

Osteonekróza čelisti v průběhu léčby bisfosfonáty – přehled literární údajů

Zdeněk Adam

FN Brno a LF MU Brno



Definice ostenokrózy čelisti (ONČ)

- Nehojící se ložisko v čelisti s nebo bez bolesti po dobu nejméně 3 měsíců



Osteonekróza čelisti

V roce 1970 popsal R. Marx pacienta s tumorem v ORL oblasti, u něhož se vyvinula osteonekróza po radioterapii komplikaci popsal jako **osteoradionekrózu čelisti (ORNČ)**

To vedlo ke vzniku doporučení:

- stomatologické vyšetření před radioterapií
- stomatologická léčba včetně extrakcí před ozářením
- kontroly čelisti po radioterapii



Osteonekróza čelisti

- 2003: Marx popsal 36 případů osteonekrózy u pacientů léčených i.v. bisfosfonáty pro myelom či metastatické postižení skeletu (pozn. v USA používám pamidronat a zoledronat)
- 2004 Ruggiero popsal 63 pacientů, z nichž 56 bylo léčeno i.v. bisfosfonáty a 7 bylo léčeno perorální formou bisfosfonátů (Fossamax).
- Marx a Ruggiero upozornil na asociaci osteonekrózy s léčbou bisfosfonáty
- Marx R.: J. Oral Maxillofac Surg. 61, 2003 1115-118
- Ruggiero SL- J. Oral Maxillofac Surg. 62, 2004, 527-534:

Osteonekróza čelisti

1. Jaká je frekvence ONČ
2. Jaké jsou rizikové faktory vzniku ONČ
3. Kteří pacienti jsou náchylní ke vzniku osteonekrózy?
4. Je zde asociace s dalšími léčebnými postupy?



Osteonekróza čelisti – řecká studie

- 252 pacientů léčených bisfosfonáty od roku 1997
- 17 pacientů mělo ONČ (6.7 %)
- **Mnohočetný myelom 11 ze 111 (9,9 %)**
- Ca prsu 2 ze 70 (2.9 %)
- Ca prostaty 3 ze 46 (6,5 %)

- 13 ze 17 pacientů mělo extrakci zubu před rozvojem ONČ

- Bamias et al.: J. Clin. Oncol, 23, 2005, 8580-8587.

Osteonkenkróza čelisti – řecká studie

	ONČ	Bez ONČ	P
Počet infuzí	35 (15-68)	15 (6-74)	< 0.01
Léčby před ONČ (měsíce)	39,3 (11-86)	19 (4-84,7)	< 0.001

Z tabulky je zřetelné, že vznik ONČ vyžaduje určitou dobu léčby

Osteonekróza čelisti - University of Maryland

- Retrospektivní studie - 90 pacientů s mnohočetným myelomem bylo vyšetřeno stomatologické klinice z databáze **340 pacientů**
- Celkem bylo léčeno 22 ONČ
- Z toho 11 pacientů bylo z databáze mnohočetného myelomu (340 pacientů)
- Další 11 pacientů mělo jiné maligní diagnózy

Indicence ONČ u myelomu: 3.2 %

- Rizikové faktory
 - Extrakce zubu $p = 0.09$
 - Pamidronat, zoledronat $p = 0,009$

- Badros, 24, 2006, 945-952

Osteonekróza čelsti International Myeloma Foundation Web Survey

- 1203 dotázaných, 904 MM a 299 Ca prsu
- **MM 62 pacientů udávalo ONČ (6,85 %)**
- Ca prsu 13 pacientů udávalo ONČ (4,34 %)
- ONČ předcházela zubní infekce nebo extrakce v 81 % u MM a v 69 % u Ca prsu
- Další léčby (steroidy a thalidomid) nezvyšovaly riziko

Výsledky analýzy M.D. Andreson

- 34 Osteonekróza čelisti
- 2 suspektní osteonekroza čelisti
- 8 osteoradionekróza
- 23 osteonekróza jiné lokalizace (avaskulární nekróza) hlavice humeru, femoru a klavikuly)

Celkem 34 nekróz, 18 Ca prsu, 14 MM, 1 Ca prostaty 1 Ca štítné žlázy

Ana O Hoff. Bone, 2006 Supl. 1



Incidence osteonekrózy z analýzy MD Anderson Cancer Center

- Celkem zjištěno 34 případů, 5 nemělo bisfosfonáty, takže 29 celkem
- Celkový výskyt 29/3995 0.73 %
- Ca prsu 16/13381.2 %
- **Mnohočetný myelom 13/5492,4 %**

- Asociované s extrací v 53 % a dále s periodontální zánětem

(Ana O Hoff. Bone, 2006 Supl. 1)



ONČ shrnutí informací o četnosti

	Řecká studie	Marylandská studie	Myeloma Foundation	MD Anderson
Ca prsu	2/70 (2,9%)		13/299 4,34 %	16/1338 (1.2 %)
MM	11 /111 (9,9 %)	11/340 (3 %)	62 /904 (6,85 %)	13/ 549 (2.4 %)

Osteonekróza čelisti

MD Anderson Cancer Center analýza 34 případů

- Mandibula 70 % (24 případů)
- Maxilla 5 případů
- Mandibula a maxilla 3 případy
- Tvrdé patro 2 případy



Osteonekróza čelisti MD Andreson Cancer Center study

	ONČ	Nebyla ONČ	P
Celková dávka pamidronatu	1800 (360-2520)	270 (30-9300)0	0,0006
Celková dávka zoledronatu	58 (28-152)	24 (4-172)	0.015
Doba MM (Roky)	5,17 (1.73-13)	3,19 (0-19)	0,024

Osteonekróza čelisti - závěr

- Vznik osteonekrózy je spojen s délkou doby i.v. aplikace bisfosfonátů, extrakcí zubu a zánětem periodontu
- Typ bisfosfonátu zde hraje důležitou roli
Většina dat je z USA, kde se pro maligní osteolýzu používá pouze pamidronat a zoledronat.

Při srovnání pamidronat – zoledronat snad vyšší potenciál má zoledronatu indikovat tuto komplikaci



Osteonekróza čelisti a bondronat

- Údaje firmy Roche
- 700 000 pacientů léčeno Bondronatem od roku 1996
- Celkem 18 případů (0,0025%) osteonekrózy do konce 2005
- V 7 případech z nich použity i jiné bisfosfonáty

Možné interpretace těchto dat:

- A) bondronát má podstatně menší frekvenci osteonekrózy
- B) Frekvenci osteonekrózy nelze z těchto dat přesně stanovit, neboť v průběhu let se zvyšovala dávka z 2 na 4 a posléze 6 mg a nyní se doporučuje zahájit 3x 6 mg i.v. a následně p.o. či i.v., výzva pro klin. studie



Potenciál bisfosfonátů indukovat osteonekrózu čelisti

- Zoledonat (*Zometa*)
- Pamidronat (*Pamitor*)
- (*Fossamax* používaný jen u osteoporózy, ne u maligní osteolýzy- také)
 - ibandronat (*Bondronat*) – minimální potenciál zde současných znalostí
 - Klodronat (*Bonefos*) – **nebyla** publikována souvislost.

Zatím nepopsané riziko osteonekrózy čelisti je jedním z předností klodronatu

Osteonekróza čelisti – závěr 1

Jednoduché bisfosfonáty – klodronat (Bonafos), které interferují s metabolismem trifosfátů se používají do roku 1980 a nebyly po nich tyto komplikace hlášené

Dusík obsahující bisfosfonáty, které interferují s prenylací a mají antiangiogenní účinek se používají asi od poloviny 90 let a teprve 2003 byla tato komplikace rozpoznána



Osteonekróza čelisti – **závěr 2**

- Zásadní je dobré stomatologické ošetření před podáním bisfosfonátů - viz doporučení vydané firmou NOVARTIS
- Analýzy ukazují že dávka a doba léčby je souvisí s četností – proto budou vhodné klinické studie testující nižší dávky či nižší frekvenci aplikace alespoň těch bisfosfonátů, které to způsobují
- Budou vhodné klinické studie srovnávající jednotlivé preparáty z nejen z hlediska účinnosti ale také z hlediska komplikací.

Osteonekróza čelisti **závěr 3**

- Lékař aplikující bisfosfonáty musí mít zavedenou spolupráci se stomatologickým pracovištěm, které má teoretické znalosti o této komplikaci a praktické zkušenosti s touto komplikací
- **Klinika ústní a čelistní chirurgie Brno – Bohunice má zřejmě největší soubor pacientů v ČR s touto komplikací – při nejistotě doporučuji obracet se na toto pracoviště.**

