



# OSTEONEKROZA ČELJUSTI – SPREGLEDAN ZAPLET PODPORNEGA ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

asist. Vojko Didanovič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

## UVOD

Leta 2003 je Robert E. Marx, maksilofacialni kirurg iz ZDA, opisal 36 bolnikov z boleče izpostavljeno kostjo na spodnji, zgornji ali obeh čeljustnicah.<sup>1</sup> Pri vseh je bilo stanje na kirurško in medikamentozno zdravljenje neodzivno. Vsi bolniki so iz različnih razlogov jemali zdravilo pamidronat (Aredia®, Novartis Pharmaceuticals) ali zolendronat (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals) iz skupine antiresorptivnih zdravil z vplivom na metabolizem kosti. Danes je na voljo veliko tovrstnih zdravil z različnim načinom aplikacije (peroralno, subkutano, parenteralno), časovnicami dajanja, delovanjem ter z različno afiniteto vezave oz. razpolovnim časom. Končni (do opisa Marxa neznan in seveda neželeni) učinek uporabe teh zdravil je osteonekroza čeljusti.

Osteonekroza je bila kot vnetni zaplet opisana že leta 1794, kasneje, v 20. stoletju pa je bilo vse večje zavedanje o neki drugi vrsti kostne nekroze, to je aseptični nekrozi kosti, ki so jo vse pogosteje opisovali pri potapljačih, delavcih v tunelih in tistih, ki so prejeli kortikosteroidno terapijo.<sup>2</sup> Prvi opisani primeri aseptične nekroze sicer sodijo v začetek 19. stoletja, ko se je pri delavcih zaposlenih v industriji vžigalic začela pojavljati aseptična nekroza čeljustnic, t. i. phossy jaw, do katere je prišlo zaradi izpostavljenosti belemu fosforju. V tistem času, kot tudi še v zapisih in analizah iz srede prejšnjega stoletja, patofiziološkega dogajanja niso znali razložiti, opisali pa so klinične slike, ki povsem odgovarjajo opisu Marxovih bolnikov oz. bolnikov, ki jih v vedno večjem številu opažamo v oralno-kirurških in maksilofacialnih ambulantah in katerih težave so posledica uporabe antiresorptivnih zdravil.<sup>3</sup>

Danes klinično sliko, pri kateri ima bolnik več kot 8 tednov izpostavljeno avitalno kost zgornje, spodnje ali obeh čeljustnic (oz. lahko to kost sondiramo skozi intraoralno ali ekstraoralno fistulo) in je prejel antiresorptivno terapijo iz kateregakoli razloga (osteoporoza, kostne metastaze, metabolne bolezni, ki prizadanejo skelet), a ni bil obsevan v področju glave in vratu, opredelimo kot osteonekrozo povzročeno z zdravili (MRONJ, iz ang. medication-related osteonecrosis of the jaw). V tem sklopu kot sinonimna akronima uporabljamo še ARONJ (ang. antiresorbitive drug-related osteonecrosis of the jaw) in starejši izraz BRONJ (ang. bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw).

## OSTEONEKROZA POVZROČENA Z ZDRAVILI (MRONJ)

Od prvih opisov do danes je MRONJ v maksilofacialni in oralni kirurgiji postala žgoča tema. Bolnikov je vedno več, a ko se težave klinično manifestirajo, pri zdravljenju nimamo bistveno več orodij, kot so jih imeli v viktorijanski dobi. Avitalne kosti ne moremo oživiti, lahko jo le odstranimo, ko postane klinično simptomatska.

Bistvo zdravljenja je zato še vedno preventiva in konzervativno odstranjevanje odmrlih, izpostavljenih kostnih fragmentov.

Maksilofacialni in oralni kirurgi se zavedamo in sprejemamo dejstvo, da so antirosorptivna zdravila bistveno izboljšala kakovost življenja bolnikov s kostnimi metastazami ali osteoporozo, vendar je naša dolžnost, da opozorimo na slabo kakovost življenja in našo nemoč pri zdravljenju tistih, ki razvijejo MRONJ.

Dejstvo je, da je MRONJ redka bolezen.<sup>4</sup> Po trenutno razpoložljivih podatkih je incidenca osteonekroze pri onkoloških bolnikih brez antirosorptivne terapije 0–0,19 %. Pri onkoloških bolnikih, izpostavljenih zolendronatu (Zometa<sup>®</sup>), je verjetnost okoli 1 % (0,7 %–6,7 %) in je od 50 do 100-krat večja kot pri bolnikih, ki prejemajo placebo. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab (Xgeva<sup>®</sup>), je verjetnost podobna kot pri jemanju zolendronata.

Pri bolnikih, ki prejemajo antirosorptivna zdravila zaradi osteoporoze, je nevarnost MRONJ 100-krat manjša kot pri tistih, ki jih prejemajo v okviru zdravljenja malignoma. Paradoksalno je nevarnost za osteonekrozo čeljustnic statistično podobna pri osteoporotičnih bolnikih, ki prejemajo placebo, in tistih, ki prejemajo antirosorptivna zdravila, ter je tudi v velikih populacijah na stopnji, ki jo brez večjih zadržkov uvrstimo med sporadične.

Dejstvo pa je tudi, da ti bolniki obstajajo, da je možnost razvoja MRONJ realna in da se število primerov povečuje s časom prejemanja antirosorptivnih zdravil.

Za Slovenijo nimamo točnih podatkov o številu bolnikov z MRONJ. Vemo pa, da jih je od leta 2005, ko pomnimo prve primere, vedno več in da sodijo tako med tiste, ki jemljejo antirosorptivna zdravila zaradi onkoloških razlogov, kot tudi med tiste, ki jih jemljejo zaradi neonkoloških razlogov.

## PRAKTIČNA NAVODILA

Preventiva je najboljša terapija za MRONJ.

MRONJ lahko nastane spontano, vendar velika večina nekroz nastane po oralno-kirurškem posegu oz. zaradi draženja alveolarnega grebena s strani snemno-protetičnih nadomestkov. Prekinitev mehkih tkiv in izpostavljanje z antirosorptivnimi zdravili prežete kostnine vodi v začaran krog nezacejlene rane, izpostavljene avitalne kostnine, vnetja mehkih tkiv, bolečin, fistulacije, sekvestriranja ter patoloških fraktur.

Zato je pri vsakem bolniku, ki prejema antirosorptivno terapijo, nujno, da je o tem obveščen njegov zobozdravnik oz. vsak, ki bo v ustni votlini izvedel poseg, pri katerem bo prišlo do izpostavljenosti kostnine. Bolniki morajo vedeti, da prejemajo antirosorptivna zdravila, in na to vedno opozoriti. Vse prevečkrat vidimo, da bolniki s tem niso seznanjeni oz. menijo, da zdravnikov ni treba posebej opozarjati.



V idealnem svetu bi moral bolnika pred začetkom terapije pregledati zobozdravnik, ki bi saniral prizadete zobe in po principih odločanja v onkološki kirurgiji priporočil odstranitev neperspektivnih, potencialno nevarnih zob. Zavedati se moramo, da ohranjen težko ozdravljiv zob pred pričetkom zdravljenja z antiresorptivi lahko pomeni izgubljeno čeljust čez nekaj let. Bolnike, ki prejemajo tovrstna zdravila, je treba izobraziti, da bodo svojega zobozdravnika o tem obvestili in da bodo sami seznanjeni z možnostjo razvoja MRONJ.

Slovenska realnost je, da bolnike, ki prejemajo antiresorptivno terapijo, vidimo pred predvidenimi oralno-kirurškimi posegi ali po tem, ko se že razvijejo znaki MRONJ.

Pri vseh teh je priporočeno čim bolj konzervativno zdravljenje. Konzervativno zdravljenje ima vedno prednost pred kirurškim (npr. endodontsko pred apikotomijo). Pri snemno-protetičnih nadomestkih je treba zagotoviti, da ne prihaja do nepotrebne obremenjevanja sluznice alveolarnih grebenov. Zobni vsadki so kontraindicirani, pri že obstoječih pa je treba skrbeti za dobro higieno.

Če so potrebne ekstrakcije, je treba po takem posegu izravnati kostne robove in izpostavljeno kostnino pokriti z mehкими tkivi brez tenzije. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab, poseg opravimo takrat, ko je učinek zdravila najmanjši, to je pred ponovno aplikacijo. Teoretično bi oralno-kirurški poseg brez nevarnosti lahko opravili 6 mesecev po prenehanju jemanja denosumaba, vendar tega za zdaj še ne moremo potrditi v klinični praksi. Glede na to, da je razpolovni čas bisfosfonatov bistveno daljši (11 let), je tudi strategija obravnave bolnikov, ki jih jemljejo, drugačna: pri tistih, ki jemljejo peroralne bisfosfonate manj kot dve leti, prekinitve ni potrebna. Zaradi dolge razpolovne dobe v organizmu je pri bisfosfonatih pomemben kumulativni odmerek. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne bisfosfonate manj kot štiri leta, imajo komorbidnosti (prejemanje glukokortikoidov, diabetes, kajenje, revmatološko obolenje) ali bisfosfonate prejemajo IV, pa je smiselno razmisliti o 2-mesečni prekinitvi terapije, če je ta medicinsko sprejemljiva. Po tem obdobju je namreč serumska koncentracija bisfosfonatov dovolj nizka, da je oralno-kirurški poseg varnejši.<sup>5</sup>

Vendar absolutne varnosti ni. Če obstaja možnost, da bo kostnina pri posegu izpostavljena, bomo izvedli le nujno potrebne posege. Ključno je, da bolnike spremljamo do zacelitve ran.

Posebna kategorija so bolniki z razvito MRONJ. Tudi tukaj je osnova konzervativno zdravljenje, ki vsebuje lokalno nego z ustnimi antiseptiki (npr. klorheksidin), analgetik, ter sistemsko antibiotično zdravljenje, ko je indicirano.

Kirurško zdravljenje pride v poštev, ko nekirurški postopki odpovedo. Vedno je smiselno odstraniti nekrotične sekvestre in ostre dele kosti ter zmanjšati žepe, torej odstraniti vse vire okužbe oz. vzroke bolečin. Vnetje namreč ustvarja kislo okolje, v katerem prihaja do lokaliziranega sproščanja bisfosfonatov iz kostnine do toksičnih stopenj, ki dodatno spodbujajo procese, ki vodijo v razvoj osteonekroze.<sup>6</sup>

Pri redkih bolnikih (neobvladljive bolečine, zlom čeljusti, smrdeče fistule, komunikacije med telesnimi votlinami) je indicirana resekcija čeljusti z eventualno rekonstrukcijo defekta.

## ZAKLJUČEK

Antiresorptivna zdravila so doprinesla k izboljšanju življenja bolnikov s kostnimi metastazami, osteopenijo, osteoporozo in metabolnimi boleznimi kosti, vendar so zaradi ustavljenega metabolizma kosti prinesla tudi težave. Iz ne povsem razumljenih razlogov (izpostavljenost okolju, okužba?) je večina teh težav v območju čeljusti.

Zdravnike, ki antiresorptivna zdravila predpisujejo, ter zdravnike in zobozdravnike, ki izvajajo posege v ustni votlini, je treba na ta stranski učinek zdravil opozoriti. Vse bolnike, ki ta zdravila prejemajo, kot tudi tiste, ki nimajo razvite MRONJ, pa je treba ustrezno izobraziti ter redno kontrolirati.

## LITERATURA

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–8.
2. Nixon JE. Avascular necrosis of bone: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1983; 76: 681–92.
3. Hughes JP, Baron R, Buckland DH, et al. Phosphorus necrosis of the jaw: a present day study. *Brit J Industr Med* 1962; 19: 83–99.
4. AAOMS. Position paper. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update.
5. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61: 33.
6. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorbitive drug-related osteonecrosis of the jaw - a Guide to research. AO Foundation, 2016.