

Antiresorptiv medicinering och MRONJ vid tandvårdsbehandling - Rutin - Folktandvården Gävleborg AB

Titel: Antiresorptiv medicinering och MRONJ vid tandvårdsbehandling	Dokumentkategori: Rutin	Omfattning: Folktandvården Gävleborg AB
Dokumentägare: Funktionschef KPS	Dokumentansvarig: Kvalitetssamordnare	Beslutsinstans: Funktionschef KPS
Diarienummer: -		Datum för översyn: Se giltigt t.o.m.

Innehåll

1.	Syfte och omfattning	2
2.	Innehåll	2
2.1.	Läkemedelsrelaterad käkbensnekros.....	2
2.2.	Definition av MRONJ.....	3
2.3.	Indikation för antiresorptiva läkemedel.....	3
2.4.	Preparat.....	3
2.5.	Riskbedömning.....	5
2.6.	Allmänt förhållningssätt	6
2.7.	Pågående medicinering med antiresorptiva läkemedel och planeras tandextraktion	6
2.8.	Antibiotika vid extraktion på patient med pågående antiresorptiv medicinering	8
3.	Kommunikation och implementering.....	8
4.	Medverkande och granskare	8
5.	Referenser	9

1. Syfte och omfattning

Detta dokument syftar till att informera tandvårdspersonal vid Folktandvården Gävleborg AB om förhållningssätt kring patienter som medicineras med antiresorptiva läkemedel och dess eventuella konsekvenser.

2. Innehåll

Dokumentationen innehåller översikt av för tillfället aktuella mediciner med skeletalt antiresorptiv förmåga som används inom sjukvården och kan ha negativ käkbenpåverkan vid tandvårdsbehandling, samt förslag till hantering av dessa patienter inom allmäntandvården.

Vid oklarheter kontaktas alltid Specialisttandvården på Gävle Sjukhus

2.1. Läkemedelsrelaterad käkbensnekros

Läkemedelsrelaterad käkbensnekros, s.k. MRONJ (Medication Related OsteoNecrosis of the Jaw) är en känd komplikation och en klinisk diagnos som orsakas av antiresorptiva läkemedelseffekt på käkbenets remoduleringsförmåga i samband med någon form av skada på käkbenet. Antiresorptiva läkemedel används inom sjukvården i olika former, potens, administrationsintervall och administrationsvägar. De har den sammantagna effekten att skelettet skall stärkas genom att hämma osteoklastaktivitet systemiskt och därmed hämma skelettets nedbrytning i remoduleringsprocessen.

2.2. Definition av MRONJ

MRONJ är en klinisk diagnos som ställs när:

- Blottat käkben ses intraoralt eller ben som kan sonderas via intra- eller extraoral fistel trots 8 veckors läkningsperiod, efter till exempel tandextraktion.
- Patienten har pågående, eller tidigare, behandling med antiresorptiv och/eller antiangiogen terapi och/eller nya cancerläkemedel (bisfosfonater, denosumab, tyrosinkinashämmare)
- Patienten har inte tidigare genomgått strålbehandling av käkarna.

2.3. Indikation för antiresorptiva läkemedel

Antiresorptiv medicinering används för att behandla både benigna och maligna tillstånd kopplat till förhöjd osteoklastaktivitet i förhållande till osteoblastaktivitet i skelettets remoduleringsprocess. Olika cancerformer som bröst-, prostata-, lung- och thyroideacancer är exempel på cancertyper som kan sprida sig till skelettet (skelettmetastaser) och orsaka skelettnedbrytning. En annan vanlig indikation till behandling med antiresorptiv medicinering är vid generell osteoporos. Osteoporos kan komma postmenopausalt, åldersrelaterad eller sekundärt efter kortisonbehandling under längre tid och kan ge risk för skador på framförallt lårben och ryggkotor.

2.4. Preparat

I dagsläget används främst tre läkemedelsfamiljer inom antiresorptiv medicinering:

- Monoklonal antikroppsbehandling med osteoklastdeaktiverande egenskaper tex Denosumab
- Monoklonal antikroppsbehandling med osteoblastaktiverande- och osteoklastdeaktiverande egenskaper
- Olika varianter på Bisfosfonater

Samtliga preparatfamiljer används som skelettstabiliserande medicinering för att minska osteoklastaktivitet. På senare tid har även benuppbyggande medicin börjat användas vid osteoporos, Romosozumab (Evenity)

Antikroppsbehandling med osteoblastaktivernade- och osteoklastdeaktiverande egenskaper – Romosozumab	
<p>Binder och hämmar sklerostin, medför benbildning genom aktivering av benets ytceller, ökad benmatrixproduktion via osteoblaster och rekrytering av osteoprogenitorceller. Påverkar förändringar i uttrycket hos osteoklastiska mediatorer och minskar benresorbtion därigenom. Leder sammantaget till minskad benresorbtion och ökad bildning av trabekulär och kortikal benmassa.</p> <p>Subkutana injektioner 1 ggr/månad i 12 månader. Därefter övergång till lågpotent bisfosfonat (alendronat)</p> <p><i>Tidigare fanns förhoppningen om att Romosozumab inte skulle leda till MRONJ-utveckling men case reports visar tyvärr att risken finns motsvarande den för Denosumab</i></p>	<p>Evenity®</p>

Antikroppsbehandling med osteoklastdeaktiverande egenskaper - Denosumab	
<p>Hämmar aktivering av RANKL, och minskar därmed bildning av nya osteoklaster.</p> <p>Subkutana injektioner i mage eller lår, vanligen var 6:e månad. Ca 6 månaders tid för att försvinna ur kroppen</p> <p><i>Monoklonal antikroppsbehandling har längre läkemedelsduration än veckotabletter (Alendronat) men är mindre potenta än Zoledronsyra.</i></p>	<p>Prolia® XGEVA®</p>

Bisfosfonater – Olika sorter	
<p>Molekyler med olika stark affinitet till att binda in i mineraliserat ben. Bisfosfonatmolekyl byggs in i benet och hämmar osteoklastaktivitet.</p> <p>Zoledronsyra: Mest potenta bisfosfonaten, används IV mot skelettm metastasering och även vid osteoporos.</p> <p>Alendronat: mindre potent affinitet till käkben, veckotablett</p> <p>Pamidronat: binder in till hydroxiapatitkristaller och hämmar bildning och upplösning av kristallerna. Undertrycker även osteoklastprecursorceller och därmed hämmar bildningen av mogna celler.</p>	<p>Zoledronsyra (Zometa, Aclasta)</p> <p>Pamidronsyra (Pamidronat)</p> <p>Alendronsyra (Alendronat)</p>

2.5. Riskbedömning

För att kunna bedöma risken för utveckling av MRONJ vid tandvårdsbehandling, framförallt extraktion av tänder, krävs bearbetning och summering av flera riskfaktorer:

1. Preparatrelaterade faktorer
2. Patientrelaterade faktorer
3. Lokala faktorer (tanden och området i munnen)

Preparatrelaterade faktorer:

- Typ av preparat - t.ex. Alendronat är mindre potent än Zoledronsyra
- Kombination av behandlingar/preparat
- Duration - hur länge har patienten stått på behandlingen? Längre sk kumulativ dos leder till förhöjd risk
- Administrationsätt - intravenös, muskulär eller per oral, där per oral ger minst läkemedelspotens och intravenös högst potens.
- Andra mediciner - cytostatika, steroider, thalidomide, ATMPs, påverkar effekten av den antiresorptiva medicineringen och/eller leder till försämring av läkningsförmågan.

Patientrelaterade faktorer:

- Dålig hälsa - kan försämra läkningsförmågan
- Hög ålder
- Kroniska allmänsjukdomar – diabetes mellitus, kroniska inflammatoriska tillstånd, mm.

- Komorbiditet - dåliga njurar, pankreas, försämrar läkningsförmågan och förhöjer antiresorptiva läkemedels negativa effekter.
- Livsstilsfaktorer – hög alkoholkonsumtion, pågående rökning, mm.
- BMI - för lågt eller för högt är negativt.

Lokala faktorer:

- Odontogena infektioner - infektion vid området förhöjer risken för utebliven läkning
- Dentoalveolär kirurgi - skadan vid kirurgi förhöjer risken för utebliven läkning.
- Implantat - främmande föremål minskar läkningsmöjligheten.
- Dålig munhygien
- Dåligt passande proteser
- Exostoser - tori
- Tandstatus

2.6. Allmänt förhållningssätt

Riskbedömningen för vilka patienter som mer sannolikt kommer utveckla MRONJ i samband med tandextraktion, vid samtidig behandling med antiresorptiva läkemedel, är således en komplicerad kalkyl. Man kan i bästa fall göra en välavvägd bedömning, men som inte behöver stämma.

Olika antiresorptiva preparat är olika potenta och kan dessutom ges i olika doseringar, via olika administrationsvägar och kan ha getts under olika lång tid vilket gör att man inte bara kan gå på administrationsväg för att bedöma om risken är stor eller inte.

Systemiska sjukdomar, sköra patienter, kroniska inflammatoriska tillstånd, kroniska sjukdomar, diabetes mellitus, dålig tandstatus, pågående rökning, osunda alkoholvanor, obesitas mm ökar också risken för utebliven läkning, och måste adderas till riskbedömningen utöver preparatrelaterade risker.

Ökad risk föreligger för utveckling av käkbensnekros vid längre tids exponering för bisfosfonater. Risken för att utveckla MRONJ i samband med perorala bisfosfonater i låg dos är liten, men tycks öka vid läkemedelsbehandling som pågår under en längre tid.

Man ser snabbare utveckling av MRONJ vid Zoledronsyra än Alendronat.

Risken för MRONJ ökar om patienten har en samtidig anti-angiogen- eller kortisonbehandling. Ca 50-60% av inrapporterade MRONJ-fall uppkommer efter tandborttagning. Hur omfattande tandborttagningen blir, och diagnosen på tanden, spelar roll, liksom tiden sedan senaste läkemedelsbehandling.

2.7. Pågående medicinering med antiresorptiva läkemedel och planeras tandextraktion

Generellt är det en god idé att kontakta specialisttandvården vid frågor om behandlingsförfarande i dessa situationer.

Viktiga aspekter är att planera patienten i förhållande till dess medicinering, informera om riskerna i förväg, och följa upp läkningsförloppet.

För de patienter som får intravenösa antiresorptiva läkemedel gäller att det är optimalt är att utföra tandextraktionen så långt ifrån senaste dosen som möjligt. Om det planeras ny dos kort efter ingreppet måste läkning konstateras kliniskt först, d.v.s. fullständig slemhinneläkning och symptomfri patient. Annars måste nästkommande dos skjutas upp.

Nedan följer generell vägledning för olika scenarion.

OBS! På grund av att riskbedömningen påverkas av flertalet faktorer, måste varje patientfall analyseras utifrån riskkategorier individuellt för en bra bedömning!

IV-behandling i hög dos mot malign sjukdom

Största riskgruppen.

Undvik kirurgiska ingrepp som ej är nödvändiga.

Nödvändiga invasiva ingrepp ska ske på käkkirurgisk klinik.

Individuell bedömning görs om antibiotikaproylax innan dentoalveolära kirurgiska ingrepp krävs.

Om behandling avslutats för >1 år sedan: persisterande risk men mindre.

Viktigaste är patientinformation och uppföljning.

Vid tveksamhet, konsultera specialist i käkkirurgi alternativt sjukhustandläkare.

Per oral behandling i låg dos mot osteoporos **utan andra riskfaktorer:**

Behandling hos tandläkare eller tandhygienist kan utföras utan restriktioner.

Patienterna bör dock informeras om att det föreligger en mycket liten risk (10/10 000) för läkningskomplikationer efter kirurgiska ingrepp i käkbenet.

Patienterna rekommenderas att upprätthålla en god oral hälsa.

Inför ingrepp skall patienten informeras om riskerna och följas upp tills fullgod läkning ses, rekommenderat är att ta första kontroll en månad efter extraktion.

Per oral behandling i låg dos mot osteoporos **med andra riskfaktorer**

Konsultation med specialist i käkkirurgi alternativt sjukhustandläkare vid behov av tandextraktioner eller annat kirurgiskt ingrepp i munhåla.

Uppföljning sker i samband med suturborttagning ca 14 dagar postoperativt.

Ytterligare kontroll av mjukvävnadsläkning bör ske efter en månad.

Avslutande kontroll och röntgenundersökning av området görs efter 6 månader.

Om utebliven slemhinneläkning/benblotta ses vid 4 veckors-kontrollen så kontrollera igen vid 6 veckor, och om fortsatt benblotta så remittera till käkkirurgisk klinik.

Vid lågdosbehandling och minimalt med riskfaktorer kan ansvaret ligga hos allmäntandvården att genomföra behandling.

Om extraktion är oundvikligt men det föreligger flera av följande riskfaktorer:

- Komplicerad tand att ta bort

- Flera riskfaktorer för MRONJ
- Hög dosering av antiresorptiv medicinering
- Aggressivt preparat

Så rekommenderas konsultation eller remiss till käkkirurgisk klinik för tandextraktionen.

2.8. Antibiotika vid extraktion på patient med pågående antiresorptiv medicinering

Infektion lokalt kring en tand innebär förhöjd risk för utveckling av MRONJ. För patienter som är under behandling med antiresorptiv medicinering kan indikation för antibiotika vara aktuell i samband med tandextraktion, i specifika fall. Patienter som står på lågdos-preparat t.ex. mot benskörhet, utan övriga riskfaktorer har dock i regel ingen indikation för vare sig antibiotikabehandling postoperativt eller preoperativ profylax i samband med tandextraktion.

I vilka fall som antibiotika dock är indicerat är svårt att ge en riktlinje om som fungerar i alla fall. Generellt kan antibiotika överbägas för patienter med lokal infektion kring de tänder som skall avlägsnas, som samtidigt står på högdospreparat av antiresorptiv medicinering. Då behandling i 7 dagar med Kåvepenin (1,6g x 3) som förstahandsval.

Antibiotikaprofylax (Amoxicillin 2g) är inget som generellt ses ge effekt för minskad utveckling av MRONJ. Det finns frågetecken kring hur länge profylaxdosen är effektiv i kroppen efter given dos. Det vetenskapliga stödet bakom antibiotikaprofylaxens effektivitet vid hindrande av t.ex. endokardit är numera ifrågasatt och generellt ses en nationell minskning av förskrivning av antibiotikaprofylax just med anledning av det.

Utvecklingen av MRONJ tros inte vara en akut process som uppkommer första 24 timmarna, utan en process som påverkas mer av benets förmåga att regenerera samt slemhinne-läkningens potential. Detta är anledningen till att profylaxdoser för att undvika utveckling av MRONJ inte anses indicerat i nuläget, vid extraktion på patienter med antiresorptiv medicinering.

I förekommande fall kan antibiotikabehandling under sju dagar skrivas ut när det är aktuellt. Exempel på detta skulle vara patient-, preparat- eller lokala riskfaktorer för utveckling av MRONJ.

**Vid osäkerhet om antibiotikaförskrivning avseende risk för MRONJ-
utveckling vid specifika fall rekommenderas samtal med
specialisttandvård Käkkirurgi eller OFM.**

3. Kommunikation och implementering

Dokumentet finns tillgängligt på Plexus och samverkanswebben.

4. Medverkande och granskare

Dokumentet är framtaget av övertandläkare och ämnesansvarig käkkirurgi STV Gävle Sjukhus och granskat av cheftandläkare FTV.

5. Referenser

Dokumentnamn	Plats
Tandvårdens läkemedel 2024-25	Plexus
Läkemedelsrelaterad käkbensnekros (MRONJ)	Internetodontologi
Nordic textbook of Oral and maxillofacial surgery (2021) Bjørnland T, Rasmusson L, Nørholt SE, Sándor GK. Munnksgaard Danmark	
Kunskap om läkemedelsrelaterad käkbensnekros behöver spridas	Läkartidningen
Vähäsarja N (2022). Infective Endocarditis Among High-risk Individuals Before and After the Cessation of Antibiotic Prophylaxis in Dentistry: A National Cohort Study.	PubMed
Vähäsarja N (2023). Oral streptococcal infective endocarditis among individuals at high risk following dental treatment: a nested case-crossover and case-control study.	PubMed
Tandvårds- och läkemedelsverket, Evenity	Evenity ingår i högkostnadsskyddet med begränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV
Fass.se	EVENTITY (Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 105 mg) • FASS text FASS Vård