BOT – BRI- MRONJ

Onderhavig hoofdstuk beoogt te bewerkstellingen:

- een kort inzicht in enkele aspecten van de bothuishouding
- een summier overzicht van aandoeningen met een veralgemeend of gelokaliseerd botverlies
- bespreking van medicatie die dit botverlies moet tegengaan: botresorptie inhibitoren (BRI's)
- MRONJ als verwikkeling van het gebruik van sommige BRI's

Skelet
Het skelet vormt met ongeveer 214 beenderen, waaronder 29 craniale botten, zo'n 15% van het lichaamsgewicht.

Functies van het skelet

- het skelet steunt het hele lichaamsgewicht
- locomotie: samen met spieren, gewrichten en pezen
- bescherming van interne organen en hersenen
- productie van bloedcellen: het beenmerg zorgt voor hematopoëse
- Het botweefsel functioneert in de eerste plaats als een gigantisch ionenreservoir (99% van het lichaamscalcium, 85% van het lichaamsfosfor en 50% van het magnesium) dat zich in een dynamisch evenwicht bevindt met het bloed. Belangrijk is dat het handhaven van de calciëmie in dit evenwicht primeert op het behoud van de skeletreserves. De remodellatie zorgt voor een dagelijkse vrijzetting van zo'n 400mg calcium per dag.
  De calciumhomeostase wordt geregeld door drie hormonen:
  - PTH
  - 1-25(OH)2-vitamine D
  - calcitonine

  De hoeveelheid calcium die uiteindelijk beschikbaar is voor de mineralisatie van het bot, is afhankelijk van de calciuminname en van de endocrinologische regelingsmechanismen die tot doel hebben de calciumhomeostase te bewaren. Een negatieve calciumbalans leidt onvermijdelijk tot een verlies van de botmassa, waarbij de calciëmie bewaard blijft. Anderzijds zal een overaanbod van calcium geen toename van de botmassa induceren.
  Een voldoende calciumopname blijft belangrijk tijdens het hele leven. De botmassa evolueert met de leeftijd. Bij het kind is er een geleidelijke toename van de botmassa, die uiteindelijk tot een maximale waarde leidt op jongvolwassen leeftijd. Deze piekbotmassa is hoger bij mannen (10-15% meer dan bij vrouwen) en wordt vroeger bereikt voor trabeculair (ongeveer 25 jaar) dan voor corticaal bot (ongeveer 40 jaar).

Bouw van het skelet

Het skelet is opgebouwd uit lamellen die ofwel losmazig georganiseerd zijn in het zogenaamd "trabeculair" bot, of die compact gestructureerd zijn tot "corticaal" bot. Dit botweefsel heeft een intrinsieke elasticiteit doordat bundels en lamellen over elkaar kunnen schuiven, waardoor kleine traumata niet onmiddellijk leiden tot een fractuur. In tegenstelling tot dood materiaal is het bot bestand tegen vermoeidheidsfracturen. Belangrijk hierbij is de voortdurende botombouw door afbraak en nieuwe aanmaak van botweefsel. Dit gebeurt niet ongeordend, maar is georganiseerd in "basic multicellular units" (BMU's) of ook wel "bone remodeling units" genoemd. Een BMU is een functionele eenheid van twee celtypen, de osteoclasten en osteoblasten, die instaan voor een sequentiële koppeling van botresorptie en botaanmaak. Deze BMU's situeren zich op het oppervlak van de trabekels van losmazig bot of in de kanalen van Havers van het compacte corticale bot. Na

activatie van een BMU beginnen osteoclasten een fase van botresorptie die 2 tot 4 weken duurt. Nadien wordt door osteoblasten opnieuw osteoïd neergelegd in de gevormde resorptieholte. Deze fase duurt ongeveer 6 weken. Tot slot volgt een mineralisatiefase van 2 tot 6 maanden waarbij hydroxyapatiet op de collageenfibrillen neerslaat en zich organiseert tot lamellen. Deze mineralisatie wordt geregeld door de calcium-fosforbalans, osteocalcine en proteoglycanen.

Biochemische markes voor botaanmaak en botafbraak

- botaanmaak (osteoblastische activiteit)
  - osteocalcine
  - alkalische fosfatase
  - propeptiden die in het serum vrijkomen bij de omzetting van procollageen in collageen

- botafbraak (osteoclastische activiteit)
  - calciumuitscheiding in de urine
  - hydroxyproline-uitscheiding in de urine
  - collageenafbraakproducten in de urine
  - aminozuur uit botcollageen in de urine
  - collageen-telopeptiden CTX in serum

In de MKA-praktijk wordt nagenoeg enkel alkalische fosfatase op regelmatige wijze gebruikt.

Botbalans

Er gebeurt dus een voortdurende vervanging van het botweefsel (continue "botombouw") waarbij de activering van BMU's gebeurt aan lage of hoge frequentie. De "botbalans" is de verhouding tussen afbraak en aanmaak van botweefsel per BMU en mag niet verward worden met het begrip botombouw. Het is wel duidelijk dat bij een negatieve botbalans de globale botmassa sneller zal dalen indien de botombouw hoog is.

De term ‘metabole botaandoeningen’ is een containerbegrip voor afwijkingen van botvorming en/of botresorptie van het gehele skelet, waardoor de skeletale massa afneemt: osteoporose, osteomalacie, hyperparathyroïdie en de ziekte van Paget zijn de voornaamste aandoeningen, chronisch nierfalen en/of nierdialyse naast vele andere.

Fysiologische botombouw

Botafbraak in de kaak is een fysiologisch onderdeel van botremodellatie waarbij onder belasting botafbraak en botaanmaak steeds in evenwicht zijn. Botremodellering is een levenslang durend proces dat belangrijk is voor het behoud van een goed functionerend skelet (repair and maintanance) en voor mineraalhomeostase. Meerkernige osteoclasten breken bot af, terwijl osteoblasten het opnieuw opbouwen. Osteocyten ondervinden mechanische belasting, reageren hierop en reguleren osteoblast- en osteoclastactiviteit.

Lining Cells

Het botoppervlak wordt bekleed met zogenaamde "lining cells", die in feite rustende osteoblasten zijn. Zij communiceren met elkaar en met een netwerk van osteocyten via gap-juncties. Hierbij wordt

gereageerd op zowel mechanische als metabole signalen. Het is mogelijk dat het botoppervlak voorbereid wordt door cytokinen en enzymen (collagenase) gesecreteerd door deze lining cells en osteoblasten. Veranderingen in de lining cells maken het mogelijk dat de botmatrix wordt blootgesteld aan de osteoclast.

Osteoclast

De osteoclast is afkomstig van mononucleaire precursoren in het beenmerg die onder invloed van groeifactoren zoals monocyt-macrofaagkoloniestimulerende factor (M-CSF) uitrijpen tot botresorberende cellen.
De hechting van de osteoclast aan het botoppervlak is essentieel voor de botresorptie en vereist de expressie van membraangebonden adhesiemoleculen (integrinen) zoals de vitronectinereceptor. Osteoclasten zijn vrij beweeglijke cellen, die bot kunnen afbreken en daartoe als langgerekte cellen tegen de botrand aan liggen, soms in een uitholling die ontstaat doordat zij matrix wegvreten: de lacune van Howship. Het celoppervlak, dat naar het bot is gericht, toont in het centrum een reeks vingervormige uitstulpingen: de 'ruffled border'. Deze zone wordt omgeven door een organelvrije heldere zone met veel actinefilamenten, waarmee de cel zich, via integrinen, kan hechten aan bot. Zo ontstaat er een afgesloten ruimte, het sub-osteoclastcompartiment, tussen de 'ruffled border' en het botoppervlak. In dit zure micromilieu kan de botafbraak plaatsvinden. In de actieve osteoclast komen aan de cytoplasmatische kant van de ruffled border talrijke lysosomen en exocytoseblaasjes voor, die collagenase en lysosomale enzymen in het sub-osteoclastcompartiment kunnen uitscheiden. Daarmee wordt het collageen afgebroken en worden de kalkzouten opgelost. Via endocytose worden de degradatieproducten in de cel opgenomen en verder afgebroken tot aminozuren, mono- en disachariden, die afgevoerd worden naar nabije capillairen.

Osteoclasten hebben receptoren voor calcitonine, een hormoon dat de botafbraak remt. Zij hebben geen receptoren voor parathyreoïd hormoon, dat de botafbraak stimuleert. Activering door dit hormoon verloopt indirect via osteoblasten die aangezet worden tot de productie van een cytokine, de osteoclast-stimulerende factor. Bij de ziekte osteopetrose (marmerbeenziekte) treedt een verdikking van het compacte bot op, zodat ten slotte de hele mergholte wordt opgevuld, gepaard gaand met een brosheid van het beenweefsel. Dit wordt veroorzaakt doordat osteoclasten geen ruffled borders bezitten, waardoor botresorptie onmogelijk wordt.

Het verdwijnen van de osteoclast op het einde van de resorptiefase is van groot belang voor een normale botombouw. Blijkbaar ondergaat de osteoclast een geprogrammeerde celdood of apoptose. Het bevorderen van de osteoclast-apoptose is een belangrijk werkingsmechanisme van antiresorptieve geneesmiddelen.

Osteoblast

De osteoblast is rijk aan alkalische fosfatase en bevat talrijke receptoren. Deze cel is verant woordelijk voor de synthese van osteoïd: grondsubstantie en collageen type 1 (dat zich organiseert tot fibrillen). Dit kan zowel onder invloed van lokale factoren (cytokinen en groeifactoren vrijgesteld uit de matrix bij voorafgaandelijke botafbraak) als van systeemfactoren (mechanische belasting van het bot, insuline, groeihormoon, fluor, ...).

Osteocyt

Osteocyten zijn de meest talrijke cellen in het bot. Het zijn osteoblasten die gestopt zijn met de synthese van matrixmateriaal en volledig ingebed voorkomen in het bot. Ze zijn via lange cytoplasmatische uitlopers verbonden met elkaar, met de lining cells en met de osteoblasten. Gap-juncties ter hoogte van de membranaire contacten zorgen voor een groot functioneel syncytium. Dit

syncytium speelt een sleutelrol in de regeling van botvorming onder invloed van mechanische belasting.

Osteopenie vs. osteoporose

- Osteopenie is een medische term voor een tekort aan bot (osteon = bot, penia = tekort). Dat wil niet zeggen dat u te weinig botten heeft, maar wel dat uw botten minder 'botmassa' hebben. Onze botten bestaan onder andere uit kalk (calcium), fosfor, merg en andere stoffen. Deze stoffen vormen samen een hechte structuur met kleine openingen ertussen. Is de botdichtheid goed, dan heeft u gezond, stevig bot dat tegen een stootje kan. Worden die kleine openingen in het bot echter groter en groter, dan wordt het bot poreuzer en daarmee steeds minder stevig; de botdichtheid neemt af.
- Van osteopenie merkt u niets; het doet geen pijn en u heeft geen klachten. Als er nog meer botverlies optreedt, kan osteopenie overgaan in osteoporose (botontkalking). Bij osteoporose is de botdichtheid zo laag geworden dat de botten heel makkelijk breken. Ook kunt u pijnklachten hebben door bijvoorbeeld ingezakte wervels.

Hoe ontstaat osteopenie?

In het skelet wordt voortdurend nieuw botweefsel aangemaakt en oud botweefsel afgebroken. Per jaar wordt meer dan tien procent van uw botten vernieuwd. Rond het dertigste jaar is de dichtheid van de botten het grootst. Na het 45ste levensjaar verandert het evenwicht tussen de botopbouw en -afbraak. Er wordt meer bot afgebroken dan aangemaakt. Bij het ouder worden is het dus normaal dat er meer bot wordt afgebroken en de botten brozer worden.

Leefregels bij osteopenie

Als u een verhoogde kans heeft op osteopenie, kunt u zelf bijdragen aan het voorkomen of verminderen van klachten. Hieronder staan vijf leefregels die van belang zijn bij mensen met osteopenie.

1. Eet gezond en zorg voor voldoende calcium

Het innemen van de dagelijks aanbevolen hoeveelheid calcium (kalk) is van belang voor de opbouw en instandhouding van de botmassa. Op latere leeftijd is calcium vooral belangrijk, omdat het lichaam dan minder calcium opneemt. Aanbevolen wordt om 1000 mg à 1200 mg calcium per dag in te nemen. Dit bereikt u als u, naast de basisvoeding, vier standaard zuivelconsumpties per dag gebruikt.

Een standaard zuivelconsumptie kan bestaan uit:
*150 ml vla, melk, kwark of yoghurt
*20 gram kaas als broodbeleg.

Het maakt niet uit of u magere, halfvolle of volle producten gebruikt: de hoeveelheid calcium is nagenoeg gelijk. Ook peulvruchten, groenten en noten leveren calcium. Vindt u het moeilijk om voldoende (zuivel)producten te gebruiken, dan kunnen met calcium verrijkte producten uitkomst bieden. Een aantal van deze producten is ook belangrijk voor mensen die geen zuivelproducten willen of mogen gebruiken. Naast met calcium verrijkte melk en sojamelk zijn er frisdranken en siropen, margarines verkrijgbaar waaraan calcium is toegevoegd. Hiermee kunt u de hoeveelheid calcium in uw voeding aanvullen.

2. Ga regelmatig naar buiten

Het lichaam heeft vitamine D nodig voor stevige botten. Vitamine D zorgt ervoor dat calcium uit de voeding beter in het bloed en in de botten wordt opgenomen. Een tekort aan vitamine D gaat gepaard met versneld botverlies. De belangrijkste bron van vitamine D is zonlicht.

Vitamine D wordt gevormd in het lichaam, onder invloed van zonlicht - zelfs in het Nederlandse klimaat, mits we elke dag minstens 15 minuten buiten zijn.

Vitamine D zit daarnaast vooral in (vette) vis, zoals zalm, haring en makreel. Maar ook in margarine, halvarine en boter. Een vitamine D-tekort komt op oudere leeftijd veel voor. Het kan gepaard gaan met spierpijn en spierzwakte, waardoor de kans op vallen toeneemt. Moeite met traplopen, een zwaar gevoel in de benen en moeizaam uit een stoel omhoogkomen kunnen door vitamine D-tekort worden veroorzaakt.

3. Wees matig met alcohol, cafeïne, zout en stop met roken

Om het risico op brozere botten te verminderen is het belangrijk dat u voldoende calcium en vitamine D inneemt. Een teveel aan alcohol, zout, koffie, cola en roken kan het effect van calciumrijke voeding teniet doen. Ook passief meeroken (tabaksrook) heeft invloed op de botten. Bespreek met uw huisarts of u te veel alcohol, zout, koffie en/of tabaksproducten gebruikt.

4. Beweeg regelmatig

Het verlies van botmassa kan vertraagd worden door lichaamsbeweging. Een half uur per dag bewegen is daarom belangrijk. Het gaat beslist niet om sporten op topniveau. Elke vorm van lichaamsbeweging is zinvol. Beweging waarbij uw lichaam met zijn eigen gewicht wordt belast, heeft het grootste effect. Denk hierbij aan wandelen, traplopen, tuinieren, springen, hardlopen.

Gewichtsondersteunende lichaamsbeweging, zoals zwemmen en fietsen, heeft minder effect. Vooral zwemmen is minder effectief, omdat het lichaam dan niet echt wordt belast; het wordt gedragen door water. Wel maakt zwemmen de spieren en gewrichten los, zeker zwemmen in warm water.

5. Aanvulling op uw voeding

Het kan zijn dat het u toch niet lukt om voldoende calcium in te nemen. Dan is het verstandig een voedingssupplement te gebruiken dat zorgt voor aanvulling van de hoeveelheid calcium. Dit geldt ook voor vitamine D. Als u bloed heeft laten prikken, kunnen we hierin ook zien of uw vitamine D-gehalte voldoende is. Mocht dit te laag zijn, dan krijgt u van de verpleegkundig consulent(e) van de fractuur- en osteoporosepolikliniek adviezen hoe u het vitamine D-gehalte op goed niveau kunt brengen.

Het kan zijn dat u een kauwtablet of een sachet met bruispoeder met calcium en vitamine D krijgt voorgeschreven. Als alleen uw vitamine D-gehalte laag is of als u alleen een calciumtekort heeft, krijgt u hierover aparte adviezen van de verpleegkundig consulent(e) van de fractuur- en osteoporosepolikliniek.

Vervolg: regelmatig controleren

Botontkalking kan vastgesteld worden door middel van het maken van een botdichtheidsmeting (DEXA-scan). Met deze meting wordt bepaald hoe uw botdichtheid is. De gebruikte dosis röntgenstraling hierbij is zeer laag. Om de verandering van de botmassa in de gaten te houden is het belangrijk om na twee tot drie jaar een nieuwe DEXA-scan te laten maken.

RANKL- OPG-balans

Het fysiologisch evenwicht bij volwassenen tussen botaanmaak en botafbraak, wordt vooral gereguleerd door de ratio van twee factoren: 'receptoractivator van nucleaire factor kappaB-ligand' (RANKL) en osteoprotegerine (OPG). Een verhoging van de expressie van RANKL zorgt voor een verhoogde botafbraak, omdat hierdoor de osteoclasten geactiveerd worden, terwijl deze activatie geremd wordt door OPG.

RANKL is een eiwit van de TNF-familie en bindt aan RANK, een TNF-receptor die aanwezig is op de membraan van de osteoclasten. RANKL komt tot expressie op osteoblasten en verhoogt de proliferatie, differentiatie en activatie van osteoclasten.

Naast RANKL en RANK is er een derde speler: het OPG, een oplosbare 'lokaasreceptor', geproduceerd door osteoblasten en beenmergcellen, die ook kan binden aan RANKL en daarmee de binding met RANK verhindert. Het effect van RANKL wordt dus gereguleerd door OPG.

Tal van cytokines, hormonen en medicatie kunnen de effecten van RANKL of OPG stimuleren of inhiberen:

- Ook cytokinen kunnen T-cellen aanzetten tot RANKL-productie, namelijk bij inflammatoire aandoeningen; hetzelfde geldt voor tumorcellen bij maligniteiten. De expressie van RANKL op stromacellen in het beenmerg en op lymfocyten is bij postmenopauzale vrouwen verhoogd ten opzichte van die bij premenopauzale vrouwen.
- Bij reumatoïde artritis speelt RANKL gemedieerde osteoclastische botafbraak een cruciale rol; hierbij kan een overmaat aan OPG een verhoogde osteoclastactivatie door RANKL remmen.

De humane monoklonale IgG2-antistof denosumab heeft een direct remmend effect op de werking van RANKL („RANK ligand"), een voor botafbraak hoognodig signaaleiwit, en zorgt voor een zeer efficiënte inhibitie van de osteoclast.

Pathologische botafbraak

Pathologische botnecrose in de kaakbeenderen wordt gevonden bij vasculaire ischemie (trombose, hoge dosissen corticosteroïden, chirurgische devascularisatie, na intraosseuze anesthesie met vasoconstrictor, maar ook na selectieve embolisatie van de a. maxillaris, meer bepaald de a. sphenopalatina waarna necrose van het palatum werd beschreven, bij diffuse intravasale stolling) , bij osteitis, bij acute en chronische osteomyelitis, bij traumatische sekwestratie van bot, bij botinvasie en bij botmetastasen, bij het myeloom van Kahler, bij cancrum oris (noma), bij mucormycosis, bij Wegener granulomatosis, bij radiotherapie (osteoradionecrose) maar ook bij gebruik van antiresorptieve medicatie zoals bisfosfonaten, denosumab, en is tevens een mogelijke bijwerking van monoclonale antistoffen (biologicals) en chemotherapeutica (idarubicine, cyparabine). Genetische coagulopathies zoals trombofilie, hypofibrinolysis, factor V Leiden mutatie, beta-thalassemie en sikkelcelanemie kunnen trombi veroorzaken met ischemie. Toxische necrose is gekend na gebruik van caustische producten in de tandheelkunde (arsenicum) . Ook osteopetrose kan tot kaakbotnecrose leiden. Zeldzamer is botnecrose bij infecties als tuberculose, HIV, herpes zoster en bij bepaalde spinnenbeten. Daarnaast zijn aandoeningen bekend waarbij de oorzaak van de kaakbotnecrose niet gekend is: vanishing bone disease (Gorham's disease). Ook de ziekte van Gaucher wordt geassocieerd aan osteonecreosis van de kaak.

Rol van de osteoclast in pathologische botafbraak

Gedereguleerde en hyperactieve osteoclasten zijn de sleutel in ruim 90% van alle botaandoeningen waar sprake is van progressieve destructie van het bot, weze het systemisch of lokaal. Er zijn slechts 2 botaandoeningen waar de toegenomen osteolytische activiteit niet op de voorgrond staat:

- osteopetrose (osteosclerose): osteoblastische botformatie met falende resorptie
- osteomalacie: falende mineralisatie bij gebrek aan vitamine D.

Als osteoclasten te actief zijn, bijvoorbeeld bij ziektes zoals osteoporose en naar bot uitgezaaide kanker, kunnen bisfosfonaten (BP) gebruikt worden om de activiteit te remmen.

Medicatie met ongewenste skeletale effecten

Volgende medicatie uit de dagelijkse geneeskunde hebben ook een ongewenst skeletaal effect, dat zich superponeert op osteoporose en een verhoogde kans op fracturen kan veroorzaken. Het is dan ook niet te verwonderen dat bij deze patiënten vlot bisfosfonaten ter compensatie worden voorgeschreven.

- Glucocorticoïden: verminderde botvorming
    - R/ teriparatide: (Forsteo™), een anabool PTH-fragment dat de botvorming stimuleert
    - teriparatide heeft een beter effect dan alendronaat bij patiënten onder glucocorticoïden ter bescherming van de botdensiteit
- Niet gefractioneerde heparine: verminderde botvorming, toegenomen resorptie
    - Oestrogenen zijn belangrijk voor het behoud van de skeletale integriteit. Oestrogenen onderdrukken botresorptie door toename van osteoclast-apoptose en afname van aantal en activiteit van de osteoclasten. Tevens ondersteunen oestrogenen de botvorming door afname van osteoblast-apoptose en bevorderen van de differentiatie van osteoblasten.
- Aromatase inhibitoren: afname productie van oestrogenen
    - worden gebruikt als adjuvante therapie bij borstkanker
- Gonadotropine Releasing Hormone (GnRH)-agonist: afname oestrogeen spiegels
    - wordt gebruikt bij endometriose en bij prostaatkanker
    - om dit tegen te gaan R/ denosumab of bisfosfonaten
- Depot progesterone preparaten: afname oestrogeen spiegels
    - wordt gebruikt als contraceptivum
- Excessieve vervanging van schildklierhormonen: toegenomen botresorptie
- Thiazolidinedionen: verminderde botvorming
    - worden gebruikt bij diabetes
- Proton pomp inhibitoren: verminderde calcium absorptie
    - PPI's zoals omeprazole kunnen in hogere dosis meer heupfracturen veroorzaken bij onvoldoende inname van calciumsupplementen
- SSRI's: Inhibitie van de serotonin transporter
    - hoe hoger de affiniteit van een antidepressivum voor 5HTT (5-hydroxytryptamine transporter) , des te hoger het risico op een heupfractuur bij osteoporosepatiënten

Botresorptie-remmers, ook botresorptie-inhibitoren (BRI's) genoemd

- Oestrogenen gaan effectief een verlies van botmassa tegen door remmening van de productie van IL-6 door de osteoblast waardoor de botresorptie door de osteoclast afneemt.
- Anabole steroïden, zoals nandrolondecanoaat, kunnen de botafbraak remmen, en de aanmaak stimuleren.
- Calcitonine vermindert, net als oestrogenen, de botresorptie door de osteoclast.
- Strontiumranelaat (Protelos®) kan bij een dagelijkse dosis van 2g de botresorptie inhiberen en simultaan de botvorming stimuleren.
- stimulatoren van de osteoprotegerine (OPG) productie : vitamin K, leptine, genistein, raloxifen, statines, bisfosfonaten, mechanische krachten.
- alfa-liponzuur
- Bisfosfonaten adsorberen op botkristallen en zijn resistent tegen enzymatische hydrolyse. Bisfosfonaatbevattende botkristallen worden beschermd tegen resorptie door osteoclasten

die zelf door het product worden onderdrukt. Bisfosfonaten veroorzaken een verminderde botresorptie terwijl aanvankelijk de botvorming nog doorgaat.
- Denosumab is een monoclonaal antilichaam dat bindt aan RANKL en de RANKL- activiteit inhibeert.

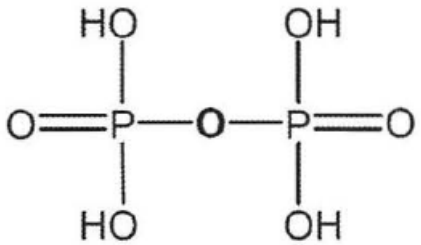
Botresorptie-remmers die MRONJ veroorzaken
Dat zijn vooral de bisfosfonaten en denosumab.

Naamgeving

- **ONJ :** osteonecrosis of the jaw
- **BRONJ :** bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
- **BAONJ :** bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw
- **BIONJ :** bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw
- **DIONJ :** drug-induced osteonecrosis of the jaw
- **MIONJ :** medically induced osteonecrosis of the jaw
- **MRONJ :** medication-related osteonecrosis of the jaw
- **DRONJ :** denosumabrelated osteonecrosis of the jaw
- **BRI-ONJ**: bone resorption inhibitors- related osteonecrosis of the jaws.
- **Osteochemonecrosis**
- **Avascular necrosis**

In wat volgt, beperken we ons tot de medicatie-gerelateerde osteonecrose van de kaakbeenderen ingevolge de inname of de toediening van botresorptie-inhibitoren (BRI's), maar blijven gemakshalve van MRONJ spreken, een term die ook in de kliniek het meest ingang blijft vinden.
- bisfosfonaten
- monoclonale antistoffen met name denosumab

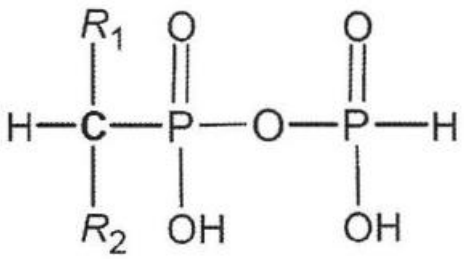
Difosfonaten versus Bisfosfonaten
Zowel difosfonaten als bisfosfonaten werden ontwikkeld als derivaten van endogeen pyrofosfaat.



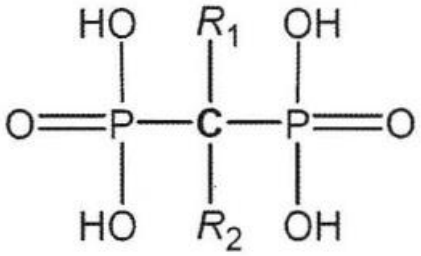
Endogeen pyrofosfaat:

Pyrofosfaten worden gebruikt omwille van hun vermogen om calciumcarbonaat op te lossen. Daarom vinden we ze terug in wasproducten, maar ook in tandpasta als middelen tegen vorming van tandplaque en tandsteenaccumulatie. Pyrofosfaten worden gehydrolyseerd en zo geëlimineerd.

Generische difosfonaat-structuur:



Generische bisfosfonaat-structuur:



Difosfonaten worden gebruikt in de diagnostische nucleaire geneeskunde omwille van hun eigenschap opgenomen te worden door de hydroxyapatietkristallen. Bij een Technetium skelet-scintigrafie wordt 25 mCi Tc99m Methylene Diphosphonate (MDP) IV toegediend aan de patiënt. Difosfonaten staan echter ook vermeld in de lijst van radiochemotherapeutische agentia die toegediend worden als radioactieve isotoop en een verhoogde opname kennen in skeletmetastasen. Net zoals bij de diagnostische skeletscintigrafie worden deze agentia opgenomen door de hydroxyapatietkristallen van actief nieuw bot: rhenium 186 difosfonaat, samarium-153 EDTMP, phosphorus-32, strontium 89. Deze radio-isotopen die in bot incorporeren zenden bèta-partikels uit en zorgen zo voor lokale radiotherapie ter hoogte van de botmetastasen met het oog op verzachting van de pijn. Hun indicatie is de palliatieve behandeling van bot-pijnen bij skeletmetastasen. Er wordt geen genezing mee bereikt.

Bisfosfonaten zijn synthetische geneesmiddelen. Het zijn pyrofosfaatanalogons met een hoge affiniteit voor de in het skelet aanwezige hydroxyapatietkristallen. Door de P-C-P structuur met een centraal koolstofatoom zijn ze niet hydroliseerbaar en derhalve niet enzymatisch afbreekbaar. Dit verklaart hun accumulatie in de botmatrix en het lange halfleven in het bot. Kenmerkend voor bisfosfonaten is hun vermogen om de botafbraak door de osteoclast te onderdrukken. Alhoewel de molecuulstructuur talloze substituties toelaat die geleid hebben tot de ontwikkeling van heel uiteenlopende componenten, hebben de verschillende bisfosfonaten toch een aantal farmacokinetische kenmerken gemeen.

Historische gegevens

Het eerste medische gebruik van bisfosfonaten was gepubliceerd in de Lancet in 1969. Een baby met progressieve myositis ossificans werd succesvol behandeld met oraal etidronaat ter inhibitie van de extra-osseuze calcificaties. IV bisfosfonaat geïnduceerde osteonecrese van de kaakbeenderen werd voor het eerst beschreven door Marx en Stern in 2002. Een brede drug-class warning voor alle bisfosfonaten (inclusief orale) werd verspreid in 2005.

Farmakokinetiek

Slechts 0,64% van een peroraal ingenomen bisfosfonaat wordt geabsorbeerd door de dunne darm. Zo'n 60% van de geabsorbeerde dosis door het skelet opgenomen, terwijl de rest, zo'n 40% ongewijzigd wordt uitgescheiden via de urine. Er wordt dan ook maar zo'n 0,5% van het peroraal ingenomen bisfosfonaat beschikbaar gemaakt voor het bot, maar dat is meer dan genoeg gelet op de krachtige inwerking op het bot. Indien ingenomen met de maaltijden vermindert de absorptie: dus best innemen 2 uren voor de maaltijden. Het circulerend halfleven van orale en intraveneuze bisfosfonaten varieert van 0,5 - 2 uren, hetgeen wijst op een snelle opname in de botmatrix.

Door hun specifieke farmacologische eigenschappen verdwijnen zij snel uit de bloedbaan en binden zich vervolgens selectief door chemische adsorptie aan hydroxyapatietkristallen aan het oppervlak van het bot, bij voorkeur in de resorptielacunes. Niet aan bot gebonden bisfosfonaten verlaten via de urine onveranderd het lichaam binnen de 24 uur. Aan het bot gebonden bisfosfonaten worden opgenomen in de osteoclasten. De bisfosfonaten hebben ieder een verschillende affiniteit voor de hydroxyapatietkristallen.

Herhaalde dosissen accumuleren in de botmatrix en kunnen énkel verwijderd worden via osteoclast-gemedieerde resorptie tijdens de botremodellatie-cyclus. Aangezien bisfosfonaten toxisch zijn voor de osteoclasten en de turnover van het bot verhinderen, heeft het veel weg van een biologische catch-22: wat je ook doet, je verliest de strijd. Het bisfosfonaat accumuleert in het bot, vooral ter hoogte van de kaakbeenderen en het kan niet veilig verwijderd worden omwille van diens toxisch effect dat met iedere dosis toeneemt. Bisfosfonaat toxiciteit is dan ook dosis- en tijd dependent. Er moet rekening gehouden worden met cumulerende toename van de toxiciteit over de duur van de behandeling.

Met intraveneuze toediening worden hogere bloedspiegels bereikt. Intraveneus toegediende bisfosfonaten worden voor 70% opgenomen door het skelet, terwijl 30% ongewijzigd wordt uitgescheiden via de urine. Door de grotere beschikbaarheid van intraveneuze bisfosfonaten veroorzaken zij niet alleen sneller apoptose van osteoclasten, maar ook eerdere uitputting van de voorlopercellen van osteoclasten.

In het botweefsel worden de bisfosfonaten dan langdurig, vermoedelijk jaren opgeslagen. Deze selectieve captatie in haarden van geactiveerde botombouw maakt bisfosfonaten geschikt als geneesmiddelen in de behandeling van osteoporose, de ziekte van Paget, tumorgeïnduceerde hypercalciëmie en botmetastasen.

De extra-osseuse concentratie van bisfosfonaten is erg laag wat de geringe toxiciteit in die weefsels en de pauciciteit aan nevenwerkingen verklaart.

Interactie met andere medicatie
Er is geen interactie met andere medicatie gekend. De concentratie van bisfosfonaten in cellen buiten het bot is zéér laag hetgeen de afwezige toxiciteit verklaart buiten het kaakbeen.

Bijwerkingen
- De meest voorkomende bijwerkingen van perorale bisfosfonaten zijn gastro-intestinale complicaties, zoals erosie en ulceratie van maag- en oesofagusslijmvlies.
- Orale bisfosfonaten kunnen een irriterende werking hebben op de slijmvliezen van het bovenste deel van de tractus digestivus. Oesofageale ulcera zijn een bekende bijwerking bij het gebruik van orale bisfosfanaten. Bij gebruik van deze middelen zijn ook gastritis en duodenitis beschreven.

- Perorale bisfosfonaten moeten correct ingenomen worden; men mag ze niet laten smelten in de mond, anders ontstaan grote ulcera. Als alendroninezuur in aanraking komt met maagzuur (pH 1-2) wordt natriumchloride voor een groot deel omgezet in vrij zuur (> 67%), wat hevige slijmvliesirritatie kan geven. In minder zure omstandigheden zoals in de mond (pH 5-7) wordt minder dan 5% omgezet in vrij zuur.
- Nierfunctiestoornissen zijn mogelijk bij stikstofbevattende IV bisfosfonaten; daarom moet de creatinineclearance bepaald worden voor infusie.
- Wanneer een IV infuus toegediend wordt met stikstofbevattende bisfosfonaten ontstaat bij zo'n 20 - 40% van de patiënten een 'acute-fase reactie'. De patiënten krijgen koorts, vertonen een lymfocytopenie, een toename van de CRP, IL-6, TNFa. Ze krijgen een griepaal syndroom met hoofdpijn, bot- en gewrichtspijn en vermoeidheid. Gelukkig is dat tijdelijk en van voorbijgaande aard.
- Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak kan leiden tot verlies van grote delen van de kaak met aanzienlijke morbiditeit. Dit komt enkel voor bij stikstof-bevattende bisfosfonaten.

Anamnestische waarschuwing!!!
Aangezien IV bisfosfonaten en Denosumab intermittent parenteraal worden toegediend, vergeten vele patiënten dit te vermelden bij de lijst van de medicatie die ze innemen of toegediend krijgen. De tandarts en MKA-arts moeten bij dergelijke patiënten hier specifiek navraag naar doen.

Werkingsmechanisme van bisfosfonaten

Het biochemisch werkingsmechanisme berust op inactivatie van specifieke enzymen in het cytoplasma tijdens de mevalonaatroute die leidt tot biosynthese van sterolen en isoprenoïden. Verschillende generaties bisfosfonaten grijpen in op verschillende locaties van de biochemische cyclus (één van de voornaamste doelwitten is farnesyldifosfaatsynthase) die uiteindelijk leidt tot de synthese van membraaneiwitten. De verstoring van de cholesterolsynthese leidt tot een vermindering van de cholesterolinhoud in de celmembranen, wat tot instabiliteit van deze cellen kan leiden en tot modificatie van Rho-GTPasen, enzymen die een sleutelrol spelen in de functie van de osteoclasten door regulatie van het actinecytoskelet van de cel.
Hierdoor wordt de cytoskeletale organisatie van de osteoclast gestoord en wordt de celfunctie onderdrukt (zoals verlies van de vingervormige uitstulpingen, de “ruffled border”, die met het onderliggend bot contact maken, onvermogen tot migratie, onvermogen om aan bot te binden) , wordt ook celproliferatie onderdrukt en wordt osteoclast-apoptose geïnduceerd.

Stikstofhoudende bisfosfonaten oefenen ook een antitumorale activiteit uit, zoals het uitlokken van tumorcelapoptose, het remmen van tumorceladhesie en het onderdrukken van angiogenese (door een onderdrukking van de proliferatie van endotheelcellen en een door vermindering van de circulerende hoeveelheid vasculair endotheel groeifactor (VEGF)) en tumorale weefselinvasie. Combinaties met chemotherapeutische agentia als de taxanen en andere VEGF-monoclonale antistoffen zoals bv. bevacizumab versterken de antiangiogenetische effecten van bisfosfonaten. De tumorcelapoptose berust blijkbaar op een inhibitie van de intracellulaire signaal transductie.

Door die combinatie van effecten zijn bisfosfonaten uitgegroeid tot een standaardbehandeling bij zowel patiënten met metabole botziekten als deze met uiteenlopende oncologische aandoeningen.

Het therapeutisch effect van bisfosfonaten via inhibitie van de botresorptie begint al 1 à 2 dagen na toediening, ongeacht de toedieningsweg en de toedieningsfrequentie. De totale toegediende hoeveelheid bepaalt het globale effect. De afname van de botresorptie gaat gepaard met een positieve calciumbalans.

Statines

Ook **statines** oefenen een inhiberend effect uit op de osteoclast door in te grijpen op de mevalonaatroute, maar in een vroegere biochemische stap als de bisfosfonaten.

Stikstofhoudend vs niet-stikstofhoudende bisfosfonaten.

Naargelang het biochemisch inwerkingspunt tijdens de mevalonzuurcyclus onderkennen we 3 generaties bisfosfonaten, waar de niet-stikstofhoudende de éérste generatie waren en de stikstofhoudende de 2de en 3de generatie uitmaken.

Het is de substitutie in R2 die de sterkte en toxiciteit bepaalt van de stof.

Niet-stikstofhoudende bisfosfonaten zijn minder sterk als de stikstofhoudende. Niet-stikstofhoudende bisfosfonaten zijn: etidronaat (Didronel®), tiludronaat (Skelid®), clodronaat (Bonefos®). De juiste benaming in het Nederlands voor -naat is –ninezuur.

Vooral stikstofhoudende bisfosfonaten in de R2-keten zoals alendronaat (Fosamax®) , ibandronaat (Boniva®), risedronaat (Actonel®) , pamidronaat (Aredia®) en zoledronaat (Zometa®) zijn sterke remmers van de osteoclast.

molecule	merknaam	primaire indicatie	stikstofbevattend	Route	relatieve kracht
Etidronaat	Didronel	ziekte van Paget	neen	p.o.	1
Clodronaat	Bonefos, Ostac	ziekte van Paget	neen	p.o.	10
Tiludronaat	Skelid	ziekte van Paget	neen	p.o.	50
Alendronaat	Fosamax ; Fosavance	Osteoporose	ja	p.o.	1000
Risedronaat	Actonel	Osteoporose	ja	p.o.	1000
Ibandronaat	Boniva	Osteoporose	ja	p.o.	1000
Pamidronaat	Aredia	skeletmetastasen	ja	IV	1000-5000
Zoledronaat	Zometa; Aclasta	skeletmetastasen	ja	IV	10000+

Denosumab

- Is humaan monoklonaal anti-IgG2-antilichaam
- Via recombinante DNA-technologie aangemaakt
- is geregistreerd sinds 2011 voor behandeling, in associatie met calcium en vitamine D, van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico en bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan en bij vrouwen met borstkanker ter preventie van osteoporose.
- Grote affiniteit en specificiteit voor 'RANK ligand'
- RANK ligand = voor botafbraak hoognodig signaaleiwit
- Door binding aan RANK ligand wordt botafbraak onderdrukt en botkwaliteit gevoelig versterkt
- Antiresorptieve effect stelt zich sneller en krachtiger in dat dat van bisfosfonaten
- Maar effect is ook vluchtiger en gebonden aan toediening
- Bij staken van de behandeling: effecten volkomen omkeerbaar

- Dosis:
    - osteoporose: 2x 60 mg/ jaar S.C. (1 subcutane injectie per half jaar) : PROLIA
    - skeletmetastasen: 120 mg/ maand S.C.: XGEVA
- Calcium spiegel goed volgen: hypocalciëmie tijdens behandeling is mogelijk
- Denosumab leidt initieel bij 1/20 patiënten tot griepachtige symptomen, waarvoor paracetamol kan ingenomen worden.
- Specifieke werkingsmechanisme van denosumab vertaalt zich in klinische meerwaarde op vlak van therapietrouw en nierveiligheid t.o.v. perorale bisfosfonaten
    - T.o.v. (relatief complexe) dosisinstructies voor PO bisfosfonaten: toedieningswijze van denosumab werkt therapietrouw in hand
    - Therapeutische efficiëntie (fractuurbescherming) en veiligheidsprofiel bij nierfalen blijven behouden
        - Hierdoor komen ook patiënten met GFR < 30 mL/min (zonder dosisaanpassingen) voor behandeling in aanmerking
- Denosumab vs bisfosfanaten in indicatie osteoporose
    - Sneller en krachtiger antiresorptief effect
    - Effecten omkeerbaar bij stoppen van de behandeling
    - Bewezen fractuurreductie ook bij hoogrisicopatiënten
    - Goede tolerantie
    - Betere therapietrouw
    - Efficiënt en veilig bij nierinsufficiëntie
- Dus denosumabtoediening vormt alternatief voor bisfosfonaattherapie want waarborgt brede therapeutische efficiëntie gedurende 6 maanden voor de indicatie osteoporose
- door het feit dat RANKL een costimulerend cytokine is voor activatie van T cellen en de ontwikkeling van lymfocyten is er een interferentie met het immuun systeem.
- dit leidt tot meer infecties en kan mogelijk aanleiding geven tot het ontwikkelen van tumoren; denosumab wordt daarom niet gebruikt bij kinderen.
- denosumab wordt niet gebruikt bij het multiple myeloma omdat de overleving slechter is als met IV bisfosfonaten
- door het feit dat denosumab afgebroken wordt door het reticulo-endotheliaal systeem kan het veilig toegediend worden –zonder dosisreductie- aan patiënten met beperkte nierfunctie.

Werkingsmechanisme van bisfosfonaten vs denosumab
Bisfosfonaten slaan neer in het bot en blijven daar zitten. Pas als het bot wordt 'opgegeten' door de osteoclast komt het toxische effect tot uiting en sterft de osteoclast. Het bisfosfonaat is als het ware een paard van Troje: eens in de cel, kruipt het in een enzym en remt de enzymwerking af. Denosumab is specifiek ontworpen tegen de Rank-ligand. Het bindt met de RANK-Ligand zodat de osteoclast géén activerend signaal ontvangt. De RANK-Ligand kan niet meer interageren met de receptor op de osteoclast.

Indicaties voor bisfosfonaten

Deze selectieve captatie in haarden van geactiveerde botombouw maakt bisfosfonaten geschikt als geneesmiddelen in de behandeling van osteoporose, de ziekte van Paget, tumorgeïnduceerde hypercalciëmie, botmetastasen en andere aandoeningen waar bisfosfonaten veelal als adjuvante therapie worden ingezet. Steeds moet men bij iedere aandoening trachten de risicofactoren te vermijden en de onderliggende oorzaken te behandelen.

<u>Osteoporose:</u>

Osteoporose is per definitie een daling van de minerale botmassa met verstoring van de microarchitectuur van het bot waardoor een verhoogd risico op fracturen bestaat.
In België lijdt 3% van de mannen en 15% van de vrouwen van 65 jaar of ouder aan osteoporose. De incidentie van heupfracturen bedraagt 2% voor vrouwen van 85 tot 89 jaar en meer dan 2,5% voor vrouwen ouder dan 90 jaar. Mannen lopen nagenoeg hetzelfde risico maar dan met een leeftijdsverschil van 6 tot 7 jaar ouder. Heupfracturen hebben de zware gevolgen : 10 tot 20% sterfgevallen, slechts 20 tot 60% van de overlevenden wordt weer even onafhankelijk als tevoren, 15 tot 25% verblijft voortaan in een instelling en 25 tot 35% keert terug naar huis maar blijft hulpbehoevend.
Osteoporose is een belangrijke factor in het ontstaan van fracturen bij ouderen maar niet de enige, en niet altijd de belangrijkste. Na een niet-traumatische fractuur, bij een lage botdensiteit of bij een hoog 10-jaarsrisico van osteoporotische fractuur (FRAX-algoritme: www.shef.ac.uk/FRAX) is medicamenteuze profylaxe te overwegen.
In 2009 namen meer dan 230.000 patiënten bisfosfonaten tegen osteoporose voor een bedrag van circa 54.000.000 €/jaar.

Type-1-osteoporose: postmenopauzale osteoporose
Na ovariëctomie en na de menopauze ontstaat bij de vrouw een oestrogeendeficiëntie. De osteoclast wordt hierdoor niet langer meer geremd, waardoor dus een verhoogde botresorptie optreedt. Vele menopauzale vrouwen hebben daarenboven een onvoldoende calciuminname via de voeding. Een negatieve calciumbalans draagt zeker bij tot de verhoogde botresorptie. Gezien de nauwe interactie van vooral het trabeculair bot met het bloed, zullen deze mechanismen leiden tot een overwegend trabeculaire osteoporose. De verhoogde botombouw na ovariëctomie of natuurlijke menopauze duurt ongeveer een tiental jaar. Deze postmenopauzale osteoporose wordt ook wel type-1-osteoporose genoemd.

Type-2-osteoporose: seniele osteoporose.
Bij het verouderingsproces vertraagt de botombouw maar is een verminderde osteoblastfunctie verantwoordelijk voor een verminderde botaanmaak en dus negatieve botbalans. Bejaarden hebben daarenboven niet zelden een calcium- en vitamine-D-deficiënte voeding en vertonen niet zelden ook een verminderde zonlichtblootstelling (reden voor verminderd vitamine D). De calciëmie blijft niettemin constant door een compensatoire verhoging van PTH en dus ten koste van de botmassa (verhoogde resorptie). Ook dit mechanisme treft vooral het trabeculair bot. Bij deze seniele osteoporose of type-2-osteoporose komt echter ook een belangrijke corticale botmassadaling voor. Tijdens het normale verouderingsproces overweegt ter hoogte van het periost de botaanmaak lichtjes op de botafbraak, zodat de uitwendige diameter van het bot toeneemt. Aan de endostale kant overweegt echter de botresorptie (door een verminderde osteoblastactiviteit) zodat de mergholte vergroot. Globaal vermindert dus ook de botcortex.
Seniele osteoporose is een ernstig maatschappelijk probleem. Er zijn 800.000 patiënten met osteoporose in België. In geval van osteoporotische breuken ontstaat er bij 20% mortaliteit binnen de 100 dagen na een osteoporotische fractuur. Dank zij bisfosfonaten (zolendronaat) neemt de mortaliteit met 35% af na osteoporotische heupfracturen.
Ook de kyfose die ontstaat door wervelindeuking bij seniele osteoporose doet de levenskwaliteit sterk afnemen.

Glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose:
Typisch voor glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose is dat vrijwel alle patiënten worden getroffen en dat zowel premenopauzale als postmenopauzale vrouwen, evenals mannen een min of meer vergelijkbare botafbraak tonen. Gemiddeld wordt trabekelrijk bot (zoals wervellichamen) meer getroffen dan corticaal bot (zoals de dijbeenhals). Toch is dat onderscheid slechts relatief: heel het skelet wordt beschadigd, met zowel axiaal (de wervelzuil) als perifeer (de heup) een meetbaar botverlies en een verhoogd fractuurrisico. Aan de basis van deze skeletschade ligt een daling van de

botaanmaak. Voor die botaanmaak is de osteoblast verantwoordelijk. De blootstelling aan glucocorticoïden heeft tot gevolg dat er minder osteoblasten worden gevormd (door een verminderde differentiatie van stromale voorlopercellen) en dat de overleving van individuele osteoblasten wordt verkort (door toegenomen apoptose of celdood). Bovendien gaan de aanwezige osteoblasten functioneel achteruit. Toch is een gedaalde botaanmaak niet de enige factor: glucocorticoïdtherapie verhoogt tegelijkertijd de botafbraak door de expressie te stimuleren van bepaalde cytokinen (zoals M-CSF of RANK-ligand) die inwerken op de osteoclast en botresorptie uitlokken. Die toegenomen resorptie wordt nog versterkt door het feit dat glucocorticoïden de intestinale calciumopname onderdrukken. Het gevolg is een negatieve calciumbalans die een reactieve secretie uitlokt van parathormoon (PTH) met PTH-gebonden botafbraak. Bovendien onderdrukken glucocorticoïden de hypothalamus-hypofyse-as, waardoor de productie van oestrogenen, testosteron en bijnierandrogenen (hormonen die tussenkomen in het botbehoud) vermindert. Het is dan ook de combinatie van een gedaalde botaanmaak en een versterkte botafbraak die maakt dat in de individuele botombouweenheden het botvolume krimpt, waardoor het skelet kwalitatief achteruitgaat en de kans op breuken toeneemt. Daarnaast gaat glucocorticoïdgebruik ook gepaard met een verminderde spierkracht – de zogenaamde glucocorticoïdmyopathie – waardoor het valrisico verhoogt.

- R/ minstens 1 gram calcium en 800 IE vitamine D per dag. Nochtans kan met inname van Vit D en Calcium osteoporose niét curatief behandeld worden.
- R/ Bisfosfonaten zijn de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij osteoporose. In de behandeling van ouderdomsgebonden postmenopauzale osteoporose en bij door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose worden tot dusver overwegend perorale bisfosfonaten toegediend. Ze verminderen aanzienlijk het risico van osteoporosepatiënten op fracturen en de hiermee verbonden morbiditeit en hospitalisaties. Ook intraveneus ibandronaat (Bonviva™) en zoledronaat (Aclasta™) werden geregistreerd in de behandeling van osteoporose. Een eenmalige infusie van 5 mg zoledronaat om de 12 maanden biedt osteoporosepatiënten een sterke bescherming tegen wervelindeukingen en perifere breuken, waaronder heupfracturen. Bij heupfractuurpatiënten gaat de toediening bovendien gepaard met een aanzienlijke daling van het risico op overlijden. Het risico op overlijden na een heupfractuur op oude leeftijd is 1/5 (20%).
- R/ Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren (SERM's) verhogen de kans op trombo-embolische problemen.
- R/Teriparatide (= het recombinante parathyroïdhormoon) biedt een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden. Teriparatide (Forsteo®) is een fragment parathormoon met osteoanabole werking; het stimuleert de botvorming.
- R/Denosumab: Prolia® 2x/jaar 60 mg S.C. wordt gebruikt bij tegenaanwijzingen of intolerantie voor bisfosfonaten
- R/Strontiumranelaat: Protelos ®: de plaats is controversieel.
- R/Hormonale substitutietherapie (raloxifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM))heeft een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen maar de risico-batenverhouding op lange termijn is negatief wegens een toegenomen kans op borstkanker en cardiovasculaire problemen.
- R/ Osteoporose bij mannen: een gunstig effect op wervelfracturen is vooral vastgesteld voor de bisfosfonaten, teriparatide en denusomab.

<u>Osteoporose door de hormoonbehandeling na borstkanker</u>

- De meeste borstkankers zijn gevoelig voor het vrouwelijk hormoon, oestrogeen (Estrogen receptor positive (ER+)). Een hormonale nabehandeling van het niet-gemetastaseerde oestrogeenafhankelijke borstkliercarcinoom vermindert de kans op herval en verlaagt de mortaliteit.

- Oestrogeensuppressie is mogelijk via:

- selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's) zoals tamoxifen (Nolvadex®) en raloxifen. De SERM's werken via de oestrogeenreceptor en remmen de natuurlijke oestrogeenbinding competitief. Bij premenopauzaal gebruik heeft tamoxifen een antioestrogeen effect op het skelet zodat bij gebruik van tamoxifen in hormoongevoelige borstkanker een gelijktijdige behandeling met een bisfosfonaat nodig kan zijn. Bij postmenopauzaal gebruik kan tamoxifen een botsparend effect hebben (daarom noemen ze het 'modulatoren').
- aromatase-inhibitoren: anastrozol, exemestane en letrozol (Femara) inhiberen of inactiveren het aromatase en remmen zo de oestrogeensynthese. De gevolgen op het bot zijn: daling van de botdensiteit met verhoogd fractuurrisico.
- selectieve oestrogeenreceptor-down-regulators (SERD's) en leidt tot volledige blokkade van oestrogeenreceptoren: worden thans in klinische studies bestudeerd.

- Preventieve toediening van een botversterker na diagnose van borstkanker:
  - Een grote internationale studie toonde in 2015 dat de prognose van borstkanker, naast klassieke behandeling, nog licht kan verbeteren door preventieve toediening van een botversterker. Gemiddeld werd zo'n 3 % minder borstkankersterfte gezien na ± 6 j opvolging, wanneer preventief een botversterker wordt gegeven na diagnose van borstkanker bij vrouwen in de menopauze. Het blijkt dat alle patiënten hiervan mogelijks enig voordeel kunnen ondervinden. Het voordeel is wel groter naargelang de kans op herval van borstkanker groter is.
  - Concreet zijn er verschillende mogelijkheden qua botversterker:
    - Alendronaat 70 mg 1x/week nuchter in te nemen en na inname minstens 1u niet platliggen (kan maaglast geven); terugbetaald door de ziekteverzekering.
    - Zometa® 4 mg 2x/jaar intraveneus toegediend over 15 minuten via baxter, en dit gedurende 3 jaren (dus 6 toedieningen in totaal). Deze behandeling is (nog) niet terugbetaald door onze ziekteverzekering en kost rond de 150 euro per toediening, door patiënt zelf te betalen. Sommige hospitalisatieverzekeringen betalen dit wel terug.
    - Prolia® 60 mg 2x/jaar subcutaan (onderhuids) en dit gedurende 3 jaren (dus 6 toedieningen in totaal); kan via de huisarts of thuisverpleging. Deze behandeling is (nog) niet terugbetaald door onze ziekteverzekering en kost rond de 180 euro per toediening, door patiënt zelf te betalen. Sommige hospitalisatieverzekeringen betalen dit wel terug.
  - Het is belangrijk dat patiënt steeds calcium en vitamine D (bvb D-vital forte 1/d po 's avonds; of ander preparaat)bijneemt als een botresorptie-inhibitor toegediend wordt omdat de calciumspiegel in het bloed kan dalen.

<u>Osteoporose door chemo- en radiotherapie voor kanker.</u>

- Afhankelijk van de leeftijd kunnen zowel chemotherapeutica als bestraling leiden tot hypogonadisme bij mannen en vrouwen. Dit kan primair (ovarium of testis) of secundair (hypofyse) zijn.
- Bestraling van ovaria resulteert in een blijvende uitval als de belasting meer dan 6 Gy is.
- Methotrexaat leidt tot botverlies door een afname van de botvorming en toename van de botresorptie. De proliferatie van de osteoblasten wordt geremd, omdat de depletie van folaat tot remming van de DNA-synthese leidt.
- Cyclofosfamide induceert een afname van het aantal osteoblasten en -clasten en leidt in combinatie met corticosteroïden tot een verhoogde kans op osteoporose.

<u>Skeletmetastasten</u>

- Tumorale skeletdestructie komt vaak voor bij multipel myeloom en bij sommige gevorderde solide tumoren zoals borst-, prostaat- en longcarcinoom. De pijn wordt veroorzaakt door de botdestructie, door pathologische fracturen, door zenuwcompressie.
- Bovendien vormen skeletmetastasen een belangrijke oorzaak van morbiditeit en zelfs van mortaliteit bij de kankerpatiënt. Bij deze patiënten verminderen bisfosfonaten het risico op skeletale verwikkelingen zoals pathologische fracturen, ruggenmergcompressie of hypercalciëmie (dit worden 'skeletal related events' of "SRE" genoemd). Bovendien kunnen bisfosfonaten de botpijnen verminderen en hebben ze een aantoonbaar effect op de nood aan botbestraling of -heelkunde. Om die redenen maken, naast bestraling, heelkunde, analgetica, angiogeneseremmers en chemotherapeutica, de intraveneuze bisfosfonaten zoals pamidronaat (Aredia™) en zoledronaat (Zometa™) deel uit van het standaardbeleid bij multipel myeloom en andere maligniteiten met skeletmetastasen.
- Patiënten met gevorderde borstkanker ontwikkelen in ongeveer 70% skeletmetastasen. De osteoporose die uitgelokt wordt door de chemotherapie en endocriene therapie bij borstkanker zijn méér uitgesproken dan de osteoporose die door de menopauze wordt veroorzaakt. Daarnaast verminderen bisfosfonaten ook het aantal primaire tumorcellen bij borstkanker. Zo zou de toediening van IV Zometa de overleving met 15% verbeteren, vooral in patiënten met lage oestrogeenspiegels. Zometa wordt best zo snel mogelijk adjuvant opgestart in het behandelingsschema.
- zolendronaat vermindert de pijn én de kans om een SRE te doen bij patiënten met genitourinaire kankers en verbetert de overleving bij patiënten met niercelkanker; patiënten met prostaatcarcinoom krijgen geen BRI’s zolang ze onder hormoontherapie staan; BRI's worden maximum gedurende 2 jaar gegeven bij patiënten met prostaatcarcinoom.
- Skeletmetastasen zorgen voor de osteolyse door een verhoogde productie te induceren van RANKL in osteoblasten en in osteocyten. Daarnaast zijn sommige borstkankercellen in staat om de endogeen RANKL aan te maken.

<u>Hypercalcemia of malignancy</u>
- Hieronder wordt een paraneoplastisch syndroom verstaan waarbij de kanker een parathyroïd-gerelateerd peptide afscheidt dat het natuurlijk parathormoon nabootst en hypercalciëmie produceert. Hierdoor stijgt de bloedspiegel van totaal calcium tot hoger dan 11 mg/dL.
- Bisfosfonaten en denosumab verlagen de calciëmie.

<u>Hypercalcemie</u>
- Hypercalcemie wordt veroorzaakt door kanker in 46% van de gevallen, door primaire hyperparathyroïdie in 35% van de gevallen en door andere oorzaken in 19% van de gevallen (oa. immobilisatie, thiaziden, sarcoïdose, actieve metabolieten van vit D). Bij het vaststellen van hypercalcemie moeten 4 oorzaken eerst uitgesloten worden alvorens naar andere oorzaken te gaan zoeken: foutieve meetwaarde, botmetastasen, multiple myeloom, primaire hyperparathyroïdie. Na rehydratatie en behandeling van de onderliggende oorzaak, is er ook plaats voor IV bisfosfonaten.

<u>Chronische nierziekte en na niertransplantatie</u>
- indicatie omvat hypercalciëmie, lage botmineraaldensiteit in chronische nieraandoeningen en preventie van botverlies na niertransplantatie. Niertransplantpatiënten krijgen het eerste jaar na de niertransplantatie zeer hoge dosissen corticosteroïden en hebben een hoog risico op osteoporose en osteopenie ingevolge de onderliggende nierdystrofie, hypofosfatemie en immunosuppressie.
- na de niertransplantatie kan hyperparathyroïdie ontstaan met bijkomende botdestructie als gevolg

- IV bisfosfonaten zijn zeer efficiënt maar moeten zeer goed gemonitord worden gezien hun niertoxiciteit. Daarom wordt de voorkeur gegeven aan perorale bisfosfonaten.
- Meestal wordt een lage dosis alendronaat of risedronaat gegeven tezamen met Vit D supplementen

Renale osteodystrofie
- Chronisch nierfalen leidt tot anomalieën van het Vit D metabolisme, waardoor een combinatie van botveranderingen kunnen ontstaan: secundaire hyperparathyroïdie, osteomalacie en osteoporose. Deze componenten kunnen in wisselende mate aanwezig zijn, zodat de botombouwactiviteit verlaagd, normaal en zelfs verhoogd kan zijn.
- Ook mensen die langdurig in nierdialyse zijn kunnen renale osteodystrofie vertonen.
- Klinisch uit zich dat in pijn, skeletafwijkingen, spierzwakte en groeistoornissen bij kinderen.
- R/ moderne dialysetechnieken, vit D metabolieten, IV bisfosfonaten

Aseptic osteonecrosis
- bisfosfonaten worden ingezet om de botafbraak tegen te gaan en de pijn te stillen.

Neuropathic osteoarthropathy
- bisfosfonaten worden ingezet om de botafbraak tegen te gaan en de pijn te stillen.

Algoneurodystrophy
- bisfosfonaten worden ingezet om de botafbraak tegen te gaan en de pijn te stillen.

Spondylarthritis
- bisfosfonaten worden ingezet om de botafbraak tegen te gaan en de pijn te stillen.

Ziekte van Paget
- De ziekte van Paget werd voor het eerst beschreven in 1877 door de Engelse chirurg en patholoog Sir James Paget, die er de naam 'osteitis deformans' aan gaf.
- De gerapporteerde prevalentie van de ziekte van Paget zou 3,6 % bedragen, met een voorkeur voor mannen en mensen van middelbare leeftijd.
- De ziekte van Paget is een goedaardige metabole botziekte.
- Er is enerzijds een te sterke botafbraak en anderzijds een te sterke botopbouw, met als gevolg vervormingen en verdikkingen van het bot. De lokaal verhoogde botafbraak en -opbouw veroorzaken veranderingen in de structuur, vorm en grootte van het bot.
- De meeste patiënten hebben geen klachten. Lokale pijn is mogelijk evenals een variëteit aan complicaties, zoals fracturen, artrose secundair aan de verhoogde botombouw (bot-'turnover'), veranderde anatomie en belasting, zenuwuitval door beknelling (doofheid en neurologische verschijnselen) en – hoewel zeldzaam – maligne ontaarding.
- Een toegenomen gevoeligheid voor RANKL leidt tot een toename in het aantal, de activiteit en de levensduur van osteoclasten en daardoor tot een plaatselijke toename van botafbraak.
- Omdat de processen gekoppeld zijn, wordt dit automatisch gevolgd door toegenomen osteoblastactiviteit en verhoogde botaanmaak. Dit resulteert ter plaatse in chaotisch gevormd, onvoldoende gemineraliseerd bot met een verhoogde vascularisatie en een verhoogd fractuurrisico.
- Bij ongeveer 15% van de patiënten is sprake van een positieve familieanamnese.
- De voorkeurslokalisaties zijn heup (70%), femur (55%), lumbale wervelkolom (53%), schedel (42%) en tibia (32%).
- Meestal is de ziekte op meerdere plaatsen actief (polyostotisch), maar bij 1/3 slechts in 1 lokalisatie (monostotisch).
- Het skeletscintigram toont 'hotspots'.

- In het bloed wordt de alkalische fosfatasen bepaald: deze kan verhoogd zijn.
- Botbiopsie enkel bij sterk vermoeden van een metastase, of van een maligne transformatie naar een osteosarcoom of naar een reusceltumor.
- Als de ziekte niet wordt behandeld, is deze langzaam progressief.
- Maligne transformatie is echter uiterst zeldzaam (< 1%).
- R/ Zolendronaat is eerste keuze gedurende zo'n 5 jaar ter ↓ van de botombouw.
- R/De overdreven botactiviteit wordt afgeremd door bisfosfonaten.
- R/De plaats van calcitonine bij de ziekte van Paget is zeer beperkt.
- R/ Denosumab kan zinvol zijn voor patiënten met een sterk verminderde nierfunctie.

Reumatoïde artritis

- Reumatoïde artritis is een chronische ziekte, gekenmerkt door ontsteking van gewrichten, vooral kleine hand- en voetgewrichten: chronische, meestal symmetrische polyartritis.
- Naast gewrichtsklachten kunnen zich lokale ziekteverschijnselen voordoen, zoals reumanoduli, pleuritis en pericarditis, en systemische ziekteverschijnselen, zoals anemie, koorts, vermagering en vasculitis.
- Pijn in gewrichten, stijfheid, moeheid en functionele beperkingen staan weliswaar op de voorgrond, maar RA is een ernstige systeemziekte met naast aanzienlijke morbiditeit ook sterfte.
- Bisfosfonaten worden er ingezet om de negatieve effecten op de botmassa te vermijden die door glucocorticoïden worden veroorzaakt bij de behandeling van reumatoïde artritis.
-

Plaatsing van heup- en knieprothesen

De gedachte is dat bisfosfonaten voornamelijk accumuleren in de botmatrix en de osteoclasten, waardoor de botdichtheid toeneemt. Inname van BRI doet de botdensiteit (bone mineral density BMD) toenemen.

Chronisch Regionaal Pijn Syndroom

Ook hier zou een plaats bestaan voor behandeling met bisfosfonaten. Hierop wordt niet ingegaan.

Morbus Kahler – Multiple Myeoloom

Beschrijving:

De ziekte van Kahler, beter te benoemen als het multipel myeloom, is een maligne aandoening door woekering van plasmacellen in het beenmerg. Deze plasmacellen komen voort uit 1 ontspoorde plasmacel en maken 1 type immunoglobuline. Dit monoklonale eiwit wordt M-proteïne genoemd, vroeger ook wel paraproteïne genoemd. De plasmacellen produceren meestal cytokinen die osteoclasten activeren, met osteolyse als gevolg. Klinisch kenmerkt de ziekte zich door vermoeidheid, bloedarmoede, hevige botpijnen die progressief toenemen, spontane botfracturen, dreigende ruggenmergcompressie en verhoogde infectiegevoeligheid. Als er veel vrije lichte ketens van het M-proteïne worden geproduceerd, kunnen ernstige nierfunctiestoornissen ontstaan. Afhankelijk van de hoeveelheid M-proteïne, de ernst van de anemie, de mate van botaantasting en de aanwezigheid van hypercalciëmie wordt gesproken van stadium I, II of III. De laatste 2 stadia komen voor behandeling in aanmerking. Bij een ernstig gestoorde nierfunctie met een gehalte aan serumcreatinine dat groter is dan 175 µmol/L, wordt een B aan de stadiumaanduiding toegevoegd. De incidentie van de ziekte bedraagt ongeveer 5 per 100.000 personen per jaar. Men schat dat jaarlijks 800 nieuwe patiënten met multiple myeloom gediagnosticeerd worden in België. Ruim 1% van de nieuwe patiënten met kanker heeft het multipel myeloom.

Het is een ziekte van de oudere leeftijd, 80% is ouder dan 60 jaar; de gemiddelde leeftijd bedraagt 69 jaar. Ongeveer 15% van de hematologische kankers is een multipel myeloom. De maligne plasmacellen maken veel eiwitten en cytokines aan die de osteoclasten activeren; daardoor ontstaan "skeletal related events of SRE's": zo'n 80% van de multiple myeloom patiënten heeft bij diagnose reeds een of andere vorm van SRE: botpijn, hypercalciëmie, … Wanneer de aandoening niet behandeld wordt, sterven de patiënten reeds na een paar maanden.

Behandeling:

- Combinaties van cytostatica met corticosteroïden (prednison, dexamethason)
- Cytostatica: melfalan, vincristine, adriamycine
- Immunomodulatoren: pomalidomide, thalidomide, Lenalidomide, thalidomidederivaten, waaronder revlimid, cyclofosfamide
- Proteïne-kinase inhibitoren: bortezomib, ixazomib, carfilzomib, marizomib, oprozomib, filanesib, dinaciclib
- Pan-HDAC inhibitor: panobinostat
- Monoclonale antistoffen: elotuzumab, daratumumab
- Autologe en allogene stamceltransplantatie.
- Radiotherapie als lokale controle van een plaats met kans op een spontane botfractuur of op dreigende myelumcompressie of voor (lokale) pijnbestrijding.
- <u>Bisfosfonaten (IV)</u> verminderen het aantal botcomplicaties door osteolyse. Hoe lang een bisfosfonaat moet worden toegediend, is niet bekend. Ook bij hypercalciëmie is de toediening van <u>Bisfosfonaten (IV)</u> en Corticosteroïden samen met voldoende hydratatie essentieel.
- Inzake bisfosfonaatbehandeling gaat de voorkeur uit naar ZOLENDRONAAT omdat het krachtig is, weinig toxiciteit kent én een zeer korte infusietijd heeft (15 minuten) wat toelaat een groot aantal patiënten per dag te behandelen in de dagzaal oncologie. Dit heeft belangrijke turnover- organisatorische implicaties.
- Wel is een goede nierfunctie noodzakelijk voor de toediening van bisfosfonaten; is de creatinineclearance < 30 ml/min dan zullen géén bisfosfonaten IV toegediend worden bij MM (dan wordt denosumab gebruikt).
- Waar vroeger bisfosfonaten onbeperkt door werden gegeven bij MM wordt thans de duur van de toediening beperkt tot 2 jaar, met voorafgaandelijk een goede tandheelkundige oppuntstelling. Ondanks alle preventieve maatregelen blijft de incidentie van MRONJ bij MM ongeveer 1 à 5% bedragen.
- Bij recidief van MM wordt opnieuw gestart met bisfosfonaten, maar aan een tempo van 1 toediening per 3 maand i.p.v. 1 toediening per maand.
- Erytropoëtine kan soms zijn aangewezen bij een ernstige anemie, vooral tijdens chemotherapie of in combinatie met een verminderde nierfunctie.
- Antibioticumprofylaxe is aangewezen bij bloedige mondzorgbehandelingen tijdens chemotherapie, bij granulocytopenie of bij een ernstige secundaire immunoglobulinedeficiëntie.
- Verhoogde bloedingsneiging door hyperviscositeit of trombocytopenie komen bij de eerste presentatie van de ziekte weinig voor.
- In de eindfase of tijdens de chemotherapie kan er wel een ernstige trombocytopenie ontstaan. Profylactische trombocytentransfusie is dan aangewezen indien een mondheelkundige ingreep overwogen wordt.

Prognose

- vroeger was de levensverwachting < 5 jaar
- thans is de levensverwachting ± 10 jaar of meer.

<u>Maag-, darm- en leveraandoeningen die gepaard gaan met metabole botafwijkingen</u>

- Maag-, darm- en leveraandoeningen gaan vaak gepaard met metabole botziekten, in het bijzonder met osteoporose en osteomalacie: partiële gastrectomie, coeliakie, ziekte van Crohn, Colitis Ulcerosa, Exocriene Pancreas Insufficiëntie, Levercirrose, Primaire biliaire cirrose.
- Behandeling bestaat allereerst uit het corrigeren van calciumen vitamine-D-deficiëntie.
- Bij patiënten met een ernstige osteoporose dient aanvullende behandeling met bisfosfonaten nadrukkelijk te worden overwogen.

Cherubisme

- Cherubisme is een zeldzame aandoening, waarbij symmetrisch in de kaken woekeringen van fibreus weefsel met reuscellen worden aangetroffen. Door de toename van de grootte van de onderkaak (en in mindere mate van de bovenkaak) krijgen de patiënten een vollemaansgezicht. Daarbij lijken de ogen naar boven gericht te zijn, waarbij een klein randje sclera aan de onderkant van de iris zichtbaar is.
- De gelaatsuitdrukking van de patiënten krijgt daardoor iets engelachtigs, hetgeen voor Jones in 1933 aanleiding was om het ziektebeeld 'cherubisme' te noemen.
- Meestal wordt een afwachtend beleid gevoerd, maar soms zijn chirurgische, cosmetische of tandheelkundige ingrepen noodzakelijk.
- De medicamenteuze behandeling bestaat uit calcitonine en bisfosfonaten.

Sapho-syndroom

- het acroniem 'SAPHO' staat voor synovitis, acne, pustulose, hyperostose en ostitis.
- het gaat om een lokale inflammatie die gepaard gaat met hevige pijn
- bisfosfonaten (pamidronaat, ibandronaat) hebben een zeer gunstig effect op de pijn en betekenden een doorbraak in de behandeling van Sapho

Osteogenesis imperfecta ("brittle bone disease")

- Osteogenesis imperfecta betreft een groep erfelijke bindweefselziekten die als algemeen kenmerk broosheid van de botten heeft.
- Dit wordt gekarakteriseerd door osteopenie, een verhoogde fractuurincidentie, het achterblijven in lengtegroei en progressieve skeletdeformaties.
- Veelvoorkomende afwijkingen zijn blauwe sclerae, opalescente gebitselementen, gehoorverlies en afwijkingen van het steun- en bewegingsapparaat.
- De obliteratie en/of afwijkende vorm van de pulpakamers kunnen interfereren met de tandheelkundige behandeling.
- Sommige patiënten vertonen minimale skeletafwijkingen en krijgen nooit een fractuur terwijl anderen een ernstige deformiteit van het skelet laten zien, frequent botfracturen krijgen of kort na de geboorte overlijden.
- Bij osteogenesis imperfecta bestaan kwantitatieve en/of kwalitatieve defecten in de synthese van het collageen I.
- Ook worden doofheid, neurologische complicaties, cardiovasculaire afwijkingen en maligne hyperthermie beschreven. Deze laatste complicatie vraagt om speciale maatregelen bij anesthesie.
- De incidentie bedraagt ongeveer 1:20.000 geboorten.
- Cyclische toediening van IV bisfosfonaten wordt routine gebruikt bij osteogenesis imperfecta met als doel de pijn te milderen, de frequentie van fracturen te beperken en de mobiliteit van de aangetaste kinderen te herstellen. Pamidronaat kan veilig gebruikt worden zonder risico op MRONJ bij kinderen, zelfs niet na jarenlange toediening. Voornaamste product is Pamidronate.
- Er werd géén MRONJ beschreven in de literatuur bij kinderen met OI die behandeld werden met bisfosfonaten.

Fibreuze dysplasie

- is een zeldzame, benigne, niet-afgekapselde fibro-osseuze afwijking.
- De normale opbouw en afbraak van het bot zijn daarbij verstoord
- Er wordt onderscheid gemaakt tussen 3 verschijningsvormen:
    - 1. monostotisch,
    - 2. polyostotisch en
    - 3. polyostotisch met endocriene problemen.
- De polyostotische verschijningsvorm kent 2 varianten:
    - 1. polyostotische fibreuze dysplasie in combinatie met huidpigmentatie, de zogenoemde 'café au lait'-vlekken (Jaffe-Lichtenstein-syndroom).
    - 2. polyostotische fibreuze dysplasie in combinatie met huidpigmentaties, de zogenaamde 'café au lait'-vlekken én endocriene stoornissen (McCune-Albright-syndroom). Wanneer er hormonale stoornissen zijn, betreft het vooral de hypofyse, schildlier, bijschildklier en ovaria. Bij de laatstgenoemde variant kan tevens de fosfaatterugresorptie in de nieren zijn verstoord. Ook purbertas praecox en een korte gestalte worden meestal bij dit syndroom vernoemd.
- In de meeste gevallen kan worden volstaan met een afwachtend beleid.
- Maligne ontaarding van fibreuze dysplasie komt bij 0,4-4% van de patiënten voor en is dus uiterst zeldzaam en doet zich vrijwel uitsluitend voor bij de polyostotische verschijningsvorm.
- Een mutatie van het GNAS-gen veroorzaakt door middel van een aantal tussenstappen proliferatie en abnormale differentiatie van osteoblasten.
    - Wanneer de mutatie vroeg tijdens de embryonale ontwikkeling plaatsvindt, resulteert dit in het McCune-Albright syndroom.
    - Wanneer de mutatie op een later embryonaal tijdstip plaatsvindt, ontstaat alleen de polyostotische vorm.
    - Bij een postnatale mutatie ontstaat een monostotische laesie.
- Soms breidt de monostotische vorm zich uit vanuit het os maxillare naar het os zygomaticum en os frontale. Er wordt dan niet van een polyostotische vorm gesproken, maar men beschouwt een dergelijke craniofaciale vorm als een monostotisch type van fibreuze dysplasie. Hoofdsymptoom bij craniofaciale fibreuze dysplasie is zwelling. De zwelling kan asymptomatisch zijn, maar kan ook gepaard gaan met gehoorverlies, hoofdpijn, neusverstopping, sinusitis, diplopie en zelden occlusiestoornis. Bij fibreuze dysplasie in de mandibula ontstaat een caudale expansie van de onderrand van de mandibula. Bij fibreuze dysplasie in de maxilla is vaak de sinus maxillaris betrokken.
- De radiografische kenmerken variëren van een apicale radiolucentie bij een vitale tand tot een niet-scherpbegrensd homogeen gebied met een matglas-aspect.
- Fibreuze dysplasie moet onderscheiden worden van het ossificerend fibroom middels immunohistochemische en genetische testen en van een osteosarcoom.
- Het gebruik van bisfosfonaten bij fibreuze dysplasie wordt geïndiceerd wanneer de letsels pijnlijk worden of wanneer er fracturen ontstaan. Met Ibandronaat (Bonviva®) (maandelijks infuus van 6 mg), pamidronaat (Aredia®) (maandelijks infuus van 60 mg), zolendronaat (Aclasta®) (jaarlijks infuus van 5 mg) worden goede resultaten geboekt. Met denosumab worden goede resultaten gerapporteerd, maar dient rekening gehouden te worden met een ernstige – mogelijks levensbedreigende-rebound hypercalciëmie na het stoppen van denosumab. Dit risico geldt ook bij gebruik van denosumab in andere aandoeningen met hoge botombouw: reuscelgranuloma, ziekte van Paget op jongere leeftijd.

Centraal reuscelgranuloom

- goedaardige intraosseuze proliferatieve laesies die lokaal agressief kunnen zijn
- intralesionele corticosteroïd injecties tezamen met systemisch calcitonine of interferon of systemische toediening van bisfosfonaten wordt succesvol gebruikt

<u>Extragnathische reusceltumoren van de lange beenderen</u>

- denosumab wordt in deze indicatie gebruikt
- en veroorzaakt MRONJ in 1% van de beschreven gevallen in de literatuur
- deze MRONJ treedt op 13 – 20 maand na het begin van de toediening van denosumab

<u>Diffuse scleroserende osteomyelitis van de onderkaak</u>

- gekenmerkt door recurrente pijn, zwelling en trismus
- oorzaak is controversieel: microbieel zegt de ene, chronische periostitis zegt de andere
- decorticatie is een chirurgische optie;
- hyperbare zuurstoftherapie en calcitonine injecties geven weinig resultaat
- bisfosfonaten worden succesvol gebruikt in deze indicatie (IV pamidronaat)

Definitie van kaakbotnecrose door botresorptieinhibitoren (BRI's)

BRI-geassocieerde kaakbeennecrose („bone resorption inhibitor- related osteonecrosis of the jaw") kan worden omschreven als een maxillofaciaal gebied van open botweefsel dat na 8 weken nog steeds niet is geheeld , en dit bij een patiënt onder actuele of vroegere behandeling is met botresorptie-inhibitoren. Bij traumatische of heelkundige letsels (zoals extracties) herstellen de weke weefsels zich immers gewoonlijk binnen de 8 weken. De aanwezigheid van open botweefsel gedurende een periode van minimaal 8 weken moet door een (tand)arts zijn gedocumenteerd. De patiënt in kwestie mag geen voorgeschiedenis hebben van radiotherapie op de schedel. BRI-geassocieerde kaakbeennecrose kan al dan niet gepaard gaan met pijn, oedeem, ettervorming, slijmvliesulceratie, tandverlies, … maar diagnostische criteria zijn dit niet. Een zorgvuldige differentiaaldiagnose met o.m. gingivitis, mucositis, osteomyelitis, sinusitis, … is aangewezen.

De officiële AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) – definitie:

- blootliggend bot van boven- of onderkaak
  - gewoon zichtbaar of sondeerbaar via een intra- of extra-orale fistel
  - gedurende minstens 8 weken
- tijdens of na inname van een bone modifying agent or antiangiogenic agent
- zonder voorgeschiedenis van bestraling in deze regio of botmetastasen in de kaak

Welke antiresorptieve of antiangiogene medicatie wordt bedoeld in de definitie?

- Antiresorptive medications
  - IV bisfosfonaten
    - Hypercalciëmie van kanker
    - Skeletal-related events (SRE) geassocieerd met botmetastasen van solide tumoren
    - Multiple myeloma
    - Osteoporose

  - Orale bisfosfonaten
    - Osteoporose en osteopenie
    - M. Paget
    - Osteogenesis imperfecta

  - Denosumab (Xgeva, Prolia)
    - Osteoporose

    - Skeletal-related events (SRE) geassocieerd met botmetastasen van solide tumoren

- Antiangiogenic medications
    - Tyrosine Kinase Inhibitoren (TKI's)
    - Monoclonal antibody-targeting VEGF

Stadia MRONJ osteonecrose van de kaak

<u>Risicocategorie</u>
- Beschrijving: patiënten onder behandeling met BRI zonder evidente afwijkingen.
- Symptomen: geen

<u>Stadium 0</u>
- Beschrijving: geen geëxposeerd necrotisch bot, maar persisterende symptomen die gerelateerd zijn aan een orale oorzaak.
- Symptomen: 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.
- Klinische bevindingen: mobiele gebitselementen zonder aanwijzing voor onderliggende pathologie, zoals chronische parodontitis. Aanhoudende periapicale of parodontale fistels die niet geassocieerd zijn met pulpanecrose door cariës
- Radiologische bevindingen: 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.

<u>Stadium I</u>
- Beschrijving: Beschrijving: geëxposeerd necrotisch bot bij asymptomatische patiënten zonder tekenen van infectie.
- Symptomen: geen
- Klinische bevindingen: Geëxposeerd necrotisch bot
- Röntgenologisch geen evidente afwijkingen.

<u>Stadium II</u>
- Beschrijving: geëxposeerd necrotisch bot met pijn, infectie en zwelling op plek van de laesie.
- Symptomen: duidelijke pijnklachten al dan niet met zwelling, abces en paresthesie van de nervus alveolaris inferior.
- Röntgenologisch al of geen zichtbare veranderingen.
- Klinische bevindingen: Geëxposeerd necrotisch bot; erytheem van omgevende mucosa en al of niet etterafvloei

<u>Stadium III</u>
- Beschrijving: geëxposeerd necrotisch bot met pijn, infectie uitgebreid met bijkomende complicaties.
- Symptomen: zwelling, fistels, pijn, infectieuze symptomen
- Klinische bevindingen: 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.

- Radiografisch: osteolyse die zich uitbreidt voorbij het alveolaire bot, al dan niet met pathologische fracturen.

Waarom komt MRONJ enkel voor ter hoogte van de kaakbeenderen?
Omdat alveolair bot een hoge turnover heeft, tot 10x hoger, vergeleken met de turnover in de tibia. De eerste verschijnselen doen zich voor in het parodontale ligament dat een constante remodelling en turnover kent. Ook de botregio rond de nervus alveolaris inferior heeft een turnover die 5x hoger is dan deze in de tibia.

Inwerkingsduur in het bot
Hoewel denosumab de osteoclast krachtiger inhibeert als zolendronaat, zou denosumab volgens de gegevens van AMGEN (producent) een reversibel effect hebben en na een 6-tal maanden uitgewerkt zijn, terwijl zolendronaat na een 11-tal jaar nog steeds op het bot terug te vinden zou zijn. Deze bevindingen zijn niet gebaseerd op evidentie bij mensen.

CTX-bepaling
Carboxy-terminal collagen crosslinks of kortweg C-terminal telopeptide
(CTX) is een in serum voorkomend eiwit dat een product is van botafbraak. Als de botafbraak tot stilstand komt daalt ook de CTX-waarde.
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/m 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, zal het serumgehalte aan CTX maandelijks gemiddeld 26,4 pg/ml toenemen (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.
Toch is het gebruik van CTX-bepaling om een medicatiepauze uit te rekenen vooraleer een ingreep in de mond kan worden uitgevoerd tijdens/na een behandeling met bisfosfonaten of denosumab is erg omstreden:

- Aangezien de CTX-waarde na de maaltijd verandert, dient de CTX-bepaling te worden uitgevoerd als de patiënt nuchter is.
- Het probleem is echter dat men zou moeten beschikken over een basale-waarde per patiënt, hetgeen zou betekenen dat men de CTX zou moeten bepalen voor een behandeling gestart wordt met BRI's, gezien de grote interindividuele variatie van de CTX.
- Ook zijn CTX-bepalingen tussen labo's niet vergelijkbaar. De CTX zou dan telkens met dezelfde meetmethode moeten bepaald worden.
- CTX heeft een sterk circadiaan ritme zodat de opeenvolgende bloednames telkens op hetzelfde moment van de dag moeten genomen worden.

CTX bepaling bij Prolia

- 1 toediening Prolia (SC) 60 mg geeft na 3 dagen 85% reductie van botresorptie-merker serum type 1C-telopeptiden (CTX)
- de verlaging wordt gedurende het doseringsinterval van 6 maand nagenoeg behouden (bereik 45-80%)
- botmarkers bereiken na 9 maanden de CTX-concentraties van voor de behandeling
- effecten van Prolia zijn omkeerbaar wat botmarkers betreft,
- wat effect op osteoclasten betreft is dit omkeerbaarheidsinterval niet gekend

Kunnen er bot-turnover merkers aangewend worden om de graad van botsuppressie te meten binnen het kaakbot?

- MKA-UZ Leuven maakt géén gebruik van biomarkers bij besluitvorming

Kunnen deze merkers gebruikt worden om het risico op MRONJ in te schatten?

- MKA-UZ Leuven maakt géén gebruik van biomarkers bij besluitvorming

Incidentie van MRONJ in UZ Leuven

In de periode 1.1.2014-31.12.2015 werden 113 nieuwe patiënten met MRONJ geregistreerd.

- 13/113 = ORN + MRONJ (strikt genomen is ORN een exclusiecriterium in de MRONJ-definitie)
- 15/113 = osteoporose + MRONJ
- 85/113 = oncology + MRONJ
    - 41,8% : ziekte van Kahler
    - 37,8% : borstcarcinoom
    - 6,7% : niercarcinoom
    - 5,4% : prostaatcarcinoom
    - 4,0% : longcarcinoom
    - 4,3% : andere

Bij alle kankerpatiënten behandeld met zolendronaat stellen we vast: MRONJ-incidentie:

- 1.5% na 1 tot 12 maanden,
- 4.3% na 13 tot 24 maanden en
- 7.7% na 24 tot 48 maanden blootstelling.

Bij alle kankerpatiënten behandeld met denosumab zijn de cijfers: MRONJ-incidentie:

- 1.1% na 1 jaar blootstelling,
- 3.7% na 2 jaar blootstelling,
- 4.6% na 3 jaar blootstelling per jaar cumulatief

Patiënten die concomitant behandeld worden met BRI's en angiogenese inhibitoren, met name de tyrosine kinase inhibitoren die de vasculaire endotheliale groeifactor receptor als target hebben (anti-VEGFR-TKIs), zoals sunitinib (vooral), pazopanib, axitinib en sorafenib vertonen een verhoogde MRONJ incidentie:

- 11% van de behandelde patiënten na een mediane blootstellingsduur van slechts 5 maanden voor IV bisfosfonaten of SC denosumab
- de grote meerderheid van deze patiënten (86%) werd behandeld voor metastatisch niercel carcinoom.

Patiënten die aangetast zijn met een niercelcarcinoom doet zo'n 75% skeletmetastasen: dus je kunt angiogeneseinhibitoren en BRIs niet zomaar weglaten in de behandeling ondanks een verhoogd risico op MRONJ.

Wie zijn de verwijzers naar de dienst MKA?

- 34%: tandarts
- 31%: behandelende arts
- 18%: externe MKA-dienst
- 17%: andere

In welk stadium bevinden zich de verwezen patiënten bij aankomst in de MKA-praktijk te UZL?

- Stadium 0: 2,7%
- Stadium 1: 24,3%
- Stadium 2: 69,0%
- Stadium 3: 4,0%

Welke symptomen stellen we vast bij éérste consult (74 patiënten met MRONJ)

Symptomen	Bisfosfonaten	Denosumab	Totaal
	(n = 60)	(n = 14)	(n = 74)
Pijnklachten	39	6	45
Lokale infectie	39	3	42
Intraorale fistel	7	1	8
Hypo-esthesie	3	1	4
Extraorale fistel	2	0	2
Fractuur	0	0	0
Asymptomatisch	19	8	27

Symptomen: gegevens in de literatuur

klinische verschijnselen	prevalentie	percentage
	(n)	(%)
blootgesteld bot	62	93.9
pijn	52	78.8
verstoorde wondheling	45	68.2
zwelling	34	51.5
inflammatie	42	63.6
fistelvorming	27	40.9
pathologische mandibula fractuur	3	4.5
hypofunctie n.V3 IAN	6	9.1
betrokkenheid sinus maxillaris	11	16.7
sinusitis	*11*	*(16.7)*
oroantrale fistel	*5*	*(7.6)*

Incidentie van MRONJ in de literatuur

IV bisfosfonaten:

- 1 % na 1 jaar behandeling
- 13 % à 20% na 4 jaar (cumulatief effect)

perorale bisfosfonaten, vnl. alendronaat:

- gerapporteerde incidentie van 0.01–0.04 % tot 0.1%

S.C. denosumab- PROLIA

- 1e jaar: 0,04%
- 6e jaar: 0,2%

S.C. denosumab- XGEVA

- 1ste jaar: 1.1%
- 2de jaar: 3.7%
- per bijkomend jaar nadien: 4.6%

Waarom verschillen de incidentie-cijfers nogal in de literatuur?

- epidemiologische studies voor MRONJ-incidentie na multiple myeloom behandeling
    - manufacterer sponsored: incidentie tussen 0.1 en 1.8%
    - investigator driven: incidentie tussen 5 en 10%

Incidentie van MRONJ in osteoporose vs oncologische setting

- MRONJ risico in oncologische patiënten
    - Risico op MRONJ in kankerpatiënten met placebo-behandeling : 0.0 – 0.019 %
    - Risico op MRONJ in kankerpatiënten behandeld met Zoledronaat : 0.7 – 6.7 % (50-100 x hoger)
    - Risico op MRONJ in kankerpatiënten behandeld met Denosumab : 0.7 – 1.9 % (vergelijkbaar met Zoledronaat)
    - Risico op MRONJ in kankerpatiënten behandeld met Bevacizumab : 0.2 % (0.9% in combinatie met Zoledronaat)
    - Risico op MRONJ in kankerpatiënten behandeld met TKI's : verhoogd (bv. Sunitinib, Sirolimus)

- MRONJ risico in osteoporose patiënten
    - Orale bisfosfonaten : 0.1 %
    - Orale bisfosfonaten gedurende meer dan 4 jaar : 0.21 %
    - Jaarlijks intraveneus Zoledronaat gedurende 3 jaar : 0.017 %
    - Denosumab Prolia na 1 jaar : 0.04 %
    - Denosumab Prolia na 2 jaar : 0.09 %
    - Denosumab Prolia na 6 jaar : 0.2 %

Het MRONJ risico in osteoporose patiënten is erg laag in gevolge de lagere dosis en de minder frequente toediening van antiresorptieve medicatie: 1/10.000 tot 1/100.000 patiënten-jaren. Dit moet afgewogen worden tegenover het life-time risico op osteoporotische fracturen vanaf 50 jaar: 1 op 2 vrouwen en 1 op 5 mannen.

Er zijn géén specifieke risico's verbonden aan andere bot-actieve medicatie zoals SERMs (Evista®/ Raloxifeen®), teriparatide (Forsteo®), calcium-vitamine-D- supplementen, calcitonine (Mialcalcic®) of strontium ranelaat (Protelos®).

Hoe lang duurt het tussen inname/toediening en optreden van MRONJ?

- IV Zometa: 3 tot 12 maanden
- IV Aredia: 8 tot 16 maanden
- P.O. Fosamax: > 24 maanden
- XGEVA: 20.6 maand (range: 4 - 53)
- PROLIA: geen goede studies hierover
- BRI (denosumab en iv bisfosfonaten als 1 groep): mediaan 20,3 maanden (eigen data)
- BRI's + anti-VEGFR-TKI's : mediaan 6,5 maanden

Welke zijn de risicofactoren voor het ontwikkelen van MRONJ?

- Medicatie-gerelateerd
    - type bisfosfonaat: stikstofbevattend of niet
    - aangrijpingspunt bisfosfonaat in biochemische cyclus
    - affiniteit aan hydroxylapatiet van bisfosfonaat
    - toedieningswijze bisfosfonaat : IV of per os
    - duur van toediening
    - dosis

- denosumab: duur, dosis
- combinatie met antiangiogenese remmers
- combinatie met corticosteroïden

- Lokale risico factoren
  - Dentoalveolaire chirurgie
    - Bij 52-61% van MRONJ patiënten is tandextractie het uitlokkende event

Uitlokkende factoren	**%**
Extractie t.g.v. cariës	16.5
Extractie t.g.v. periodontitis	17.1
Extractie t.g.v. endodontisch falen	2.6
Terminale parodontitis	26.3
Parodontale chirurgie	9.2
Implantaten	2.6
Apicale chirurgie	0.7
Spontaan + prothese	25

    - Oncologische patiënten behandeld met intraveneuze bisfosfonaten : tandextractie verhoogt het risico op MRONJ met 16 – 33 x
      - Oncologische patiënten behandeld met intraveneuze bisfosfonaten:
        - Risico op ontwikkelen van MRONJ na extracties : 1.6 – 14.8%
      - Osteoporose patiënten behandeld met orale bisfosfonaten
        - Risico op ontwikkelen van MRONJ na extracties : 0.5 %

  - Anatomische risicofactoren:
    - Frequenter in de mandibula (73%) dan maxilla (22.5%) of in beide kaken (4.5%)
    - Regelmatig ook in maxilla ondanks goede bevloeiing aldaar: geen probleem van vascularisatie alleen?
    - Mandibulaire tori, linea mylohyoidea zijn typische lokalisaties
    - 88% voorkomen in de molarenregio's (aldaar ook tragere heling in vergelijking met anterieur)
    - Verhoogd risico bij gebruik van uitneembare prothesen (tot 2x hoger risico bij oncologische patiënten behandeld met intraveneuze bisfosfonaten)

  - Orale pathologie
    - Vooraf bestaande parodontale of periapicale pathologie
    - Risicofactor op zich? Of omdat dit voorbestemt tot extractie?
    - Slechte mondhygiëne

- Demografische risicofactoren
  - Vaker bij vrouwen (67.2%) dan bij mannen (waarschijnlijk reflectie van onderliggende aandoening waarvoor risico-medicatie wordt gebruik (bv. osteoporose, borstkanker))
  - Vaker op hogere leeftijd (reflectie van onderliggende aandoening of fysiologisch effect van veroudering met afname immuniteit, afname van blood flow en remodelleringscapaciteit?)

- Systemische risicofactoren
  - Laag hemoglobine (<10g/dl) of coagulopathie
  - Nierdialyse en diabetes mellitus
  - Roken
  - Obesitas

- Type tumor (vaker bij multiple myeloma en borstkanker)
- Vitamine D deficiëntie

- Genetische risicofactoren
  - SNP in RBMS3-gen (betrokken bij botdensiteit en collageenvorming)
  - SNP gerelateerd aan farnesyl difosfaat synthase (enzyme geïnhibeerd door bisfosfonaten)

- Andere risicofactoren
  - Simultaan gebruik van corticosteroïden of chemotherapie (anthracyclines, cyclofosfamide) en bisfosfonaten verhoogt het risico op MRONJ
  - Simultaan maar ook geïsoleerd gebruik van angiogenese-remmers verhoogt het risico op MRONJ
    - Monoclonale antistoffen gericht tegen VEGF (bv. Bevacizumab (Avastin®))
    - Tyrosine kinase inhibitoren (TKI) : Sunitinib (Sutent®), Votrient, Inlyta, Nexavar (bv. voor renal cell carcinoma regelmatig combinatie van TKI met IV bisfosfonaten of Denosumab)
  - Thalidomide en Lenalidomide (m. Kahler)
  - Voorgeschiedenis van radiotherapie in hoofd- en halsgebied (CAVE definitie MRONJ)

Preventie van MRONJ vooraleer BRI's of aniogeneseremmers worden opgestart

- **oncologische setting:**
  - Indien systemische condities het toelaten, uitstel van medicatie opstart tot mondgezondheid geoptimaliseerd is, dit in overleg met de behandelende arts en tandarts; er bestaat géén richtlijn wélke preventieve maatregelen in de mond moeten gebeuren bij patiënten die BRI's zullen krijgen in de oncologische setting. De vergelijking met de tandheelkundige oppuntstelling voor radiotherapie werd op heden nog niet gemaakt. De UZL-houding is:
    - Géén tandimplantaten bij deze patiënten
    - Verwijdering van half-ingesloten tanden (vooral M3)
    - Extractie van onherstelbare tanden
    - Extractie van tanden met slechte prognose (furcatie graad 2-3)
    - Verwijdering van exostosen en tori
    - Evaluatie van uitneembare prothesen (volledig en partieel) op mucosaal trauma (vooral linguaal)
    - Educatie met betrekking tot mondhygiëne en regelmatige tandheelkundige controles
  - Start van antiresorptieve therapie zo mogelijk, uit te stellen tot volledige mucosale heling bekomen is na invasieve procedure (bv. pas opstart van zolendronaat 6-8 weken na een invasieve dentale procedure, totdat er complete genezing is). Meestal na 14-21 dagen doch erg patiënt-variabel.
  - **houding te UZ Leuven ten aanzien van de helingstijd na chirurgische mondzorgen:**
    - MKA vraagt ± 8 weken tijd om dentitie/kaak in orde te brengen, ook in indicatie van metastase
    - Klinische heling is van belang, meer dan een strikte "periode"
    - Bij patiënten met zeer slechte prognose (12 maanden) én pijn of andere actieve skelet related events: onmiddellijk starten antiresorptieve therapie zonder wachttijd
    - Indicatie om BRI onmiddellijk te starten: "Bij sommige patiënten is de levensverwachting zo kort en het risico op SRE's zo hoog, dat we starten met BRI's voor we een tandsanering kunnen uitvoeren. Dit (levensverwachting, risico MRONJ) is echter moeilijk in cijfers weer te geven: levensverwachting onder de 12 maanden (omdat de kans op MRONJ dan sowieso klein is) en dreigend SRE. Ook bij patiënten

bij wie men vermoedt dat de antitumorale therapie te kort zal schieten wegens bijzonder agressieve ziekte en met belangrijke botaantasting.” De BRI’s verminderen het aantal SRE’s, maar verlengen ook het vrije interval tot aan het ontstaan van SRE’s, m.a.w. de SRE’s treden pas later op.

- **osteoporose setting:**
  - uitstel van medicatie opstart tot mondgezondheid geoptimaliseerd is, dit in overleg met de behandelende arts en tandarts
    - Extractie van onherstelbare tanden en tanden met slechte prognose
    - Evaluatie van uitneembare prothesen (volledig en partieel) op mucosaal trauma (vooral linguaal)
    - Educatie met betrekking tot mondhygiëne en regelmatige tandheelkundige controles
  - start uit te stellen tot volledige mucosale heling bekomen is na invasieve procedure, maar niet langer dan 3 maanden
  - eigenlijk is het protocol analoog aan dit voor oncologische patiënten doch vaak véél minder dwingend gezien het véél lagere risico op MRONJ en de grote beschikbare tijd om tandheelkundige behandelingen in te stellen, wat een véél conservatievere houding toelaat.

Preventie van MRONJ TIJDENS het gebruik van BRI's of aniogenese-remmers

- **oncologische setting:**
  - RICHTLIJNEN AAOMFS update 2014
    - Vermijden van invasieve procedures met bot trauma (bv. root banking geniet de voorkeur, indien mogelijk, boven extracties)
    - Geen implantaatplaatsing
    - Electieve dentoalveolaire chirurgie is tegenaangewezen in deze groep met voorkeur voor strikt conservatief handelen, tenzij het niet anders kan
  - RICHTLIJNEN UZ Leuven met betrekking tot de oncologische patiënt en dit zowel voor bisfosfonaten als Denosumab:
    - Invasieve ingrepen vermijden, ook implantaten, maar als het moet: stop IV bisfosfonaten en Denosumab IV
    - Klinische mucosa-heling wordt in acht genomen alvorens te herstarten (niet strikt 3 maanden)
    - MAAR bisfosfonaten hebben lange skeletale retentie (maanden tot jaren) en ook Denosumab werkt maandenlang na : effect op preventie van MRONJ is nog onduidelijk
  - PERI OPERATIEF PROTOCOL GEHANTEERD TE UZ LEUVEN (vooral opinion-based)
    - PREoperATIEVE ANTIBIOTICUMPROFYLAXIS
      - Penicilline: Augmentin 3x875mg/dag te starten 3 dagen voorafgaand aan de ingreep
      - Lincosamide: Clindamycine 3x300mg/dag te starten 3 dagen voorafgaand aan de ingreep
    - PERoperATIEVE MAATREGELEN
      - 'Atraumatische' procedures met niet of minimaal decolleren van periosteum en vermijden van vasoconstrictie
      - Maximaal gebruik van L-PRF bij alle invasieve procedures om heling te bevorderen
      - Bij voorkeur geen uitgebreide invasieve chirurgische procedures
      - Gefaseerde behandeling: 2-3 tandextracties in front- of premolaarzone, 1 extractie in molaarzone en evaluatie van postoperatieve heling alvorens verder te gaan (echter afhankelijk van tijdsdruk, paro-status etc.)
    - POSToperATIEVE MAATREGELEN
      - Klinische controle 2 weken postoperatief en verdere controles in functie van evolutie
      - Continueren antibioticum dat preoperatief gestart werd tot bij eerste klinische controle (2 weken)
      - Zo geen evidentie voor infectieuze problematiek maar geen volledige heling: switch naar Doxycycline 1x100mg/d
      - Perioperatief protocol voorlopig nog weinig evidence-based en zonder duidelijke differentiatie tussen hoog- en laagrisico patiënten (oncologisch vs. osteoporotisch)

- **osteoporose setting:**
  - RICHTLIJNEN AAOMFS update 2014
    - Orale bisfosfonaten gebruik minder dan 4 jaar en zonder extra risicofactoren
      - Geen wijziging of uitstel van routine parodontale of dentoalveolaire chirurgie vereist

        - Er werd nooit MRONJ vastgesteld bij orale bisfosfonaten die minder dan 3j gebruikt werden door patiënten zonder risicofactoren, zodat bij deze patiëntengroep alle ingrepen, ook tandimplantaten, mogen.
    - Orale bisfosfonaten gebruik minder dan 4 jaar maar met extra risicofactoren (concomitant gebruik van corticosteroïden of angiogeneseremmers)
        - Overleg met de behandelende arts
        - Drug holiday : stop minstens 2 maanden voor chirurgie en pas herstart bij volledige botgenezing
    - Orale bisfosfonaten gebruik langer dan 4 jaar met OF zonder extra risicofactoren (concomitant gebruik van corticosteroïden of angiogeneseremmers)
        - Overleg met de behandelende arts
        - Drug holiday : stop minstens 2 maanden voor chirurgie en pas herstart bij volledige botgenezing
- RICHTLIJNEN UZ Leuven
    - Veel lager risico op ontwikkeling van MRONJ (<1%) in vergelijking met oncologische patiënten
    - Risico op MRONJ neemt wel toe bij therapie gedurende meer dan 4 jaar of bepaalde comorbiditeiten (bv. corticosteroïdengebruik of angiogeneseremmers)
    - Meestal lagere graad MRONJ (zie verder) die beter reageert op stadiumspecifieke behandeling
    - Electieve dentoalveolaire chirurgie is daarom niet tegenaangewezen in deze groep
    - we volgen de richtlijnen van de AAOMFS maar rekenen voor een drug holiday minstens 3 maanden voorafgaand aan een invasieve procedure of voeren een ingreep uit, net voor een volgende toediening gepland is van Prolia.
    - AAOMS adviseert te wachten tot volledige BOTHELING
    - MKA-UZL wacht véél minder lang en neemt genoegen met MUCOSALE heling van de wonden vooraleer start/herstart therapie
- PERI OPERATIEF PROTOCOL GEHANTEERD TE UZ LEUVEN (vooral opinion-based)
    - PREoperATIEVE ANTIBIOTICUMPROFYLAXIS
        - Penicilline: Augmentin 3x875mg/dag te starten 3 dagen voorafgaand aan de ingreep
        - Lincosamide: Clindamycine 3x300mg/dag te starten 3 dagen voorafgaand aan de ingreep
    - PERoperATIEVE MAATREGELEN
        - 'Atraumatische' procedures met niet of minimaal decolleren van periosteum en vermijden van vasoconstrictie; topische hemostatica mogen niet gebruikt worden omdat ze de botheling vertragen of negatief beïnvloeden; de lokale anesthesie mag niet lokaal in de mucosa gegeven worden: voorkeur voor stamverdoving om de mucosa te vrijwaren; het is cruciaal de verbinding tussen mucosa en periost zoveel mogelijk te beschermen: beschadiging kan mechanisch door instrumenten veroorzaakt worden maar ook door een injectie onder mucosa of periost.
        - Maximaal gebruik van L-PRF bij alle invasieve procedures om heling te bevorderen
        - Bij voorkeur geen uitgebreide invasieve chirurgische procedures
        - Gefaseerde behandeling: 2-3 tandextracties in front- of premolaarzone, 1 extractie in molaarzone en evaluatie van postoperatieve heling alvorens verder te gaan (echter afhankelijk van tijdsdruk, paro-status etc.)
    - POSToperATIEVE MAATREGELEN
        - Klinische controle 2 weken postoperatief en verdere controles in functie van evolutie

        - Continueren antibioticum dat preoperatief gestart werd tot bij eerste klinische controle (2 weken)
        - Zo geen evidentie voor infectieuze problematiek maar geen volledige heling: switch naar Doxycycline 1x100mg/d
        - Perioperatief protocol voorlopig nog weinig evidence-based en zonder duidelijke differentiatie tussen hoog- en lager-risico patiënten (oncologisch vs. osteoporotisch)

Welke tandheelkundige ingrepen zijn veilig bij patiënten onder bisfosfonaten?

- die ingrepen die bij toediening van lokale anesthesie géén loslating van gingiva of periost van het alveolaire bot veroorzaken of vereisen
    - Supragingivale profylaxis
    - Alle conserverende zorgen
    - Niet-chirurgische endodontische behandeling
    - Conventioneel kroon-en brugwerk

Bisfosfonaten en orthodontie: gaat dat samen?

- Bisfosfonaten beïnvloeden het botmetabolisme zodanig dat de doorbraak van gebitselementen kan worden vertraagd en dat de orthodontische verplaatsing van gebitselementen kan worden gehinderd of afgeremd. Dit werd bevestigd door enkele gepubliceerde klinische casussen.
- Bij intraveneus gebruik werd de orthodontische verplaatsing van gebitselementen niet slechts vertraagd, maar zelfs volledig geblokkeerd. Bij orale gebruikers was volgens de auteurs sprake van sterke belemmering van de verplaatsing.
- Bij sluiting van extractiediastemen trad vooral een kantelbeweging van het gebitselement op, in plaats van de gewenste translatiebeweging. Het lukte nagenoeg niet de wortels naderhand te parallelliseren.

Behandeling van MRONJ : algemene behandelingsprincipes

- Patiënt educatie en geruststelling
- Pijnverlichting
- Controle van secundaire infectie
- Voorkomen dat letsels uitbreiden of dat nieuwe necroseletsels ontstaan
- Voorrang geven aan een optimale oncologische behandeling
- Medicamenteuze en chirurgische ondersteuning
    - Tanden met mobiliteit graad 2-3, pijnlijke tanden en scherpe botranden moeten verwijderd worden ongeacht het stadium van de ziekte of timing van inname van medicatie omdat een verlies van tanden meer schade kan veroorzaken dat een gecontroleerde interventie afgewerkt met LPRF en primaire wondhechting.
    - Medicamenteuze behandeling van MRONJ leidt in 50% van de gevallen tot mucosale heling, weliswaar met mindere succespercentages in hogere stadia van de ziekte.
- De behandelingsuitkomst wordt als succes bestempeld als er een orale mucosale heling ontstaat zonder blootstelling van bot en afwezigheid van infectie, met een aanvaardbaar niveau van radiografische botheling na een follow-up periode van 12 maanden.

Behandeling volgens stadiëring

- **patiënten at risk**
    - Geen behandeling vereist bezijdens patiënt educatie en tandheelkundige zorg en opvolging
- **stadium 0**
    - Symptomatische behandeling.

    - Patiënten moeten alle 6 maand naar de tandarts voor follow-up en krijgen tandheelkundige zorgen conform de MRONJ-preventie-richtlijnen
- **stadium 1**
    - Klinische follow-up: controle om de 3 maand
    - Antiseptische mondspoeling 2-3/day: Chlooramine 0.3% or Isobetadine- mondspoeling
    - Antibiotica wél in UZL-MKA: meestal Doxycycline 1x100mg/d
    - Scherpe en overhangende botranden worden weggeknabbeld en gedebrideerd om trauma te beperken aan de aanpalende weke delen.
    - Zichtbare sekwesters moeten verwijderd worden, met nadien een 2-wekelijkse follow-up om de wondheling te volgen en surinfectie te voorkomen of te behandelen.
    - Mobiele tanden in de necrotische botzone moeten verwijderd worden omdat dit het necrotische proces niet zal verergeren.
    - Majeure chirurgie is niet aangewezen.
    - Een biopsie is niet nodig tenzij men een lokale botmetastase vermoedt.
- **stadium 2**
    - Klinische follow-up: controle om de 3 maand of frequenter tijdens een actieve infectie
    - Antiseptische mondspoeling 2-3/day: Chlooramine 0.3% or Isobetadine- mondspoeling
    - Antibiotica wél in UZL-MKA: meestal Doxycycline 1x100mg/d voor langdurig gebruik of Amoxicilline voor kortstondige indicaties.
    - In refractaire gevallen worden antibiotica langdurig gebruikt, tot 6 maanden lang.
    - Systemische analgetica zijn nodig.
    - Scherpe en overhangende botranden worden weggeknabbeld en gedebrideerd om trauma te beperken aan de aanpalende weke delen.
    - Zichtbare sekwesters moeten verwijderd worden, met nadien een 2-wekelijkse follow-up om de wondheling te volgen en surinfectie te voorkomen of te behandelen.
    - Mobiele tanden in de necrotische botzone moeten verwijderd worden omdat dit het necrotische proces niet zal verergeren.
    - Majeure chirurgie is niet aangewezen.
    - Een biopsie is niet nodig tenzij men een lokale botmetastase vermoedt.
    - Wanneer de behandeling faalt of verder evolueert naar stadium 3, moet chirurgisch ingrijpen overwogen worden
- **stadium 3**
    - Klinische follow-up: controle om de 3 maand of frequenter tijdens een actieve infectie
    - Antiseptische mondspoeling 2-3/day: Chlooramine 0.3% or Isobetadine- mondspoeling
    - Antibiotica: meestal Doxycycline 1x100mg/d voor langdurig gebruik
    - Systemische analgetica zijn nodig.
    - Scherpe en overhangende botranden worden weggeknabbeld en gedebrideerd om trauma te beperken aan de aanpalende weke delen.
    - Chirurgisch debridement, met inbegrip van segmentale of radicale resectie, in combinatie met langdurige antibiotica therapie is gewoonlijk vereist om langdurige palliatie te verkrijgen en de infectie en de pijn onder controle te krijgen
    - Bij kankerpatiënten moet de keuze van chirurgische behandeling rekening houden met de algemene status van de patiënt en de oncologische prognose van de patiënt.

Is de histologie van de MRONJ kenmerkend?

- neen, er is geen inflammatie, noch van het beenmerg, en vaak wordt de onjuiste diagnose van osteomyelitis gesteld

Is een radiologische screening noodzakelijk bij patiënten bij wie MRONJ werd vastgesteld?

- Radiografieën alleen zijn een slechte tool voor primaire screening naar MRONJ (aspecifiek)
- Een referentie RX OPG en/of RX apicaal of CBCT is nodig bij de diagnoseconsultatie van MRONJ

- Vervolgens RX OPG alle 6 maanden en zo vermoeden van botletsels ook CBCT

Hoe gebeurt de follow-up bij MRONJ?

- Frequentie: primair klinische opvolging (standaard 3-maandelijks doch mede in functie van klinisch beeld: hogere frequentie bij hogere stadia, lagere frequentie bij stabiele en blijvende heling) met aanvullende radiografie 6-maandelijks
- Zijn er gekende/nieuwe MRONJ letsels aanwezig in de mond?
    - per laesie: stadium / graad / ernst / grootte / locatie + klinische beeldvorming
- Klinische indruk in vergelijking met oorspronkelijke/voorgaande beeld
    - verbetering met eventueel downstaging naar lagere graad MRONJ
    - stabiel
    - progressie (stadium – ernst – grootte – bijkomende locaties)
    - genezing (CAVE MRONJ onder 'geheelde' mucosa)
- Nieuwe interventies sinds laatste consult?
    - reiniging en/of parodontologische en/of endodontische behandeling (laag-risico behandelingen)
    - tandextracties en andere orale heelkunde en/of prothesen en/of implantaten (hoog-risico behandelingen)
- Eerdere behandeling van MRONJ letsels?
    - medicatie: type, dosering, effect op het MRONJ letsel
    - continu of onderbroken?
    - chirurgie?

Hoe gebeurt de niet-chirurgische behandeling van MRONJ?

- Het begint bij het niet voorschrijven zo niet nodig,
  m.a.w.: osteoporose moet bewezen zijn door botdensitometrie of een indeukingsfractuur
- Mondspoelingen met antimicrobiële werking
- Orale antibiotische therapie
- Pijnmedicatie
- Oppervlakkig debridement tegen irritatie van weke delen: het blootliggend bot moet gereinigd worden (gaasje, tandenborstel) opdat de mondspoelingen kunnen inwerken
- Mogelijk (weinig evidence-based en vooral opinion-based) ook een effect van:
    - Platelet-rich plasma of LPRF
    - Orale vitamine E (α – tocopherol) en pentoxifylline
    - Ozontherapie
    - Hyperbare zuurstoftherapie (HBO)
    - Laserbehandeling (Low-level laser therapy en Laser assisted surgery)
    - Teriparatide

Welke mondspoelingen worden gebruikt bij MRONJ?

- mondspoelingen worden gebruikt in stadium 1,2 en 3: (3x/dag)
- meestal voorkeur voor Chlooramine 0.3% in water of Povidone-Jodium in water elke 8 uur
- gebruikte producten (bij voorkeur non-alcoholisch)
    - Chloorhexidine 0.12 – 0.2% in water 2 – 3 x per dag (elke 8 uur)
    - Waterstofperoxide 1 – 3% 2 x per dag (elke 12 uur)
    - Chlooramine 0.3 % in water 2 - 3 x per dag (elke 8-12 uur)
    - Povidone-jodium in water 2 – 3 x per dag (elke 8-12 uur)
- applicatiewijze
    - mondspoeling of gebruik maken van een spuit met gebogen tip om moeilijk bereikbare plaatsen te irrigeren
    - Gel of spray biedt mogelijks voordelen door lokaal hogere concentratie in vergelijking met spoeling

- nadelen bij langdurig gebruik (wat meestal het geval is)
    - Verkleuring van tong en tanden (vooral bij CHX)
    - Dysgeusia
    - Verhoogd risico op fungale infectie (bij langdurig gebruik van H_2O_2 3%)

Welke systemische perorale antibiotica worden gebruikt?

- Systemische antibiotica worden gebruikt in graad 1,2 en 3. Volgens de officiële richtlijnen is dit niet nodig bij graad 1, maar te Leuven zit dit in het behandelingsprotocol.
- De meest geïsoleerde micro-organismen zijn penicillinegevoelig: Penicilline V, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur
- Ciprofloxacine, Clindamycine met of zonder Metronidazole, Doxycycline en Erythromycine werden succesvol gebruikt bij penicilline-allergische patiënten
- De botpenetratie van Amoxicilline of Clindamycine is beter dan penicilline
- De duur van inname van antibiotica is niet duidelijk gedefinieerd
- De meeste auteurs stellen een initiële behandelingsduur van 2-3 weken voor. Langdurig gebruik van antibiotica – 4 weken of langer – is echter vaak vereist
- Het veiligheidsprofiel van deze behandelingen is gunstig, hoewel er een risico bestaat op het ontstaan van microbiële resistentie
- Hoewel ze niet routinematig worden aangeraden, moeten microbiële culturen overwogen worden en kunnen ze nuttige informatie geven (bv aanwezigheid van Actinomyces of Actinomyces species, of bij patiënten met refractaire MRONJ of contra-indicatie voor penicillines)
- UZ Leuven:
    - initiële monotherapie meestal Amoxicilline-clavulaanzuur 3x500 à 875mg/dag gedurende 2-3 weken, met bij downstaging naar graad I onderhoudsbehandeling onder vorm van Doxycycline 1x100mg/dag
    - initiële monotherapie bij graad I wordt meestal beperkt tot Doxycycline 1x100mg/dag
    - bij klinisch graad 2 of graad 3 letsels met pusafvloei veelal verlengd gebruik van penicilline antibiotica
- onderhoudsbehandeling op lange termijn of bij refractaire MRONJ (3-6 maanden of zelfs langer)
    - Doxycycline 1X100mg/dag p.o.
    - Metronidazol 3x500mg p.o. (mono- of combinatietherapie)

Dienen bisfosfonaten en Denosumab gestopt te worden bij diagnose van MRONJ?

- Bisfosfonaten hebben langdurige skeletale retentie (maanden tot jaren) en het is onduidelijk of het onderbreken van de behandeling de natuurlijke evolutie van een MRONJ letsel beïnvloedt, zeker op korte termijn.
- Het halfleven van Denosumab (bestaande uit aminozuren en koolhydraten) is 28 dagen maar hoe lang de nadelige effecten op het alveolaire bot inwerken is niet geweten. Bij 53% is de dosis Denosumab na 6 maanden niet meer meetbaar.
- Lange-termijn prospectieve studies zijn vereist om het effect van stopzetten van bone modifying agents bij patiënten met MRONJ in te schatten dus dit blijft altijd een individuele afweging bij de patiënt en in overleg met de behandelende arts (bv. ook verschillende situatie bij osteoporose versus oncologische patiënt)
- Protocol in UZ Leuven:
    - stop IV BP en Denosumab (XGEVA) zodra er MRONJ wordt vastgesteld: de rationale om denosumab te stoppen is veel beter onderbouwd dan de rationale om bisfosfonaten te stoppen.
    - stop PO BP en Denosumab (Prolia) zodra er MRONJ wordt vastgesteld

- geen herstart van BP of Denosumab zo lang geen stabiele mucosale heling bekomen werd

Wat is de indicatie om heelkundig in te grijpen bij de behandeling van MRONJ?

- Meeste gevallen behandeld met lokaal debridement resulteren in toename van botexpositie en symptomen
- Tanden met mobiliteit graad 2-3, pijnlijke tanden en scherpe botranden moeten verwijderd worden ongeacht omdat een verlies van tanden meer schade kan veroorzaken dat een gecontroleerde interventie afgewerkt met LPRF en primaire wondhechting.
- Bij zichtbaar gedemarqueerde sekwester die mobiel is : sekwestrectomie (ongeacht het stadium)
- Blootliggend necrotisch bot bij patiënten met pijn, ontsteking en & of meer van de volgende kenmerken:
  - Blootliggend necrotisch bot uitbreidend buiten de regio van processus alveolaris
  - Pathologische fractuur
  - Extra-orale fistel
  - Oro-antrale of oro-nasale communicatie
  - Osteolyse uitbreidend tot de onderrand van de mandibula of de bodem van de sinus maxillaris
- Protocol UZ Leuven :
  - mobiele en pijnlijke tanden : altijd verwijderen
  - mobiele sekwesters : altijd verwijderen
  - graad 3 MRONJ : indicatie tot heelkundige behandeling zo algemene conditie het toelaat maar meer conserverend bij aangetaste sinus maxillaris (vaak zal je een spontane expulsie zien met eronder spontane dichting en granulatie)

Osteonecrose van de kaakbeenderen MRONJ door angiogeneseremmers

MRONJ door angiogeneseremmers is eveneens gerapporteerd.
Het gaat om MRONJ na gebruik van:

- sunitinib (Sutent®- Pfizer)
    - indicaties: niercelcarcinoom en resistente gastro-intestinale stromale tumoren
    - is een VEGFR- tyrosinekinase-inhibitor (TKI) met angiogeneseremmende eigenschappen via blokkering van o.a. VEGF-receptoren
    - is een kleine molecule
    - veroorzaakt op zich MRONJ
    - doet de kans op MRONJ sterk verhogen indien in combinatie met bisfosfonaten of denosumab
- sorafenib (Nexavar ®)
    - VEGFR -tyrosine kinase inhibitor
    - is een kleine molecule
    - Case-report van MRONJ
- Odanacatib (Merck producent)
    - Is een cathepsine K inhibitor
    - Case-report van MRONJ
    - Uit productie genomen wegens verhoogd risico op beroerte
- aflibercept (Zaltrap®): wordt gebruikt bij metastatische colorectale kanker
    - MRONJ- incidentie: 8/22700 patiënten
    - blokkeert activatie van VEGF-receptor
    - fusieproteïne
    - veroorzaakt op zich ook MRONJ
- bevacizumab (Avastin® - Roche)
    - zeer gekende angiogenese-remmer
    - gehumaniseerd anti-VEGF monoclonaal antilichaam
    - veroorzaakt op zich ook MRONJ
    - MRONJ-incidentie: 0,2% - 0,4% (dus in monotherapie)
    - MRONJ-incidentie stijgt sterk indien samen toegediend met bisfosfonaten
    - wordt o.a. gebruikt bij metastatische colorectale kanker
- ustekinumab (Stelaara®)
    - monoklonale antistof die interleukine-12 en IL -23 blokkeert
    - gebruikt bij psoriasis en bij de ziekte van Crohn
    - veroorzaakt op zich ook MRONJ
- adalimumab (Humira®)
    - gehumaniseerd anti-TNFα antilichaam
    - veroorzaakt op zich MRONJ mits voorgeschiedenis van Crohn + corticosteroïden
    - vooral case-reports
- rituximab (Mabthera®)
    - is een chimerisch monoclonaal antilichaam
    - bindt specifiek op de CD20 van op het oppervlak van maligne B-cellen
    - rituximab wordt gebruikt bij non-hodgkin lymfomen, chronische lymfatische leukemie en bij reumatoïde artritis resistent tegen de andere disease modifiers
    - case-reports van MRONJ bij gebruik rituximab
    - rituximab zou eveneens een antiangiogenetisch effect hebben

Indeling 'targeted' therapie op basis van de vorm van de moleculen

- **Antistoffen (monoclonale antilichamen)**: dit zijn doelgerichte medicijnen die de functie van bepaalde eiwitten, waartegen ze gericht zijn, blokkeren. Ze binden met een hoge affiniteit aan het extracellulaire domein van de receptor. Hierdoor wordt de ligand(EGF)-binding en bijgevolg de receptoractivatie en subsequente signaaltransductie die tot celproliferatie leidt verhinderd. Ze werken aan de buitenkant van de cel. Antistoffen zorgen buiten de cel dat groeifactoren niet aan hun receptor kunnen binden en dus geen signaal de cel in kunnen sturen. Antistoffen kunnen tot op heden alleen als infuus gegeven worden.
- **Small molecules ('Kleine moleculen')**: dit zijn doelgerichte medicijnen die direct (of indirect) in cellen doordringen en zo in de stofwisseling van kankercellen aangrijpen. .De tyrosinekinase-inhibitoren zijn kleine moleculen ('small molecules') die gericht zijn tegen het tyrosinekinasedomein; ze zijn aan de binnenkant van de cel werkzaam. Ze kunnen meestal oraal ingenomen worden. Small molecules zorgen dat het signaal in de cel niet doorgegeven wordt naar de celkern.

Waarom worden angiogeneseremmers gebruikt bij kanker?
Omdat 60% van de humane kankers een expressie hebben voor VEGF. Sommige kankers hebben een expressie van meerdere proangiogene proteïnen zodat – om succes te hebben – je een "breedspectrum" angiogeneseremmer zou moeten gebruiken in die gevallen; wanneer je een eng-spectrum angiogeneseremmer zou inzetten bij die tumoren ontstaat de indruk van "resistentie"

Wat voor baat heeft een tumor om bloedvaten te genereren?
Voor hun groei hebben tumoren zuurstof nodig. Die kunnen ze maar krijgen via de bloedstoevoer. Zuurstof diffundeert maar tot een afstand van 100-200 µm van een capillair. De PO2 zakt bijna tot 0 op 100 µm van een capillair.

Welke strategieën heeft een tumor om bloedvaten aan te maken?
De eerste en voornaamste strategie van een tumor tot toevoer van nutritie is de aanmaak van capillairen via de 'angiogene switch'. De aanmaak van nieuwe bloedvaten of capillairen uitgaande van bestaande capillairen is dé manier voor een tumor om een insufficiënte bloedtoevoer te omzeilen. VEGF speelt hierbij een cruciale rol. Tyrosinekinase is een receptor van VEGF waarmee liganden kunnen binden en een cellulaire respons opwekken.
Een tumor heeft echter nog andere strategieën om te groeien behoudens de angiogenese. Een tweede strategie bestaat erin om te groeien langs bestaande bloedvaten en die te co-opteren: dan maken ze gebruik van deze bestaande bloedvaten voor hun nutritie.
Een derde strategie bestaat uit vasculogenese en dit houdt in dat volledig nieuwe bloedvaten gevormd worden vanuit precursorcellen uit het beenmerg.
Een vierde strategie wordt gevormd door zeer agressieve tumoren bv. melanomen, de 'vascular mimicry' waarbij de tumoren niet wacht tot er endotheelcellen beschikbaar zijn gemaakt om een bloedvatlumen te vormen, maar waarbij de tumor 'eigen tumorcellen' gebruikt als vaatwand om bloed te vervoeren.

Hoe wordt de angiogene switch geïnduceerd?
Nu is het zo dat na de zenuwcellen de endotheelcellen het minst proliferatief zijn. Slechts 1 op 10.000 endotheelcellen zou in de celcyclus participeren, hetgeen betekent dat actieve endotheelcel proliferatie en migratie een teken is dat de angiogene switch is 'aangezet' en de angiogenese begonnen is.
De angiogene switch kan geïnduceerd worden op volgende wijze:

- omgevingsfactoren en metabole factoren
    - hypoxie
    - glucose-deprivatie
    - ROS (zuurstofradicalen)

    - NF-κB
    - cellulaire acidose
    - ijzer tekort
- inductie door oncogenen
    - HPV
    - EGFR
    - phosphatidyl-inositol-3kinase (PI3K)
    - EGFR
    - Erb/B2
    - Bcl2
    - Src
- functieverlies van tumorsuppressie genen
    - p53
    - PTEN
- transcriptie factoren (effectoren)
    - Id1

Er is dus een balans tussen pro-angiogene factoren en antiangiogene factoren. Angiogenese kan geïnduceerd worden door een opregulatie van pro-angiogene factoren of een neer-regulatie van antiangiogene factoren (zoals endostatine en tumstatine). De angiogene switch duwt de balans in het voordeel van angiogenese.

Epidermale Groei Factor (EGF) en Vasculaire Endotheliale Groei Factor (VEGF) zijn groeifactoren die betrokken zijn bij de vorming van nieuwe bloedvaten. Medicatie die zorgt dat EGF en/of VEGF niet aan hun receptor kunnen binden, verstoren dus de vorming van nieuwe bloedvaten. Omdat kankercellen veel meer EGF en VEGF-receptoren hebben dan andere, gezonde cellen, wordt de groei van de tumor veel sterker geremd dan de groei van andere, gezonde cellen. Medicijnen die aangrijpen op EGF en VEGF worden daarom ook gerekend tot de doelgerichte therapieën.

Welke pro-angiogene factoren zijn betrokken naast VEGF?

- VEGF is een proteïne en activeert endotheelcelproliferatie vanuit de tumormassa en initieert de migratie van endotheelcellen naar de hypoxische zones van de tumor.
- FGF onderhoudt de angiogenese
- PDGF (platelet derived growth factor) wordt geproduceerd door de tumor of door de endotheelcellen en is een krachtige mitogeen en chemoattractans voor voorlopercellen van pericyten en gladdespiercellen. PDGF trekt fibroblasten aan en stimuleert hun proliferatie. Daarna activeert TGFβ de fibroblasten tot myofibroblasten.
- Angiopoietines moduleren vaatvorming en uitrijping van het bloedvat.
- TGFβ moduleert endotheelcel proliferatie, differentiatie en maturatie.

Samenwerking tussen PDF en TGFβ; gelijkenis tumoractiviteit versus normale wondheling.
Verschillende types kankercellen (prostaat-, colon-, borst- en longkanker) secreteren continu hoge hoeveelheden PDGF en TGF **β** · Ook bij de normale wondheling aggregeren de bloedplaatjes en stellen ze granulen vrij die o.a. PDGF ('platelet- derived growth factor') en TGF **β** ('transforming growth factor') bevatten. In de wondhelingssituatie gaat het echter om een tijdelijke, plotseling optredende verhoging van PDGF en TGF **β** terwijl de tumor dit op continue wijze doet. PDGF en TGF **β** zorgen in de wondheling ervoor dat myofibroblasten in grote getale in de wonde actief worden. Deze myofibroblasten produceren enzymes zoals proteasen (MMP), groeifactoren (EGF, FGF) en chemokinen. In tumoren zorgen de proteasen ervoor dat aan het tumorfront de extracellulaire matrix afgebroken wordt. De fibroblastmassa in de tumor zorgt voor de hardheid van de tumor (vaste tumoren) door een ander type collageen als in normale wondheling. Inflammatoire cellen en

processen spelen dus ook bij tumoren een grote rol: het is zelfs vaak zo dat inflammatoire cellen meer dan de helft van het tumorvolume uitmaken in metastasen.

Hoe en wanneer wordt VEGF aangemaakt door de tumor?
Wanneer een tumor erg hypoxisch wordt, wordt door de extreem hypoxische cellen een eiwit geproduceerd dat kan binden aan Epo-genen. Dat eiwit is HIF (hypoxia-inducible factor) is een transcriptiefactor dat de kern van de cel binnendringt, bindt aan het DNA (op zo'n 60 tal genen) en de hypoxische respons orkestreert (samen met 2 zuurstofgevoelige enzymen). Deze respons zorgt dat het m-RNA een reeks eiwitten begint te produceren (translatie), niet in het minst VEGF. Het HIF zorgt er bovendien voor dat de anaerobe glycolyse gestimuleerd wordt (Warburg effect) met de gekende eindproducten lactaat en pyruvaat. HIF doet ook tumorcellen wegmigreren van hypoxische zones naar gezonde gebieden van de gastheer, waardoor de tumor uitbreidt. De activiteit van HIF is drempelgebonden en kan van een celoverlevingsmechanisme omswitchen naar een celdood-mechanisme. HIF is dan ook nog geen onmiddellijke target in de klinische praktijk, in tegenstelling tot VEGF.

Spelen tumor-geassocieerde immuun cellen ook een rol in de angiogenese?
Ja, macrofagen en monocyten laten zich in de micro-omgeving van de tumor niet onbetuigd. Vooral macrofagen, mastcellen, neutrofielen, eosinofielen hebben een duale functie en mediëren via een heel repertoire van antiangiogenese factoren dan wel pro-angiognese effectoren.
Tumoren blijken in staat te zijn, zeker in tijden van hypoxie, om een aantal cytokines en chemokines vrij te zetten waardoor immuuncellen worden aangetrokken en groeifactoren beginnen te produceren die de tumor naarstig gebruikt om te groeien en te prolifereren.
Dat gebeurt vooral in 'hypoxische hot spots'.

Zijn er ook andere indicaties buiten kanker waar angiogeneseremmers worden gebruikt?
Ja, ze zijn inzetbaar voor leeftijds-gerelateerde maculaire degeneratie in de oftalmologie en als behandeling van diabetische retinopathie.

Hoe werken anti-VEGF middelen?
Ze kunnen ingrijpen op 3 niveaus:
- op de expressie van VEGF op de tumor zelf
- neutralisatie van geproduceerde VEGF door inhibitie van de ligand
- op de endotheelreceptor voor VEGF

ADJUVANT BISFOSFONATEN OF DENOSUMAB BIJ BORSTKANKER

- Een grote internationale studie toonde in 2015 dat de prognose van borstkanker, naast klassieke behandeling, nog licht kan verbeteren door preventieve toediening van een botversterker. Gemiddeld werd zo'n 3 % minder borstkankersterfte gezien na ± 6j opvolging, wanneer preventief een botversterker wordt gegeven na diagnose van borstkanker bij vrouwen in de menopauze. Het blijkt dat alle patiënten hiervan mogelijks enig voordeel kunnen ondervinden. Het voordeel is wel groter naargelang de kans op herval van borstkanker groter is
- Concreet zijn er verschillende mogelijkheden qua botversterker:

- Alendronaat 70 mg 1x/week nuchter in te nemen en na inname minstens 1u niet platliggen (kan maaglast geven) ; terugbetaald door de ziekteverzekering.
- Zometa® 4 mg 2x/jaar intraveneus toegediend over 15 minute via baxter, en dit gedurende 3 jaren (dus 6 toedieningen in totaal). De toediening gebeurt op het dagziekenhuis (E643) op een donderdag namiddag. Een afspraak kan gemaakt worden op 016/348866. Deze behandeling is (nog) niet terugbetaald door onze ziekteverzekering, en kost rond de 150 euro per toediening, door u zelf te betalen. Sommige hospitalisatieverzekeringen betalen dit wel terug.
- Prolia® 60 mg 2x/jaar subcutaan (onderhuids) en dit gedurende 3 jaren (dus 6 toedieningen in totaal); kan via de huisarts of thuisverpleging. Deze behandeling is (nog) niet terugbetaald door onze ziekteverzekering, en kost rond de 180 euro per toediening, door u zelf te betalen. Sommige hospitalisatieverzekeringen betalen dit wel terug.

Botversterkers geven in principe weinig nevenwerkingen.

- Zelden (<1%) kan 'kaaknecrose' optreden. Dit betekent dat er tand- en mondslijmvliesproblemen optreden die moeilijk genezen en moeilijk behandelbaar zijn. Het is vooral belangrijk dat u voor de start van een botversterker een tandarts consulteert, en dat tanden die moeten getrokken worden, vooraf getrokken worden.
- Soms kan de calciumspiegel in het bloed dalen. Het is belangrijk dat u steeds calcium en vitamine D bijneemt als u een botversterker krijgt (bv. D-vital forte 1/d po 's avonds ; of ander preparaat).
- Zelden kan de nierfunctie wat achteruit gaat na Zometa® toediening. Dit zal regelmatig gecontroleerd worden.
- Soms grieperig gevoel tijdens/na toediening van Zometa®.

- Naast verminderde kans op herval van borstkanker, doen botversterkers ook de kans op botontkalking (osteoporose) en breuken (bv. wervelindeukingen) afnemen. Het is best om een botmeting voor osteoporose (botdensitometrie) te laten doen voor opstart van een botversterker. Indien er bij de start al osteoporose aanwezig is, is een analoog van Zometa® (met name Aclasta®) 1x/jaar terugbetaald, en kan Prolia® terugbetaald worden indien Alendronaat niet goed verdragen wordt op de maag.
- Preventieve toediening van een botversterker na diagnose van borstkanker is geen 'verplichting' of noodzakelijke behandeling voor alle borstkankerpatiënten, maar kan overwogen worden in overleg met de behandelende arts.

Prolia is wellicht wel effectiever dan alendronaat bij osteoporose, bijkomend effect op corticale bot, alleszins wat betreft BMC. Bovendien moet je de factor therapietrouw bijrekenen, die met orale bisfosfonaten gekend niet goed is.

Wat betreft atypische fracturen en therapieduur:

- Flex trial: alendronaat vs placebo (10 jaar opvolging) toonde géén significant verschil betreffende atypische dijbeenbreuken – dus geen verhoogd risico ondanks 10 jaar alendronaat
- Horizon extension trial: aclasta vs placebo (6 jaar opvolging): geen atypische dijbeenbreuken, dus ook niet na 6 jaar behandeling met aclasta.

- Desondanks adviseren wij toch ook meestal om na een vijftal jaar indien mogelijk een therapiepauze in te lassen
- Levenslang Prolia geven? -> idd pertinente vraag gezien snelle off-set van therapeutisch effect bij onderbreken. Lijkt dus zeker niet de ideale therapie om mee te starten bij een jonge postmenopauzale vrouw die je misschien nog 40 jaar moet gaan behandelen. Denosumab is dus moeilijker te stoppen na langdurig gebruik want het beschermend effect is weg na 9 maand en er is een hoger risico op fracturen na stoppen van denosumab.

EXAMENVRAAG 1 medisch risico patiënten 22.12.2016

Examenvraag 1 handelt om een 70-jarige vrouw waarbij de behandelende arts een vraag tot tandheelkundige oppuntstelling stelt bij deze patiënte die bisfosfonaten zal toegediend krijgen in het kader van osteoporose en die een recent mammacarcinoom heeft gehad, waarvoor een ingreep werd uitgevoerd, chemotherapie werd gegeven, een hormonale therapie werd opgestart en waarbij nog een bestraling voorzien wordt.

De betrokken patiënte is lector aan de faculteit theologie en is allergisch aan huisstof, eiken bomen, kleefpleisters (Rash), penicillines (Rash).

Een recent onderzoek toonde aan dat zij aan osteoporose lijdt. In die mate zelfs dat zij een 10-jaars fractuurprobabiliteit vertoont van 11% op een majeure osteoporotische fractuur en 3,5% op een heupfractuur. Dit is gebaseerd op een functiemeting botdensitometrie. Als risicofactoren voor osteoporose vermeldt het dossier: nullipara, een grootmoeder die ook een heupfractuur heeft gehad, het gebruik in het verleden van corticosteroïden en een recente opstart van chemotherapie in het kader van een mammacarcinoom. De bloedname toont geen evidentie voor secundaire osteoporose, een normale schildklierfunctie, een normaal calciummetabolisme, geen overdreven botresorptie, geen vitamine D-deficiëntie, geen hypercortisolisme. Het bloedbeeld toont volgende waarden: PTH (parathormoon)1-84 waarde: 27,7 ng/L; 25-OH-vitamine D met waarde 25,4 microgram/L, beta-CTx (collageendegradatie) waarde 203 ng/L (normale range 104-1008). De nierfunctie is normaal. Er is géén aanwijzing voor diabetes. De behandelende arts start alvast met Steovit D3 in afwachting dat de tandheelkundige oppuntstelling in orde is, om nadien met bisfosfonaten te starten. Gezien het hoge fractuurrisico is het de wens van de behandelende arts om met IV bisfosfonaten te kunnen starten om zo het fractuurrisico te beperken.

Patiënte heeft ook een recente oncologische voorgeschiedenis. Er werd een borsttumor rechts ontdekt (cT2N1M0), waarna een mastectomie met okselevidement rechts volgde. Het APO toonde een weinig gedifferentieerd invasief carcinoom (IDA gr 2, HER2-, ER 8/8, PR 7/8) . Op basis van deze histologische uitslag werd beslist te starten met adjuvante chemotherapie: 4 Taxotere Cyclophosfamide kuren met GCSF Neulasta. Een attest voor een pruik werd reeds aan patiënte meegegeven.

Gezien de klieraantasting, naast lymfovasculaire invasie is er een indicatie voor radiotherapie op de thoraxwand en de parasternale en subclavia klierketen inclusief axilla level III tot 50 Gy in 25 fracties. Hierdoor zal transiënt erytheem en mogelijks epidermolyse van de bestraalde huid optreden, en kan transiënte dysfagie optreden. De radiotherapie zal 6 weken na afronden van de chemotherapie starten. De bestraling is nog niet opgestart op het ogenblik dat de patiënte bij de tandarts is voor de tandheelkundige oppuntstelling.

Gezien de hormoongevoeligheid van de tumor bij deze patiënte stelt zich indicatie voor opstarten van anti-hormonale therapie bij opstart van de radiotherapie. Aromasin (exemestane), Femara (letrozole) en Arimidex (anastrozole) zijn aromataseremmers die de omzet van postmenopauzaal

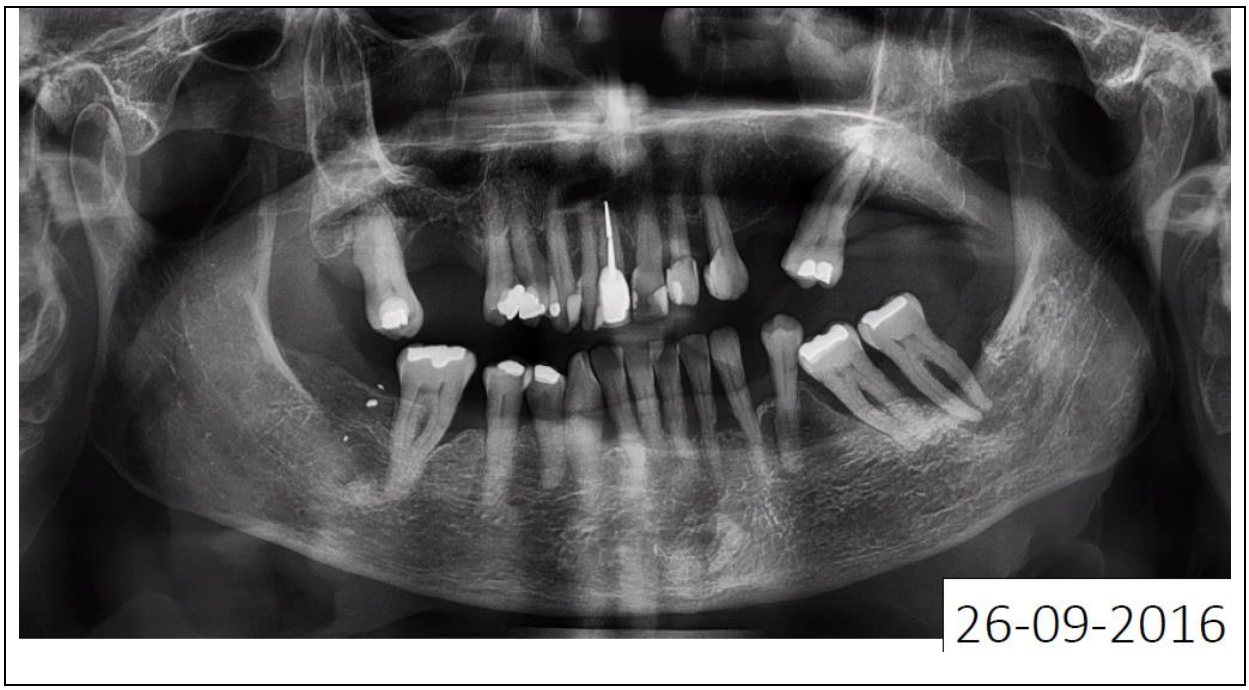
aangemaakte oestrogenen onderdrukt en zo de groei van hormoongevoelige borsttumoren kan stilleggen. De dosis is 1 co/dag po. Bij chemotherapietoediening wordt de hormoontherapie opgestart minstens 3 weken na beëindigen van de chemotherapie. Er wordt voor Arimidex gekozen, een aromatase-inhibitor.

Deze is inmiddels afgerond op het moment dat patiënte bij de tandarts komt voor tandheelkundige oppuntstelling.

Ze is niet tandheelkundig gezien geweest voorafgaand aan de start van de chemotherapie. Gezien de T-score <-3 SD ter hoogte van lumbale wervelzuil en de inname van Arimidex gedurende meerdere jaren in de toekomst, is antiosteoporosetherapie aangewezen zowel in de ogen van de gynaecoloog-oncoloog als in de ogen van de internist. Er wordt al opgestart met raloxifeen (Evista) 60 mg/dag gezien duidelijk bewezen antifractuureffect in afwachting van antwoord van de tandarts. De behandelende arts vraagt wanneer mag overgeschakeld worden op IV bisfosfonaten (1x/ jaar) of op Prolia à rato van 2x/jaar?

Zij staat inmiddels op volgende medicatie: Zyrtec 10 mg zo nodig, Inotyol zo nodig, Forlax zo nodig, Perindopril 4 mg 0.5 co, Maxitrol zo nodig, Arimidex, Steovit.

De tandheelkundige status toont een slechte mondhygiëne en pathologische mobiliteit van alle tanden in de bovenkaak. Er is terugtrekkend tandvlees t.h.v 11; er is een torus palatinus. In de onderkaak is het beeld niet veel beter, maar kunnen de 44,45,34 wel nog gesaneerd worden en is de 46 dubieus. In tegenstelling tot het RX OPG beeld, vertoont ook de 43 pathologische pockets van méér dan 6 mm.



EXAMENVRAGEN:

- welke tandheelkundige behandeling zal je instellen bij deze patiënt?
- hoe plan je de timing?
- welke maatregelen neem je PRE-, PER-of POSToperatief?
    - zijn antibiotica noodzakelijk; zo ja waarom en welke? zo neen, waarom niet?
- moet raloxifeen gestopt worden voor de tandheelkundige oppuntstelling?
- welke lokale anesthesie zal je gebruiken? waarom?
- welke medicatie zal je pre-, per-of postoperatief gebruiken? waarom?
- wanneer mogen de artsen starten met bisfosfonaattherapie of met denosumab na jouw tandheelkundige oppuntstelling?
- welke follow-up stel je voor?
- waarom wil gynaecoloog-oncoloog ook “Zometa” adjuvant