

# Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 2

## Zes casussen

Van 6 patiënten is de diagnostiek en de behandeling van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaken beschreven. De laatste jaren worden bisfosfonaten steeds frequenter voorgeschreven. Het belangrijkste farmacologische effect ervan is de inhibitie van botresorptie, gemedieerd door een verminderde functie van osteoclasten. De osteonecrose kan zeer therapieresistent zijn en kan tot aanzienlijke morbiditeit leiden. Daarom dient voorafgaand aan de start van een behandeling met bisfosfonaten focusonderzoek en -eliminatie in de mond te worden verricht. Indien al enige tijd bisfosfonaten worden gebruikt, moet uiterste terughoudendheid worden betracht met invasieve behandelingen in de kaak. Indien een invasieve behandeling onvermijdelijk is, kan de kans op osteonecrose worden verminderd door het primair sluiten van de wonden, antibioticumprofylaxe en goede mondhygiëne met aanvullend gebruik van chloorhexidine. Ook het staken van roken is aan te bevelen.

Kicken M, Cann EM Van, Koole R. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 2. Zes casussen  
Ned Tijdschr Tandheelkd 2007; 114: 428-431

### Casus 1

#### Gegeven

Een man van 45 jaar met het syndroom van Klinefelter had, passend bij dit syndroom, osteoporose waarvoor hij al jarenlang werd behandeld met pamidronaat, een bisfosfonaat dat intraveneus wordt toegediend. Door zijn tandarts werden diverse gebitselementen in de onder- en de bovenkaak geëxtraheerd, gevolgd door een slechte wondgenezing met geëxposeerd bot in beide kaken. Chirurgische reiniging van de wonden en medicatie met een antibioticum brachten geen duidelijke verbetering. Hierop werd hij naar een universitair medisch centrum verwezen.

**Afb. 1.** Orthopantomogram met osteonecrose in de onderkaak rechts en in mindere mate links.



#### Diagnostiek en behandeling

Geconstateerd werd dat er zowel in de boven- als in de onderkaak grote arealen geëxposeerd bot waren met op diverse plaatsen osteonecrose (afb. 1). Onder algehele anesthesie werd het necrotische bot verwijderd (decorticatie). De botnecrose in de bovenkaak links had zich uitgebreid tot in de sinus maxillaris. Al dit bot werd verwijderd, waarbij het slijmvlies van de sinus maxillaris intact bleef. Het orale slijmvlies werd in alle kwadranten primair gesloten. Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose osteonecrose. De osteonecrose in de bovenkaak kwam geleidelijk tot rust. In de onderkaak trad echter beiderzijds geen volledige wondgenezing op. Daarom werd 1 jaar later opnieuw

**Afb. 2.** Orthopantomogram met osteonecrose in de onderkaak rechts.



een decorticatie uitgevoerd. Postoperatief werd gespoeld met een oplossing van 0,12% chloorhexidine. De patiënt staakte deze keer op verzoek het roken en volbracht een medicatie van 10 dagen intraveneus toegediende clindamycine. De situatie in de onderkaak links werd rustig, maar in de onderkaak rechts bleef sprake van recidiverende perimandibulaire ontstekingen, ondanks herhaalde langdurige medicatie met antibiotica.

## Casus 2

### Gegeven

Een vrouw van 42 jaar met osteogenesis imperfecta en het syndroom van Ehlers-Danlos kreeg voor de osteogenesis imperfecta intraveneus pamidronaat toegediend. Zij werd verwezen naar een universitair medisch centrum in verband met pijnklachten en geëxposeerd bot in de onderkaak.

### Diagnostiek en behandeling

De vrouw vertoonde bij inspectie geëxposeerd bot in de onderkaak, vooral aan de rechterzijde (afb. 2). Onder algehele anesthesie werd de onderkaak geëxploreerd en het necrotische bot werd verwijderd. Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose osteonecrose. Postoperatief werd gespoeld met een oplossing van 0,12% chloorhexidine en gedurende 7 dagen werd intraveneus clindamycine toegediend. Enkele weken na ontslag uit het medisch centrum fractureerde de onderkaak tijdens het geeuwen als gevolg van de osteonecrose. Onder algehele anesthesie werd een segmentale mandibularesectie uitgevoerd. Hierna leek het proces tot stilstand te komen.

## Casus 3

### Gegeven

Een man van 76 jaar leed aan het syndroom van Churg-Strauss, een systemische vasculitis. Hiervoor werd hij met prednisolon behandeld. Tevens werd pamidronaat intraveneus toegediend ter preventie van osteoporose. Hij werd verwezen naar een universitair medisch centrum in verband met zwelling en pijnklachten van de onderkaak.

### Diagnostiek en behandeling

Bij extraoraal onderzoek werd submentaal een zwelling gezien. Bij intraoraal onderzoek werd vergevorderde atrofie van de edentate onderkaak waargenomen. De mondbodem was gezwollen met een intact slijmvlies. Een vervolgens vervaardigd orthopantomogram liet geen duidelijke afwijkingen zien. De computertomografische scan (CT-scan) toonde osteonecrose in de symfyse van de onderkaak met onderbreking van de linguale cortex (afb. 3). Als oorzaak werd in eerste instantie gedacht aan een druktrauma door de volledige gebitsprothese. Onder algehele anesthesie werd via een extraorale benadering een decorticatie uitgevoerd. Postoperatief werd de patiënt 2 weken behandeld met clindamycine,



Afb. 3. Osteonecrose van het gebied van de symfyse in de onderkaak met onderbreking van de linguale cortex.

de eerste week via intraveneuze toediening, de tweede week per os. De wondgenezing verliep ongestoord. Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose osteonecrose. Microbiologisch onderzoek van het necrotisch bot toonde infectie met *Streptococcus anginosus* (Milleri) aan.

## Casus 4

### Gegeven

Een man van 54 jaar werd naar een universitair medisch centrum verwezen met een sinds 2 weken bestaande pijnlijke zwelling in het submandibulaire en submentale gebied links. Hij gebruikte al jaren alendronaat in verband met osteoporose. Bij onderzoek was de zwelling zeer vast, zonder fluctuatie en gefixeerd aan de onderrand van de onderkaak. Er was geen anatomische relatie met een van de gebits-elementen. Bij intraoraal onderzoek en op het vervaardigde orthopantomogram werd geen odontogene oorzaak gezien.

### Diagnostiek en behandeling

Er werd gestart met een antibioticumkuur met amoxiciline/clavulaanzuur in afwachting van een echo met punctie ten behoeve van cytologisch en microbiologisch onderzoek. De volgende dag brak echter spontaan een abces door met veel pusafvoer. Aan de hand van de uitgevoerde onderzoeken werd de diagnose osteonecrose gesteld. De antibioticumkuur werd op geleide van het klinische beeld een aantal malen verlengd. Na 3 maanden was het klinische beeld zo rustig dat de patiënt werd ontslagen van verdere controles.

## Casus 5

### Gegeven

Een vrouw van 68 jaar was 4 jaar met intraveneus toegediende pamidronaat behandeld voor botmetastasen van een mammacarcinoom. In het gebied van het onderfront was door haar tandarts de restdentitie geëxtraheerd. Vanwege een slechte wondgenezing kwam zij daarna regelmatig terug bij haar tandarts die steeds door middel van reiniging

van de wonden probeerde de genezing te bevorderen. De wond werd dan opengelaten. Uiteindelijk werd de vrouw door haar tandarts naar een universitair medisch centrum verwezen.

#### Diagnostiek en behandeling

Bij intraoraal onderzoek bleek het bot van de processus alveolaris inferior in het front geëxposeerd. Onder lokale anesthesie werd de onderkaak op deze plaats geëxploreerd. Het necrotische bot werd verwijderd totdat vitaal bloedend bot werd gezien. Het slijmvlies werd geaviveerd en primair gesloten. Postoperatief werd gespoeld met een oplossing van 0,12% chloorhexidine en er werd een oraal toegediende kuur van het antibioticum clindamycine gegeven. Tevens werd geadviseerd de onderprothese 4 weken niet te dragen. De wondgenezing verliep voorspoedig. Histopathologisch onderzoek bevestigde de diagnose osteonecrose met het vermoeden van een infectie met actinomycose.

### Casus 6

#### Gegeven

Een man van 44 jaar had tetraplegie en mentale retardatie als gevolg van het carbohydraatdeficiënt glycoproteïnesyndroom. Sinds 9 jaar werd pamidronaat intraveneus gegeven voor de behandeling van osteoporose. Door zijn tandarts werden alle gebitselementen geëxtraheerd vanwege gegeneraliseerd parodontaal verval. Daarna trad zowel in de boven- als in de onderkaak vertraagde wondgenezing op met geëxposeerd bot en chronische ontsteking. Hiervoor en vanwege het vermoeden van een relatie met het gebruik van bisfosfonaten werd patiënt verwezen naar een kaakchirurg.

#### Diagnostiek en behandeling

De diagnose bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de boven- en de onderkaak werd gesteld op basis van het bisfosfonaatgebruik, de voorgeschiedenis, het klinisch beeld en het chronisch verloop. Zeer langzaam, gedurende 1 jaar, verbeterde de wondgenezing door een conservatief beleid bestaande uit een antibiotische therapie en het spoelen met een oplossing van 0,12% chloorhexidine. Nog steeds is er echter geëxposeerd bot op 2 plaatsen in de onderkaak en op 1 plaats in de bovenkaak. Het verdere beleid bleef tot nu toe conservatief.

#### Beschouwing

De laatste jaren worden bisfosfonaten steeds frequenter voorgeschreven. Het belangrijkste farmacologische effect ervan is de inhibitie van botresorptie, gemedieerd door een verminderde functie van osteoclasten (Fleisch, 1998; Allard et al, 2007). Het exacte werkingsmechanisme is niet bekend, maar de gedachte is dat bisfosfonaten voornamelijk accumuleren in de botmatrix en de osteoclasten, waardoor de botdichtheid toeneemt. De meest voorkomende bijwer-

kingen zijn gastro-intestinale complicaties, zoals erosie en ulceratie van maag- en oesofaguslijmvlies, alsook nierfunctiestoornissen (Bounameaux et al, 1983; De Groen et al, 1996). De laatste jaren worden echter ook steeds vaker patiënten gezien met osteonecrose van de kaak (Allard et al, 2007; Schortinghuis et, 2007).

#### Discussie

Nieuwe indicaties voor het gebruik van bisfosfonaten zijn juveniele artritis en de plaatsing van heup- en knieprothesen (Lepore et al, 1991; Wang et al, 2006). De in de literatuur genoemde incidenties van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak variëren van 1 tot 6% (Damato et al, 2004; Maerevoet et al, 2005; Sanna et al, 2006).

De ervaringen uit onder andere de in dit en in een ander artikel gemelde casussen wijzen erop dat bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose kan leiden tot verlies van grote delen van de kaak met aanzienlijke morbiditeit (Schortinghuis et al, 2007). Bovendien kan de osteonecrose soms zeer therapieresistent zijn. Voor zover bekend zijn er momenteel in Nederland geen landelijke aanbevelingen of richtlijnen. Deze zijn wel recent gepubliceerd in de Verenigde Staten en in Duitsland (Tausche et al, 2006; Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007). De kans op bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaken heeft echter wel implicaties. Er dient namelijk voorafgaand aan de start van een behandeling met bisfosfonaten focusonderzoek en -eliminatie in de mond te worden verricht. Indien al enige tijd bisfosfonaten worden gebruikt moet het risico van het ontstaan van osteonecrose worden meegewogen in de keuze van een behandelplan voor de mond. Uiterste terughoudendheid moet worden betracht ten aanzien van invasieve behandelingen in de kaak, in het bijzonder de onderkaak, waarbij een porte d'entrée ontstaat naar het bot. Niet-invasieve alternatieve behandel mogelijkheden genieten de voorkeur. Indien een invasieve behandeling onvermijdelijk is, kan de kans op osteonecrose worden verminderd door het nemen van een aantal preventieve maatregelen. Het primair sluiten van de wonden, antibioticumprofylaxe, goede mondhygiëne met aanvullend gebruik van chloorhexidine (0,12%) en ook het staken van het roken zijn aan te bevelen. Het staken van de bisfosfonaten heeft op korte termijn geen effect, gezien het feit dat de ossale veranderingen door bisfosfonaat zeer langzaam omkeerbaar zijn als gevolg van een lange halfwaardetijd van bisfosfonaat in bot. Deze kan meer dan 1 jaar bedragen (Kasting en Francis, 1992). Ten gevolge hiervan zijn de genoemde preventieve maatregelen ook lang na het staken van een behandeling met bisfosfonaten aan te bevelen.

#### Literatuur

- Allard RHB, Lips P, Eekhoff EMW, Merkesteyn JPR van, Waal I van der. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2007; 114: 423-427.

- *Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-376.
- *Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JB, Junq A, Chatelanat F.* Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983; 1 (8322): 471.
- *Damato K, Gralow J, Hoff A, et al.* Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaws. Rockville: Dockets Management/US Food and Drug Administration, 2004.
- *Fleisch H.* Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
- *Groen PC de, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al.* Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-1021.
- *Kasting GB, Francis MD.* Retention of etidronate in human, dog, and rat. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 513-522.
- *Lepore L, Pennesi M, Barbi E, Pozzi R.* Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis with disodium clodronate. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9 (Suppl. 6): 33-35.
- *Maerevoet M, Martin C, Duck L.* Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
- *Marx RE.* Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
- *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.
- *Tausche E, Harzer W, Schneider.* Stellungnahme der DGZMK. Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat. *Medikation* 2006; 96: 52-55.
- *Sanna G, Preda L, Bruschini R, et al.* Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1512-1516.
- *Schortinghuis J, Meijndert L, De Visscher JGAM, Witjes MJH.* Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 3. Twee casussen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007; 114: 432-435.
- *Wang CJ, Wang JW, Ko JY, Weng LH, Huang CC.* Three-year changes in bone mineral density around the knee after a six-month course of oral alendronate following total knee arthroplasty. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 267-272.

## Summary

### Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws 2. Six case reports

The diagnostic procedures and the treatment of 6 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw are reported. During recent years, bisphosphonates have been prescribed with increasing frequency. The main pharmacological effect is the inhibition of bone resorption, mediated by osteoclast activity impairment. The osteonecrosis is usually very therapy resistant and may cause considerable morbidity. Therefore, oral screening is indicated and focal oral infections should be eradicated prior to therapy with bisphosphonates. If bisphosphonate therapy has already been started, invasive oral procedures should be restricted to unavoidable treatment. When invasive treatment can not be avoided, the risk of osteonecrosis may be reduced by primary wound closure, antibiotic prophylaxis and adequate oral hygiene measures, supplemented by using a chlorhexidine mouthrinse. Cessation of smoking is recommended.

## Bron

M. Kicken, E.M. Van Cann, R. Koole

Uit de Zorgeenheid Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Datum van acceptatie: 15 juni 2007

Adres: M. Kicken, UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3508 GA Utrecht  
m.kicken@umcutrecht.nl