

Niels Hågensli og Per Skjelbred

Uforklarlig osteonekrose i kjeven ved bruk av zoledronsyre (Zometa®)

I løpet av en kort tidsperiode har Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling på Ullevål universitetssykehus (UUS) fått inn fire pasienter med uforklarlig osteonekrose i kjeven. Osteonekrose i kjeven er en sjelden tilstand som oftest settes i sammenheng med bestrålte kjever ved kreftbehandling.

I det følgende beskrives fire kasus der osteonekrose ble sett i sammenheng med bruk av et preparat som hemmer benbrytning.

Kasuistikker

Den ene pasienten var en 86 år gammel kvinne som ble diagnostisert med stadium II myelomatose høsten 2002. Grunnet anemi startet man behandling med epoetin (Eprex®, Janssen-Cilag) på pasientens lokalsykehus. Myelomatose affiserer ben, og dette fører til frigjøring av kalsium fra skjelettet. Pasienten fikk på grunn av dette hyperkalsemi. Følgen av hyperkalsemi kan være alt fra tretthet og muskelplager til en demenslignende tilstand. Høye kalsiumverdier i blodet kan være livstruende. I 2002 startet man behandling med bisfosfonatet zoledronsyre (Zometa®, Novartis) 4 mg i måneden som er et meget effektivt middel mot hyperkalsemi. Det er betydelig mer effektivt enn bisfosfonatene som vanligvis brukes ved osteoporose. Hun ble henvist til vår avdeling våren 2004 med uforklarlig osteonekrose i overkjeven (Fig. 1). Hun hadde fått trukket tann 12, 11, 21 og 22, men tilhelingen uteble. Da hun kom til vår avdeling, hadde hun et område på 1,5 × 5 cm med blottlagt ben i overkjevns front. Hun var plaget med smerter og det var vond lukt fra munnen.

Den andre pasienten var en 59 år gammel mann som ble diagnostisert med myelomatose i 1991. I 1994 gjennomgikk han høydosebestråling med stamcellestøtte. Pasienten hadde også insulinkrevende diabetes mellitus. Pasienten gjennomgikk flere kurer med forskjellige cytostatica. Pasienten hadde blant annet blitt behandlet med cyclofosamid (Sendoxan®, Baxter Oncology) 400 mg i uken fra november 2001 til februar 2004. I samme periode sto pasienten på prednisolon (Prednisolon®, Nycomed Pharma) 15 mg daglig. I mars 2004 startet man med medikamentet bortezomib (Velcade®, Janssen Cilag) 2,5 mg i.v. i kurer på 4 doser over 4 uker med påfø-



Fig. 1. Uforklarlig osteonekrose i overkjeven hos 86 år gammel kvinne som var behandlet med zoledronsyre (Zometa®) i forbindelse med myelomatose.

gende pause. I februar 2002 startet man med behandling med Zometa 4 mg i måneden på grunn av pasientens hyperkalsemi. I mars 2004 fikk pasienten hos sin tannlege trukket tennene 32, 31, 41 og 42 fordi de var mobile. Heller ikke her ville vevet tilhele, selv etter forsøk på mobilisering av vev og resuturering, og han fikk etter hvert et område på 1 × 3 cm med blottlagt ben i underkjevns fronten. Også denne pasienten var plaget med betydelige smerter og vond lukt fra munnen.

Den tredje pasienten var en 50 år gammel kvinne som ble diagnostisert med brystkreft i 1991. Hun ble operert med brystbevarende kirurgi i 1991. I 2002 fikk pasienten residiv av brystkreften. Pasienten fikk i november 2002 hyperkalsemi grunnet skjelettmetastaser med frigjøring av kalsium. Av den grunn startet man behandling med Zometa 4 mg i måneden. Samtidig startet man med lavdosebehandling med doxorubicin (Adriamycin®, Pfizer) 20 mg ukentlig. I april 2003 avsluttet man behandlingen med Adriamycin og startet behandling med docetaxel (Taxotere®, Aventis Pharma) 120 mg hver 3. uke. I mars 2004 var tennene 25 og 26 mobile. Disse tennene ble fjernet hos hennes tannlege. I april 2004 kom hun til vår avdeling med blottlagt ben i et område på ca. 1 × 2 cm og kommunikasjon til bihulen. Man forsøkte å gjøre sårrevisjon med lukking av perforasjon til bihulen på venstre side. Det ble tatt bakterieprøve og benbiopsi. Såret sprakk opp, og etter hvert var det stor åpning til bihulen og blottlagt ben på tuber. Hun var også plaget med smerter og vond lukt fra munnhulen.

Den fjerde pasienten var en 70 år gammel kvinne som ble

Forfattere

Niels Hågensli, lege, Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Per Skjelbred, professor dr. med., avdelingsoverlege, Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo

diagnostisert med myelomatose i 1991. Denne pasienten ble kun behandlet med 3 kurer av 4 dagers varighet med melphalan (Alkeran®, GlaxoSmithKline) i perioden august til desember 2004. Ellers hadde denne pasienten ikke fått cytostatica. I desember 2003 startet man behandling mot hyperkalsemi. Først fikk pasienten bisfosfonatet pamidronate (Aredia®, Novartis) 90 mg i måneden. Deretter gikk man i april 2004 over til Zometa 4 mg i måneden. I mai 2004 fikk denne pasienten trukket tann 27 hos sin egen tannlege. I august 2004 ble hun henvist til oss fra onkologisk avdeling med smerter i kjeven. Pasienten hadde blottlagt ben i regio 27. Det grodde tilsynelatende først igjen, men i mars 2005 hadde pasienten åpning opp til bihulen i regio 27 og blottlagt ben. Åpningen ble forsøkt lukket på vår avdeling. Såret sprakk opp igjen og ble forsøkt lukket igjen i juni 2005. Det har vært et lite område med blottlagt ben etter dette, så det er usikkert hvordan det vil utvikle seg.

Diskusjon

Osteonekrose i kjeven er en svært sjelden tilstand som man stort sett kun ser ved fullbestråling av kjeven med opp mot 70 grey. En av pasientene hadde fått høydosebestråling med stamcellestøtte 10 år før den aktuelle problemstillingen med osteonekrose. Ellers var ingen av de aktuelle pasientene bestrålt. Årsaksforholdene var derfor uklare. Det første spørsmålet som ble stilt, var om dette kunne være en infeksjon. Det var ingen spesiell pussopsamling, og bakterieprøver viste kun vanlig munnhuleflora. Man forsøkte clindamycin (Dalacin®, Pfizer) på alle pasientene uten noen påfallende bedring. Metastasering til kjevebenet ble vurdert. Man tok biopsi som bare gav svaret nekrotisk ben. Man forsøkte også kirurgisk revisjon med fjerning av nekrotisk ben og bløtvevsplastikk med tett suturering. Dette sprakk opp og førte bare til et større område med blottlagt ben. Da det tredje tilfellet i løpet av kort tid dukket opp, ble det startet med omfattende litteratursøk. Vi fant to nylig publiserte artikler som omhandlet en mistenkt sammenheng mellom bisfosfonatet Zometa og osteonekrose av kjevene (1,2). Til sammen presenterte de to artiklene 99 pasienter.

En sammenheng mellom Zometa og osteonekrose av kjevene er ikke beskrevet i preparatomtalen, selv om preparatet er grundig testet. Dette kan muligens ha sammenheng med at det ser ut til å gå lang tid mellom førstegangs medikamentadministrasjon og identifisering av den inntrufne bivirkning. Hos de fire pasientene tok det ett til to år. Dette kan ha sammenheng med at det er noe tilfeldig når den første ekstraksjonen kommer etter oppstart av medikamentet. Zometa er et effektivt middel mot middels til alvorlig hyperkalsemi og brukes ved for eksempel myelomatose og brystkreft med skjelettmetastaser. Medikamentet reduserer osteoklastaktiviteten via en ukjent mekanisme. Man spekulerer også på om medikamentet kan påvirke endotelcellenes funksjon (3). Det ser ut som blottleggingen av det nekrotiske benet ofte starter med ekstraksjon av en tann. Det kan selvfølgelig være andre grunner til osteonekrosen. Pasientene

har i 3 av 4 tilfeller vært i sluttfasen av livet med katabole trekk. De har brukt en rekke andre medikamenter. Likevel er Zometa en fellesnevner. Zometa er et medikament som sannsynligvis kommer til å bli brukt av flere grupper i framtiden, for eksempel ved prostatakreft med skjelettmetastaser. Man kommer kanskje også til å begynne med det tidligere i sykdomsfasen. Man kan også tenke seg at medikamentet kan bli brukt ved alvorlig osteoporose.

Konklusjon

Medikamentet Zometa kan være av betydning ved utvikling av nekrose i kjever. Pasienter som får blottlagt nekrotisk ben i munnhulen får redusert livskvalitet med smerter og dårlig ånde. Det er lite som hjelper for å reversere tilstanden. Man kan forsøke å stoppe utviklingen med forsiktig sårtoalett og skylling med klorheksidin. Det er av den grunn viktig å forsøke å unngå at tilstanden oppstår. Pasientene bør sannsynligvis behandles på samme måte ved tannbehandling som pasienter med fullbestrålte kjever. Man kan tenke seg at man før oppstart med Zometa og Aredia får sanert tannsettet, slik at man om mulig kan unngå ekstraksjon i ettertid, da dette ser ut til å utløse tilstanden med blottlagt ben.

Referanser

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115–7.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 527–34.
3. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, & al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538–44.

English summary

Hågensli N, Skjelbred P.

Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws

Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 920–1.

The article describes four case-reports of osteonecrosis of the jaws. All the patients received bisphosphonate treatment for reduction of cancer induced hypercalcemia. Bisphosphonate therapy (zoledronic acid and pamidronate) may be associated with osteonecrosis of the jaws.

Adresse: Niels Hågensli, Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, 0407 Oslo. E-post: NielsFredrik.Hagensli@ullevål.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Se også faglig melding side 922 (red.anm.).