

Osteonekróza čelisti po komplexní léčbě nádorů bisfosfonáty

M. Machálka

Klinika ústní čelistní a obličejové chirurgie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Machálka, CSc.

Souhrn: Při komplexní léčbě nemocných bisfosfonáty, u kterých se vyskytují kostní metastázy nebo dochází k poruchám kostního metabolismu ve smyslu osteoporózy, se objevily komplikace vznikem osteonekrózy čelisti. Podstatou komplikace je porucha vaskularizace kostní tkáně, ke které přispívají vlastnosti molekul dusíku, obsažených v moderních bisfosfonátech. Postižení čelisti je vyprovokováno extrakcí zubu. Kostní rána se nehojí, alveolitida je provázena výraznou bolestí a může přecházet až do rozsáhlé ostitidy s obnaženými nekrotickými okraji kosti. Zpočátku je léčení postižené části čelisti šetrné, konzervativní, později chirurgické s odstraněním nekrotické uvolňující se kosti, sequestrotomií nebo parciální resekci kosti bez porušení celistvosti čelisti, vždy s dostatečně účinným zajištěním nemocného antibiotiky. Stejně jako u onkologických nemocných, jejichž čelist bude ozářena, je při plánované léčbě bisfosfonáty nutno provést stomatologické vyšetření a indikované extrakce zubů z preventivního časového pohledu. Léčení vzniklých komplikací je ošetřováno čelistním specialistou.

Klíčová slova: komplexní léčba nádorů – osteonekróza čelisti – prevence – léčba

Osteonecrosis of the jaw following complex tumour treatment using bisphosphonates

Summary: During comprehensive treatment using bisphosphonates in cases showing skeletal metastases or those with breakdowns in the skeletal metabolism in the form of osteoporosis, the patients developed complications in the form of osteonecrosis of the jaw. The complication resides in a defect in vascularisation of the skeletal tissue, which is brought about by the properties of nitrogen molecules found in modern bisphosphonates. The ailment in the jaw is provoked by the extraction of a tooth. The wound on the bone does not heal and the alveolitis is accompanied by excruciating pain and can deteriorate into extensive ostitis with bare necrotic ends of the bone. At the beginning, the treatment of the affected part of the jaw is guarded and conservative, followed later by surgical removal of the necrotically deteriorating bone, sequestrotomy or partial resection of the bone without damaging the wholeness of the jaw, always accompanied with effective anti-biotic therapy. As in cancer patients where radiation will be used, treatment with bisphosphonates requires dental examination and indicated extraction of teeth within a preventive strategy. Any resulting complications should be seen-to by a jaw specialist.

Key words: comprehensive treatment of tumours – osteonecrosis of the jaw – prevention – treatment

Úvod

Komplexní léčba zhoubných nádorů přináší druhotné komplikace, z nichž jednou je osteonekróza čelisti, která je již dříve našemu oboru známá ve formě osteoradionekrózy. Novější formou je osteonekróza čelisti po léčbě bisfosfonáty, které obsahují v molekule atom dusíku. Bisfosfonáty mají za úkol zabránit vzniku kostních metastáz inhibicí osteoklastů, či zpomalit jejich progresi a zlepšit tak kvalitu života těchto nemoc-

ných. Bisfosfonáty, které mají ve své molekule atom dusíku, zasahují do mechanismu pranylace a dále výrazně ovlivňují angiogenezi [2].

Antiangiogenní účinek těchto léků má následek zhoršené krevní zásobení kosti. To snižuje kostní regeneraci a schopnost kontinuální remodelace, které jsou nutné obzvláště při traumatickém poškození nebo při infekci [1].

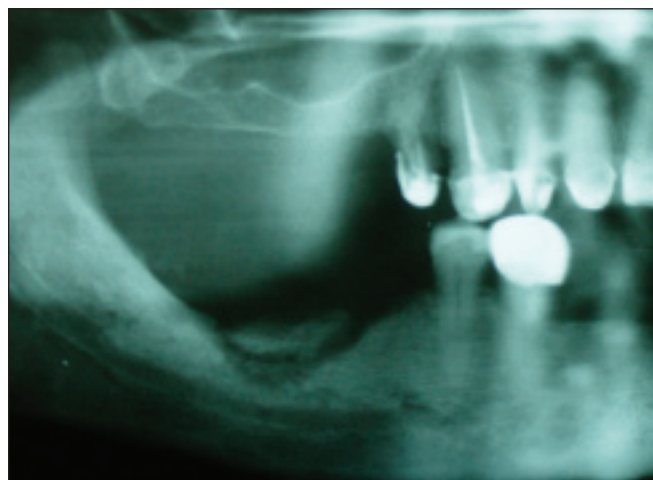
V roce 2003 byl poprvé popsán tento nový nežádoucí účinek bisfosfonátů obsahujících dusík [8] a ná-

sledovala řada dalších odborných sdělení [3–7].

Důležité je, aby o tomto relativně nově popsaném nežádoucím účinku věděli všichni lékaři, kteří tyto léky podávají, ale také všichni stomatologové, kteří se s osobami užívajícími tyto léky setkávají. Jsou to nejen onkologičtí nemocní s poškozením skeletu, ale také osoby s osteoporózou, které tyto léky dostávají z indikace postmenopauzální, senilní, nebo kortikoidy indukované osteoporózy.



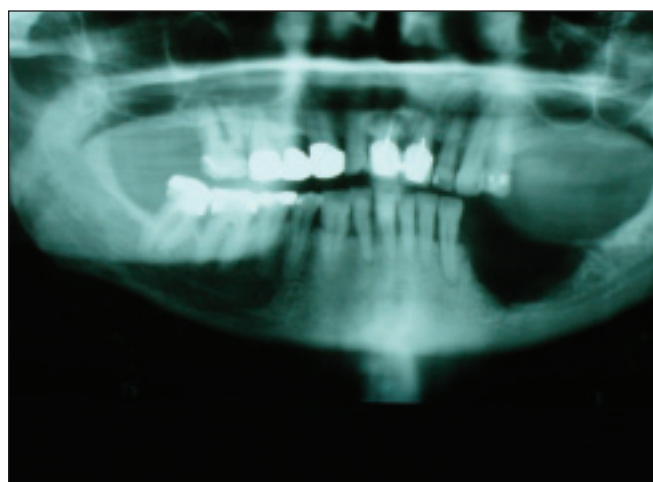
Obr. 1. Nekrotický kostní okraj dásňového výběžku dolní čelisti.



Obr. 2. RTG snímek kostního sekvestru dolní čelisti.



Obr. 3. Osteonekróza v dolní čelisti



Obr. 4. RTG snímek dolní čelisti po parciální resekcí nekrotické části.

Klinický průběh postižení kosti čelistí

Klinický obraz a průběh postižení čelisti je charakterizován svojí návazností na porušení celistvosti anatomického uspořádání alveolu nejčastěji extrakcí zubu s vytvořením do úst otevřené kostní rány. V normálně dobře prokrvené čelisti se extrakční rána snadno zhojí, když se vytvoří pevné krevní koagulum v zubním lůžku, není porušeno infekcí nebo mechanickým drážděním. V kosti čelisti, v níž je po léčbě bisfosfonáty podstatně zhoršeno prokrvení snížením počtu krevních vlásečnic, je vytvoření krevního koagula zhoršeno, i jeho odolnost oproti infekci je velmi malá. Výhoda a výjimečnost těchto tkání v dutině ústní se tím ztrácí. To má za

následek rozpad koagula, vytvoří se suché zubní lůžko a alveolitida, která se nehojí (obdobně jako je tomu při postižení cévního zásobení po ozáření čelisti). Později (za několik týdnů) je obnažený okraj kosti nekrotický a často dráždí okolí ke krvácení (obr. 1).

Typické jsou změny na RTG snímku v místě postižení, vytvořením kostního sekvestru (obr. 2).

Léčení

Postižení kosti alveolu je stav obtížně léčitelný a vyžaduje značnou trpělivost. V prvních fázích onemocnění, které má charakter nehojící se suché alveolitidy, často s výraznou bolestí, je léčení konzervativní (výplachy, medikamenty do rány, analgetika apod).

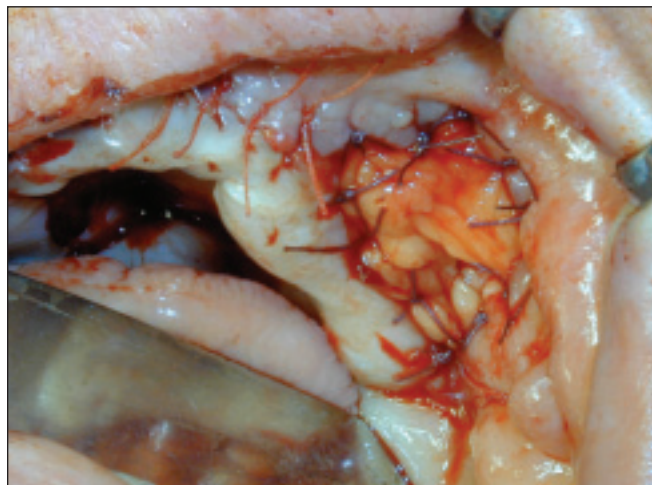
V pozdějších stádiích při vytvoření sekvestrů (obr. 3) volíme chirurgické metody (sekvestroektomie, egalizace kostních okrajů snesením odumřelé kosti), u rozsáhlejších postižení musíme volit parciální resekcí částí čelistí (obr. 4, 5), mnohdy i s nutností fixace zlomenin, které se při oslabení celistvosti kosti vytvoří. V některých případech musíme zvolit náhradu kostního defektu a měkkých tkání (obr. 6). Léčba je dlouhodobá, častá je kolonizace nekrotické kosti aktinomykózou, která vyžaduje cílenou antibiotickou terapii.

Preventivní opatření

K zabránění kostních komplikací je kladen maximální důraz na informo-



Obr. 5. Osteonekróza v horní čelisti.



Obr. 6. Chirurgické řešení s uzavěrem defektu tukovým lalokem.

vanost lékařů a preventivní opatření.

U obou příčin vzniku osteonekrózy je nutný před zahájením léčby prozíravý přístup k vyšetření a pečlivé sanaci chrupu, abychom s velkou jistotou zabránili pozdějším extrakcím zubů. Ty jsou, jak ukazují výsledky šetření, nejčastější příčinou vzniku kostních nekrotéz se všemi dalšími jejími projevy.

Doporučení

Postupně získané znalosti léčby osteonekróz nás opravňují k doporučení následujícího postupu:

- Před zahájením léčby uvedenými typy bisfosfonátů je nezbytné provést kvalifikované, podrobné vyšetření chrupu s potřebou zabránit pozdějším extrakcím zubů.
- Když je provedení extrakce zubu v průběhu léčby bisfosfonáty nezbytné, přerušíme ji na dobu 2 až 3 týdnů a po té provedeme extrakci

v antibiotické cloně (amoxicilin a enzymový inhibitor, linkomycin).

- Pokud objevíme počátky patologického změn na dásňovém výběžku nebo jinde v dutině ústní, odešleme nemocného na specializované vyšetření a ošetření na stomatologickou kliniku nebo kliniku ústní, čelistní a obličejové chirurgie v příslušné oblasti.

Literatura

1. Adam Z, Kozumplíková M, Pour L. al. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 176–180.
2. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Nádorová kostní choroba. Praha: Grada Publishing 2005.
3. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2004; 98: 259–260.
4. Lugassy G, Snaham R, Nemets A et al. Severe osteomyelitis of the jaw in long-

term survivors of multiple myeloma: A new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440–441.

5. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1118.

6. Meghiorati CA. Bisphosphonates and oral cavity vascular necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253–4254.

7. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.

8. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104–1107.

doc. MUDr. Milan Machálek, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: mmachalk@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 26. 7. 2006