

# Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak

Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak is een complicatie die zich kan voordoen bij patiënten die zijn behandeld met bisfosfonaten. De pathogenese is niet geheel duidelijk. Predisponerende factoren zijn invasieve behandelingen in de mond, waarvan gebitsextractie het grootste risico vormt. Gelet op de complexiteit van de behandeling van deze kaakbotnecrose is preventie uiterst belangrijk. Noodzakelijke invasieve behandelingen in de mond moeten bij voorkeur worden uitgevoerd voordat wordt begonnen met het gebruik van bisfosfonaten. Aangezien deze vorm van osteonecrose relatief zelden voorkomt, is het begrijpelijk dat de richtlijnen betreffende preventie en behandeling niet zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs.

Iskender SY, Eekhoff EMW, Waal I van der. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak

Ned Tijdschr Tandheelkd 2012; 119: 206-211

doi: 10.5177/ntvt.2012.04.11203

## Inleiding

In het bot van de onder- en de bovenkaak kan necrose ontstaan als complicatie bij verschillende behandelingen. De bekendste vorm is osteoradionecrose die kan ontstaan na radiotherapie in het hoofd-halsgebied. In 2003 is een nieuw type osteonecrose van de kaak beschreven. Het gaat hier om een complicatie bij het gebruik van vooral intraveneus toegediende bisfosfonaten (Marx et al, 2003). Er is sprake van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak als bot is geëxposeerd en niet binnen 8 weken geneest bij een patiënt die is blootgesteld aan een bisfosfonaat en die geen radiotherapie heeft ondergaan in het craniofaciale gebied (Ruggiero et al, 2009). De pathogenese is niet geheel duidelijk.

Bisfosfonaten remmen osteoclastgemedeerde botafbraak en vertragen zo de uitbreiding van osteolytische haarden waardoor ze pathologische fracturen voorkomen. Ze kunnen oraal of intraveneus worden toegediend. Intraveneuze bisfosfonaten zijn vaak effectief bij kankergerelateerde afwijkingen, zoals hypercalciëmie, botmetastasen en de ziekte van Kahler (multipel myeloom). Orale bisfosfonaten worden vooral gebruikt ter voorkoming van osteoporose en bij de behandeling van de ziekte van Paget.

In een onderzoek werd van 1.780 geïncludeerde patiënten met bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 43% met bisfosfonaten behandeld wegens multipole myelomen, 32% wegens botmetastasen van borstkanker, 10% wegens osteoporose, 9% wegens botmetastasen van prostaatkanker, 4% wegens botmetastasen van een andere vorm van kanker, 1% wegens de ziekte van Paget en 1% wegens andere, benigne, aandoeningen (Filleul et al, 2010).

Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak

## Wat weten we?

Bisfosfonaten zijn medicamenten die wereldwijd veel worden voorgeschreven. Bij gebruik van deze medicamenten bestaat een risico op osteonecrose van de kaak. Het risico is bij intraveneuze toediening groter dan bij oraal gebruik.

## Wat is nieuw?

Op basis van ervaringen met bisfosfonaten in de afgelopen jaren wordt steeds meer duidelijk over de risicofactoren voor het ontstaan en kunnen steeds betere adviezen worden gegeven voor behandeling en preventie van osteonecrose van de kaak.

## Praktijktoeepassing

Noodzakelijk invasieve behandelingen in de mond moeten bij voorkeur worden uitgevoerd voordat wordt begonnen met medicatie met bisfosfonaten. Tijdens de medicatie met vooral intraveneus toegediende bisfosfonaten zijn met betrekking tot invasieve behandelingen in de mond terughoudendheid en zo atraumatisch mogelijk werken geboden.

komt sterk overeen met een aandoening die in de negentiende eeuw werd aangeduid met de term *phossy jaw* en die voorkwam bij individuen die waren blootgesteld aan witte fosfaten in luciferhoutjes (Borromeo et al, 2011). De biochemische weg waarlangs witte fosfaten worden omgezet, is gelijk aan die van de moderne bisfosfonaten.

Bisfosfonaatgerelateerde necrose van bot komt vrijwel uitsluitend voor in het kaakbot. Er is slechts een beperkt aantal gevallen gerapporteerd van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose in andere beenderen, zoals in het heupbeen, het scheenbeen en het dijbeen. Waardoor bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose vrijwel uitsluitend in de kaak voorkomt, is voorsnog onbekend. Er wordt verondersteld dat het kaakbot ten opzichte van bot elders in het skelet een snellere botombouw en een betere vascularisatie heeft, waardoor bisfosfonaten zich daar in hogere doseringen opstapelen (Cremers en Papapoulos, 2011; Landesberg et al, 2011). Wanneer de ombouw van het bot wordt onderdrukt, zoals het geval is bij het gebruik van bisfosfonaten, kan dat de kaakbotgenezing ongunstig beïnvloeden. Na een relatief beperkte beschadiging, zoals een extractie van een gebitselement of irritatie door een slecht passende gebitsprothese en wellicht ook door kauwen, kan zich bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak ontwikkelen (Borromeo et al, 2011). Recent zijn gevallen gerapporteerd waarin anti-angiogenetische medi-



**Afb. 1a en b.** Bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak in de onderkaak links bij een 79-jarige man die gedurende ongeveer 1 jaar 1 maal per maand is behandeld met intraveneuze bisfosfonaten. Het betreft hier stadium 0.

camenten, zoals bevacizumab en sunitinib, eveneens osteonecrose hebben veroorzaakt (Sedghizadeh et al, 2009).

### Prevalentie

Het risico op bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak is bij gebruik van intraveneuze bisfosfonaten evident groter dan bij het gebruik van orale bisfosfonaten (Otto et al, 2011). Van 1.694 gerapporteerde patiënten met deze vorm van necrose had 88% intraveneuze en 12% orale bisfosfonaten gebruikt (Filleul et al, 2010). De oorzaak van het grotere risico bij intraveneus gebruik lijkt te liggen in de hogere bio-beschikbaarheid van bisfosfonaten. Ten minste 50% en wellicht zelfs 100% van intraveneus bisfosfaat is bio-beschikbaar voor incorporatie in de biomatrix. Dat is veel meer dan de gemiddelde 1% van oraal toegediende bisfosfaat dat wordt geabsorbeerd uit de tractus digestivus (Sarin et al, 2008).

Het risico op bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak bij intraveneuze toediening is 0,88-1,15%. Voor het risico na gebitsextractie zijn percentages van 6,7-9,1 genoemd (Borromeo et al, 2010). Na een periode van ongeveer 2 jaar intraveneuze bisfosfaattherapie was het risico duidelijk groter. Er zijn ook gevallen gerapporteerd waarbij de necrose al na enkele weken of maanden bisfosfaatbehandeling ontstond (Ruggiero et al, 2009).

Zoledroninezuur is het meest potente bisfosfaat en heeft de hoogste affiniteit met het bot. In een onderzoek onder 1.434 patiënten met bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak die de medicatie intraveneus kregen toegediend gebruikte 53% zoledroninezuur, 27% een combinatie van zoledroninezuur en pamidroninezuur en 19% alleen pamidroninezuur (Filleul et al, 2010).

Het risico op het ontwikkelen van deze vorm van necrose na gebruik van orale bisfosfonaten is 0,01-0,04%. Na gebitsextractie stijgt de kans naar 0,09-0,34%. Dit percentage is laag, maar orale bisfosfonaten worden wereldwijd in enorme aantallen voorgeschreven (Borromeo et al, 2011). Het absolute aantal patiënten dat last krijgt van deze complicatie is daardoor toch groot. Na 3 jaar oraal gebruik van bisfosfonaten was het risico op bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak sterk vergroot (Ruggiero et al, 2009).

De 2 meest gebruikte orale bisfosfonaten zijn alendro-

ninezuur en risedroninezuur. Het risico op osteonecrose van de kaak is evident groter bij het gebruik van alendroninezuur. Van 261 patiënten met osteonecrose van de kaak na behandeling met orale bisfosfonaten had 77% alendroninezuur gebruikt (Filleul et al, 2010).

### Risicofactoren

Van 1.570 gerapporteerde gevallen van bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak was in een onderzoek 26% spontaan ontstaan; bij 67% gevallen was extractie van een gebitselement de predisponerende factor en bij de resterende 7% was er een andere oorzaak (Filleul et al, 2010).

Bij 9% van een groep personen met bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak werden systemische risicofactoren geconstateerd, zoals anemie, diabetes mellitus, hypercalciëmie, nierfalen, roken en obesitas (Ruggiero et al, 2009; Vescovi en Nammour, 2010). Hoge leeftijd was geassocieerd met deze vorm van necrose; geslacht en alcoholgebruik daarentegen niet (Ruggiero et al, 2009). In een aantal onderzoeken is een groter risico aangetoond bij patiënten die tevens chemotherapeutische middelen en steroïden kregen (Ruggiero et al, 2009; Vescovi en Nammour, 2010). Het gebruik van anti-angiogenetische middelen en immunosuppressiva is eveneens als risicofactor aangeduid (Vescovi en Nammour, 2010).

### Klinische en röntgenologische aspecten

Bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak werd het meest aangetroffen in de onderkaak (65%); in 27% van de gevallen betrof het alleen de bovenkaak en in 8% waren zowel de onder- als de bovenkaak aangedaan (Filleul et al, 2010). Klinisch is meestal sprake van een dehiscentie van het slijmvlies en daardoor van expositie van het kaakbot (afb. 1 en 2). Vaak is sprake van heftige pijn. Het beloop kan chronisch zijn en maanden duren, maar soms is het beloop agressiever.

Bij bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak worden op een conventionele röntgenfoto soms zowel osteosclerose als osteolyse gezien, min of meer vergelijkbaar met het beeld van osteoradionecrose. Daarnaast kan sekwestratie voorkomen. Er kan bovendien sprake zijn van subperiostale botdepositie. Aanvullend computertomografisch onderzoek geeft een nauwkeuriger beeld van de



**Afb. 2.** Uitgebreide bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de onderkaak in stadium III bij een 82-jarige vrouw die langdurig orale bisfosfonaten heeft gebruikt (a) met aanwezigheid van een huidfistel (b); botdestructie op de panoramische röntgenopname (c).

begrenzing van de afwijking en betrouwbaardere informatie over eventuele sekwestervorming of de eventuele aanwezigheid van een kaakfractuur. Of beeldvorming met magnetische resonantie bruikbaar is voor het stellen van de diagnose is nog niet duidelijk (Borromeo et al, 2011).

In 2006 is voor het eerst een classificatie opgesteld voor bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak; daarin werden 3 stadia onderscheiden. In 2009 is het stadium 0 en een risicocategorie toegevoegd (Ruggiero et al, 2009). In tabel 1 zijn als toevoeging op de classificatie van Ruggiero ook de röntgenologische bevindingen in stadium II en III vermeld.

## Risico's bij behandelingen in de mond

### Extracties

Zoals reeds vermeld vormt de extractie van een gebits-element een risico op het ontstaan van bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Bij 70% van de met intraveneuze bisfosfonaten behandelde patiënten was de necrose ontstaan na extractie van een gebits-element. Bij oraal gebruik van bisfosfonaten was het risico na een extractie ook beduidend groter dan normaal (Vescovi en Nammour, 2010). Sommige auteurs hebben voorgesteld een te extraheren gebits-element eerst langzaam orthodontisch te extruderen, teneinde daarna de extractie zo atraumatisch mogelijk te kunnen uitvoeren (Vescovi en Nammour, 2010).

### Wortelkanaalbehandelingen

Hoewel een wortelkanaalbehandeling op zichzelf geen aanleiding geeft tot bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak is voorzichtigheid geboden. Omringend weefsel kan worden beschadigd bij het aanbrengen van rubberdam of na het doorpersen van vulmateriaal door de apex. Een apexresectie is gecontraïndiceerd (Borromeo et al, 2011).

### Implantaten

Het aanbrengen van een oraal implantaat bij een patiënt die orale bisfosfonaten gebruikt wordt beschouwd als een risicofactor voor het ontwikkelen van bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Daarom is bij deze patiënten terughoudendheid geboden met het plaatsten van implantaten (Borromeo et al, 2011). Er kan worden overwogen de orale bisfosfonaattherapie aan te passen, uiteraard in overleg met de medisch specialist. Erg zinvol lijkt een dergelijke aanpassing of tijdelijke onderbreking echter niet (zie ook de paragraaf 'Behandeling'). Bij patiënten die intraveneus toegediende bisfosfonaten gebruiken, is het aanbrengen van implantaten gecontraïndiceerd (Vescovi en Nammour, 2010; Verbruggen en De Visscher, 2011).

### Parodontitis

Vanwege parodontitis kunnen parodontaal invasieve behandelingen of extracties van gebits-elementen noodzakelijk zijn bij patiënten die een bisfosfaat gebruiken. Deze behandelingen brengen een vergroot risico op osteonecrose van de kaak met zich mee (Borromeo et al, 2011).

### Orthodontie

Tot nu toe zijn bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken en een orthodontische behandeling ondergaan geen gevallen van deze vorm van osteonecrose gerapporteerd. Er zijn echter wel gevallen bekend waarbij de orthodontische verplaatsing van gebits-elementen werd bemoeilijkt (Poelmans en Carels, 2012). Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van implantaten, bij orthodontische chirurgie en bij extracties van gebits-elementen voor orthodontische doeleinden (Borromeo et al, 2011).

Stadia bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak	Beschrijving	Symptomen/klinische en röntgenologische bevindingen	Behandelstrategie
Risicocategorie	Patiënten onder behandeling met bisfosfonaten zonder evidente afwijkingen.	Geen symptomen.	Geen behandeling: patiënt informeren.
Stadium 0	Geen geëxposeerd necrotisch bot, maar persisterende symptomen die gerelateerd zijn aan een orale oorzaak.	<i>Symptomen:</i> odontalgie niet verklaarbaar door een orale oorzaak. Doffe, voortdurende botpijn van onder- of bovenkaak, al of niet uitstralend naar het temperomandibulaire gebied. Sinuspijn, mogelijk geassocieerd met ontsteking en verdikking van de bekleding van de wand van de sinus maxillaris. Sensibiliteitsstoornis. <i>Klinische bevindingen:</i> mobiele gebits-elementen zonder aanwijzing voor onderliggende pathologie, zoals chronische parodontitis. Aanhoudende periapicale of parodontale fistels die niet geassocieerd zijn met pulpanecrose door cariës <i>Radiologische bevindingen:</i> alveolaire botreductie zonder aanwijzing voor onderliggende pathologie, zoals chronische parodontitis. Veranderingen van het trabeculaire botpatroon en niet met bot opgevulde extractiewond. Verdikking/vervaging van de lamina dura.	Systemische therapie zoals antibiotica en daarbij pijnmedicatie.
Stadium I	Geëxposeerd necrotisch bot bij asymptomatische patiënten zonder tekenen van infectie.	Geëxposeerd necrotisch bot of een ulceratie zonder botexpositie, zonder symptomen. Röntgenologisch geen evidente afwijkingen.	Antibacteriële mondspoelingen. Controle per 4 maanden. Patiënt informeren en voortzetting of wijzigen van toedieningsvorm bisfosfaattherapie overwegen.
Stadium II	Geëxposeerd necrotisch bot met pijn, infectie en zwelling op plek van de laesie.	Zelfde klinische bevindingen als bij stadium I met bijkomende symptomen als zwelling, abces, pijn en paresthesie van de nervus alveolaris inferior. Röntgenologisch al of geen zichtbare veranderingen.	Orale antibiotica, antibacteriële mondspoelingen, pijnbestrijding. Oppervlakkige verwijdering van necrotisch weefsel om slijmvliesirritatie te verminderen.
Stadium III	Geëxposeerd necrotisch bot met pijn, infectie uitgebreid met bijkomende complicaties.	Zelfde klinische symptomen als bij stadia I en II met ten minste 1 of meer van het volgende: geëxposeerd necrotisch bot uitgebreider dan alleen het alveolaire bot, resulterend in een pathologische fractuur; extraorale fistel, oroantrale/nasoantrale communicatie; osteolyse uitgebreid tot in de corticale begrenzing van de onderkaak.	Antibacteriële mondspoeling, antibioticatherapie en pijnbestrijding. Chirurgische verwijdering van het necrotisch weefsel en eventueel resectie ten behoeve van pijnverlichting en preventie van infecties op lange termijn.

Tabel 1. Klinische classificatie van bisfosfaatgerelateerde osteonecrose van de kaak (Ruggiero et al, 2009)

### Gebitsprothesen

Een niet-goed passende gebitsprothese is vanwege de chronische beschadiging van het slijmvlies een predisponerende factor (Borromeo et al, 2011).

### Histopathologie

Bij histopathologisch onderzoek van chirurgisch verwijderd aangetast kaakbot kunnen naast vitale ook non-vitale botfragmenten met bacteriële kolonies en ontstekingscellen worden gezien (Ruggiero et al, 2009). Het histopathologische beeld is niet kenmerkend en verschilt niet wezenlijk van dat van osteomyelitis of osteoradionecrose.

## Behandeling

De behandeling is controversieel. Er zijn geen 'evidence-based' richtlijnen en er zijn in de literatuur geen prospectieve onderzoeken beschreven.

### Stoppen van bisfosfonaattherapie

Er is geen bewijs dat staken van bisfosfonaattherapie invloed heeft op de ontwikkeling van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak (Borromeo et al, 2011). Enkele jaren na het stoppen zijn opgenomen bisfosfonaten nog steeds aantoonbaar aanwezig in de botmatrix. Mocht toch worden overwogen de bisfosfonaattherapie te stoppen, dan is overleg met de behandelend oncoloog noodzakelijk (Vescovi en Nammour, 2010).

### Medicamenteuze behandeling

De ten gevolge van bisfosfonaatgebruik gereduceerde gezingscapaciteit maakt dat bot en mucosa kwetsbaar zijn voor bacteriële infectie (Vescovi en Nammour, 2010). Daarom is het onder controle houden en zo mogelijk elimineren van infectie belangrijk bij de behandeling. Antimicrobiële therapie heeft bovendien een goed effect op de pijn. Een combinatie van amoxicilline (2g/dag) en metronidazol (1,5g/dag) gedurende 2 weken is effectief tegen de meeste bacteriën, inclusief de anaerobe.

Combinatie van pentoxifylline en  $\alpha$ -tocopherol reduceert significant bestralingsgeïnduceerde fibrose bij osteoradionecrose. Daarom is deze behandeling eveneens toegepast bij patiënten met bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak. Uit onderzoek bleek dat bij tweemaal daags gebruik van pentoxifylline,  $\alpha$ -tocopherol en chloorhexidinemondspoeling (0,12%) de hoeveelheid geëxposeerd bot met gemiddeld 74% verminderde bij een gemiddeld vervolg van 10 maanden; deze medicatie werd over het algemeen goed verdragen en er waren geen ongunstige bijwerkingen (Epstein et al, 2010).

Het medicament teriparatide, het actieve fragment van endogeen parathyroidhormoon, kan mogelijk de pathofysiologische mechanismen van bisfosfonaten tegenwerken door stimulatie van de botbouw. Teriparatide is overigens gecontra-indiceerd bij patiënten met een metastatische botziekte.

De gunstige effecten van hyperbare zuurstoftherapie worden toegeschreven aan de verbetering van de doorbloeding van bot en weke delen en aan de antimicrobiële activiteit naar mate er meer zuurstof wordt toegevoegd. Het eventuele gunstige effect van hyperbare zuurstoftherapie op osteonecrose van de kaak is tot heden echter niet overtuigend aangetoond (Borromeo et al, 2011).

Ozontherapie heeft een positief effect op weke delen en bot door stimulering van endogene antioxidanten en door verbetering van de doorbloeding. Bovendien verhoogt ozon de erythrocytenconcentratie en het hemoglobineniveau en stimuleert het diapedese en fagocytose van het reticulo-histiocytair systeem. De goede resultaten die met ozontherapie zijn behaald bij osteonecrose van de kaak zijn veelbelovend (Borromeo et al, 2011).

## Chirurgische behandeling

Chirurgische verwijdering van het necrotische bot teneinde goed gevasculariseerd bot over te houden is niet goed mogelijk doordat bij gebruik van bisfosfonaten het gehele kaakbot daaraan wordt blootgesteld. Daarom moet chirurgische therapie zo lang mogelijk worden vermeden (Sarin et al, 2008). Toch rapporteren sommige onderzoekers betere resultaten met chirurgische dan met alleen medicamenteuze behandeling. Aanvankelijk werd in de richtlijnen alleen in stadium III chirurgie aanbevolen, maar er zijn ook goede resultaten geboekt met chirurgische behandeling bij stadium I en II (Vescovi en Nammour, 2010). Vooral wordt in de richtlijnen een voorkeur uitgesproken voor conservatieve chirurgische behandeling (tab. 1). Niettemin pleiten sommigen voor radicalere chirurgische therapie (Bedogni et al, 2011).

Aangezien bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak redelijk zeldzaam is, is het begrijpelijk dat in de literatuur geen wetenschappelijk gefundeerde richtlijnen zijn te vinden (McLeod et al, 2011; Patel et al, 2011).

## Preventieve maatregelen

### Voorafgaand aan bisfosfonaattherapie

Voorafgaand aan vooral intraveneuze bisfosfonaattherapie wordt een mondonderzoek aanbevolen. In sommige richtlijnen wordt dit ook voorafgaand aan oraal bisfosfonaatgebruik aangeraden (Borromeo et al, 2011). Alle noodzakelijke invasieve behandelingen in de mond moeten voor aanvang van intraveneuze bisfosfonaattherapie worden uitgevoerd. Niet-restaureerbare gebits-elementen moeten worden geëxtraheerd (Sarin et al, 2008). Er moet 14 tot 21 dagen worden gewacht met de bisfosfonaattherapie totdat slijmvlies en bot zijn genezen. Een goede parodontale gezondheid is eveneens belangrijk (Borromeo et al, 2011). Bij patiënten met een gebitsprothese moet er voor worden gezorgd dat deze goed past en geen drukplaatsen veroorzaakt. Ook wordt geadviseerd de gebitsprothese 's nachts uit te laten. De patiënt moet worden aangeraden te stoppen met roken en drinken van alcohol (Borromeo et al, 2011). Er was een evidente reductie van het aantal gevallen van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak na preventieve maatregelen bij patiënten met borstkanker en met botmetastasen van respectievelijk 7,8% naar 1,7% en van 26,3% naar 6,7%. Echter, het risico wordt niet volledig geëlimineerd (Vescovi en Nammour, 2010).

### Tijdens bisfosfonaattherapie

Overwogen kan worden om van intraveneuze therapie over te gaan op orale bisfosfonaattherapie (Borromeo et al, 2011). Bij kankerpatiënten die bisfosfonaat gebruiken, wordt 2 keer per jaar een periodiek mondonderzoek aanbevolen aangezien zich soms spontaan bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak ontwikkelt (Vescovi en Nammour, 2010). Gebitsextracties en andere invasieve behandelingen moeten worden vermeden, vooral bij patiën-

ten die intraveneuze bisfosfonaten gebruiken (Sarin et al, 2008). Een wortelkanaalbehandeling heeft de voorkeur boven een extractie (Borromeo et al, 2011). Bij sommige patiënten is het echter onmogelijk invasieve behandelingen te vermijden. Eventuele extracties moeten dan zo atraumatisch mogelijk plaatsvinden en de mucosa moet spanningsvrij worden gehecht. Antibioticaprofylaxe met amoxicilline (2 g/dag) 3 dagen voor tot 2 weken na de interventie wordt aanbevolen (Vescovi en Nammour, 2010). De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de risico's.

Een recente, mogelijk waardevolle, aanbeveling is om voorafgaand aan een invasieve behandeling het serumgehalte van carboxy-terminal collagen crosslinks of kortweg C-terminal telopeptide (CTX) te bepalen (Borromeo et al, 2011). Dit is een in serum voorkomend eiwit dat een product is van botafbraak. Aangezien de CTX-waarde na de maaltijd verandert, dient de CTX-bepaling te worden uitgevoerd als de patiënt nuchter is (Kunchur et al, 2009). Als de CTX-waarde boven de 200 mg/ml ligt, is het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak minimaal. Waarden tussen de 100 en 200 mg/ml duiden op een middelmatig risico, en patiënten met een waarde onder de 100 mg/ml hebben een groot risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak. Wanneer het gebruik van bisfosfonaten tijdelijk wordt gestopt wordt bij patiënten die orale bisfosfonaten innemen het serumgehalte aan CTX maandelijks gemiddeld 26,4 pg/ml hoger (21-32,1 pg/ml). Per patiënt kan dus worden uitgerekend hoe lang een medicatiepauze nodig is om het serumgehalte aan CTX te verhogen tot een normaal niveau (Kunchur et al, 2009).

#### Literatuur

- \* Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011; 47: 420-424.
- \* Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011; 56: 2-9.
- \* Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *New Engl J Med* 2010; 363: 2473-2474.
- \* Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 42-49.
- \* Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 593-596.
- \* Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1117-1124.
- \* Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1167-1173.
- \* Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1218: 62-79.

- \* Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
- \* McLeod NMH, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 335-342.
- \* 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: 272-277.
- \* Patel V, McLeod NMH, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw - a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 251-257.
- \* Poelmans S, Carels CEL. De invloed van bisfosfonaten op een orthodontische behandeling. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2012; 119: 186-190.
- \* Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009; 35: 119-130.
- \* Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008; 14: 277-285.
- \* Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 61-66.
- \* Verbruggen KHE, Visscher JGAM de. Het plaatsen van implantaten bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2011; 118: 382-386.
- \* Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010; 59: 181-203. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws

#### Summary

##### Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws

*Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws is a complication which can occur in patients treated with bisphosphonates. The pathogenesis is still poorly understood. Risk factors are invasive oral treatments with tooth extraction as a leading cause. Because of the complexity of the treatment of osteonecrosis of the jaws, prevention is of the utmost importance. Invasive oral treatments needed, should be performed before starting the treatment with bisphosphonates. Since osteonecrosis of the jaws is presenting relatively rare, it is understandable that guidelines with respect to prevention and treatment are not evidence-based.*

#### Bron

S.Y. Iskender<sup>1</sup>, E.M.W. Eekhoff<sup>2</sup>, I. van der Waal<sup>1</sup>

Uit <sup>1</sup>de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het VU medisch centrum in Amsterdam/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) en <sup>2</sup>de afdeling Endocrinologie van het VU medisch centrum in Amsterdam

Datum van acceptatie: 14 december 2011

Adres: prof. dr. I. van der Waal, VUmc, postbus 7057, 1007 MB,

Amsterdam

i.vanderwaal@vumc.nl