

# FTV Antiresorptiva läkemedel och MRONJ

Skelettstärkande behandling används för att behandla både maligna och benigna tillstånd kopplat till ökad osteoklastaktivitet, i syfte att minska risken för skelettrelaterade besvär.

## PREPARAT

### Bisfosfonater

- binder till hydroxylapatit i skelettet vilket leder till hämning av osteoklaster
- administreras intravenöst (infusion): Zoledronsyra (ex Zometa, Aclasta), Pamidronat (ex Pamifos) eller peroralt som veckotablett (Alendronat)
- hos cancerpatienter: minskar skelettfrakturer och smärta
- ackumuleras i benvävnaden, har mycket lång halveringstid (ibland upp mot 20 år)

### Denosumab

- monoklonal antikropp som hindrar preosteoklaster att utvecklas till osteoklaster
- administreras subkutant: XGEVA (en gång/månad vid maligna tillstånd), Prolia (två ggr/år vid benigna tillstånd)
- reversibel effekt: halveringstid på ca 28 dagar, men effekten på bentätheten finns kvar ytterligare några månader

### Romozozumab

- monoklonal antikropp vid behandling av postmenopausal osteoporos med hög risk för fraktur
- administreras subkutant: Evenity (en gång/månad)

### Tyrosinkinashämmare och angiogeneshämmande läkemedel

- Nya cancerläkemedel som hämmar tillväxtstimulerande signaler i tumörcellerna
- Finns drygt ett 60-tal läkemedel som används och är under speciell övervakning av läkemedelsverket, MRONJ finns rapporterat som biverkning för en del av dessa preparat, ensamt och i kombination med bisfosfonater och denosumab
- Namnet slutar ofta på -nib, t. ex Imatinib (Glivec), Sunitinib (Sutent)
- Administreras peroralt (tablett dagligen)
- Betydligt kortare halveringstid än bisfosfonater

### **Antiresorptiva läkemedel används vid behandling av:**

#### Maligna tillstånd:

- Skelettmetastaser vid bröst-, prostata-, lung- och njurcancer
- Myelom (hematologisk malign sjukdom), liknar skelettmetastaser radiologiskt
- Hyperkalcemi, tillstånd som kan vara kopplat till malignitet
- Läkemedlet ges som **högdos**
- Fokalutredning utförs på OFM efter remiss från läkare innan antiresorptiva behandlingen påbörjas

#### Benigna tillstånd:

- Osteoporos samt osteoporosprofylax vid långtidsbehandling med kortison
- Adjuvant bisfosfonatbehandling vid bröstcancer utan förekomst av skelettmetastaser, används i förebyggande syfte, minskar risken för recidiv (läkemedlet ges som mellandosis)
- Pagets sjukdom (mycket sällsynt, angriper benvävnaden)
- Läkemedlet ges som **lågdos**
- Fokalutredning utförs inom allmäntandvården efter remiss från läkare eller på patientens egen begäran

Behandling av maligna resp benigna tillstånd kan skilja sig i läkemedelsdos, administrationsintervall och preparatens potens (det kan även skilja sig inom de två grupperna).

### **MRONJ (medication related osteonecrosis of the jaw)**

Trots att denna biverkning varit känd i många år har man inte full kunskap om bakgrundsmekanismen, men man vet att infektion och inflammation spelar en avgörande roll för utvecklingen.

Teorier finns kring bl.a hög benremodelleringshastighet i käkbenet och försämrad blodgenomströmning pga nedreglerad kärlnybildning.

#### Incidens (varierar i olika studier):

- Hos cancerpatienter med högdos bisfosfonater och/eller denosumab: 1,4% av patienterna som behandlats med zoledronsyra, 5,7% av patienterna som behandlats med denosumab och 6,6% av patienterna som behandlats med först zoledronsyra och sedan bytte till denosumab.
- Hos osteoporospatienter är risken generellt mycket låg: ca 0,01–0,1%. Med lokala och systemiska faktorer ökar risken samt efter 3–4 års behandling dubblas risken.
- Hos kvinnor med bröstcancer som får adjuvant bisfosfonatbehandling (zoledronsyra 4 mg/ml var 6:e månad i 3–5 år) är incidensen oklar.
- 

Vid vissa cancerbehandlingar där bisfosfonater ingår i behandlingen mot sjukdomen ges bisfosfonater i högdos och den ackumulerade dosen i benet blir snabbt hög. Sannolikt är det en av anledningarna till att risken för nekrosutveckling är större än vid behandling i lågdos.



#### Läkemedelsrelaterade riskfaktorer

- Behandling med osteoklasthämmande läkemedel under en längre period
- Hög dos
- Samtidig behandling med andra cancerläkemedel eller immunhämmande läkemedel (t. ex cytostatika, kortison, TNF-alphahämmare, Metotrexat)

#### Lokala riskfaktorer:

- dentoalveolärt kirurgiskt ingrepp; fixturinstallation, apikal- eller parodontalkirurgi, tandextraktion (ovarsam hantering av vävnad i samband med ingreppen ökar risken för utveckling av MRONJ)
- lokal infektion; parodontal infektion, periimplantit, apikal parodontit, dental abscess, cystor, decubitus från illasittande tandprotes
- anatomiska faktorer t. ex benexostoser/torus
- MRONJ förekommer oftare i mandibeln än i maxillan

#### Systemiska riskfaktorer:

- autoimmun sjukdom, diabetes, lågt blodvärde (Hb), fetma, njursjukdom som kräver dialysbehandling, RA, SLE
- rökning
- hög ålder, multisjuklighet

#### Definition:

- Pågående eller tidigare exponering för antiresorptiva eller angiogeneshämmande läkemedel
- Exponerat käkben eller ben som kan sonderas genom en intra- eller extraoral fistel och som funnits i mer än 8 veckor
- Ingen tidigare strålbehandling mot huvud- och halsområdet eller malign sjukdom i käkarna

#### Kliniska fynd kan vara:

- Diffust obehag i käken/smärta
- Exponerat käkben
- Sonderbart käkben genom fistelöppning (intra- eller extraoral)
- Rodnad och svullnad av gingivan vid det nekrotiska benområdet
- Infektion vid implantat
- Varbildning
- Bensekvestrering
- Känselbortfall
- Mobila tänder
- Patologisk käkfraktur



Differentialdiagnoser, t. ex:

- Malignitet
- Osteomyelit
- Benign förändring; ossifierande fibrom, enostos, Browns tumor
- Odontogent orsakade destruktions
- Trauma mot slemhinnan efter skav från illasittande protes

Fokalutredning/sanering inför antiresorptiva läkemedel i hög dos

- Fokalutredning (klinisk och radiologisk undersökning av tänder och käkar) utförs på OFM efter remiss från läkare
- Målsättningen är att ställa en långsiktig prognos på bettet där huvudsyftet är att förebygga orala sjukdomstillstånd som kan behöva åtgärdas med extraktioner eller annan dentoalveolär kirurgi efter det att behandling med antiresorptiva läkemedel påbörjats.
- Extraktionsmässiga tänder ska avlägsnas innan antiresorptiva behandlingen påbörjas
- Endodontisk behandling av periapikala infektioner
- Större (pulpanära) kariesangrepp ska åtgärdas för att förhindra att de leder till pulpit eller apikal parodontit och ev framtida extraktioner
- Optimering av eventuella proteser för att förebygga decubitus

Fokalutredning/sanering inför antiresorptiva läkemedel i låg dos

- Fokalutredning rekommenderas (klinisk och radiologisk undersökning av tänder och käkar), utförs inom allmäntandvården (fokalutredning inför adjuvant behandling på cancerpatienter sker dock fortfarande på OFM)
- Utförs i första hand hos ordinarie tandläkare, finns ingen sådan bör patienten etablera kontakt med allmäntandvårdsklinik (privat/offentlig). I sista hand kan remiss ställas till valfri FTV-klinik.
- Be om remiss från läkare där det tydligt framgår behandlingsorsak och vilket läkemedel som planeras att sättas in
- Målsättningen är lika som vid insättning av antiresorptiva läkemedel i hög dos, här har man dock längre tid på sig att utföra saneringen eftersom det är efter 4 år som risk för läkningskomplikationer föreligger (t. ex så hinner ev rotbehandlingar utvärderas)
- Extraktion av utdömda tänder bör utföras så skonsamt som möjligt
- Optimering av eventuella proteser för att förebygga decubitus
- Förebyggande tandvård hos tandhygienist/tandläkare
- Informera patienten om vikten av en regelbunden tandläkarkontakt samt god egenvård för att optimera munhälsan

**Förebyggande åtgärder har identifierats som en av de absolut viktigaste åtgärderna för att minska risken för utveckling av MRONJ!**

## **Behandling och uppföljning**

### Tandvård på patienter som diagnostiserats med cancer och som är under högdosbehandling med antiresorptiva läkemedel

t. ex Zoledronsyra/Zometa 4 mg intravenös infusion var 3:e – 4:e vecka eller Denosumab (Xgeva) 120 mg subkutan injektion var 4:e vecka

- Undvik dentoalveolära kirurgiska ingrepp om det är möjligt, endodonti vid periapikala infektioner kan vara att föredra framför extraktion
- Ev dentoalveolära kirurgiska ingrepp remitteras till Specialisttandvården (Käkkirurgi alternativt OFM)
- Antibiotikaproylax alternativt antibiotikabehandling vid extraktion/dentoalveolär kirurgi

### Tandvård på patienter som diagnostiserats med benign sjukdom och som är under lågdosbehandling med antiresorptiva läkemedel

t. ex Alendronat 1 tablett/vecka eller Zoledronsyra/Aclasta 5 mg intravenös infusion 1 gång/år eller Denosumab (Prolia) subkutan injektion var 6:e månad

#### Läkemedelsbehandling <4 år utan lokala och/eller systemiska riskfaktorer:

- Behandling hos tandläkare eller tandhygienist kan utföras på sedvanligt sätt
- Patienten ska informeras om att det föreligger en mycket liten risk för läkningskomplikationer efter extraktion/dentoalveolär kirurgi
- Ingen antibiotikaproylax
- Läkningskontroll vid suturtagning eller efter 14 dagar samt tre månader efter ingrepp

#### Läkemedelsbehandling >4 år eller <4 år med lokala och/eller systemiska riskfaktorer:

- Behandling hos tandläkare eller tandhygienist kan utföras på sedvanligt sätt
- Endodonti vid periapikala infektioner kan vara att föredra i stället för extraktion
- Om det finns behov av dentoalveolär kirurgi, t. ex tandextraktion, ska patienten sättas på antibiotikabehandling 1 dag innan planerat ingrepp och fortsätta sammanlagt i 7 dagar
- Ev odontogena infektioner ska behandlas med antibiotika innan extraktion
- Tandextraktioner sker lämpligast så långt från administrationstillfället av antiresorptiv behandling som möjligt (t. ex mitt emellan två doser), ibland kan det vara aktuellt med drug holiday (då alltid i samråd med sjukvården)
- Planerade tandextraktioner ska utföras som kirurgiskt ingrepp och ska ske så skonsamt som möjligt;
  - separation av flerrotiga tänder och runda av/ta bort vassa benkanter vid alveolen när tanden är avlägsnad
  - skrapa ren alveolen från granulativ vävnad och spola rikligt med fysiologisk koksaltlösning
  - alveolen ska täckas med en passiv mjukvävnadslambå
  - suturera väl med sutur som kan lämnas kvar i 2-3 veckor (använd ej Vicryl rapid som resorberas efter 7-10 dgr)
- Uppföljning och läkningskontroll efter ca 2-3 veckor
- Kontroll ca 3 månader efter ingreppet
- Kontroll inkl rtg ca 6 månader efter ingreppet

**Vid misstanke om MRONJ ska patienten remitteras till Käkkirurgi, Parodontologi eller OFM!**