

Osteonekróza čeľuste vyvolaná užívaním bisfosfonátov

Osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates

Birková, A., Klabník, T., Badanič, P., Sladká, L., Bolerázska, B., Hubková, B., Mareková, M., Čižmárová, B.

MUDr. Anna Birková, PhD., Ing. Beáta Hubková, PhD., prof. Mária Mareková, CSc., RNDr. Beáta Čižmárová, PhD., Ústav lekárskej a klinickej biochémie UPJŠ LF, Tr. SNP 1, Košice
MDDr. Tomáš Klabník, MUDr. Peter Badanič, MUDr. Lívia Sladká, PhD., I. stomatologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Oddelenie ústnej, čeľustnej a tvárovej chirurgie, Tr. SNP 1, Košice
MUDr. MDDr. Beáta Bolerázska, PhD., I. stomatologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Tr. SNP 1, Košice

Abstrakt

Bisfosfonáty sú antiresorpčné lieky, ktoré ovplyvňujú hlavne funkciu osteoklastov, zachovávajú hustotu a pevnosť kostí. Jednou z hlavných vlastností bisfosfonátov je ich veľmi vysoká afinita ku kostnému tkanivu a následná depozícia do kostného tkaniva, čím je zabezpečená vysoká koncentrácia v kostných tkanivách. Osteonekróza čeľuste v súvislosti s liečbou bisfosfonátmi je pomerne novým fenoménom. Prvý prípad, ktorý opisoval osteonekrózu čeľuste a sánky, bol publikovaný v roku 2003. Od toho času sa tomuto problému venuje dostatočná a zvýšená pozornosť.

Kľúčové slová: osteonekróza, bisfosfonáty, kosť, čeľusť.

Abstract

Bisphosphonates are antiresorptive drugs affecting mainly osteoclasts and thus maintaining the bone density and strength. The one of the most important property of bisphosphonates is their very high affinity to bone tissue and subsequent deposition in bone tissue, thus ensuring a high concentration in bone tissues. The osteonecrosis of the maxilla is a newly described phenomena in connection with bisphosphonate therapy. The first case describing osteonecrosis of the maxilla was published in 2003. Since then, sufficient and increased attention has been paid to this problem.

Key words: osteonecrosis, bisphosphonates, bone, maxilla.

Úvod

Bisfosfonáty patria k liekom na dlhodobé použitie. Ich hlavným mechanizmom účinku je potlačenie resorpcie kostí, a to tak, že inhibujú diferenciáciu a funkciu osteoklastov. Výsledkom je udržanie hustoty a sily kostí. Do klinickej praxe sa táto skupina liekov dostala v 80. rokoch minulého storočia a používa sa hlavne v prevencii a liečbe primárnej a sekundárnej osteoporózy, hyperkalciémie, mnohopočetného myelómu a osteolýzy v dôsledku kostných metastáz a Pagetovej

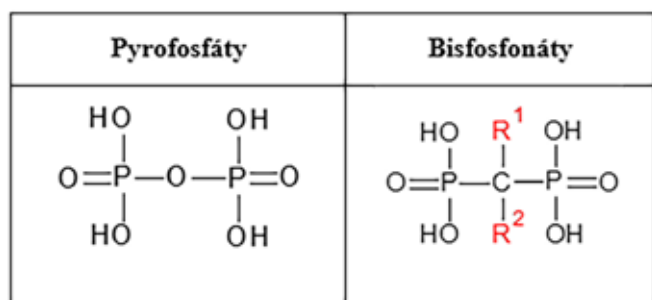
choroby [1, 4, 6, 7, 11]. Napriek ich nepopierateľnému klinickému prínosu u malej časti pacientov existuje riziko vzniku osteonekrózy ako závažného nežiaduceho účinku spravidla s lokalizáciou v orofaciálnej oblasti.

Osteonekróza čeľuste a sánky u pacientov liečených bisfosfonátmi je pomerne zriedkavá, ale dnes už dobre známa komplikácia na maxilofaciálnych oddeleniach po celom svete. Prvá správa opisujúca tento nežiaduci jav v súvislosti s podávaním bisfosfonátov obsahujúcich dusík bola

zverejnená v roku 2003 [8]. Za osteonekrózu v maxilofaciálnej oblasti považujeme oblasť exponovanej kosti, ktorá sa nehojí do 8 týždňov u pacienta liečeného bisfosfonátmi, a ktorý nepodstúpil rádioterapiu v oblasti hlavy a krku. Na stanovenie diagnózy obvykle postačuje klinické vyšetrenie. Predpokladá sa, že vznik súvisí hlavne s intravenóznou liečbou vysokými dávkami bisfosfonátov, avšak výskyt aj u pacientov liečených nízkymi dávkami osteoporotickej liečby nie je vylúčený [11]. Presná patogenéza osteonekrózy čeľuste a sánky zostáva stále nejasná. K systémovým rizikovým faktorom jej vzniku patria typ použitého bisfosfonátu, spôsob podávania, trvanie liečby, kumulatívna dávka, základné ochorenie, na ktoré je liek predpísaný, sprievodné terapie (napr. chemoterapia, kortikosteroidy, antiangiogénne látky a iné), návyky pacienta (fajčenie, konzumácia alkoholu a iné), pohlavie, vek, genetické faktory a ďalšie chorobné stavy, ako je diabetes mellitus, reumatoidná artritída, hemodialýza a iné. Medzi lokálne rizikové faktory patria výkony dentoalveolárnej chirurgie (najmä extrakcie), zubná a periodontálna infekcia a snímateľné zubné náhrady. Svoju úlohu zohrávajú tiež anatomicke faktory (mandibula, torus) [6, 2, 12].

Štruktúra bisfosfonátov

Bisfosfonáty sú stabilné syntetické analógy anorganických pyrofosfátov, vo svojej štruktúre obsahujú väzbu P–C–P (namiesto väzby P–O–P) (obr. 1) [4, 11, 13], na uhlíku sú naviazané dva bočné reťazce (R1, R2).



Obr. 1. Chemická štruktúra pyrofosfátov a bisfosfonátov. R1 a R2 predstavujú bočné reťazce v štruktúre bisfosfonátov.

Fig. 1. Chemical structure of pyrophosphates and bisphosphonates. R1 and R2 represent side chains in the structure of bisphosphonates.

Rozdiel spočíva v prítomnosti centrálného nehydrolyzovateľného uhlíka. Fosfátové skupiny susediace s týmto centrálnym uhlíkom sú zachované.

V porovnaní s pyrofosfátmi sú bisfosfonáty rezistentné voči rozkladu enzymatickou hydrolyzou, ktorá vysvetľuje ich akumuláciu v kostnej matrici [3, 11, 13]. Bisfosfonáty majú veľmi vysokú afinitu ku kostným minerálom, viažu sa na kryštály hydroxyapatitu a sú prednostne inkorporované do miest aktívnej remodelácie kostí, obzvlášť do oblastí so zrýchlenou kostnou remodeláciou. Okrem svojej schopnosti inhibovať kalcifikáciu, inhibujú aj rozklad hydroxyapatitu, čím účinne potláčajú resorpciu kostí. Táto základná vlastnosť bisfosfonátov je využívaná v klinickej praxi. Bisfosfonáty, ktoré sa nezachytávajú v kostiach, sú rýchlo vylučované z obehu renálnou exkréciou [4].

Klasifikácia a mechanizmus účinku bisfosfonátov

Bisfosfonáty možno rozdeliť do dvoch základných skupín na základe prítomnosti/neprítomnosti atómu dusíka naviazaného v bočnom reťazci R2 na atóm uhlíka, a to na dusíkaté a neobsahujúce dusík. Tieto dve skupiny sa líšia mechanizmom účinku na osteoklasty [7].

Tab. 1. Štruktúra bisfosfonátov používaných v klinickej praxi, upravené podľa [13]

Tab. 1. Structure of bisphosphonates used in clinical practice (adjusted according to [13])

Bisfosfonát	R1	R2
Etidronát	OH	CH ₃
Klodronát	Cl	Cl
Pamidronát	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronát	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂
Risedronát	OH	CH ₂ -3-pyridín
Tiludronát	H	CH ₂ -S-fenyl-Cl
Ibandronát	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) (fenyl)
Zoledronát	OH	CH ₂ -imidazol
Neridronát	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂
Olpadronát	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

Takmer všetky bisfosfonáty, ktoré sa v súčasnosti používajú v klinickej praxi, majú na centrálnom uhlíku v polohe R1 naviazanú hydroxylovú skupinu (tab. 1). Fosfátové a hydroxylové skupiny súčasne vytvárajú interakciu medzi bisfosfonátom a kostnou matricou, čo dáva bisfosfonátom ich špecifickosť pre kosti. Aj keď sú fosfátové a hydroxylové skupiny nevyhnutné pre afinitu bisfosfonátov ku kostnej matrici, konečná štruktúrna

časť viazaná na centrálny uhlík v polohe R2 je primárnym determinantom účinnosti bisfosfonátov na inhibíciu resorpcie kostí. Prítomnosť dusíka alebo aminoskupiny zvyšuje antiresorpčnú účinnosť bisfosfonátu 10- až 10 000-krát v porovnaní s bisfosfonátmi neobsahujúcimi dusík [5, 14]. Bisfosfonáty neobsahujúce dusík (etidronát, klodronát, tiludronát) patria do prvej generácie. Bisfosfonáty druhej a tretej generácie (alendronát, risedronát, ibandronát, pamidronát a kyselina zoledrónová) v bočnom reťazci R2 už dusík obsahujú [4].

Bisfosfonáty prvej generácie (neobsahujúce dusík) interferujú v osteoklastoch s metabolizmom trifosfátov, a to tak, že sa začleňujú do molekúl novovytvoreného adenosíntrifosfátu (ATP) syntázami aminoacyl-transferovej RNA triedy II po absorpcii osteoklastmi z povrchu minerálov v kostiach. Predpokladá sa, že intracelulárna akumulácia týchto nehydrolyzovateľných analógov ATP je cytotoxická pre osteoklasty, pretože inhibujú viac bunkových procesov závislých od ATP, čo vedie k apoptóze osteoklastov.

Bisfosfonáty druhej a tretej generácie (alendronát, risedronát, ibandronát, pamidronát a zoledronát – obsahujúce dusík), zasahujú do mechanizmu prenylácie a inhibujú aktivitu farnezylypyrofosfát syntázy, kľúčového regulačného enzýmu v metabolizme kyseliny mevalonovej, ktorá je medziproduktom pri syntéze cholesterolu, sterolov a lipidov. Preukázaný bol aj ich inhibičný účinok na angiogénzu [1, 9, 10, 13].

Záver

Presná patogenéza osteonekrózy ako komplikácie vznikajúcej v súvislosti s podávaním bisfosfonátov zostáva stále nejasná. Všeobecne sa akceptuje nízke absolútne riziko pre vznik tejto komplikácie a značne prevyšujúci prínos antiresorpčnej liečby oproti potenciálnemu riziku vzniku osteonekrózy čeluste a sánky. Napriek tomu by osteoporotickí a onkologickí pacienti mali byť poučení o riziku vzniku tejto komplikácie a o preventívnych opatreniach (ústnej hygieny). U pacientov trpiacich rakovinou by sa mala pred každou intravenóznou terapiou vyšetriť sliznica ústnej dutiny a stav zubov. Nevyhnutné stomatochirurgické výkony sa odporúča vykonávať s antibiotickou profylaxiou. V prípade vzniku tejto komplikácie je na lekárovi, ktorý liečbu indikoval, aby zvážil ďalší potenciálny prínos pokračovania v liečbe oproti progresii nežiaducich účinkov a podľa toho sa rozhodol, či v liečbe pokračovať, alebo liečbu radšej ukončiť.

Literatúra

1. ADAM, Z., KOZUMPLÍKOVÁ, M., POUR, L., MACHÁLKOVÁ, M.: Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék.* 2006; 52 (2): 176 – 180.
2. CAMPISI, G., FEDELE, S., FUSCO, V., PIZZO, G., DI FEDE, O., BEDOGNI, A.: Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014; 10 (2): 257 – 275.
3. CREMERS, S. C., PILLAI, G., PAPAPOULOS, S. E.: Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44(6): 551 – 570.
4. DRAKE, M. T., CLARKE, B. L., KHOSLA, S.: Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83 (9): 1032 – 1045.
5. DUNFORD, J. E., THOMPSON, K., COXON, F. P., LUCKMAN, S. P., HAHN, F. M., POULTER, C. D., EBETINO, F. H., ROGERS, M. J.: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296 (2): 235 – 242.
6. GAVALDÁ, C., BAGÁN, J. V.: Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21 (3): 260 – 270.
7. JANOVSÁ, Z.: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Medica.* 2012; 55: 111 – 115.
8. MARX, R. E.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61 (9): 1115 – 1117.
9. POUR, L., ADAM, Z., HÁJEK, R.: Ibandronat. *Klinická onkologie.* 2005; 18 (5): 172 – 177.
10. POUR, L., HÁJEK, R., ADAM, Z.: Výběr bisfosfonátu k léčbě kostního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klinická onkologie.* 2005; 18 (6): 210 – 216.
11. RASMUSSEN, L., ABTAHI, J.: Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent.* 2014; 2014: 471035.
12. RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., FANTASIA, J., GOODAY, R., AGHALOO, T., MEHROTRA, B., O'RYAN, F.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72 (10): 1938 – 1956. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jul; 73 (7): 1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Sep; 73 (9): 1879.
13. RUSSELL, R. G., ROGERS, M. J., FRITH, J. C., LUCKMAN, S. P., COXON, F. P., BENFORD, H. L., CROUCHER, P. I., SHIPMAN, C., FLEISCH, H. A.: The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res.* 1999; 2: 53 – 65.
14. RUSSELL, R. G.: Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1068: 367 – 401.

RNDr. Beáta Čizmárová, PhD.
Ústav lekárskej a klinickej biochémie
UPJŠ LF, Tr. SNP 1,
040 11 Košice