

Prevencia liekovej osteonekrózy čeluste a sánky u rizikových pacientov podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony

Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in at-risk patients undergoing dentoalveolar surgery

Mikušková, K., Statelová, D., Janíčková, M., Staško, J., Frličková, Z., Hvizdoš, D.

MUDr. Katarína Mikušková, PhD., doc. MUDr. Dagmar Statelová, CSc., mim. prof., MUDr. Mária Janíčková, PhD., MDDr. Ján Staško, MDDr. Zuzana Frličková, MDDr. Daniel Hvizdoš
Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie JLF UK a UNM v Martine

Abstrakt

Autori v článku prezentujú svoje skúsenosti s prevenciou liekovej osteonekrózy čeluste a sánky využitím protokolu na prevenciu MRONJ u pacientov v riziku liekovej osteonekrózy podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony v období rokov 2014 – 2016.

Kľúčové slová: osteonekróza čeluste, osteonekróza sánky, lieková osteonekróza

Abstract

The authors present their experience with prevention of MRONJ using their own protocol for MRONJ prevention in at-risk patients undergoing dentoalveolar surgery. Survey was conducted between the years 2014 – 2016.

Key words: osteonecrosis of the maxilla, osteonecrosis of the mandible, drug osteonecrosis

Úvod

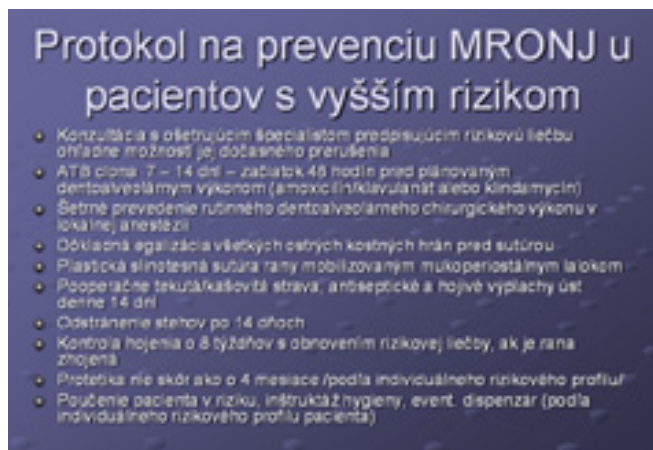
Liekové osteonekrózy čeluste a sánky (MRONJ – Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) sú nepríjemné komplikácie, s ktorými sa zubní lekári stretávajú u pacientov užívajúcich lieky negatívne ovplyvňujúce proces fyziologického hojenia. V súčasnosti takúto liečbu predstavuje **antiresorpčná liečba** (osteoporóza, mnohopočetný myelóm, kostné metastázy karcinómov prsníka, prostaty, obličky atď.), **antiangiogénna a cytostatická liečba** (pokročilé štádiá karcinómov prsníka, pľúc, obličky, kolorekta atď.). Najčastejším spúšťajúcim faktorom osteonekrózy je dentoalveolárna trauma, najmä extrakcia zuba. Lieková osteonekróza je komplikácia vysoko preventabilná. Predísť jej možno prísnyim dodržaním preventívnych protokolov pri ošetrovaní rizikových pacientov. Cieľom tejto práce

bolo vyhodnotiť účinnosť protokolu na prevenciu liekovej osteonekrózy čeluste a sánky, ktorý sa používa na Klinike stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie JLF a UNM v Martine u pacientov, ktorí užívajú rizikovú liečbu a je u nich indikovaný dentoalveolárny chirurgický výkon.

Materiál a metódy

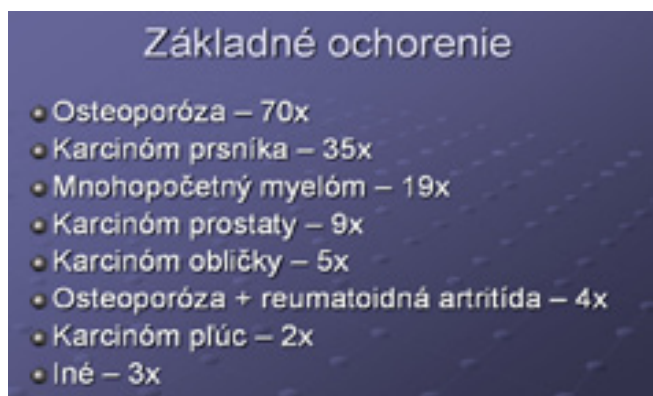
Do súboru boli zaradení rizikoví pacienti s antiresorpčnou, antiangiogénnou a cytostatickou liečbou, ktorí nemali nijaké príznaky osteonekrózy a u ktorých bol indikovaný dentoalveolárny chirurgický výkon v lokálnej anestézii v období troch rokov (2014 – 2016). Všetci pacienti v súbore boli vo vyššom riziku liekovej osteonekrózy (onkologickí pacienti; pri osteoporóze viac ako tri roky trvajúca antiresorpčná liečba alebo pridru-

žené riziká v anamnéze), u ktorých sa dentoalveolárne chirurgické výkony majú vykonávať na pracovisku maxilofaciálnej chirurgie, kde sú skúsenosti s prevenciou a liečbou osteonekrózy. Všetci pacienti v súbore boli ošetrení podľa protokolu na prevenciu MRONJ u pacientov s vyšším rizikom liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky (obr. 1, 6 – 13). Hojenie bolo sledované minimálne štyri mesiace od chirurgického výkonu. Ako úspešné zhojenie bol hodnotený stav, keď po štyroch mesiacoch od dentoalveolárneho chirurgického výkonu bola alveolárna sliznica kompletne zhojená (bez dehiscencií, fistúl, purulentnej secernácie). Ak boli po štyroch mesiacoch v oblasti operačnej rany prítomné znaky MRONJ (obnažená alveolárna kosť, fistula, purulentná secernácia, dehiscencia rany), stav bol hodnotený ako lieková osteonekróza.



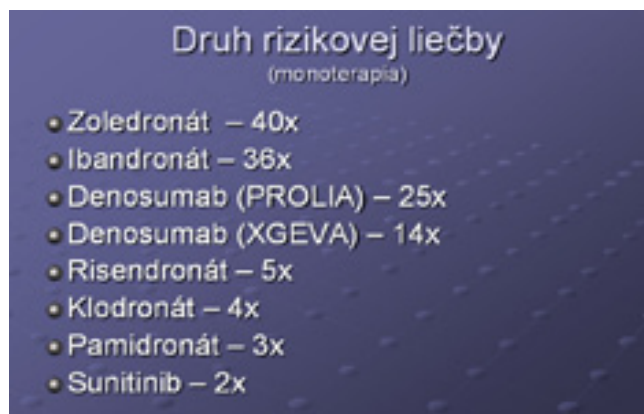
Obr. 1. Protokol na prevenciu MRONJ u pacientov vo vyššom riziku podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony

Fig. 1. Protocol for prevention of MRONJ in at-risk patients undergoing dentoalveolar surgery



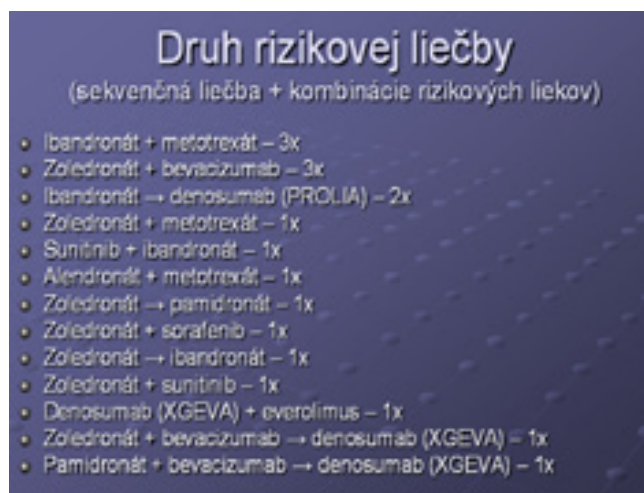
Obr. 2. Prehľad ochorení vyžadujúcich rizikovú liečbu v súbore pacientov

Fig. 2. Survey of diseases treated with dangerous therapies in the group of patients



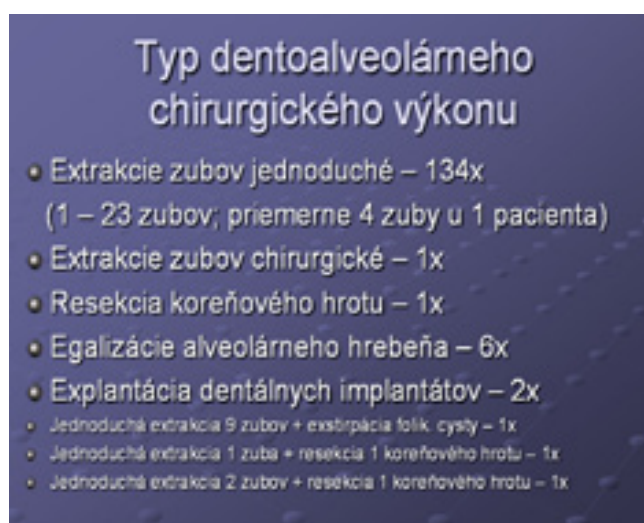
Obr. 3. Prehľad rizikovej liečby formou monoterapie

Fig. 3. Survey of dangerous medication used as monotherapy



Obr. 4. Prehľad rizikovej liečby formou kombinácií rizikových liekov

Fig. 4. Survey of dangerous medication used as combined therapy



Obr. 5. Prehľad dentoalveolárnych chirurgických výkonov realizovaných v súbore pacientov

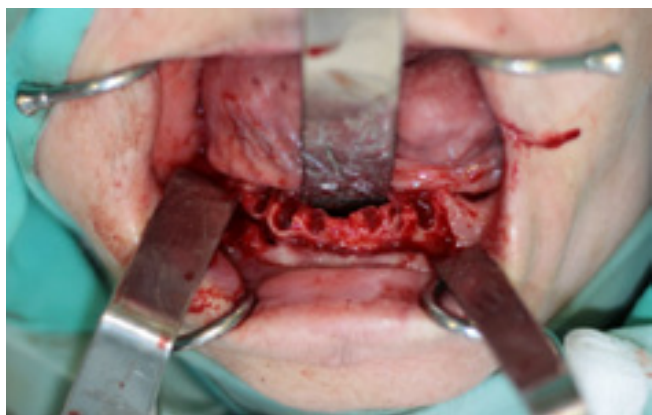
Fig. 5. Survey of realized dentoalveolar surgical procedures in a group of patients



Obr. 6. 78-ročná pacientka s generalizovaným karcinómom prsníka liečená štyri roky kyselinou zoledrónovou i. v. s indikáciou na extrakciu zvyšového chrupu sánky pre pokročilú periodontitídu
Fig. 6. A 78-year-old woman with generalized breast cancer treated with zoledronic acid i.v. for four years with indication for extraction of the remaining lower teeth due to advanced periodontitis.



Obr. 7. Stav po extrakcii šiestich dolných zubov
Fig. 7. Condition after the extraction of six lower teeth



Obr. 8. Odklopenie vestibulárneho a lingválneho laloka na sprístupnenie ostrých hrán alveolárnej kosti
Fig. 8. Elevating of vestibular and lingual mucoperiosteal flaps to make sharp edges of the alveolar bone accessible



Obr. 9. Stav po extrakcii šiestich dolných zubov
Fig. 9. Condition after the extraction of six lower teeth



Obr. 10. Odklopenie vestibulárneho a lingválneho laloka na sprístupnenie ostrých hrán alveolárnej kosti
Fig. 10. Elevating of vestibular and lingual mucoperiosteal flaps to make sharp edges of the alveolar bone accessible



Obr. 11. Stav po dôkladnej egalizácii alveolárnej kosti
Fig. 11. Condition after careful levelling of the alveolar bone



Obr. 12. Plastická tesná sutúra mukoperiostu bez ťahu v dvoch vrstvách – prvá vrstva stehov

Fig. 12. Suturing of mucoperiosteal flaps in two layers – the first layer of stitches



Obr. 13. Sutúra mukoperiostu v dvoch vrstvách – druhá vrstva stehov

Fig. 13. Suturing of mucoperiosteal flaps in two layers – the second layer of stitches

Výsledky

Súbor tvorilo 147 pacientov (122 žien a 25 mužov) s priemerným vekom 66 rokov (44 – 93). Najčastejším ochorením, pre ktoré pacienti užívali rizikové lieky, bola osteoporóza (70 pacientov). Nasledoval karcinóm prsníka (35 pacientov), mnohopočetný myelóm (19 pacientov) a karcinóm prostaty (9 pacientov). Prehľad všetkých ochorení vyžadujúcich rizikovú liečbu v sledovanom súbore pacientov je na obr. 2. Prevažujúcim typom rizikovej liečby bola antiresorpčná liečba formou monoterapie. Najčastejším liekom bola kyselina zoledrónová (40 pacientov) a kyselina ibandrónová (36 pacientov). Nasledoval denosumab v nízkej kumulatívnej dávke (Prolia; 25 pacientov) a vo vysokej kumulatívnej dávke (Xgeva; 14 pacientov). Prehľad rizikových liekov formou monoterapie ponúka obr. 3 a formou kombinovanej liečby obr. 4. U väčšiny pacientov boli

podľa protokolu na prevenciu MRONJ vykonané jednoduché extrakcie zubov (priemerne štyri zuby u jedného pacienta). Prehľad všetkých dentoalveolárných chirurgických výkonov je na obr. 5. Lieková osteonekróza bola diagnostikovaná po štyroch mesiacoch od operačného výkonu u troch vysokorizikových pacientov v súbore (2, 04 %). U ostatných 144 (97, 96 %) pacientov sa zistilo zhojenie bez komplikácií.

Diskusia

Prevencia liekovej osteonekrózy vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu a musí zohľadňovať pomer medzi rizikom vzniku osteonekrózy a benefitom antiresorpčnej, antiangiogénnej a cytostatickej liečby pre pacienta [5]. Primárna prevencia liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky spočíva v komplexnej sanácii chrupu pacienta s plánovanou antiresorpčnou, antiangiogénnou a cytostatickou liečbou ešte pred jej nasadením [6]. V tomto smere má v prevencii MRONJ úlohu špecialista, ktorý rizikovú liečbu indikuje. Mal by pacienta informovať aj o potrebe špeciálnych zubnolekárskeho opatrení. Ak je pacient od začiatku liečby informovaný o existujúcom riziku osteonekrózy, chrup je pred jej nasadením sanovaný, ústna hygiena udržiavaná a pravidelne kontrolovaná, riziko vzniku osteonekrózy výrazne klesá. Význam týchto preventívnych opatrení potvrdzujú viaceré publikácie v odbornej literatúre [5, 6, 1]. Ak tento krok v prevencii zlyhá, rozhodujúcu úlohu v prevencii preberajú zubní lekári, ktorí musia rizikových pacientov identifikovať cieľenou anamnézou a zvoliť správny postup ošetrovania. Všeobecne sa odporúča vyhnúť sa dentoalveolárnym chirurgickým výkonom u pacientov v riziku liekovej osteonekrózy, lebo väčšina liekových osteonekróz vzniká ako následok lokálnej traumy (najmä extrakcie zubov) u rizikových pacientov [6]. V súčasnosti sú už známe a osvedčené postupy, ako eliminovať riziko vzniku osteonekrózy pri potrebe dentoalveolárneho chirurgického výkonu u rizikového pacienta, tzv. protokoly [5, 3, 7]. Pri zohľadnení poznatkov o patogenéze MRONJ a o rizikových faktoroch vzniku MRONJ (expozícia rizikovej liečbe, lokálna trauma a infekcia) je nevyhnutné podporiť proces hojenia rán u rizikových pacientov cieľenými preventívnymi opatreniami [5, 2]. Ich základom je plánovanie, antibiotická clona, egalizácia ostrých kostných hrán a plastická primárna sutúra vzniknutej rany. Stále prebieha diskusia o otázke potreby a opodstatnenosti dočasného prerušenia rizikovej liečby pri prevencii liekovej osteonekrózy [5, 4]. V tomto smere sa musí vždy

individuálne posúdiť riziko/benefit prerušenia liečby s ohľadom na možné následky prerušenej rizikovej liečby pre pacienta (zvýraznenie bolestí, skeletálne komplikácie, progresia nádorového ochorenia atď.), ako aj pravdepodobné nežiaduce vplyvy pokračujúcej liečby na priebeh hojenia dentoalveolárnej rany (napr. blokovaná kostná prestavba, antiangiogénny, imunosupresívny alebo priamo cytotoxický účinok zoledronátu na keratocyty) [2]. Dôležitým krokom na zabezpečenie optimálneho hojenia je dôkladná egalizácia (zahľadenie) alveolárnej kosti, ktorú nemožno realizovať bez odklopenia mukoperiostálnych lalokov v dostatočnom rozsahu [3, 7]. Ponechanie ostrých hrán pod mukoperiostom spôsobuje jeho traumatizáciu, neskôr perforáciu a infekciu obnaženého kostného tkaniva. Na spontánnu remodeláciu alveolárnej kosti sa u pacientov s blokovanou kostnou prestavbou (antiresorpčná liečba) nemožno spoliehať. Ďalším dôležitým krokom k optimálnemu priebehu hojenia u rizikových pacientov je priamy uzáver vzniknutej kostnej rany sutúrou krycieho mukoperiostu. Sutúra musí byť tesná (ale bez ťahu), aby umožnila hojenie mukoperiostu *per primam intentionem* a účinne zabránila prenikaniu infekcie ku kostnému tkanivu počas hojenia. Predpokladom úspešného hojenia rany po dentoalveolárnej chirurgii u rizikových pacientov je ovládanie a dodržanie všetkých opatrení preventívnych protokolov a klinická skúsenosť s problematikou. Preto sa odporúča pacientov s vyšším rizikom vzniku liekovej osteonekrózy posilať na pracoviská maxilofaciálnej chirurgie, ak je u nich indikovaný dentoalveolárny chirurgický výkon – aj jednoduché extrakcie zubov [5].

Záver

Vzniku liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky možno veľmi účinne predchádzať dodržaním protokolu na prevenciu MRONJ u pacientov v riziku MRONJ podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony. Pacientov s vyšším rizikom MRONJ (onkologickí pacienti s rizikovou liečbou a pacienti s osteoporózou liečení antiresorpčnou liečbou viac ako tri roky, resp. s inými pridruženými rizikami v anamnéze: nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus, reumatoidná artritída liečená metotrexátom, chronická anémia, liečba steroidmi atď.) je nevyhnutné s cieľom extrakcií zubov alebo iných dentoalveolárných chirurgických výkonov poslať na pracovisko maxilofaciálnej chirurgie, kde sú dostatočné skúsenosti s prevenciou a liečbou liekových osteonekróz.

Literatúra

1. BRAMATI, A., GIRELLI, S., FARINA, G., DAZZANI, M., C., TORRI, V., MORETTI, A., PIVA, S., DIMAIUTA, M., LA VERDE, N.: Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2015, 33, 1, p. 119 – 124.
2. FLEISHER, K., E., KONTIO, R., OTTO, S.: *Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) – a Guide to Research*. Thieme, 2016. ISBN: 978-3-905363-10-4.
3. HEUFELDER, M., J., HENDRICKS, J., REMMERBACH, T., FRERICH, B., HEMPRICH, A., WILDE, F.: Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2014, 117, 6, p. 429 – 435.
4. KAWAKITA, A., YANAMOTO, S., MORISHITA, K., NARUSE, T., HAYASHIDA, S., SOUTOME, S., ROKUTANDA, S., INOKUCHI, S., MATSUO, T., UMEDA, M.: Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw: A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2017, 29, p. 522 – 526.
5. OTTO, S., PAUTKE, CH. et al.: Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2018, 69, p. 177 – 187.
6. OWOSHO, A., A., LIANG, S., T., Y., SAX, A., Z., WU, K., YOM, K., S., HURYN, M., J., ESTILO, C., L.: Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018, 125, p. 440 – 445.
7. SCHUBERT, M., KLATTE, I., LINEK, W., MÜLLER, B., DÖRING, K., ECKELT, U., HEMPRICH, A., BERGER, U., HENDRICKS, J.: The Saxon Bisphosphonate Register – Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncology*. 2012, 48, p. 349 – 354.

MUDr. Katarína Mikušková, PhD.
Klinika stomatológie a maxilofaciálnej
chirurgie JLF UK a UNM
Martin