige relatie tussen botdichtheidsmetingen en het effect op het fractuurrisico.⁵

Alendroninezuur (Fosamax) kan de BMD verhogen. Zelfs na tien jaar medicatie neemt de BMD nog steeds toe. Stopzetten van de medicatie leidt nauwelijks tot een afname van de BMD. Fosamax vermindert de bot-turnover en vermindert de kans op fracturen. Er is nog geen consensus over de vraag hoe lang de therapie voortgezet moet worden. Incidentie van osteonecrose bij Fosamax-gebruik wordt door Marx geschat op 0,007%.

Hoe om te gaan met osteonecrose veroorzaakt door intraveneuzebisfosfonaten

De diagnose osteonecrose veroorzaakt door bisfosfonaat-



3. Herhaalde doses intraveneus bisfosfonaat stapelen zich in het bot, evenals orale bisfosfonaten. Bij intraveneuze toedieningen van bisfosfonaten worden echter veel eerder toxische waarden bereikt dan bij orale toepassing.
4. Blootliggend bot na het gebruik van orale bisfosfonaten.

advertentie

therapie, is gebaseerd op een klinisch beeld. De aandoe-
ning moet per definitie minimaal 8 weken bestaan en
patiënten mogen geen bestraling hebben ondergaan
(afb. 4).

Studies laten zien dat 31% van de osteonecroselaesies
asymptotisch is, en 69% gepaard gaat met blootliggend
bot en pijn. Het komt vooral voor in de mandibula (68%).
De prevalentie in de maxilla is 28% en in beide kaken 4%.
De molaarregio is het meest aangedaan, waarschijnlijk
door de grotere occlusale krachten op de elementen en de
kaken.

Osteonecrose ontstaat in 25% spontaan, dat wil zeggen
zonder voorafgaand trauma, maar in het merendeel van de
gevallen is een chirurgische of een ontstekingscomponent
de initiërende factor. De normale botrespons op deze
prikkels is botresorptie en bot-remodellering.
Bisfosfonaat deactiveert of doodt de osteoclasten en remt
daarmee deze respons. Het bot kan niet herstellen en
wordt necrotisch. Door een secundaire infectie kan het in
het aangrenzend bot en weefsel pijn veroorzaken. Als bot
eenmaal blootligt, persisteert dat in een groot deel van de
gevallen. Zelfs als de medicatie wordt gestaakt of het
gebied chirurgisch wordt gereinigd.

Risico-analyse

Bij de medische anamnese dient te worden geïnformeerd
naar het gebruik van bisfosfonaten, de dosis en de tijds-
duur (korter of langer dan 3 jaar bij oraal gebruik) en ook
naar eventuele comediatie van steroïden. Röntgenonder-
zoek kan vooral in het molaargebied duidelijkheid geven
over sclerose, verbrede parodontalspleet of alleen sclerose
van de lamina dura. Mobiliteit die niet verklaard kan wor-
den door botverlies en diepe botpijn kunnen een teken zijn
voor bisfosfonaatbottoxiciteit. Bij twijfel over risico op
osteonecrose kan de bot-turnover bepaald worden met de
CTX (*C-terminal crosslinking peptide*)-test.

Waardes < 100 pg/mL worden geassocieerd met een hoog
risico op osteonecrose van de kaak.

CTX-waardes tussen 100-150 pg/mL geven een gemiddeld
risico.

Waardes boven de 150 pg/mL geven een klein of geen risico
op osteonecrose.

Comorbiditeit

De belangrijkste comorbiditeit is parodontitis. Normaliter
gaat deze aandoening gepaard met meer botafbraak dan
botopbouw en verlies aan steunweefsel. Stapeling van
bisfosfonaten in het alveolaire bot remt de botopbouw en
veroorzaakt botnecrose in plaats van botafbraak.

In een studie van Marx et al werd bij 84% van de osteo-
necrosepatiënten parodontitis aangetroffen.⁶

Preventie van osteonecrose

Preventie van problemen is mogelijk door een nauwe
samenwerking van arts en tandarts. Pas na 3 jaar continu
gebruik van orale bisfosfonaten kunnen problemen optre-
den. Dit geeft de tandarts de tijd om de mondgezondheid
op peil te brengen. Waaronder:

- extracties van hopeloze elementen
- cariësbehandeling, endobehandeling en parobehande-

ling waar nodig

- verwijdering van multilobulaire tori
- vervaardiging van een goed passende prothese
- geïmpacteerd elementen mogen in situ blijven zo lang
deze niet in verbinding staan met de mondholte

Als na langdurig gebruik osteonecrose optreedt, kan een
'drug holiday' veel verbetering (en soms zelfs spontane ge-
nezing) geven. Blijkbaar kan de pre-osteoclastenpopulatie
zich herstellen.

Invasieve tandheelkundige ingrepen kunnen gedaan wor-
den bij patiënten die minder dan 3 jaar orale bisfosfonaten
gebruiken. Als ze tevens corticosteroïden gebruiken, is
tijdelijk stoppen met bisfosfonaattherapie geïndiceerd. De
CTX-test of de bepaling van de BMD kunnen als leidraad
dienen als er twijfel bestaat over het nut van een 'drug
holiday'.

Stoppen met medicatie lijkt tevens zinvol voor ingrepen bij
patiënten die langer dan 3 jaar bisfosfonaten gebruiken.
Vooralsnog lijkt het verstandig 3 maanden voor een inva-
sieve ingreep tot 3 maanden na de ingreep geen bisfosfona-
ten te gebruiken.

Over het algemeen zijn niet-invasieve tandheelkundige
behandelingen, zoals polijsten, restauraties en protheses,
geen probleem en hoeft voor deze behandelingen de bisfos-
fonaattherapie niet gestaakt te worden.

Patiëntenvoorlichting

Marx beschrijft dat hij in geval van osteonecrose patiënten
uitlegt dat het blootliggende bot in de mond veroorzaakt
wordt door de toxische werking van bisfosfonaten. Deze
medicijnen, die als doel hebben tumorgroei te beperken,
veroorzaken in de mond necrose van bot omdat dit bot
10-maal gevoeliger is voor de werking dan andere botdelen
in het lichaam. De kans op herstel/genezing van blootlig-
gend bot is klein, maar het is niet pijnlijk zolang het niet
ontstoken raakt. Daarom is zijn belangrijkste doel van
behandeling de preventie van secundaire ontsteking en
acceptatie van de osteonecrose.

Behandelingsvoorstel volgens Marx

Stadium I: Osteonecroselaesie ≤ 1 cm

Asymptotisch blootliggend bot heeft geen behande-
ling nodig. Er kan gespoeld worden met 0,12% CHX.

Stadium II: Osteonecroselaesie 1-2 cm

Behandeling met een 0,12% CHX-spoelmiddel 3dd, gecom-
bineerd met antibiotica. Marx heeft hiervoor 3 regimes:

- regime 1: penicilline VK 500mg 4dd continu
- regime 2: penicilline VK 500mg 4dd totdat pijn
verdwenen is
- regime 3: bij non-responders of overgevoeligheid
doxycycline, levofloxacin of erytromycine

Stadium III: multipole locaties met osteonecrose, osteolyse
en fistels

- Sommige patiënten worden behandeld zoals bij
Stadium II
- Als de pijn hiermee niet voldoende bestreden kan
worden, is resectie van bot noodzakelijk. Vaak is daarna
herstel nodig met een titaniumconstructie.

Marx heeft volgens dit schema 152 patiënten behandeld en hij beschrijft dat in het grootste gedeelte van de gevallen een bevredigend pijnvrije situatie is verkregen. Het is daarbij niet per se noodzakelijk om de medicatie te stoppen. Aanvullende therapie, zoals het verwijderen van blootliggend bot, leidt niet tot verbetering. Ook behandeling met hyperbare zuurstof, zoals wel wordt gebruikt bij osteoradionecrose, heeft geen positieve uitwerking. Stoppen met intraveneuze medicatie of een 'drug holiday' kan alleen gedaan worden in overleg met en met toestemming van de behandelende oncoloog. Dit heeft echter in geval van intraveneuze toediening weinig effect op het necrotisch bot.

Samenvatting

Het boek van Robert Marx geeft een prettig leesbaar overzicht van de effecten van bisfosfonaten op het kaakbot. Het lijkt erop dat vooral intraveneuze toediening de grootste kans op osteonecrose laat zien. Bij langdurig gebruik van orale bisfosfonaten echter moet de tandarts in staat zijn om osteonecrose als gevolg van bisfosfonatenmedicatie te onderkennen. «

Referenties:

- 1 RE Marx. (2007) Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. Quintessence books. ISBN-13: 978-0-86715-462-7

- 2 JMAG ten Heggeler, GA van der Weijden. (2006) Wist u van osteonecrose. TandartsPraktijk, 12-13.
- 3 JGAM de Visscher, J Schortinghuis, MJH Witjes. (2007) Bisfosfanaten en necrose in het kaakbot. Nederlands Tandartsenblad, juni, 16-19.
- 4 RE Marx, DS Stern. (2002) Biopsy principles and techniques. Oral and Maxillofacial Pathology; A Rationale for Diagnosis and Treatment. Chicago: Quintessence, pag. 36-38.
- 5 ALM Kerremans. (2007) Medicamenteuze behandeling van osteoporose. Geneesmiddelenbulletin, maart, 41, 25-33.
- 6 RE Marx, Y Sawatari, M Fortin, V Broumand. (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 63, 1567-1575.