

Verlies van de bovenkaak door denosumab

Samenvatting. Een 58-jarige man met in de voorgeschiedenis intraveneus gebruik van denosumab werd verwezen naar een afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie voor een gestoorde wondgenezing na een serie extracties. Bij intraoraal en röntgenologisch onderzoek werden meerdere haarden van blootliggend, necrotisch bot gezien met pusafvoer en bleek de bovenkaak gefractureerd op Le Fort 1-niveau. De behandeling bestond uit het toedienen van intraveneus antibiotica gevolgd door een hemimaxillectomie onder algehele anesthesie. Hoewel medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak vooral is beschreven bij patiënten die worden behandeld met bisfosfonaten, is het afgelopen decennium gebleken dat ook andere typen medicatie, met name denosumab, een dergelijk beeld kunnen veroorzaken. De behandeling van medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak is afhankelijk van het stadium van de aandoening. Bij gebruik van denosumab of bisfosfonaten (intraveneus of oraal in combinatie met corticosteroiden), een afwijkend röntgenologisch beeld of ontwikkelende osteonecrose is verwijzing naar een mka-chirurg op zijn plaats.

Duininck JM, Lange J de, Rozema FR, Dubois L. Verlies van de bovenkaak door denosumab
Ned Tijdschr Tandheelkd 2018; 125: 653-657
doi: <https://doi.org/10.5177/ntvt.2018.12.18NTvT143>

Leermoment

Medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak kan voorkomen bij het gebruik van denosumab. Het is gewenst dat voor start van de behandeling een dentogeen focus-onderzoek plaatsvindt en focussen worden verwijderd. Dat voorkomt het optreden van medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak echter niet in alle gevallen.

Gegeven

Een 58-jarige man werd verwezen naar een afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie voor een gestoorde wondgenezing na een serie extracties. De patiënt presenteerde zich 4 maanden daarvoor bij zijn tandarts met een submuceus abces in de bovenkaak rechts. De tandarts had het abces ontlast en in tweede instantie diverse wortelresten in de boven- en onderkaak verwijderd. De patiënt meldde zich 4 weken later opnieuw in de praktijk in verband met progressieve pijnklachten. Daarbij klaagde hij

tevens over een vieze smaak in de mond en klachten van de bijholten. Bij onderzoek bleken de extractie-alveolen niet te zijn genezen en was er geel-bruin blootliggend bot zichtbaar.

Anamnese

Op het moment dat de patiënt zich bij een mka-chirurg presenteerde was de afwijking meer dan 8 weken aanwezig. Bij navraag gaf de patiënt aan dat hij 2 tot 5 sigaretten per dag rookte, hij nooit radiotherapie had ondergaan in het hoofd-halsgebied en geen bisfosfonaten had gebruikt. Wel bleek hij in de periode 2012-2013 21 maanden behandeld te zijn met intraveneus denosumab (zie intermezzo 1) in verband met een reusceltumor in zijn arm.

Diagnostiek

Bij intraorale inspectie waren er zowel in de onder- als bovenkaak diverse haarden van necrotisch bot met daaromheen roodheid van de slijmvliezen zichtbaar (afb. 1). In de bovenkaak was de processus alveolaris aan de rechterzijde

Intermezzo 1. Denosumab

Denosumab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan receptoren op osteoclasten. Als gevolg van deze binding wordt de osteoclastische activiteit, en daarmee botafbraak, geremd. Denosumab wordt onder de merknamen Prolia® en Xgeva® voorgeschreven en toegediend door middel van subcutane injecties.

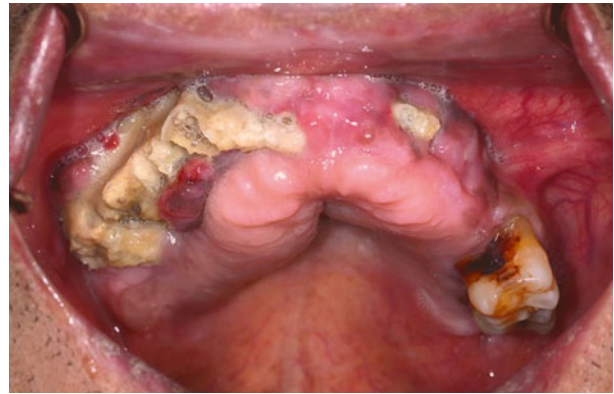
Prolia® is geïndiceerd bij preventie van osteoporose en als behandeling van osteoporose bij patiënten die met hormoontherapie worden behandeld in het kader van prostaatkanker. De dosering van denosumab is in dit geval 60 mg, eens per 6 maanden. Xgeva® wordt voorgeschreven ter preventie van botcomplicaties door botmetastasen van solide tumoren of bij patiënten met een inoperabele reuseltumor van het bot. In dit geval is de dosering 120 mg, eens per 4 weken.

De meest voorkomende bijwerking is spier- of skeletpijn. Bij behandeling met Prolia® is hiernaast vooral kans (1-10%) op het ontwikkelen van cataract en gastro-intestinale klachten. In het geval van Xgeva® krijgen sommige (1-10%) patiënten naast spier- of skeletpijn ook osteonecrose van de kaak, een elektrolytenstoornis of hebben zij last van overmatig zweten.

en in het front mobiel met evidente pusafvoer. Aanvullend onderzoek door middel van een panoramische röntgenopname en een conebeamcomputertomogram (CBCT) liet uitgebreide necrose zien van de processus alveolaris superior doorlopend naar de sinus maxillaris. De partieel edentate bovenkaak was aan de rechterzijde gefractureerd op Le Fort 1-niveau. De sinus maxillaris was gevuld door een radiolucent gebied mogelijk passend bij een infectieus proces. Daarnaast toonde de onderkaak gegeneraliseerd verminderde botdichtheid. Door de verminderde botturnover bij het gebruik van denosumab waren de extractie-alveolen nog duidelijk zichtbaar.

Behandeling

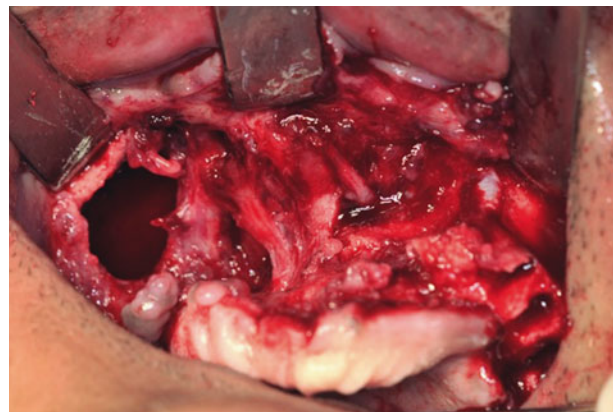
Onder de werkdiagnose 'medicatiegerelateerde necrose van de kaak (in het Engels 'Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw', meestal afgekort als MRONJ) werd de patiënt opgenomen voor intraveneuze toediening van antibiotica. Na 2 dagen werd onder algehele anesthesie een extractie van de restdentitie uitgevoerd, in combinatie met een sekwesterectomie (afb. 2). De sinus maxillaris rechts werd gesaneerd. Het oroantrale defect werd in lagen gesloten met een transpositielap van het vetkwabje van Bichat en een schuifplastiek volgens Rehrman (afb. 3 t/m 5). De patiënt werd na 10 dagen intraveneuze antibiotica ontslagen uit het ziekenhuis. Na 6 weken was er sprake van een ongestoorde wondgenezing en waren de pijnklachten verdwenen. Het histopathologisch onderzoek liet necrotisch bot zien passend bij medicatiegebruik (denosumab). In combinatie met het klinisch beeld kon de diagnose medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak (ofwel MRONJ)



Afb. 1. Intraoraal onderzoek bij binnenkomst toont blootliggend, verkleurd, necrotisch bot in het eerste kwadrant met pusafvoer, erythemateuze gingiva en meerdere ongenezen extractie-alveolen a vue. Ook in het tweede kwadrant is blootliggend bot te zien, met tevens enkele resterende gebits-elementen.



Afb. 2. Sekwesterectomie van de processus alveolaris in frontaal aanzicht. Rechts in beeld de spina nasalis anterior, aan de onderzijde zijn de contouren van enkele alveolen te onderscheiden.

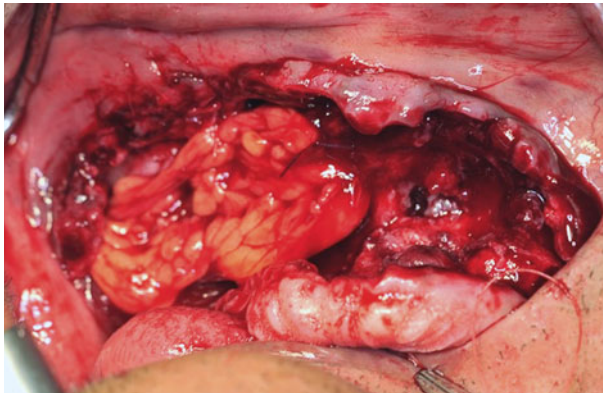


Afb. 3. Peroperatief beeld van de oroantrale communicatie na saneren van het necrotisch bot in de voorwand van de sinus maxillaris.

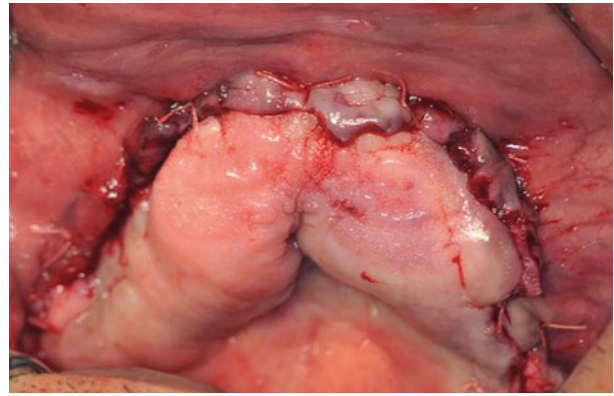
worden gesteld. Het postoperatief röntgenologisch beeld liet geen progressie zien van het necrotische proces (afb. 6 en 7).

Beschouwing

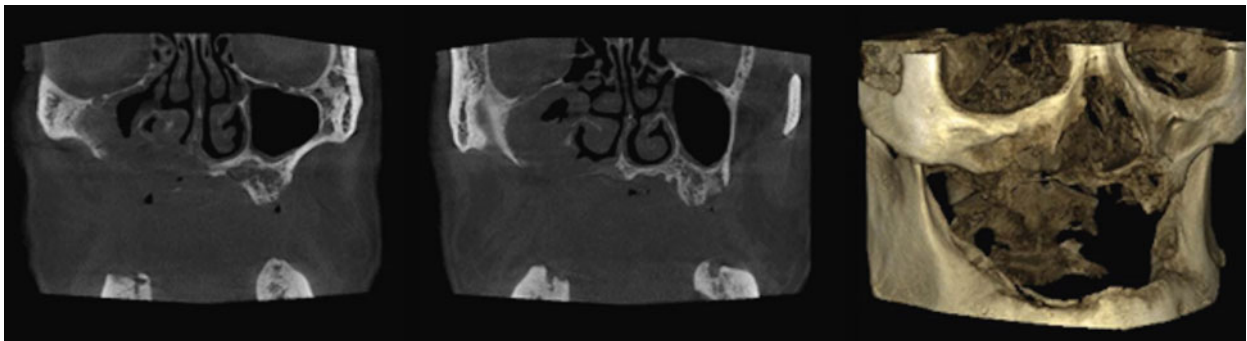
In 2003 werd de eerste serie casus beschreven van osteonecrose van de kaak bij patiënten die werden behandeld met bisfosfonaten (Wang et al, 2003). Een vergelijkbaar ziektebeeld is bekend uit de vroege negentiende eeuw.



Afb. 4. Peroperatief beeld de met een transpositielap van het vetlichaampje van Bichat gesloten oroantrale communicatie.



Afb. 5. Direct postoperatief beeld na hemimaxillectomie.



Afb. 6. Postoperatief radiologisch onderzoek toont de afwezigheid van de processus alveolaris rechts. Bovendien zijn er geen tekenen van uitbreiding van het necrotisch proces zichtbaar.

Vanaf 1833 werd zwavel gebruikt bij de massaproductie van lucifers. Onder arbeiders uit deze luciferfabrieken zijn vele casus beschreven van ernstige, progressieve gingivitis en osteomyelitis, vooral in en rondom carieuze gebits-elementen en rondom extractie-alveolen. Deze aandoening, beter bekend als 'Phossy jaw' (afgeleid van Phosphorus) leidde regelmatig tot ernstige verminking van het gelaat. Superinfecties met het destijds endemische tuberculose leidden bovendien vaak indirect tot de dood (Stockman, 1899).

In 2007 werd het ziektebeeld bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak (in het Engels 'Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw', kortweg BRONJ) door de American Association of Maxillofacial Surgeons (AAOMS) als aparte entiteit erkend. Het risico op deze aandoening onder patiënten die een tandheelkundige behandeling ondergaan is het hoogst onder patiënten die tijdens of kort na de behandeling met bisfosfonaten een extractie ondergaan. Ook een slecht zittende gebitsprothese of orale ontstekingsprocessen zoals parodontitis kunnen een initiërende factor voor osteonecrose van de kaak na gebruik van bisfosfonaten zijn. Het risico op het optreden van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak is sterk afhankelijk van de dosering en de toedieningsweg (oraal of intraveneus) van het geneesmiddel. Gelijktijdige behandeling met corticosteroiden verhoogt bovendien de kans op het ontstaan van osteonecrose van de kaak.

Het afgelopen decennium is gebleken dat osteonecrose van de kaak ook kan optreden bij gebruik van andere ge-

neesmiddelen ('biologicals'), bijvoorbeeld denosumab (tab. 1). De eerste casus van osteonecrose van de kaak geïnduceerd door denosumab werd in 2010 beschreven door Taylor et al (2010). In 2014 werd de term 'BRONJ' door de AAOMS in hun richtlijn officieel vervangen door MRONJ (AAOMS, 2014).

De diagnose 'medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak' kan worden gesteld als alle 3 onderstaande kenmerken aanwezig zijn (NVMKA, 2015):

1. Behandeling met antiresorptieve (bisfosfonaat of denosumab) of antiangiogene medicatie in het heden of in het verleden.
2. Blootliggend bot of sondeerbaar bot in het maxillofaciale gebied gedurende meer dan 8 weken.
3. Geen voorgeschiedenis van radiotherapie op de kaak of duidelijke metastase in de kaak.



Afb. 7. Zes weken na genezing, de mucosa in de bovenkaak is genezen.

Generieke naam	Merkmamen	Indicaties
Alendroninezuur	Fosamax® Bonasol®	Osteoporose
Risedroninezuur	Actonel®	Osteoporose
Ibandroninezuur	Bondronat® (EU) Bonviva® (EU)	Osteoporose
Pamidroninezuur	Pamipro®	Botmetastasen
Zoledroninezuur	Aclasta Zometa® (EU)	Botmetastasen Osteoporose
Denosumab	Xgeva® Prolia®	Botmetastasen Osteoporose

Tabel 1. Geneesmiddelen gerelateerd aan medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak (gebaseerd op gegevens uit AAOMS, 2014).

Discussie

De incidentie van medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak (tab. 2) is erg laag en wordt sterk beïnvloed door de indicatie en toedieningsweg van het geneesmiddel (NVMKA, 2015). Patiënten die in het kader van een oncologische behandeling met intraveneuze bisfosfonaten of subcutane injecties denosumab worden behandeld lopen het grootste risico op het ontwikkelen deze aandoening. De kans op het optreden hiervan is tevens sterk afhankelijk van de potentie van het toegediende middel (Ficarra en Beninati, 2007). Het meest potente bisfosfonaat Zoledroninezuur™ is ruim 100 keer zo potent als Alendroninezuur™. In tabel 3 (alleen online beschikbaar) zijn de relatieve potenties van de verschillende typen bisfosfonaten uiteengezet (Ramaswamy en Shapiro, 2003). Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden verhoogt de kans op het ontstaan van osteonecrose van de kaak (AAOMS, 2014).

Bij patiënten bij wie de diagnose medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak is gesteld, is het doel van de behandeling de pijn te verlichten en de ontsteking van de weke delen en harde weefsels onder controle te houden zodat uitbreiding van de necrose en het ontstaan van nieuwe laesies wordt voorkomen. Hierdoor is er een verschil tussen asymptomatische medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak (stadium 1), symptomatische medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak door een acute infectie (stadium 2) en medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak met een complicerende factor als een pathologi-

sche fractuur, een extraorale fistel of betrokkenheid sinus maxillaris (stadium 3). Behandeling vindt plaats aan de hand van het stadium waarin de ziekte zich bevindt (tab. 4, alleen online beschikbaar).


Mobiele, aan de oppervlakte liggende botsekwesters kunnen ongeacht het stadium van de ziekte worden verwijderd zonder naastliggend bot te exposeren. In zijn algemeenheid is chirurgie gereserveerd voor patiënten die geclassificeerd zijn in stadium 3 van de ziekte. De complicerende factor zorgt ervoor dat een interventie noodzakelijk is. Net als bij de in deze casus beschreven patiënt kan dit in uitzonderlijke gevallen resulteren in een kaakresectie.

Om de acute klachten te behandelen bij stadium 2, wordt conform de richtlijn antibiotische behandeling geadviseerd. In de meeste gevallen volstaat een breed spectrum antibioticum, zoals Augmentin™ 625mg 3dd, dat oraal gedurende 10 tot 14 dagen wordt voorgeschreven. Hierna is in de meeste gevallen stadium 2 teruggebracht tot stadium 1. Indien er gedemarqueerde sekwesters aanwezig zijn dient verwijdering ervan te worden overwogen. In stadium 3 van de ziekte wordt veelal gestart met intraveneuze antibiotische therapie, gevolgd door chirurgie en enkele weken nabehandeling met een oraal breed spectrum antibioticum.

Voorkomen is beter dan genezen, daarom hebben patiënten die bisfosfonaten of denosumab gebruiken baat bij extra aandacht voor mondhygiëne en behandeling van parodontitis of (dubieuze) apicale ontstekingen. Geadviseerd

Indicatie	Placebo	Zoledronaat (intraveneus)	Oraal bisfosfonaat	Denosumab
Botmetastasen van solide tumor	0 tot 0,019%	0,33 - 6,7%	-	0,7 - 1,9%
Osteoporose	0-0,020%	0,017%	0,004%	0,04%

Voor uitgebreide tabel zie Richtlijn Medicatie Gerelateerde Osteonecrose van de Kaak (NVMKA, 2015) via QR-code:



Tabel 2. In de literatuur gemelde incidentie van medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak (gebaseerd op gegevens uit NVMKA richtlijn MRONJ, 2015).

wordt dat een internist of ander voorschrijvend specialist voor het starten van de bisfosfonaat- of biological-therapie de patiënt naar een tandarts stuurt. Doel hiervan is de patiënt focusvrij te maken voor aanvang van de behandeling. Indien de patiënt echter al bisfosfonaten of een biological als denosumab gebruikt dan is tabel 2 een handvat voor het inschatten van het risico op het ontstaan van medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak. Niet-chirurgische tandheelkundige behandelingen kunnen in alle gevallen gewoon plaatsvinden. Bij gebruik van een oraal bisfosfonaat kan een chirurgisch tandheelkundige behandeling in de eigen praktijk plaatsvinden. Een 'drug holiday' van 3 maanden kan, indien mogelijk, in overleg met voorschrijvend specialist worden geadviseerd. Deze drug holiday is echter een veel bediscussieerde strategie en is gebaseerd op 'expert opinion'. Tot op heden is geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de effectiviteit ervan (AAOMS, 2014).

Bij tandheelkundige behandeling van een patiënt die oraal bisfosfonaten gebruikt, dient de patiënt gewezen te worden op een verhoogd risico op botnecrose of implantaatverlies. In geval van twijfel over het wel of niet kunnen behandelen van een patiënt in de tandheelkundige praktijk kan laagdrempelig worden verwezen naar een mka-chirurg. Wanneer een patiënt denosumab of een bisfosfonaat (intraveneus of oraal in combinatie met corticosteroiden) gebruikt en een afwijkend röntgenologisch beeld van de kaak wordt gezien, kan er sprake zijn van een zich ontwikkelende osteonecrose en is verwijzing naar een mka-chirurg op zijn plaats.

Literatuur

- * AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgery). MRONJ position paper - 2014 update. https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf (geraadpleegd 11-03-2018).
- * Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: The point of view of the oral pathologist. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2007; 4: 53-57.
- * NVMKA (Nederlandse vereniging voor Mondziekten Kaak-, en Aangezichtschirurgie). Richtlijn Medicatie Gerelateerde Osteonecrose van de Kaak (MRONJ), versie 1.1 11/2015. <https://www.nvmka.nl/sites/www.nvmka.nl/files/MRONJ%20NVMKA.pdf> (geraadpleegd 11-03-2018).
- * Ramaswamy B, Shapiro CL. Bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 1261-1270, discussion 1270-1272, 1277-1278, 1280.
- * Stockman R. On the cause of so-called phosphorus necrosis of the jaw in match-workers. *Br Med J* 1899; 1: 9-10.
- * Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48: 221-223.
- * Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-1107.

Op www.ntvt.nl



Tabellen 3 en 4 zijn bij het online artikel (<https://doi.org/ntvt.2018.12.18143>) beschikbaar gesteld.

Summary

Maxillary osteonecrosis after denosumab treatment

A 58-year-old patient with a history of intravenous use of denosumab was referred to the department of oral and maxillofacial surgery with inadequate recovery after a series of extractions. During physical and radiological examination, several sites of exposed necrotic bone with purulent discharge were seen, and the maxilla appeared fractured at the level of Le Fort 1. Treatment consisted of intravenous administration of antibiotics with consecutive sequestrectomy of the maxilla under general anaesthesia. While Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is most commonly seen in patients treated with bisphosphonates, in the past decade, it has become apparent that other types of medication, most notably denosumab, can cause comparable disorders. Treatment of MRONJ strongly depends on the stage the disease is in. In patients with a history of denosumab or bisphosphonate use (administered either intravenously or orally in combination with corticosteroids), abnormal radiological findings, or developing osteonecrosis, referral to a department of oral and maxillofacial surgery is recommended.

Bron

J.M. Duininck, J. de Lange, F.R. Rozema, L. Dubois

Uit de afdeling Mondziekten, Kaak-, Aangezichtschirurgie van Amsterdam UMC/Universiteit van Amsterdam/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

Datum van acceptatie: 13 september 2018

Adres: J.M. Duininck, Amsterdam UMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam-Zuidoost

j.m.duininck@amc.uva.nl