

# Antiresorpčné látky a osteonekróza čeľustí z pohľadu stomatológie

Peter Plachý, Katarína Sobolíková, Peter Stanko

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Onkologického ústavu svätej Alžbety, s. r. o., Bratislava

Bisfosfonáty (ďalej BF) patria do skupiny antiresorpčných látok. Inhibujú diferenciáciu osteoklastov a ich zrenie, redukovávajú resorpciu kostí. Indikované sú hlavne pri myeloma multiplex, m. Paget, pri kostných metastázach pri Ca prostaty, prsníka, obličiek a pod., a pri osteoporóze. Ich negatívom je, že niekedy vyvolávajú osteonekrózu čeľustí, Americkou asociáciou pre oromaxilofaciálnu chirurgiu pomenovanú ako BRONJ – bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws resp. MRONJ – medication related osteonecrosis of the jaws. Incidencia osteonekrózy pri p. o. užívaní BF je 1 percento a menej, pri užívaní i. v. 1 až 10 percent.

Liečba už vzniknutej BRONJ/MRONJ je komplikovaná a zdĺhavá. Dôležitá je preto prevencia jej vzniku sanovaním zubov a ústnej dutiny už pred začatím liečby BF. Nutná je úzka spolupráca ošetrojúceho lekára, ktorý antiresorpčné lieky ordinuje, so zubným lekárom. Veľmi pozitívne je, ak farmaceut pri vydávaní lieku upozorní pacienta na nutnosť konzultácie u zubného lekára.

**Kľúčové slová:** bisfosfonáty, BRONJ, MRONJ, osteonekróza čeľustí.

## Antiresorptive substances and osteonecrosis of the jaws from point of view of stomatology

Significant group of antiresorptive substances are bisphosphonates (abbr. BP). They inhibit differentiation and maturation of osteoclasts, decrease bone resorption. Main indications of the BP are multiple myeloma, Paget's disease, bone metastases by cancer of prostata, breast cancer, kidney malignancies etc. and by osteoporosis. As negative effect of the BP reveals development of jaw osteonecrosis in some cases, by the American Association for Oromaxillofacial Surgery named BRONJ – bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws or MRONJ – medication related osteonecrosis of the jaws respectively. Incidence of the osteonecrosis by oral use of the BP is above 1 percent or less, by intravenous application ranges from 1 to 10 percents.

Therapy of the developed BRONJ/MRONJ is complicated and long lasting. Therefore the prevention is preferred by sanitation of teeth and the oral cavity before start of the BP treatment. Close cooperation is required within the general physician who prescribes the antiresorptive substances and the dentist.

Very positive is when the announcement of the need of consultation with the dentist of the patient is made by the pharmacist.

**Key words:** bisphosphonates, BRONJ, MRONJ, osteonecrosis of the jaws.

## Úvod

O problematike antiresorpčných látok, ktorých veľkou skupinou sú bisfosfonáty (BP), bolo v posledných rokoch napísaných veľké množstvo prác. Veľký záujem o BP sa začal hlavne po roku 2003, keď bola prvýkrát referovaná osteonekróza čeľustí v súvislosti s terapiou bisfosfonátmi (1).

Bisfosfonáty sú antiresorpčné látky, ktoré inhibujú diferenciáciu a zrenie osteoklastov, čo vedie k ich dysfunkcii. Navyše BP navodzujú apoptózu osteoklastov a tým redukovávajú resorpciu kostí. Zároveň vzniká zvýšenie proliferácie osteoblastov, čo môže mať aj anabolický efekt (2).

Fahim Vohra a spolupracovníci (3) udávajú, že vzniká redukcia obnovy kostného tkaniva, redukcia remodelácie.

Afinita fosfonátov ku kostiam bola pozorovaná už v 19. storočí. Objavila sa totiž choroba z povolania u robotníkov v zápalkárni v rokoch 1838 až 1906 (4, 5). Pri výrobe zápalek bol vtedy

hlavnou zložkou biely fosfor. Mnohí robotníci trpeli na opuchy až nekrózy v oblasti čelustí. Táto nekróza čelustí bola už vtedy označovaná ako fosforová nekróza. Mechanizmus vzniku osteopatológie však nebol dodnes celkom objasnený.

Bisfosfonáty sú analógy pyrofosfátov (17), ktoré sa viažu na hydroxyapatit kostí. Prvou generáciou BP boli nedusíkaté napr. clodronát, druhou generáciou – alendronat a 3. generáciou – risendronat, čo sú dusíkaté BP tzv. aminobisfosfonáty (6).

Hlavné indikácie liečby bisfosfonátmi sú: myeloma multiplex, morbus Paget, kostné metastázy pri Ca prostaty, Ca obličkových buniek, Ca prsníka a osteoporóza (6). Spôsobujú inhibíciu resorpcie kostí, čím znižujú riziko fraktúr, znižujú odbúravanie kostného tkaniva osteoklastami a tým inhibujú aj rast osteomastáz a výrazne tlmia bolesť postihnutej kosti osteoporózou alebo metastázami. Najčastejšie je to bolesť chrčtice.

Pri indikácii bisfosfonátov, napr. kys. risedronovej pri osteoporóze, sa vychádza z poznatku, že po dvoch rokoch užívania sa znížilo riziko nových vertebrálnych fraktúr o 61 % (8). Iní autori uvádzajú redukciu fraktúr stavcov o 71 %, bedra o 41 % a iných zlomenín o 25 % pri užívaní kys. zoledronovej (6). Antiresorpčné medikamenty zvyšujú denzitu kostí (9, 18).

Zaujímavý účinok bisfosfonátov je aj zlepšenie prihojenia endoprotéz, napr. bedrového alebo kolenného kĺbu, keďže inhibujú resorpciu kostí (2). Udáva sa aj zníženie incidencie postmenopauzálného Ca prsníka u žien, ktoré užívajú bisfosfonáty (7).

## Prečo sa stomatológovia obávajú bisfosfonátov a iných antiresorpčných látok?

Je to hrozba vzniku osteonekrózy čelustí.

Bisfosfonátmi podmienená osteonekróza čelustí bola prvýkrát opísaná v r. 2003 Robertom Marxom (1). Americkou asociáciou pre oromaxilárnu chirurgiu bola pomenovaná ako tzv. BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws), neskoršie bola premenovaná na MRONJ, teda medikamentmi podmienená (asociovaná) osteonekróza čelustí. Vznikla totiž podobná reakcia v oblasti čelustí aj na inú skupinu antiresorpčných liekov, ktoré nepatria do skupiny BP. Je to reakcia na

denosumab opísaná v r. 2010. Denosumab je monoklonálna protilátka znižujúca tvorbu a činnosť osteoklastov (9).

Americká akadémia pre orálnu a maxilofaciálnu chirurgiu (AAOMS) určila, kedy môžeme osteonekrózu čelustí označiť za BRONJ resp. MRONJ (9, 10).

Je to vtedy, ak známky osteonekrózy trvajú dlhšie ako 8 týždňov a súvisia s užívaním BP, teda pacient užíva alebo užíval BP resp. denosumab, pričom sa nepodrobil rádioterapii hlavy a krku.

Mechanizmus vzniku BRONJ nie je dodnes celkom známy, mnohí autori hovoria o avaskulárnej osteonekróze, pretože kosť sa stáva menej vaskularizovaná a navyše viazne remodelácia kostí. Výskyt osteonekrózy na mandibule je cca 60 % a na maxile cca 40 %.

Riziko vzniku osteonekrózy je značne podmienené dávkou medikamentu, dĺžkou a formou podávania.

Vyššie riziko vzniku BRONJ sa predpokladá pri i. v. podávaní, pretože koncentrácia v kosti sa dosahuje rýchlejšie. Táto forma sa preferuje pri liečbe m. Paget, mnohočetnom myelóme, pri metastázach do kostí pri Ca prostaty a pod. Pri týchto diagnózach sa podávajú vysoké dávky BP, preto aj riziko vzniku osteonekrózy je vysoké, až 10 %.

Pri terapii osteoporózy sa preferuje hlavne p. o. podávanie BP a aj dávky sú v porovnaní s vyššie uvedenými diagnózami nižšie, takže riziko vzniku BRONJ sa hodnotí ako nízke, menej ako 1 %.

Za nízke riziko vzniku medikamentózne podmienenej osteonekrózy pokladajú niektorí autori aj i. v. terapiu, ak sú BP podávané 1x ročne (napr. zoledronát). Aj s. c. podávanie denosumabu 2x ročne sa pokladá za nízkorizikové (4). Počet pacientov, ktorí užívajú BP, rastie, sú ich milióny, takže aj keď v percentuálnom vyjadrení na osteonekrózu trpí pri i. v. terapii 1 až 10 % a pri p. o. terapii menej ako 1 %, v absolútnych číslach sú to obrovské počty ľudí. Preto užívanie bisfosfonátov musí byť stále pod drobnohľadom.

## Prečo vzniká BRONJ resp. MRONJ práve na čelustiach?

Čeluste sú cez dutinu ústnu v priamom styku s vonkajšími podnetmi. Poranenie sliznice dutiny ústnej a rôzne dekubity sú pomerne časté. Cez

menšie či väčšie defekty sliznice po poraneniach alebo po chirurgických zákrokoch vznikne infekcia a keďže je znížená vaskularizácia, zhoršuje sa aj lokálna obranyschopnosť, následkom čoho je chronicky prebiehajúci zápal, z ktorého sa vyvinie až osteonekróza.

V oblasti endoprotéz (kolenný kĺb, bedrový kĺb) pôsobia BP priaznivo na prihojenie, tam osteonekróza nevzniká, lebo ide o uzavreté prostredie.

## Prečo sa stomatológovia obávajú osteonekrózy vyvolanej vplyvom BP?

Už vzniknutá osteonekróza sa veľmi komplikovane lieči, je diskutabilné, či sa dá vôbec vyliečiť. Navyše, koncentrácia BP v kostiach ostáva metabolicky nezmenená aj desaťročia po vysadení, najmenej však 2 roky. Takže aj mnohmesačné terapeutické úsilie je často neúspešné.

## Prejavy postupne sa vyvíjajúcej BRONJ, MRONJ

1. Nehojenie sa defektu po chirurgickom zákroku v dutine ústnej, napr. po extrakcii zubu, po traume sliznice dutiny ústnej, alebo následkom gingivitídy, periodontitídy, periimplantitídy, po dekubite od protézy a pod.
2. Následne vznikne zápalová infiltrácia, skalená až purulentná secernácia rany.
3. Pristúpi vznik sekvestrov a ich postupné odlučovanie.
4. Nastúpi bolesť, najprv slabá tupá, neskoršie stála, intenzívna.
5. Pristúpi foetor ex ore, ktorý je pre pacienta veľmi traumatizujúci.
6. Patologické ložisko sa postupne rozširuje, vznikajú mnohopočetné fistuly.
7. Prakticky vzniká obraz osteomyelitídy.

## Liečenie vzniknutej osteonekrózy

1. Antibiotiká, najčastejšie amoxicilín, klindamycin, metronidazol, chinolóny. Dávkovanie je spravidla – amoxicilín s kys. klavulanovou v dávke 3x 1 gr. denne per os, resp. v infúzii 1,2 gr. 3x denne, klindamycin 300 mg 3x denne per os resp. 600 mg 2 až 4x denne v infúzii. Pre prítomnosť anaerobných baktérií je vhodné podávať tieto antibiotiká v kombinácii s metronidazolom v dávke

250 mg per os resp. 500 mg 2 až 3x denne v infúzi. Dĺžka podávania metronidazolu i. v. je maximálne 10 dní pre možnosť vzniku periférnych a centrálnych neuropatií. Počas užívania nesmie pacient požívať alkohol. Možnosť požívať alkohol až 48 hod. po vysadení. Pri závažných stavoch sa podáva aj ciprofloxacín.

Pri dávkovaní antibiotík treba zohľadniť celkový zdravotný stav pacienta (pečeň, obličky) a vek pre možnosť vzniku horšej znášanlivosti a komplikácií. Napr. pri dlhodobom podávaní klindamicínu ale aj iných antibiotík sú prípady pseudomembranóznej kolitídy. Určite treba ordinovať počas užívania antibiotík aj probiotiká.

Je výhodné ordinovať antibiotiká podľa citlivosti. Najčastejšie boli z osteonekrotických ložísk vykultivované *actinomyces*, *moraxela*, *eikenela* (6).

2. Dokonalá exkochleácia ložiska, odstránenie sekvestrov, výplach.
3. Uvoľnenie okolitých mäkkých tkanív, vytvorenie mukoperiostálneho laloku, resp. laloku z mäkkých tkanív, sutura natesno, bez ťahu. Často býva problém získať dostatočne voľný lalok z mäkkých tkanív práve pre rozsiahle zápalové ložisko.
4. Výplachy dutiny ústnej antiseptickými roztokmi.

Proces liečby je zdĺhavý a vyhojenie je neisté. Terapia osteonekrózy sa samozrejme robí po vysadení bisfosfonátov.

Keďže je liečba často neúspešná, používajú sa mnohé metódy, ktoré by mohli byť účinné. Luigi Cella a kol. referovali o použití kmeňových buniek u jednej pacientky s BRONJ po zlyhaní bežnej terapie (11).

Použili vlastnú kostnú dreň pacientky z lopaty bedrovej kosti zahustenú centrifugovaním, plus vlastnú plazmu obohatenú o trombocyty. Po dokonalej chirurgickej toalete osteonekrotickej oblasti aplikovali suspenziu pomocou spongostanu do rany a sutovali. Ako udávajú, osteonekróza sa postupne zhojila.

Ak uvážime komplikovanú terapiu BRONJ resp. MRONJ, hlavnou úlohou je tomuto stavu predchádzať. Dosiahnuť to možno hlavne tak, že pred každým naordinovaním antiresorpčnej terapie je nutné chrup sanovať a upraviť hygienu dutiny ústnej. Je potrebná úzka spolupráca

stomatológa so špecialistom, ktorý indikuje antiresorpčnú liečbu (4, 5).

Ak je chirurgický výkon (extrakcia zuba a pod.) nutný aj počas liečby bisfosfonátmi, je treba zohľadňovať stupeň rizikovosti vzniku BRONJ. Najnižšie riziko je u pacientov s osteoporózou s perorálnou terapiou BP. Niektorí autori udávajú nízke riziko aj pri terapii denosumom s.c. 60 mg 2x ročne. Stredné riziko sa udáva u pacientov s osteoporózou pri i. v. terapii BP 2x ročne. Pričom najmenej pol roka pred chirurgickým výkonom je potrebné terapiu BP vysadiť. Vysoké riziko vzniku osteonekrózy sa udáva u pacientov s tumorom, napr. pri i. v. terapii zoledronátom 4 mg každé 3 týždne. Pri týchto dávkach je už koncentrácia BP v kosti vysoká a chirurgické výkony v dutine ústnej sa robia len v nevyhnutných prípadoch.

U každej skupiny sa rizikovosť zvyšuje, ak pacient užíva kortikoidy, chemoterapeutiká a imunosupresíva. Ak pacient užíva kortikoidy, treba ich spravidla vysadiť 3 mesiace pred chirurgickým výkonom (9). Rizikovosť zvyšuje aj diabetes mellitus.

Špecifický postoj v súvislosti s terapiou BP je pri dentálnej implantácii. Vznikol konsenzus, že ak sú BP podávané i. v., dentálna implantácia je kontraindikovaná (5). Ide hlavne o pacientov s dg. malígnych tumorov, pri ktorých sú dávky BP vysoké. Ak ide o pacientov s osteoporózou, u ktorých sú i. v. dávky BP nízke a liečba je minimálne pol roka pred implantáciou prerušená, nemusí byť nevyhnutne dentálny implantát kontraindikovaný (12, 13).

Veľmi dôležitá je prevencia vzniku osteonekrózy. Pri liečbe antiresorpčnými medikamentmi (BP, denosumab) je hlavné pravidlo, že s liečbou sa má začať až po sanovaní chrupu, vrátane profesionálnej hygieny dutiny ústnej, chirurgickej liečby a protetickej rekonštrukcie. U pacientov s osteoporózou sa toto pravidlo dá celkom ľahko dodržať, ak jednotliví špecialisti spolupracujú. Pri malígnych stavoch môže byť málo času, ale určite by sa mali ešte pred začiatkom liečby BP extrahovať zuby.

Veľmi citlivo by sa malo postupovať pri podávaní BP mladým ľuďom, ktorí majú väčšinou ešte mnoho zubov, takže riziko vzniku BRONJ resp. MRONJ aj so všetkými komplikáciami s tým spojenými je veľmi vysoké. Pri osteoporóze treba zvážiť inú terapiu, bez BP. Pri malígnych stavoch je potrebné extrahovať zuby pred podaním BP.

## Ako postupovať so stomatologickým ošetrením u ľudí, ktorí už užívajú bisfosfonáty?

- Je nutné dodržiavať brilantnú hygienu dutiny ústnej.
- Zahľadiť všetky ostré hrany zubov a zubných náhrad, zabezpečiť, aby zubné náhrady netlačili a nespôsobovali slizničné poranenia (dekubity).
- Snažíme sa zuby neextrahovať.
- Ošetrujeme zuby endodonticky, aj keby sme inak indikovali extrakciu.
- Ak nie je už endodoncia možná, radšej necháme zubné kanáliky otvorené s pravidelným prečisťovaním.
- Extrahujeme len vtedy, keď sú radixy už značne uvoľnené a keď je odstup od poslednej dávky BP 1 rok resp. minimálne 3 mesiace.
- Po extrakcii a inom chirurgickom zákroku je nutné prekrytie rany lalokom z mäkkých tkanív, natesno, bez ťahu (9).
- Antibiotická clona je vždy nutná. Najčastejšie je ordinovaný amoxicilin alebo klindamicín, ciprofloxacín a metronidazol.

## Záverom

Treba si uvedomiť, že liečenie už vzniknutej osteonekrózy (BRONJ, MRONJ) nie je vždy úspešné. Pred plánovanou liečbou BP je nutné sanovať chrup, vrátane extrakcií a iných chirurgických zákrokov. Je nutná konzultácia zubného lekára s ošetrojúcim lekárom. Ošetrojúci lekár (osteológ, reumatológ, onkológ) by mal konzultovať so zubným lekárom, ak chce naordinovať bisfosfonáty alebo denosumab. Pri chirurgických zákrokoch je vždy nutné podávať antibiotiká a rany prekryť mukoperiostálnym lalokom, resp. mäkkými tkanivami s tesnou sutúrou bez ťahu. Keďže zákrok je náročnejší, mal by ho robiť zubný lekár s chirurgickým certifikátom. Vždy hrozia komplikácie.

Ak sú podávané bisfosfonáty z dôvodu karcinómu, ide o vysoké riziko vzniku osteonekrózy, preto sú kontraindikované všetky plánované chirurgické zákroky a vykonávajú sa len nevyhnutné výkony. Pacient musí byť podrobne poučený a informovaný o všetkých rizikách spojených s užívaním antiresorpčných medikamentov. Veľmi dôležitú úlohu zohrávajú aj farmaceuti, ktorí pri vydávaní daného lieku upozornia na možné komplikácie a usmernia pacienta ku konzultácii so zubným lekárom, ak tak ešte neurobil.

## LITERATÚRA

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) Induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J of Oral and der Maxillofacial Surgeons*. 2003; 61(9): 1115–1117.
2. Skripitz R, Kurth A, Roth A. Medikamentöse Verbesserung der Implantateinheilung. *Der Orthopäde* 2015; 9(44): 703–709.
3. Vohra F, Mohammad Qasim Al-Rifaiy, Amas K, Javed F: Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants osteoporotic conditions: Lessons from animal studies. *Archives oral biology*. 2014; 59: 912–920.
4. Borm JM, Moser S, Demerau G, Stadlinger B, Grätz K W, Jacobsen Ch. Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis. *Schweiz Monatschr Zahnmed*. 2013; 123: 11.
5. Koy S, Schubert M, Koy J, Ney M, Lauer G, Sabatowski R. Bisphosphonat – assoziierte Kiefernekrosen. *Schmerz* 2015; 29: 171–178.
6. Pasoff M. C-Terminal Cross-Linking Telopeptide as a Serologic Marker for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Review of 2 Cases *J. Can Dent Assoc* 2013; 79: d51.
7. Ruckhäberle E. Orale Bisphosphonate senken möglicherweise die Inzidenz von postmenopausalen Korpuskarzinomen. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 759–760.
8. Farahmand P, Spiegel R, Ringe JD. Männliche Osteoporose. *Z Rheumatologie* 2016; 75: 459–465.
9. Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, Brundtner Ch, Svejda Ch, Gasser RW, Santler G. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ), Wien. *Med Wochenschr* 2016; 166: 68–74.
10. Pichardo Sarina EC, Richar van Merkesteyn. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral and maxillofacial surgery* 2013; 116(3) Sept.
11. Cella L, Appici A, Arbasi M, et al: Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head and Face Medicine* 2011; 7: 16.
12. Matsuo A, Hamada H, Takahashi H, Okomoto A, Kaise H, Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of the jaw in breast cancer patients. *Odontology, The Society of the Nippon Dental University* 2015.
13. Sibert T, Jurkovic R, Stalelova D, Strecha J. Immediate implant placement in a patient with osteoporosis undergoing bisphosphonate therapy: 1-year Preliminary prospective study. *J Oral Implantol*, July 1, 2015; 41(Spec No): 360–365.
14. Holzinger D, Seeman R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzi A. Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1937. e1–1937. e8.
15. Walter Ch, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz K A. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *International Journal of Implant Dentistry* 2016; 2: 9.
16. Mattheos N, Caldwell P, Petcu E B, Ivanovski S. Dental Implant Placement with Bone Augmentation in a Patient Who Received Intravenous Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis. *J Can Dent Assoc* 2013; 79: d2.
17. Orris I R, Key M L, Arnett TR. Bisphosphonates inhibit osteoblast growth and bone formation. Department of Anatomy and Biology, University College London.
18. Kaušitz J, Ondruš D, a kol. Všeobecná onkológia, SOLEN s. r. o., Bratislava 2017; 1. vydanie, s. 510–514.