

Abstract

Implantater på den medicinsk kompromitterede patient

Der mangler stadig megen viden om, hvordan en række medicinske tilstande påvirker implantat-behandling. Derfor er evidensniveauet bag de anførte retningslinjer langt fra lige højt, og for en række medicinske tilstande savnes evidens, eller den er begrænset til kasuistikker og ekspertudsagn.

Formålet med oversigtsartiklen var at beskrive hyppigt forekommende medicinske tilstande, som kunne tænkes at have en indflydelse på forløbet og resultatet af implantatbehandling samt angive nogle retningslinjer for, hvordan man skal forholde sig over for implantatbehandling ved udvalgte medicinske tilstande.

Undersøgelsen tog udgangspunkt i en række publicerede systematiske oversigtsartikler samt nyere artikler omhandlende medicinske tilstande, som teoretisk set kunne kompromittere implantatbehandling eller forløbet af denne.

Implantatbehandling på patienter med osteoporose kan foretages, også selvom de har været i peroral bisfosfonatbehandling (BF) i under fem år. Implantatbehandling på patienter i højdosis i.v.-BF er umiddelbart kontraindiceret. For patienter i antitrombotisk behandling, hvor INR-værdien og risikoen for blødning er høj, bør implantatbehandling ikke foretages, førend en specifik seponeringsplan er udarbejdet og vurderet. Implantatbehandling for patienter i igangværende stråle- eller kemoterapi er også kontraindiceret, og det anbefales, at disse patienter efterfølgende kun implantatbehandles af specialister og informeres om den øgede risiko for komplikationer ved implantaterne. Implantatbehandling på patienter med velkontrolleret diabetes kan udføres, men der er rapporteret en øget forekomst af peri-implantitis hos denne patientgruppe i forhold til patienter uden diabetes.

Emneord:
Dental implants;
osteoporosis;
bisphosphonates;
radiation;
diabetes

Implantatbehandling af den medicinsk kompromitterede patient

Klaus Gotfredsen, professor, ph.d., odont.dr., Afdeling for Oral Rehabilitering, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Morten Schiødt, klinikchef, dr.odont., Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Litteraturen indeholder ganske mange rapporter om medicinske tilstande, som teoretisk set kunne påvirke implantatbehandling. Beskrivelserne har i mange tilfælde været allegoriske, og de seneste års systematiske oversigtsartikler har for mange af tilstandene haft vanskeligt ved at fremlægge egentlig evidens for, hvordan tilstandene har påvirket implantatbehandlingen (1,2). Dette skyldes stor heterogenitet i patientmaterialet fra de inkluderede undersøgelser, og at mange af de medicinske tilstande kan være vanskelige at vurdere isoleret, idet der er mange interaktioner og baggrundsvariable (1).

De publicerede undersøgelser tager endvidere primært udgangspunkt i opnåelsen af osseintegration sv.t. implantatoverlevelsen på kort sigt (3,4). Andre variable såsom behandlingsforløb og langtidsprognose for behandlingen set i relation til muligheden for andre behandlinger har også betydning, når indikationsgrundlaget for implantatbehandling skal vurderes.

I den kliniske situation har det således betydning, hvorvidt den medicinske tilstand påvirker indikation eller er en kontraindikation for behandling, samt hvilke forholdsregler der eventuelt skal tages, og hvilken information der skal gives til patienten med henblik på vurdering af præ- og postoperativt forløb.

Formålet med artiklen var at beskrive udvalgte medicinske tilstande, som kunne tænkes at have en indflydelse på forløbet og resultatet af implantatbehandling samt angive nogle retningslinjer for, hvordan man skal forholde sig over for implantatbehandling ved udvalgte medicinske tilstande.

Osteoporose

Forekomsten af osteoporose (knogleskørhed) blandt potentielle implantatpatienter er høj. Således vurderede en WHO-rapport, at næsten 30 % af postmenopausale kvinder i USA har osteoporose (5). I Ugeskrift for Læger er det for nylig blevet angivet, at omkring 1/2 mio. danskere har osteoporose, men at kun 10-15 % får behandling derfor (6). Som diagnostisk kriterium for osteoporose

anvendes en værdi for knogle-mineral-tæthed ("Bone Mineral Density"-BMD), der er mindre end 2,5 standard deviation fra midelværdien for unge raske kvinder (5). BMD måles normalt i hofte-region, underarm eller columna lumbalis ved hjælp af "Dual Energy X-ray Absorptiometry" (DEXA eller DXA-scanning), men udvikling af metoder til identifikation af osteoporose i tandlægepraksis er på vej og er for nylig blevet beskrevet i det danske tandlægeblad (7).

Teoretisk set burde knoglesygdomme, herunder osteoporose, der påvirker knoglemassen, influere på prognosen for implantatbehandling (8). I systematiske oversigtsartikler, har det imidlertid været vanskeligt at påvise en sådan sammenhæng (1). Ovenstående oversigtsartikel inkluderede 17 artikler, der var modstridende i deres resultater omkring osteoporoses indvirkning på implantatprognosen. Artiklerne blev fundet meget heterogene, og ikke alle anvendte samme definition af osteoporose. Studierne var hovedsageligt retrospektive og bestod af små patientgrupper med forskellig implantatlokalisering (9-11). De fleste af disse patientmæssigt mindre undersøgelser viste ikke signifikant sammenhæng mellem osteoporose og implantatoverlevelse.

I to nyere retrospektive undersøgelser på et stort patientmateriale blev der dog fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem osteoporose og tidlige implantattab (3,4). Cooper (12) angav i en oversigtsartikel, at mens implantater placeret i relativt tætstruktureret knogle fx fortil i underkæben har en god prognose også på patienter med ubehandlet osteoporose, behøver dette ikke at være tilfældet i mindre tætstruktureret knogle. Dette er i overensstemmelse med observationer fra flere studier (13,14).

Mange lægemidler påvirker endvidere knogleomsætningen og kan føre til osteoporose (15). Det er velkendt, at osteoporose kan induceres af glukokortikoider, og prednisoloninduceret osteoporose har således været anvendt i mange eksperimentelle studier (16,17). I et ikke publiceret studie fra Tandlægeskolen i København forsøgte vi at inducere osteoporose på kaniner med ovariektomi og prednisolon. Vi konstaterede, at enkelte dyr ved meget høje doser fik en kraftig afkalkning af lårbensknoglen (Fig. 1). Der er dog ikke evidens for, at kortikosteroid behandling med normale doser er en kontraindikation for implantatbehandling (2).

Der er også fundet forøget tab af BMD ved anvendelse af antiepileptisk medicin, antidepressiva, antidiabetika, diuretika, mavesårsmedicin og vanligt anvendt smertestillende medicin som fx paracetamol og ibuprofen i større doser og gennem længere tid (15).

På basis af ovenstående er det ikke kontraindiceret at indsætte implantater på patienter med osteoporose, men det er væsentligt at få klarlagt patienters medicinske tilstand og medicinforbrug, inden en implantatbehandling iværksættes, således at patienten kan informeres bedst muligt.

Bisfosfonatbehandling

Bisfosfonat (BF)-behandling anvendes til at øge knogletætheden og knoglestyrken ved flere tilstande, heriblandt osteoporose og myelomatose samt knoglemetastaser fra fx prostatacancer og

KLINISK RELEVANS

Det frarådes at lave implantatbehandling på patienter i højdosis i.v.-bisfosfonatbehandling, igangværende kemoterapi eller med høje INR-værdier. Strålebehandlede patienter bør kun implantatbehandles af specialister og bør blive informeret om den øgede risiko for implantattab. Patienter med velkontrolleret diabetes kan godt behandles, men de bør blive informeret om en øget risiko for peri-implantitis. Derimod kan der godt foretages implantatbehandling på patienter med osteoporose, også selvom de har været i peroral bisfosfonatbehandling (BF) i under fem år.

Fleksibel lårbensknogle



Fig. 1. Lårbensknoglen fremstod "blød" og bøjelig, efter at kaninen havde fået store koncentrationer af prednisolon (fra studie af scholarstipendiat Tore Lefolli, 2007/2008).

Fig. 1. The rabbit femur was "soft" and flexible after treatment with high concentrations of Prednisolone (unpublished data from scholarship; Tore Lefolli, 2007/2008).

brystcancer. Mekanismen er, at BF indbygges i knoglerne og hæmmer osteoklasterne, hvorved knogledbrydningen hæmmes. BF har også en række andre effekter herunder påvirkning af osteoblasterne og en antiangiogenetisk effekt. Derfor kan fx ses en forlænget helingstid af knoglealveolen efter en tandekstraktion. I dag er ca. 58.000 danskere under behandling med BF for osteoporose, mens ca. 2.000 i Danmark er under behandling for forskellige knoglecancer og nogle sjældne sygdomme (18). På verdensplan antages 190 millioner mennesker at være i behandling med BF (19). De gunstige effekter af BF-behandling er øgning af knoglernes mineralindhold samt øget styrke, hvilket for myelomatosepatienterne medfører nedsat risiko for spontanfrakturer ved sammenfald i ryggen og for osteoporosepatienterne nedsat risiko for knoglefraktur ved fald. Hos patienter med knoglecancer kan BF endvidere bremse progression af sygdommen i knoglerne. Osteoporosepatienter behandles oftest peroralt (tabletbehandling) med fx alendronat, mens cancerpatienter behandles med højdosis intravenøs (i.v.) behandling med potente BF som pamidronat og zoledronat.

Osteonekrose regio 6+



Fig. 2. Osteonekrose i regio 6+ hos 59-årig kvinde med multiple myelomer og diabetes mellitus efter ekstraktion.

Fig. 2. Osteonecrosis region 16 after extraction in 59-year old female with multiple myeloms and diabetes.

Komplikationer til BF-behandling omfatter bl.a. osteonekroser i kæberne (eng. forkortelse: BRONJ), der viser sig ved en blottelse af knoglen i enten mandibel (2/3) eller maksil (1/3). To tredjedele af BRONJ opstår efter et oralkirurgisk indgreb som tandekstraktion, hvor alveolen efterfølgende ikke vil hele (Fig. 2), mens én tredjedel opstår spontant. I opgørelser af patienter med BRONJ udgør cancerpatienter i højdosis i.v.-behandling med BF ca. 95 %, mens osteoporosepatienter i tabletbehandling kun udgør ca. 5 %. Risikoen for opståen af BRONJ er afhængig af en række faktorer, idet den øges med BF-dosis, BF-præparat (zoledronat er meget potent), i.v.-behandling i forhold til tabletbehandling, behandlingsvarighed (risiko stiger efter 2-3 år), tobaksrygning, tidligere strålebehandling og steroidbehandling samt tilstedeværelse af diabetes (20,21).

Flere kasuistikker har påvist opståen af BRONJ i relation til implantatbehandling hos patienter i BF-behandling (21). Imidlertid foreligger der aktuelt meget lidt videnskabelig evidens for risiko for BRONJ samt implantatoverlevelse og succesrater hos patienter i BF-behandling. En nylig rapport præsenterede en systematisk litteraturgennemgang (22). Et prospektivt studie fulgte 25 patienter med og 25 uden BF-tablet-behandling, som havde modtaget BF gennem 1-4 år. Der blev indsat 102 og 108 implantater i henholdsvis BF-gruppen og i kontrolgruppen (23). Observationsperioden var 36 måneder, og der fandtes ingen tilfælde af BRONJ. Succesraten af implantatindsættelse var 100 % i BF gruppen og 99,2 % i kontrolgruppen.

Tre retrospektive studier af implantatoverlevelse hos patienter i BF-tablet-behandling viste ingen øget risiko for BRONJ, og implantatoverlevelsen var 95-100 % (24-26). Kvaliteten af undersøgelserne var imidlertid mindre god, hvorfor konklusionerne må tages med forbehold.

Der foreligger ingen undersøgelser over incidens af BRONJ eller implantatoverlevelse i forbindelse med højdosis i.v.-BF-behandling hos cancerpatienter. En række kasuistikker og konsensusrapporter er enige om, at implantatbehandling er kontraindiceret eller må frarådes ved højdosis i.v.-BF-behandling (22).

Skal patienter i BF-behandling holde pause i behandlingen i forbindelse med implantatbehandling?

Dette spørgsmål kan ikke besvares på baggrund af evidens, men nogle konsensusrapporter anbefaler ophør af BF-behandling 3-6 måneder før og tre måneder efter implantatindsættelse (22). BF optages i knoglerne og har lang halveringstid (10 år), og effekten af BF-pausering er ukendt. En testmetode med påvisning af CTX (et kollagenbrydningsprodukt) -mængden i serum skulle kunne påvise evt. øget risiko for BRONJ (21), men der savnes videnskabelig evidens for, at testen kan vise en sådan sammenhæng (27).

På baggrund af ovenstående litteratur kan det konkluderes, at det kan betragtes som en sikker procedure at indsætte implantater i patienter, som har været i BF-tabletbehandling i mindre end fem år mht. risiko for udvikling af BRONJ. Indtagelse af BF påvirkede ikke korttidssimplantatoverlevelsen (1-4 år).

Implantatbehandling hos patienter i højdosis i.v.-BF-behandling er kontraindiceret. Det er ukendt, hvorvidt pausering af BF-behandling før implantatindsættelse bedrer prognosen eller nedsætter risikoen for BRONJ, men det anbefales af flere grupper.

Patienter, der er i BF-behandling, skal altid informeres om eksisterende risiko for komplikationer ved implantatbehandling på baggrund af udgangssituationen.

Strålebehandling

Strålebehandling for hoved-hals-cancer har en række kendte akutte og kroniske bivirkninger. De akutte omfatter bl.a. strålemucositis og candidiasis, mens de kroniske viser sig ved spytkirtelpåvirkning og efterfølgende xerostomi, atrofi af mundslimhinder og fibrose af bindevæv og muskler, der ofte medfører nedsat gabeevne. Mundtørheden kombineret med besværliggjort mundhygiejne medfører øget cariesaktivitet. Den alvorligste komplikation til strålebehandling er osteoradionekrose (ORN), der kan medføre nødvendig resektion af større dele af kæben, oftest mandiblen. Osteoradionekrosen har mange lighedspunkter med den bisfosfonat-relaterede osteonekrose. De fleste mundhule- og oro-pharynxcancer behandles med strålebehandling i fraktionerede doser på 2 Gy med i alt 66 eller 68 Gy. Risikoen for osteoradionekrose stiger ved stråledoser over 45 Gy og er således til stede ved såkaldt "fuld strålebehandling" på 68 Gy. Risikoen for ORN varierer noget i forskellige undersøgelser, men angives hyppigt til omkring 6 % efter postirradiative ekstraktioner (28). Størst risiko for udvikling af osteoradionekrose findes i molarområdet i underkæben, og især ved tungcancer og tonsilcancer, hvor der har været stor koncentration af stråledosis på underkæbens molarregion. Strålebehandling mange år tidligere er også en risikofaktor.

Den nedsatte helingstendens af knogle og slimhinde efter strålebehandling for hoved-hals-cancer er af væsentlig betydning såvel for udfaldet af efterfølgende dento-alveolære indgreb som tandekstraktioner (28) som for implantatbehandling (2). Er implantatindsættelse indiceret, bør man derfor få oplyst stråledosis og strålefelt. Ovenstående risikofaktorer for udvikling af osteo-radionekrose efter strålebehandling bør

også betragtes som risikofaktorer ved implantatbehandling i en strålebehandlet kæbe.

En række undersøgelser dokumenterer, at der er nedsat implantatoverlevelse i strålebehandlede kæber samt øget risiko for peri-implantitis. Moy et al. (29) fandt således en øget relativ risiko for implantattab ved strålebehandling på 2,73 i forhold til ingen strålebehandling. I samme studie var høj alder (> 60 år), tobaksrygning og diabetes forbundet med øget risiko for implantattab.

I et nyligt studie af 100 implantater i 100 patienter fandt Karch et al. (30) en prævalens af kliniske tegn på peri-implantitis hos 43 % af strålebehandlede, mens den tilsvarende hyppighed hos ikke strålebehandlede var 26 %.

En række patienter modtager en kombination af strålebehandling og kirurgi med rekonstruktion af fjernet kæbe (enten efter osteonekrose, eller efter fjernelse af tumorbærende kæbedel). Rekonstruktion foretages i reglen med mikrovaskulær kirurgi fx med brug af fibulaknogle, der indsættes sv.t. den manglende mandibelknogle og med fri vaskulær hud-muskel-lap. Disse patienter har behov for rehabilitering med implantater i restkæben og i den transplanterede fibulaknogle (Fig. 3a og b).

En undersøgelse fra Østrig viste en otteårs overlevelse af implantater i ikke-bestrålet restkæbe på 95 %, i bestrålet kæbe på 72 % og i transplanteret knogle på 54 %. Skønt implantatoverlevelsen er lavere i bestrålet og transplanteret kæbe, er brug af implantater ofte velindiceret, da disse patienter hjælpes betydeligt med protetisk rehabilitering ved hjælp af protetik på implantater (31).

En engelsk undersøgelse omhandlede 81 patienter behandlet med bestråling samt fri mikrovaskulær lap for ossøs rekonstruktion af mandibel, som fik indsat 386 implantater 12 måneder efter rekonstruktionskirurgien. Follow-up perioden var fire år. 73 % af implantaterne var i funktion understøttede proteser. 15 % var tabt, resten ikke belastet (sleepers). Implantattab var størst i maksil og i transplanteret knogle (32).

Patienter med følger efter strålebehandling og/eller ossøs rekonstruktion efter kirurgi har ofte vanskelige vilkår for protetisk rehabilitering. Ud over broer eller proteser båret af implantater i processus alveolaris er anvendelse af zygomaticusfikturer en fordel, i en række tilfælde med vanskelige protetiske forhold.

Hyperbar iltbehandling (trykkammerbehandling) mhp. at øge blodforsyningen til vævene har været anvendt i forbindelse med implantatbehandling, skønt effekten ikke er sikkert evidensbaseret.

Implantater kan på basis af ovenstående indsættes i strålebehandlede kæber samt i rekonstrueret kæbe med frit mikrovaskulært knogletransplantat. Der må forventes reduceret implantatoverlevelse hos disse patienter, men behandling er ofte velindiceret som led i rehabiliteringen af disse patienter, som ubehandlet har betydelige tyggefunktionelle problemer og ofte problemer med at holde vægten. Implantologi og protetik på patienter behandlet for hoved-hals-cancer er vanskelig og betragtes som specialisopgaver. Patienten bør informeres om den øgede risiko for implantattab.

Kemoterapi

Kemoterapi anvendes til behandling af en række maligne tilstande (brystcancer, gastrointestinal cancer, leukæmi m.fl.) enten alene eller i kombination med kirurgisk cancerbehandling. Kemoterapeutika er stoffer, der har en dødelig effekt på cancerceller. Imidlertid har kemoterapi også virkninger på de raske celler, heriblandt knoglemarven, som supprimeres. Knoglemarvs-suppression medfører leukopeni og trombocytopeni, hvorfor patienten i behandlingsperioden er meget modtagelig for infektioner og vil have øget blødningstendens.

Der er endvidere en række generelle bivirkninger af kemoterapi i form af træthed, kvalme, appetitløshed, hårtab mv. afhængigt af kemobehandlingens art, dosis og varighed.

Generelt må implantatbehandling betragtes som kontraindiceret i forbindelse med igangværende kemoterapi og i en periode

Rekonstruktion efter resektion

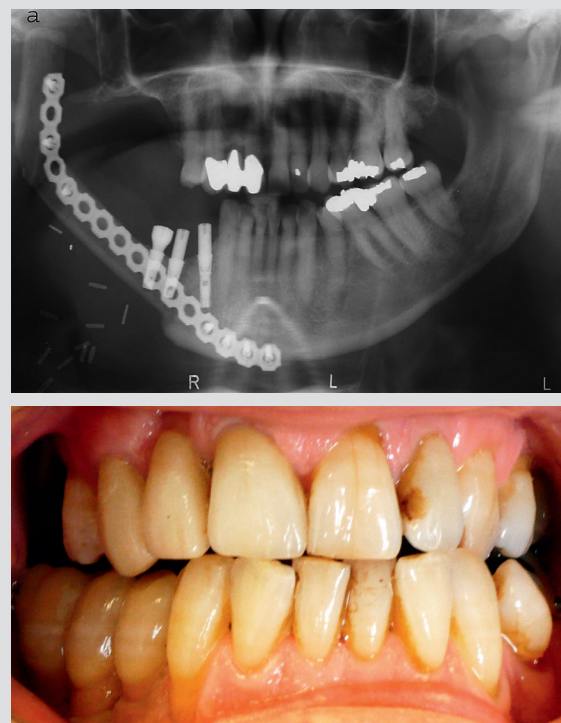


Fig 3. (a) Rekonstrueret patient efter resektion af højre side af mandiblen (kirurgi: Thomas Koefoed, Rigshospitalet, Kbh.). (b) Implantatunderstøttede kroner påsat de 3 implantater regio 4-, 5- og 6- (protetik: Trondur Joensen, Tandlægeskolen, Kbh.).

Fig 3. (a) Reconstructed patient after resection of the right mandible (surgery: Thomas Koefoed, Rigshospitalet, Copenhagen.). Implant-supported crowns region 44, 45, 46 (prosthetic: Trondur Joensen, Institute of Odontology, University of Copenhagen).

herefter pga. generelle behandlingsbivirkninger inkl. infektionsrisiko og blødningsrisiko.

Når en patient er klinisk rask efter kemoterapi, og blodværdierne er normaliseret (ingen leukopeni eller trombocytopeni), kan patienten være kandidat til implantatbehandling.

Der findes ingen kontrollerede undersøgelser over evt. effekt af kemoterapi på implantatoverlevelse. En række kasuistikker dokumenterer, at implantatbehandling er mulig med succes hos patienter efter kemoterapi (33,34). Det er en generel antagelse, at en patient, der har modtaget kemoterapi og er fri af kemoterapiens bivirkninger og rask af canceren, kan opfattes som alle andre patienter med hensyn til implantatbehandling, om end der savnes evidens.

Implantatbehandling er således kontraindiceret hos patienter under kemoterapeutisk behandling. Når kemoterapien er overstået, og man har sikret sig, at knoglemarven er normal (ingen leukopeni eller trombocytopeni), ligesom den ansvarlige onkolog ikke finder kontraindikationer pga. canceren, vil patienten kunne behandles med implantatbehandling.

Der er ingen data, der tyder på, at der under disse forhold skulle være øget risiko ved implantatbehandling.

Antitrombotisk behandling

Ifølge Lægemiddelstyrelsens statistik er der ca. 800.000 danskere i vedvarende behandling med blodtryksmidler, og mindst halvdelene vurderes at være i behandling med blodfortyndende medicin.

En stor del af de patienter, der har behov for implantatbehandling, indtager således blodfortyndende medicin. Det kan være som følge af hypertension eller andre kardiovaskulære lidelser. I to retrospektive undersøgelser fra Universitetet i Leuven på et stort patientmateriale, henholdsvis 2004 og 283 konsekutivt implantatbehandlede patienter, blev der ikke fundet nogen sammenhæng mellem kardiovaskulære lidelser og incidensen af mislykkede implantater (3,4). Det er derimod klart, at anvendelsen af antitrombotisk behandling kan have stor betydning på behandlingsforløbet som følge af den potentielt øgede risiko for blødning under og efter implantatindsættelse. Denne risiko skal naturligvis opvejes mod livstruende tromboemboliske komplikationer, der kan være en følge af seponering af antitrombotisk behandling (22,35,36).

En nyligt publiceret oversigtsartikel i Tandlægebladet har netop vurderet behovet for seponering af antitrombotisk behandling i forbindelse med mindre dentoalveolær kirurgi herunder implantatbehandling (36). I en netop afholdt workshop af European Association for Osseointegration (EAO) blev samme forhold undersøgt i en systematisk oversigtsartikel (22). Endvidere forefindes flere konsensusrapporter omkring emnet fra medicinske foreninger (35,37). Baseret på bl.a. randomiserede, kontrollerede undersøgelser har samtlige af disse artikler konkluderet, at seponering af oral antikoagulerende terapi (OAT) ikke kan anbefales ved mindre oralkirurgiske indgreb (22). Implantatbehandling må i langt de fleste tilfælde rubriceres som sådan, hvorfor patienter

bør fortsætte med antitrombotisk behandling, når de får foretaget mindre implantatoperationer. For patienter i behandling med de vanligt anvendte trombocyttaggregationshæmmende præparater som fx Hjertermagnyl®, Persantin® og Plavix® er "International Normalized Ratio" (INR) -værdier normalt noget mindre end 3 eller 3,5, når der ikke er andre interagerende medicinske præparater eller risikofaktorer til stede (2). Lokal anvendelse af hæmostatiske præparater såsom tranexamsyre (38) og gelatine-svamp, fx Spongostan®, oxideret cellulososvamp, fx Surgicel®, kollagensvamp fx TissuFleece® eller kombinationsprodukter, fx TachoSil®, har vist sig at være effektivt til at begrænse blødninger, hvorfor dette kan anbefales for alle patienter i OAT (36). Ved behandling med vitamin K-antagonister som fx Marevan® og Marcoumar® eller andre koagulationshæmmende præparater, hvor INR-værdien kan være større end 3,5, bør denne måles inden for 24 timer før en implantatindsættelse. For INR-værdier < 3,5 bør OAT normalt ikke seponeres, hvis implantatindsættelsen ikke indbefatter større knogletransplantater, oplukning af store slimhindelapper, og hvor der ikke er risiko for osteotomipræparation uden for knogleafgrænsningen (2,22). Hvis dette er tilfældet, eller hvis INR-værdien er > 3,5, bør den antitrombotiske behandling og eventuelt seponering af denne planlægges i samråd med behandelende læge i god tid før implantatbehandlingen (22). Større blødninger efter implantatbehandling er sjældent forekommende, men kan teoretisk set føre til obstruktion af luftvejene, hvis de forekommer i mundbunden (2). Derfor bør man være meget opmærksom på dette ikke mindst på patienter i antitrombotisk behandling.

Diabetes

Diabetesforeningen i Danmark angiver, at der er 20-25.000 danskere med diabetes type 1, og at gruppen er i stor vækst. Ifølge hjerteforeningen har op mod 150.000 mennesker i Danmark type 2-diabetes. Da tre ud af fire patienter med diabetes type 2 også på et tidspunkt får hjerte-kar-sygdomme, kan dette ligesom andre følgesygdomme naturligvis også påvirke behandlingsforløbet og resultatet.

Tre nyere systematiske oversigtsartikler (1,2,39) har beskrevet diabetes' indflydelse på osseointegration af implantater, og en nyligt publiceret oversigtsartikel har systematisk vurderet effekten af diabetes på de peri-implantære forhold (40).

For at undersøge osseointegration af implantater har der været udført en del dyreeksperimentelle studier, hvor diabetiske rotter og kaniner har fået indsat implantater (39). De fleste af disse studier viste, at osseointegration fandt sted, men at den kvantitative og kvalitative knogleheling i diabetiske dyr var dårligere end på dyr uden diabetes (1,39).

Hvad angår de kliniske undersøgelser er der modstridende oplysninger. Det patientmæssigt mest omfangsrige studie var et retrospektivt studie. Det indikerede en statistisk signifikant forøgelse af den relative risiko for tab af implantat hos patienter med diabetes (29). I modsætning til dette studie viste det eneste

studie med en matchende kontrolgruppe ikke nogen forøget risiko for tab af implantat hos patienter med diabetes (41). Dette er i overensstemmelse med et andet prospektivt studie (42) og et større retrospektivt studie (3).

Flere studier anbefaler grundigt at undersøge, hvor velkontrolleret patientens sukkersyge er; at anvende klorhexidinskyllinger postoperativt og at anvende profylaktisk antibiotisk behandling i forbindelse med implantatindsættelsen (2,43). En nyligt publiceret prospektiv undersøgelse af 20 personer med diabetes, der blev behandlet med implantater, viste således en tydelig sammenhæng mellem blodets glukoseniveau og stabiliteten af indsatte implantater (44).

Oversigtsartiklerne fastslår, at der ikke er nogen evidens for, at diabetes er en kontraindikation for implantatindsættelse, hvis sukkersygen er velkontrolleret (1,2,39). Dette understøttes også af en nyere prospektiv undersøgelse af 45 patienter med en gennemsnits glukosyleret hæmoglobin (HbA1c) -værdi i blodet på 7,2 % i perioden omkring implantatindsættelse. Denne gruppe af patienter mistede ikke flere implantater ved konventionel og avanceret implantatterapi end en matchende kontrolgruppe (45). Implantatlokaliseringen kan dog have en betydning, idet et nyt prospektivt studie på 32 patienter med diabetes fandt en signifikant sammenhæng mellem HbA1c-værdien og implantatets stabilitet under heling (44). Samme studie angav en forøget risiko for peri-implantitis. Dette indikeres også i en retrospektiv tværsnitsundersøgelse, hvor patienter med diabetes udviste en signifikant forøget risiko for udvikling af peri-implantitis sammenlignet med personer uden diabetes (46). Undersøgelsen inkluderede 212 brasilianere rehabiliteret med implantater for gennemsnitligt 3½ år siden. De 29 patienter med diagnosen diabetes havde en prævalens af peri-implantitis på 24,1 %, hvorimod kun 6,6 % af patienterne uden diabetes havde peri-implantitis (46). Man kan således omvendt fremføre, at der mangler evidens for, at patienter med diabetes opnår en lige så god langtidsprognose for implantater som patienter uden diabetes (40). Det er dog også et område, hvor der mangler velkontrollerede, prospektive undersøgelser.

Andre sygdomme og syndromer

I de foreliggende systematiske oversigtsartikler (1,2) har man ikke fundet egentlige kontrollerede studier omkring tilstande som scleroderma, Parkinsons sygdom, Sjögrens syndrom, HIV, pemphigus vulgaris, Crohns sygdom eller immuno-suppressiv behandling efter organtransplantation. Der foreligger dog nogle artikler omkring disse tilstande i form af kasusrapporter og serier.

Efter trykningen af de ovennævnte oversigtsartikler er der blevet publiceret to retrospektive undersøgelser med et meget stort patientmateriale på henholdsvis 2004 og 283 konsekutivt implantatbehandlede patienter med i alt 7.666 implantatindsættelser. Materialet blev analyseret med henblik på vurdering af lokale og systemiske faktorer indflydelse på incidensen af tidlige implantatfejl. Undersøgelsen vurderede prævalensen af tidlige

implantatfejl i forhold til medicinske tilstande som hypertension, antitrombotisk behandling, osteoporose, hypothyreodisme, hypertyreodisme, diabetes type 1 og 2, Crohns sygdom, gastriske problemer, reumatoid arthritis, radikal hysterektomi, radioterapi, hyperkolesterolemia, steroid medicinering, antidepressiv medicinering, rygning samt andre mere lokale faktorer (3,4). Ved regressionsanalyser blev fundet, at Crohns sygdom og osteoporose var de to tilstande hvor patienterne viste signifikant dårligst osseointegration.

Hvad angår hypothyreodisme er der blevet gennemført en kontrolleret retrospektiv undersøgelse i Canada, som ikke viste nogen forskel i implantatoverlevelse for 27 patienter i medicinsk behandling for hypothyreodisme i forhold til en matchende kontrolgruppe uden hypothyreodisme (41).

Et andet område, hvor der mangler kliniske undersøgelser, er omkring patienter med Sjögrens syndrom. Denne patientgruppe kan ofte hjælpes med implantatbehandling, da de hyppigt har vanskeligt ved anvendelse af aftagelige proteser. En undersøgelse fra Tandlægeskolen i Århus på otte tandløse patienter med Sjögrens syndrom viste også, hvordan den patientrapporterede tilfredshed blev klart forøget med implantatunderstøttede rekonstruktioner. Syv af patienterne havde også diagnosen reumatoid arthritis og en sklerodermi (47). Frekvensen af mistede implantater inden for det første år var i denne lille gruppe større (16 %) end normalt. Dette bør dog ikke afholde tandlæger fra at foreslå patienter med Sjögrens syndrom implantatbehandling, da der foreligger kasus med gode resultater (48,49), og da en behandling altid skal vurderes i forhold til andre mulige behandlinger. De to forfattere af nærværende artikel har da også gode erfaringer med behandling af patienter med Sjögrens syndrom med implantatunderstøttede rekonstruktioner. Ligesom for de fleste andre af ovenstående medicinske tilstande mangler der velkontrollerede, prospektive studier inden for området.

Konklusioner

- Implantatbehandling på patienter med osteoporose kan foretages, hvis der ikke foreligger medicinsk kompromitterende faktorer. Der er studier, som indikerer, at implantatprognosen er dårligere i visse kæberegioner på patienter med osteoporose, men evidensen er svag.
- Implantatbehandling på patienter, som har været i peroral BF-behandling i mindre end fem år, kan gennemføres, og implantatprognosen er god.
- Implantatbehandling på patienter i højdosis i.v.-BF er kontraindiceret. Der mangler evidens for, hvorvidt pausering af BF-behandling før implantatindsættelse bedrer prognosen eller nedsætter risikoen for osteonekrose.
- Implantater indsat i strålebehandlede kæber samt i rekonstrueret kæbe er hyppigt indiceret, men der må forventes reduceret implantatoverlevelse i forhold til ikke bestrålede kæber.
- Implantatbehandling på patienter strålebehandlet for hoved- eller halscancer er en specialistopgave.



- Implantatbehandling er kontraindiceret i forbindelse med igangværende kemoterapi. Når patienten er fri af kemoterapiens bivirkninger og rask af canceren, kan implantatbehandling foretages.
- Seponering af antitrombotisk behandling er ikke standard i forbindelse med mindre implantatbehandlinger. Hvis der skal foretages større knogletransplantationer, oplukning af store slimhindelapper, hvis der er risiko for præparation uden for knogleafgrænsningen, eller hvis INR-værdien er > 3,5, bør den antitrombotiske behandling og evt. seponering af denne planlægges i samråd med den behandlende læge.
- Implantatbehandling på patienter med velkontrolleret diabetes kan udføres, men der er rapporteret en øget forekomst af periimplantitis hos denne patientgruppe i forhold til patienter uden diabetes.
- Der mangler evidens for, hvordan en række medicinske tilstande påvirker implantathelingen og langtidsprognosen. ■

Abstract (English)

Implant treatment in the medically compromised patient

The literature contains numerous observations on the significance of systemic disorders and medication as a contraindication for implant treatment. However, the evidence of implant efficacy in medically compromised patients is quite sparse.

The aim of the review was to describe selected systemic disorders and medications, which may influence the implant treatment and to suggest clinical recommendations.

The present review was based on recently published systematic reviews and studies evaluating implant treatment in the medically compromised patient.

Although there is no evidence that osteoporosis is a contraindication to implant treatment, there is evidence that high doses bisphosphonate therapy may be a contraindication. Patients in anticoagulation therapy with high INR-value should not have implant therapy before adjustment. Implant treatment of patients in chemo- or radio-therapy is contraindicated, and they should afterwards only be rehabilitated with implants by specialists. Patients should be informed that the implant failure rate is increased. There is no evidence that diabetes mellitus is a contraindication to implant treatment, but patient with diabetes seems to be more prone to develop peri-implantitis than patients without diabetes.

Referenser

1. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17 (Suppl 2): 97-103.
2. Scully C, Hobkirk J, Dios PD. Dental endosseous implants in the medically compromised patient. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 590-9.
3. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 610-7.
4. Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K, Teughels W, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 51-7.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO Report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.
6. Langdahl BL. Ny vejledning til udredning og behandling af osteoporose. *Ugeskr Læger* 2009; 171: 2204.
7. Sewerin I. Identifikation i tandlægepraksis af patienter med osteoporose. *Tandlægebladet* 2009; 113: 596-601.
8. Hobkirk J, Zarb G. Biological and social interfaces in prosthodontics. Implant Host. Study Group Report and Discussion. *Int J Pros* 2003; 16: 47-51.
9. Becker W, Hujuel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol* 2000; 71: 625-31.
10. Von Wowern N, Gotfredsen K. Implant-supported overdentures, a prevention of bone loss in edentulous mandibles? A 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 19-25.
11. Friberg B, Ekestubbe A, Mellström D, Sennerby L. Brånemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3: 50-6.
12. Cooper LF. Systemic effectors of alveolar bone mass and implications in dental therapy. *Periodontol* 2000; 23: 103-9.
13. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S, Linde A, Hansson BG. Factors in implant integration failure after bone grafting: an osteometric and endocrinologic matched analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 63-8.
14. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1285-9.
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporose og frakturer, der er associeret med lægemidler. *Ugeskr Læger* 2008; 170: 1550.
16. Gilsanz V, Roe TF, Gibbens DT, Schulz EE, Carlson ME, Gonzalez O et al. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. *Am J Physiol* 1988; 255: 416-21.
17. Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 183-9.
18. Hallund M, Schiødt M. Fokussænering før bisfosfonatbehandling. *Tandlægebladet* 2008; 112: 534-9.
19. Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. American association of oral and maxillofacial surgeons. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
20. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
21. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
22. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20 (Suppl 4): 87-95.
23. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 349-53.
24. Fergazzoto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007; 78: 1664-9.
25. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1022-4.
26. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcome of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 223-30.
27. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Colla-

- gen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008; 44:1088-9.
28. Thorn JJ. Behandling af dentale infektiøse tilstande for bestråling for hoved-hals-cancer. *Tandlægebladet* 2000; 104: 780-7.
 29. Moy PK, Medina D, Shetty V, Agaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20: 569-77.
 30. Karbach J, Callaway A, Kwon Y-D, d'Hoedt B, Al-Nawas B. Comparison of five parameters as risk factors for peri-mucositis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24: 491-6.
 31. Yerit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dörtbudak O, Turhani D et al. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 337-44.
 32. Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS et al. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck* 2005; 27: 459-70.
 33. Steiner M, Windchy A, Gould AR, Kushner GM, Weber R. Effects of chemotherapy in patients with dental implants. *J Oral Implantol* 1995; 21: 142-7.
 34. McDonald AR, Pogrel MA, Sharma A. Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. *J Oral Implantol* 1998; 24: 11-3.
 35. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 299-39.
 36. Lætgaard CA, Schou S, Jensen SS, Nielsen JD. Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling. *Tandlægebladet* 2009; 113: 444-52.
 37. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. *Dent Update* 2005; 32: 414-6, 419-20, 423-4.
 38. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 504-7.
 39. Kotsovilis S, Karoussis IK, Fourmousis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 587-99.
 40. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl 8): 398-409.
 41. Elsubeih E, Zarb GA. Implant prosthodontics in medically challenged patients: the University of Toronto experience. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 103-8.
 42. Peled M, Ardekian L, Tagger-Green N, Gutmacher Z, Machtei EE. Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical study. *Implant Dent* 2003; 12: 116-22.
 43. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 2000; 5: 157-65.
 44. Oates TW, Dowell S, Robinson M, McMahan LA. Glycemic control and implant stabilization in type 2 diabetes mellitus. *J Dent Res* 2009; 88: 367-71.
 45. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 744-52.
 46. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 929-35.
 47. Isidor F, Brøndum K, Hansen HJ, Jensen J, Sindet-Pedersen S. Outcome of treatment with implant-retained dental prostheses in patients with Sjögren Syndrome. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 736-43.
 48. Binon PP. Thirteen-year follow-up of a mandibular implant-supported fixed complete denture in a patient with Sjögren's syndrome: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2005; 94: 409-13.
 49. Oczakir C, Balmer S, Mericske-Stern R. Implant-prosthodontic treatment for special care patients: a case series study. *Int. J. Prosthodont* 2005; 18: 383-9.