

Osteonekróza čelisti asociovaná s léčbou bisfosfonáty – zkušenosti z praxe

F. ŠENK¹, L. JIRGL²

¹Osteologické centrum Kraje Vysočina, Nemocnice Havlíčkův Brod

²Pracoviště ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Havlíčkův Brod

SOUHRN

Šenk F., Jirgl L.: **Osteonekróza čelisti asociovaná s léčbou bisfosfonáty – zkušenosti z praxe**

Bisfosfonáty (BF) jsou v dnešní době nejrozšířenější skupinou antiresorptivních preparátů, které mají uplatnění v léčbě celé řady metabolických osteopatií, zejména pak v léčbě postmenopauzální osteoporózy. K nežádoucím účinkům této lékové skupiny patří i riziko rozvoje osteonekrózy čelisti. Tato stomatologická komplikace se relativně často vyskytuje při intravenózní léčbě vysokými dávkami BF z indikace maligních onemocnění spojených s vysokou osteoresorpcí a hyperkalcémií. V našem článku poukazujeme na riziko rozvoje této komplikace i po podání perorálních BF v osteologických indikacích, pokud pacient splňuje rizikové faktory pro rozvoj osteonekrózy, jako je např. vyšší věk, dlouhá expozice BF a systémová léčba kortikosteroidy.

Klíčová slova: bisfosfonáty, osteopatie, osteonekróza čelisti, kortikosteroidy

SUMMARY

Šenk F., Jirgl L.: **Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy – practical experiences**

At present, bisphosphonates (BPs) are the most common group of antiresorptive drugs used in the treatment of numerous metabolic bone diseases, especially postmenopausal osteoporosis. Adverse effects of these drugs include the risk of development of osteonecrosis of the jaw. This dental complication is relatively frequent in intravenous therapy with high doses of BPs in malignancies associated with high bone resorption and hypercalcemia. The article deals with the risk of development of this complication even after administration of oral BPs in bone disorders to patients at risk of developing osteonecrosis, e.g. due to old age, prolonged exposure to BPs and systemic corticosteroid therapy.

Keywords: bisphosphonates, bone disease, osteonecrosis of the jaw, corticosteroids

Osteologický bulletin 2012;17(3):76–83

Adresa: MUDr. František Šenk, Osteologické centrum Kraje Vysočina, Nemocnice Havlíčkův Brod, Husova 2624, 580 01 Havlíčkův Brod, e-mail: FŠenk@seznam.cz

Došlo do redakce: 4. 7. 2012

Přijato k tisku: 20. 8. 2012

Úvod

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga anorganického pyrofosfátu s výraznou afinitou ke kostnímu minerálu. Významně se kumulují ve skeletu a svým účinkem tlumí aktivitu osteoklastů, což má za následek pokles osteoresorpce a v druhém sledu útlum remodelace skeletu jako takové. První BF byly syntetizovány v 19. století, ovšem do klinické praxe se dostávají teprve v 60. letech století dvacátého a první užití v léčbě osteoporózy je datováno do sedmdesátých let minulého století [1].

Tato skupina léčiv se po svém vstřebání ze zažívacího traktu naváže na krystalky hydroxyapatitu na kostním povrchu, kde probíhá jejich farmakologický účinek ovlivněním činnosti osteoklastů. V kostní tkáni jsou dlouhodobě depónovány a v rámci obměny skeletu jsou uvolňovány zpět do oběhu, kde podléhají částečně zpětnému vychytání na kost-

ním povrchu a dále jsou vyloučeny v nezměněné formě z organismu glomerulární filtrací a částečně i tubulární sekrecí v proximálním tubulu. Gastrointestinální eliminace je zanedbatelná.

BF lze aplikovat i intravenózně (i.v.), kdy se cca 70 % podaného léčiva naváže na skelet a 30 % je eliminováno ledvinami.

Pro pyrofosfáty (a tudíž i bisfosfonáty) je charakteristická vazba dvou fosfátů se středovým atomem uhlíku (P-C-P). Jednotliví zástupci se pak liší postranními řetězci (R1,R2), které se vážou na centrální uhlík. Zatímco R1 určuje afinitu BF ke kostnímu minerálu, řetězec R2 je odpovědný za mechanismus účinku, antiresorptivní potenciál a nežádoucí účinky jednotlivých zástupců. BF 1. generace (R2 bez atomu dusíku) vedou k apoptóze osteoklastů intracelulární akumulací nehydrolyzovaných nukleotidů, které blokují

metabolismus osteoklastů. BF 2. generace s atomem dusíku v postranním řetězci inhibují farnesyldifosfátsyntázu (FPP-syntáza), a tím prenylaci malých GTPáz a ovlivňují tímto přežívání osteoklastů. Ovlivněním prenylace mohou BF působit i na jiné buňky než osteoklasty.

Z léčebných indikací se BF používají zejména k léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIOP), mužské osteoporózy, hyperkalcémie spojené s malignitami, léčbě osteolytických kostních metastáz, mnohočetného myelomu a M. Paget.

Mezi hlavní nežádoucí účinky BF patří gastrointestinální intolerance, která se týká perorálních (p.o.) forem – slizniční ulcerace, ezofagitida, průjem. Dále se můžeme setkat s vyšším výskytem flu like syndromu intravenózním (i.v.) podáním, atriální fibrilací, poklesem ledvinných funkcí až ledvinným selháním (i.v.), minerálovými dysbalancemi (Ca, Mg, P), výskytem muskuloskeletálních bolestí. V poslední době se uvádí riziko vzniku atypických fraktur proximálního femuru či možná asociace s karcinomem jícnu. Zejména po i.v. BF je popisována osteonekróza čelisti.

Osteonekróza čelisti (ONJ – osteonecrosis of the jaw) je nozologická jednotka známá již 150 let [2]. Byla definována jako nekrotická kost vzniklá na podkladě příčin omezujících krevní zásobení čelisti. Postupně byly stanoveny možné příčiny a tyto rozděleny na lokální a systémové.

Mezi **lokální** se řadí infikovaná poranění a chirurgické výkony v orofaciální oblasti, v neposlední řadě se na vzniku podílí i radioterapie zaměřená na oblast krku a hlavy. V případě souvislosti s radioterapií u maligních onemocnění pak mluvíme o osteoradionekróze (poprvé byla popsána v roce 1922 C. Regaudem).

Ze **systémových příčin** (predisponujících faktorů vedoucích k nezhojení defektu) se uvádí různé otravy, diabetes mellitus, stavy provázené imunodeficit, hyperkoagulační stavy, revmatická onemocnění léčená kortikosteroidy či jinou imunosupresivní medikací, chemoterapie malignit, cytostatika, alkoholismus, kouření a v neposlední řadě i podávání BF [2,6].

Spojení s BF poprvé popsal v roce 2003 Marx et al. [3] – výskyt ONJ u pacientů léčených i.v. BF pro myelom či metastatické poškození skeletu. V roce 2004 Ruggiero et al. popsal 63 kazuistik pacientů s ONJ, z nichž 7 bylo léčeno p.o. alendronátem [4].

BRONJ (bisphosphonate-related necrosis of the jaw) je onemocnění projevující se obnažením zóny nekrotické kosti v maxillofaciální oblasti. Vzniká zřejmě v souvislosti s poruchou kostní remodelace vlivem inhibice funkce osteoklastů. Čelistní kost se vlivem ztráty remodelačního procesu stává acelulární a avaskulární, a postupně tak vzniká subklinická osteone-

króza, která se klinicky projevuje až při porušení slizničního krytu (mikro)traumatem, chirurgickým výkonem nebo šířením odontogenní infekce [5]. Příčinou tak může být chronická traumatizace nevyhovující zubní protézou, poranění potravou, zubní extrakce, incize abscesu apod.

Přesný **mechanismus vzniku** BRONJ dosud není znám. Dominantní se zdá být významná akumulace BF v čelistních kostech vzhledem k jejich intenzivnějšímu metabolismu – rychlejší remodelace vlivem žvýkání, z čehož vyplývá i větší kumulace BF [2,6]. Při omezení remodelace pak následkem žvýkání může docházet ke kumulaci mikrofraktur. Vysoká kumulace BF v čelistech má zřejmě i významný vliv na potlačení neoangiogeneze, proliferace cév, inhibici buněk endotelu (avaskulární osteonekróza) a při vysoké lokální kumulaci mohou vést k destrukci membrán všech okolních buněk [2,6]. S tím souvisí i poškozená epitelizace a poškození slizničního krytu, který se pak stává významnou cestou pro průnik mikroorganismů do kosti. Vznikají nehojící se slizniční defekty. Nemalý podíl má i případná toxicita chemoterapie a další léčiva, která mohou snižovat kvalitu slizničního krytu dutiny ústní (imunosupresiva, kortikosteroidy, cytostatika) [2,6].

Nejčastějším spouštěčem manifestací je v orofaciální oblasti zubní extrakce a pokročilá parodontitida, spontánně vzniká asi 25 % případů [7,8].

Stadia BRONJ dle AAOMS (Americká asociace orálních a maxillofaciálních chirurgů) rozdělujeme následovně [5,9]:

- Pacienti v riziku – bez příznaků;
- Stadium 0 – bez obnažené kosti, avšak může být přítomnost nevysvětlitelných bolestí, poruchy čítí v oblasti n. trigeminus, rtg nález „bezdušodné“ resorpce či zvýšené denzity kosti, viklavost nebo ztráta zubů;

Tabulka 1
Laboratorní parametry

	12/2008	6/2009	11/2009	11/2010	11/2011
ALP (ukat/l)	0,98	0,77	0,83	0,75	0,86
Ca (mmol/l)	2,45	2,46	2,47	2,4	2,4
P (mmol/l)	0,9	1,11	1,03	1,15	0,94
CTX (ng/ml)	0,241	0,034	0,041	0,018	0,027
OC (ng/ml)	4,1	< 2	< 2	< 2	< 2

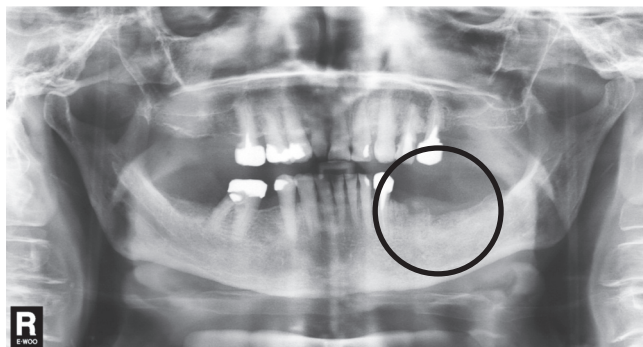
Tabulka 2
Laboratorní parametry

	4/06	4/07	4/08	3/09	3/10	3/11	3/12
ALP	0,86	0,68	0,72	1,59	1,56	1,41	1,15
Ca	2,4	2,4	2,52	2,36	2,35	2,31	2,59
P	1,06	1,01	1,22	1,12	1,16	1,23	1,3
Ctx	0,284	0,605	0,088	0,154	0,113	0,171	0,165
OC	5,5	3,3	4,2	2,57	4,88	2,5	4,37

- Stadium 1 – expozice nekrotické kosti, nepřítomnost infekce a zánětlivých projevů;
- Stadium 2 – expozice nekrotické kosti, přítomnost infekce a zánětlivých projevů;

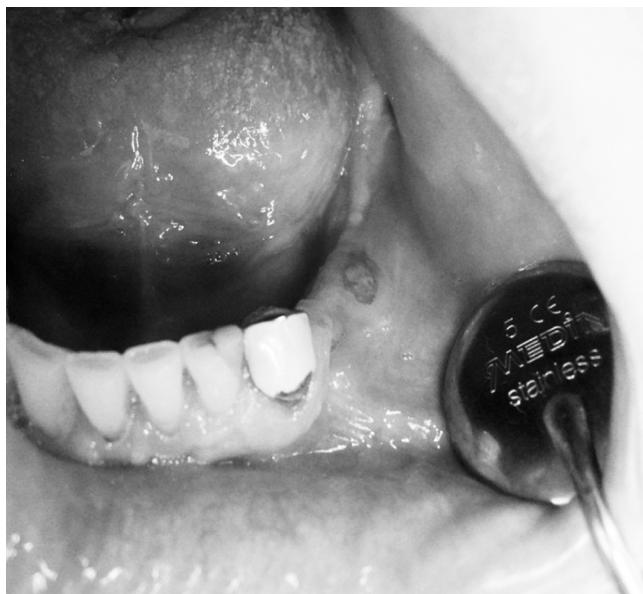
Obr. 1

Ortopantomogram (OPG), v oblasti 34,35 rozvoj BRONJ, patrná sekvestrace



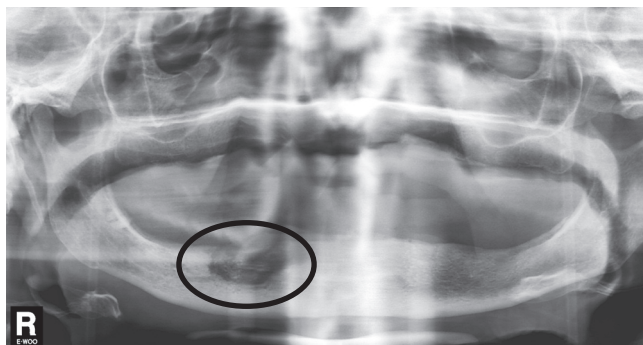
Obr. 2

V oblasti 34,35 rozvoj BRONJ



Obr. 3

OPG, rozvoj ONJ v oblasti 43



- Stadium 3 – propagace nekrózy mimo oblast proc. alveolaris, patologická zlomenina, oronazální nebo oroantrální komunikace, zevní píštěl.

Terapeuticky připadá v úvahu při orální manifestaci lokální péče o exponovanou kost, výplachy úst roztokem chlorhexidinu, při zánětlivých projevech antibiotika a v indikovaných případech chirurgické ošetření dle lokálního nálezu (nekrektomie – debridement, sekvestrektomie, příp. resekce nekrotického segmentu čelisti).

Přípravu pacienta na event. plánovaný chirurgický výkon v ústech (např. zubní extrakce, chirurgické ošetření parodontu, egalizace proc. alveolaris, inzerce zubního implantátu, ale i ošetření kořenových kanálků) provádí lékař, který léčbu bisfosfonáty vede, přičemž všeobecně platí:

1. Absolutní kontraindikace orálních chirurgických výkonů při i.v. podávání bisfosfonátů s výjimkou výkonů bezpodmínečně nutných [10].
2. Relativní kontraindikace je u orálního podání bisfosfonátů, kdy je vznik čelistních komplikací méně pravděpodobný a při jejich vzniku je lepší odpověď na léčbu. Riziko komplikací může být i předvídatelnější, v literatuře se uvádí přínos CTX testu [11,12].

Doporučení pro předcházení BRONJ: [5,9]

1. Pro lékaře indikující léčbu bisfosfonáty je důležité vyžadovat sanaci chrupu před zahájením léčby. Radikalita stomatologického ošetření by měla odpovídat kritériím pro předradiační sanaci, a to především při i.v. podání bisfosfonátů.
2. Pro zubního lékaře by mělo být pravidlem při vyšetření pacienta aktivně pátrat, zda u něj neprobíhá léčba bisfosfonáty a event. spolupracovat s lékařem, který léčbu bisfosfonáty vede. Sanaci chrupu před zahájením léčby je třeba provést dle výše zmíněných kritérií, součástí by měla být instruktáž orální hygieny. Při neschopnosti pacienta požadovanou úroveň orální hygieny udržet, je nutné zvýšit radikalitu ošetření.

Kazuistika 1

Jedná se o pacientku C. M. ročník 1944. Poprvé byla vyšetřena v kostní ambulanci v červnu 2002 pro bolesti v zádech v bederní krajině. Ze sledovaných onemocnění uvedla dysrytmickou formu ICHS, esenciální hypertenzní nemoc. Dále udávala parestzie dolních končetin, v průběhu gravidity prodělala ledvinnou koliku při nefrolitiáze. Zlomila si levý kotník v 52 letech. Farmakologická anamnéza byla negativní stran léčiv ovlivňujících kostní metabolismus. Menses byly pravidelné od 14 do 53 let, hormonální substituci (HRT) neužívala. 4x rodila a kojila do 0,5 roku. Abúzus alkoholu byl negativní, mléčné výrobky konzumovala včetně mléka. Pacientka měla rizikovou rodinnou anamnézu – otec zemřel po fraktuře krčku femuru a matka prodělala frakturu metafýzy femuru.

Kostní denzita byla měřená v roce 2002 na UZ denzitometrickém přístroji Cuba McCue s nálezem osteopenie, obdobný nález měla i na periferním DXA přístroji. Laboratorní parametry byly přiměřené. RTG Th a L páteře byl bez známek kompresí. Pacientce byla doporučena preventivní

medikace vitamínem D a kalcíem, dietní a režimová opatření a kontrola za 2 roky.

Na kontrolní vyšetření se pacientka dostavila až v roce 2008 – zhoršení chůze, motolice, nejistota, sklony k pádům ve spojení s novou dg. – roztroušená skleróza léčená od roku 2005.

Byla zde patrná kumulace nízkoenergetických zlomenin – levé zápěstí a žebra po pádu 2005, infrakce levého zápěstí 2007, RTG verifikovaná komprese Th8.

K běžné interní medikaci přibyl amilorid v kombinaci s hydrochlorothiazidem a prednison v dávce 20 mg denně, který užívala od roku 2005. Doplnili jsme celotělové denzitometrické vyšetření na přístroji Lunar Prodigy s nálezem výrazné demineralizace v oblasti páteře (L1-4 T-skóre $-3,8$ SD), v oblasti prox. femuru a krčku femuru bylo pásmo osteopenie (femur T-skóre $-1,4$ SD, krček T-skóre $-2,2$ SD). Laboratoř měla bez výraznější patologie včetně Ca-P metabolismu, osteokalcin $4,1$ ng/ml, Ctx $0,241$ ng/ml.

Stav jsme uzavřeli jako glukokortikoidy indukovanou osteoporózu (GIOP) s patologickými frakturami a nastavili léčbu s vitamínem D (880 IU denně), kalcíem (1000 mg denně) a ibandronátem 150 mg 1x měsíčně.

V průběhu léčby došlo ke snížení dávky prednisonu na 15 mg/den resp. 10 mg/den. Osteologickou medikací pacientka snášela dobře, laboratoř byla v průměrných mezích, byla ovšem patrná výraznější suprese kostního obratu. V květnu 2011 byl prednison opět navýšen na 20 mg/den, postupem času se výrazně zhoršovala hybnost. Laboratorní nálezy viz tabulka 1.

17. 2. 2012 stomatochirurg oznámil do osteologického centra záchyt osteonekrózy levé mandibuly jako následek chirurgické intervence u pacientky na p.o. BF. Ibandronát byl okamžitě vysazen (léčba cca 3 roky). Spouštěcím mechanismem stomatologické komplikace byl tlak snímátelnou zubní protézou. Defekt byl chirurgicky ošetřen a nasazen clindamycin. Stav se komplikoval vznikem píštěle a tvorbou 2 sekvestrů v lokalitě 34 a 35 (obr. 1, obr. 2).

Po týdnu byla provedena sekvestrektomie a nekrektoomie. Další kontrola proběhla v dubnu 2012. Defekt po nekrektoemii byl epitelizován, v centru nově epitelizované plochy však vytvořena píštěl s hnisavou sekrecí. Nadále ponechána antibiotika.

Kazuistika 2

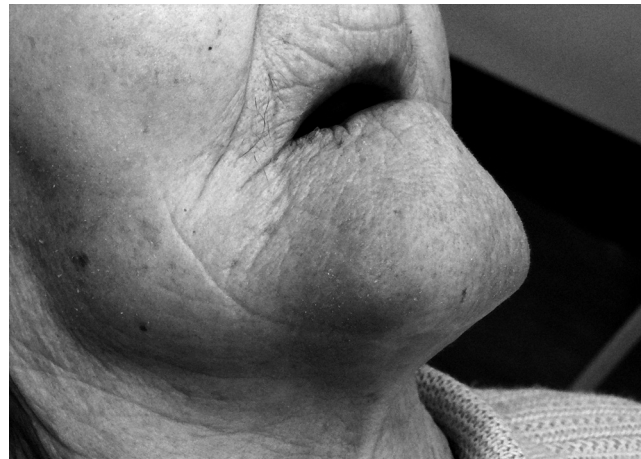
Pacientka H. A., ročník 1923, byla poprvé vyšetřena v osteologické ambulanci v říjnu 2004 pro bolesti v zádech v oblasti bederní páteře. Ze sledovaných chorob uváděla chronickou ICHS, esenciální hypertenzi a dyslipidémii. Podíl na bolestech v zádech měly výrazné degenerativní změny páteře. V roce 1990 si způsobila zlomeninu levého zápěstí po pádu na rovině. Uváděla běžná léčiva na vysoký tlak, dyslipidémii a ICHS bez vlivu na kostní metabolismus. Menses měla od 14 do 45 let, menopauza přirozená, bez následné HRT. 4x rodila, kojila do 10 měsíců. V příbuzenstvu neuváděla výskyt osteopatií ani výskyt patologických zlomenin. Abúzus alkoholu byl negativní, mléčnou stravu konzumovala, chůze byla omezená o francouzské holi.

Denzita byla v roce 2004 měřena přístrojem Cuba McCue, dle výsledků byla patrná demineralizace skeletu (L pata Tu $-3,44$ SD, P pata Tu $-3,29$ SD). Základní labo-

ratorní parametry měla v normě včetně Ca-P metabolismu. Stav jsme uzavřeli jako postmenopauzální osteoporózu s patologickou frakturou zápěstí. Pacientce byla indikována léč-

Obr. 4

Zarudnutí a otok kůže v oblasti 43,44



Obr. 5

Píštěl v lokalitě 43,44



Obr. 6

Stav po chirurgickém ošetření

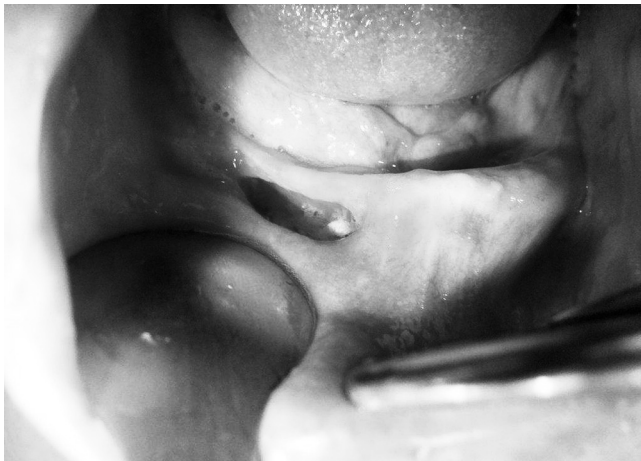


ba alpha-kalcidolem 1 ug obden, alendronatem 70 mg 1x týdně a vápníkem (calcium carbonicum) 500 mg 1x denně. V dubnu 2005 přibyla hypotyreóza a do chronické medicace přidán levothyroxin 50 ug 1x denně.

V dubnu 2006 jsme doplnili celotělové denzitometrické vyšetření na přístroji Lunar Prodigy. Výsledky byly – oblast L1-4 T-skóre -2,7 SD, proximální femur T-skóre -2 SD, oblast krčku T-skóre -2,7 SD. Nadále užívala nastavenou léčbu, v průběhu měnila různé kalciové preparáty vzhledem k zažívacím potížím. Kalcium posléze přestala užívat defi-

Obr. 7

Defekt bez nekrotických hmot



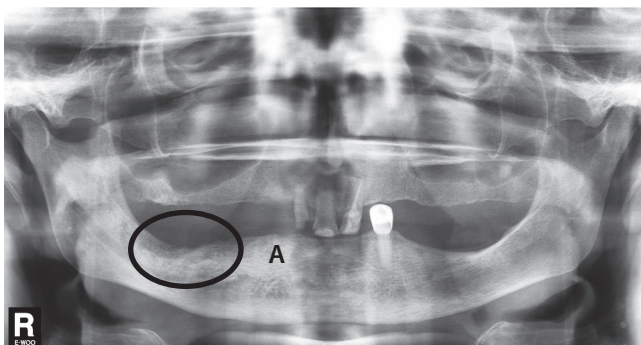
Obr. 8

Zhojení defektu



Obr. 9

OPG, stav po extrakci špičáku 43 (A), nekrotická kost v oblasti 47



nitivně, alpha-kalcidol jsme zvýšili na 1x denně. I přes opakovaný signifikantní nárůst BMD byla léčba alendronátem ponechána. Pacientka užívala BF cca 4,5 roku.

V roce 2011 se u pacientky výrazně zhoršila hybnost, byla vyšetřena na vozíku, chůze obtížná s dopomocí 2 francouzských holí a dopomocí druhé osoby. BMD v oblasti páteře narostlo o 2,7 %, v kyčli jsme zaznamenali pokles o 6,2 %. Léčba byla nadále beze změny. Labotorní nálezy viz tabulka 2.

V lednu 2012 byla pacientka odeslána svým stomatologem na stomatochirurgické ošetření pro suspektní epulis v místě 43, 44. Pacientka měla potíže cca 1 měsíc, příčinou byl tlak snímatelnou zubní protézou. Objektivně zde byla hnisavá sekrece v oblasti pravé mandibuly, oblast špičáku, s infiltrací v okolí a kožním erytémem v korespondující oblasti. Na RTG čelisti byla patrná suspektní nekróza.

Závěr – rozvoj ohraničené nekrózy mandibuly v krajině 43 u pacientky léčené BF.

Defekt byl ošetřen, nasazena antibiotika (clindamycin). Léčba alendronátem byla ukončena, ponechali jsme pouze vitamín D (alpha-kalcidol). Po celou dobu léčby měla pacientka parametry kostního obratu přiměřené, nebyla patrná patologie v Ca-P metabolismu (obr. 3–5).

V únoru 2012 bylo přistoupeno k chirurgické revizi defektu. Provedla se excize píštělí, sekvestrektomie (sekvestr 2x 1 cm + 2 drobnější sekvestry), nekrektomie, kostní dutina ponechána volně otevřená do ústní dutiny. Nasazen penicilin (obr. 6).

Koncem února na další stomatologické kontrole byl kostní defekt krytý měkkou tkání, nebyla již patrná nekrotická kost.

Koncem května 2012 je patrné přeeptelizování defektu, který je zhojen (obr. 7, 8).

Kazuistika 3

Pacientka H. D., ročník 1932 byla vyšetřena v naší ambulanci v dubnu 2003 pro bolesti v zádech. Ze sledovaných onemocnění uváděla diabetes mellitus 2. typu na perorálních antidiabeticích (cca 20 let), chronickou ICHS a bronchiální astma. Byla po odstranění žlučníku a hysterektomii bez ovariectomie pro myom ve 47 letech.

Astmatické obtíže se rozvinuly v mládí a přes 30 let užívala systémově kortikosteroidy. Patologické zlomeniny zatím neměla.

Byla zde patrná polypragmazie – ketotifen, theophilin, clenbuterol, budesonid, fenoterol, metoprolol, glimepirid, silymarín, furosemid, kalium chloratum, calcium carbonicum a triamcinolon, který užívala od 39 let.

Menses měla od 13 do 47 let, bez následné HRT, 2x rodila, kojila do 1,5 roku. Rodinná anamnéza byla bez zjevného výskytu osteoporózy či jiné osteopatie. Abúzus alkoholu byl negativní, mléčné výrobky konzumovala, pohyb byl nedostatečný vzhledem k motolicím.

V roce 2003 měla měřenu denzitu na patním denzitometru Cuba McCue s nálezem osteopenie (L pata Tu -1,45 SD, P pata Tu -2,09 SD). Na periferním DXA přístroji DTX 200 měla v oblasti předloktí pokles BMD v pásmu osteoporózy (T-skóre -4,3 SD).

Základní laboratoř byla bez výraznější patologie, pouze hypercholesterolémie (celkový CHOL 6,87), Ca-P paramet-

ry přiměřené, v rámci diabetu byla patrná hyperglykémie.

Závěr – u této pacientky byla suspekt ní sekundární demineralizace skeletu typu osteoporózy při dlouholeté léčbě kortikosteroidy bez patrné patologické zlomeniny (GIOP).

Nastavili jsme léčbu alendronátem 70 mg 1x týdně, dále alpha-kalcidol 1 ug obden a calcium carbonicum 500 mg 1–2x denně.

Po první tabletě alendronátu pacientka uváděla brnění rtů, tudíž jsme lék vysadili a v červnu 2003 provedli změnu na raloxifen 60 mg 1x denně.

V říjnu 2005 byla provedena další změna – pro křeče v dolních končetinách jsme vysadili raloxifen a pacientku převedli na risedronat 35 mg 1x týdně.

V lednu 2006 bylo doplněno denzitometrické vyšetření na přístroji DXA Lunar Prodigy s nálezem osteopenie v oblasti páteře (L1–4 T-skóre –1,1 SD) a nálezem osteoporózy v oblasti proximálního femuru (femur T-skóre –2,9 SD, krček T-skóre –2,5 SD).

Léčba byla ponechána, došlo však k další změně preparátu – risedronat byl vysazen pro výrazný doplatek a preparát jsme změnili na bezdoplatkový alendronat 70 mg 1x týdně. Po měsíci užívání generického alendronatu se u pacientky rozvinula gastrointestinální intolerance, a tudíž jsme po letech opět zkusili nasadit originální alendronat 70 mg 1x týdně – tuto změnu pacientka již tolerovala, nebyla zaznamenána žádná alergická reakce.

V prosinci 2006 přešla z p.o. antidiabetik na léčbu inzulinem.

V lednu 2007 bylo provedeno kontrolní DXA měření po roce s nálezem porotických hodnot v oblasti kyčle (prox. femur tot. T-skóre –2,8 SD), páteř jsme pro nárůst degenerativních změn již nehodnotili a nově jsme doplnili oblast předloktí, kde bylo pásmo výrazné demineralizace (T-skóre –5,6 SD).

V listopadu 2007 jsme pro výraznou supresi kostního obratu provedli změnu z alendronatu na ibandronát 150 mg 1x měsíčně. Léčba vitamínem D a kalcium byla nadále beze změny.

V květnu 2010 přestala užívat triamcinolon a měla nasazen methylprednisolon 4 mg 1x denně. V květnu 2011 byla pro výraznou pyrózu provedena gastroskopie s nálezem hiátové hernie. Léčbu p.o. ibandronátem jsme tudíž ukončili, a naplánovali jsme aplikaci i.v. ibandronátu 3 mg 1x za 3 měsíce na červen 2011. Laboratorní nálezy viz tabulka 3.

21. 6. 2011 jsme pacientce aplikovali první i.v. ibandronát. Bezprostředně poté absolvovala vyšetření u stomatochirurga pro nehojící se defekt v dutině ústní. O této komplikaci se pacientka v osteologické ambulanci nezmínila. Ohledně rozvoje BRONJ jsme byli informováni následující den od stomatochirurga. Pacientka se na stomatologické vyšetření dostavila bez doporučení, důvodem byl perimandibulární otok vpravo, foetor ex ore.

Objektivní stomatologický nález: mandibula vpravo bezzubá, asi před měsícem extrakce špičáku vpravo dole, v místě extrakce linguálně píštěl se zduřením v okolí rány po extrakci, v lokalitě 47 obnažený nekrotický povrch kosti, ke kterému se váže perimandibulární otok.

Závěr byl: osteonekróza mandibuly jako komplikace léčby bisfosfonáty, t.č. bez tvorby sekvestrů.

Byla nasazena antibiotika (clindamycin), defekt ošetřen

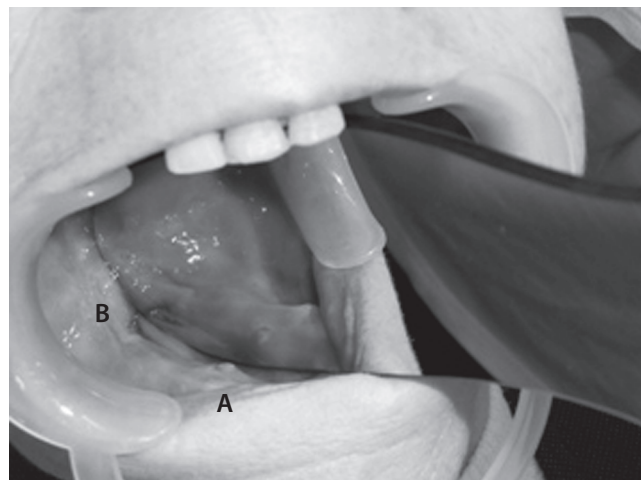
a doporučeny výplachy chlorhexidinem. S doporučenou nekrektomií pacientka zatím nesouhlasila.

Další aplikace i.v. ibandronátu již neproběhla, BF byly vysazeny, léčba vitamínem D a kalcium byla ponechána beze změny (obr. 9–11).

Obr. 10
Otok v oblasti 47



Obr. 11
Píštěl po extrakci 43 (A), rozvoj BRONJ v oblasti 47 (B)



Obr. 12
Patrná epitelizace defektu



Tabulka 3
Laboratorní parametry

	6/07	5/08	6/09	5/10	11/11
ALP	0,66	0,62	0,64	0,72	1,05
Ca	2,61	2,45	2,45	2,33	2,57
P	1	0,83	0,82	0,91	1,06
Ctx	0,176	0,011	0,038	0,071	0,219
P	3,3	< 2	< 2	< 2	2,86

V listopadu 2011 jsme při kontrole doplnili anamnestické údaje – žena měla potíže s dolní čelistí od prosince 2010, nikam s tím nešla. Potíže přičítala léčbě kortikoidy. Důvodem k zubnímu vyšetření bylo zhoršení bolesti v oblasti dolní čelisti.

Další stomatologická kontrola proběhla v lednu 2012. Na horním pólu defektu se objevují ostrůvky granulační tkáně, v centru a na kaudálním okraji dosud pouze nekrotická kost. Pacientka již souhlasí s nekrektomií.

Nekrektomie byla provedena 13. 2. 2012 – chirurgická revize, sekvestr nepotvrzen, provedena nekrektomie kosti v nekrotickém ložisku až na spodinu vykazující krvácení ze spongiózní kosti, defekt ponechán volně bez krytí lalokem k sekundárnímu hojení (obr. 12).

Shrnutí

V našem osteologickém centru jsme zatím zachytili 5 případů osteonekrózy čelisti asociované s p.o. léčbou BF. Z preparátů ze skupiny p.o. BF ženy užívaly **alendronát, risedronát a ibandronát**.

Pacientka **C. M. (1944)** užívala BF 3 roky, měla kortikoidní medikaci v rámci roztroušené sklerózy, byl u ní patrný suprimovaný kostní obrat, defekt v dutině ústní vznikl po otlaku dásně zubní protézou.

Pacientka **H. A. (1923)** užívala BF přes 6 let, měla rizikový věk, nekroza se rozvinula po otlaku snímatelnou zubní protézou.

Pacientka **H. D. (1932)** užívala 2,5 roku SERM a přes 6 let BF, měla vyšší věk, letitou léčbu glukokortikoidy (astma bronch.), diabetes mellitus a defekt v čelisti se rozvinul po extrakci zubu.

Další pacientka **K. M. (1930)** měla vyšší věk, BF užívala 7 let, léta se léčila glukokortikoidy v rámci revmatoidní artritidy a defekt čelisti se rozvinul po odstranění kořenů 2 zubů.

Poslední žena **B. M. (1939)** užívala 5 let BF, léčila se s revmatoidní artritidou, byla kortikodependentní, chronicky užívala warfarin, měla suprimovaný kostní obrat a defekt se rozvinul po extrakci 2 zubů.

Společným jmenovatelem u všech našich pacientek byl vyšší věk, dlouhodobá expozice BF a u čtyř z pěti žen chronická medikace glukokortikoidy.

Diskuze

Domníváme se, že výskyt BRONJ v populaci léčené p.o. bisfosfonáty z indikace osteoporózy je četnější, než jsou oficiální údaje a statistiky. Většina žen tuto komplikaci svému

osteologovi nenahlásí a lékař se na zubní komplikace v rámci doplnění anamnézy většinou neptá. Pokud se u pacientky BRONJ plně rozvine, může se stát, že na pravidelnou kontrolu do osteologické ambulance ani nedorazí, neboť řeší komplikaci, která je z jejího pohledu naléhavější. Také se domníváme, že ne zcela ideálně funguje i kooperace mezi stomatologem a osteologem.

Pokud je pacient léčen **i.v. BF z onkologické indikace**, tak se na tuto komplikaci většinou myslí. Onkolog i pacient s možným výskytem počítají a taktéž stomatolog je v případě potřeby plně informován o léčbě a rizicích svého pacienta. Tato komplikace má oporu v literárních datech, existuje spousta důkazů, údajů a kazuistik s touto problematikou.

Pokud je pacient léčen **i.v. BF z indikace osteopatií**, pak osteolog tuto eventualitu možná zváží, ovšem pacienta ne vždy plně informuje ohledně stomatologických rizik a zubní lékař s touto eventualitou většinou nepočítá a neodebírá od svého pacienta kompletní farmakologickou anamnézu. V tomto případě je literárních dat daleko méně než v předcházejícím případě a opírají se většinou o popis jednotlivých případů.

Je-li pacient léčen **p.o. BF v indikaci osteologické**, pak většina osteologů tuto komplikaci nepovažuje za relevantní, pacient není informován a následně tudíž ani stomatolog. Literární data jsou velice řídká, opět sestávají pouze z jednotlivých kazuistických popisů.

Vzhledem k našim zkušenostem tudíž v osteologickém centru informujeme rizikové pacienty (viz teoretický úvod) ohledně možného rozvoje BRONJ. Před nasazením BF trváme na sanaci stomatologických fokusů (úprava protetiky, zubní extrakce, odstraňování kořenů, implantace umělého chrupu, sanace zánětlivých komplikací apod.). Pokud rizikový pacient BF již užívá, při každé kontrole jej upozorníme na možný rozvoj BRONJ v případě zákroků v dutině ústní (zápis v kartě pacienta), klademe důraz na plné informování stomatologa ohledně medikace BF a vyžadujeme kontaktování naší ambulance zubním lékařem kvůli nastavení algoritmu dalšího postupu u daného pacienta. V případě plánovaného výkonu doporučujeme (pokud je to možné) tříměsíční vysazení BF, následně provedení zákroku v dutině ústní a poté opětovné nasazení BF po plném zhojení defektu, které nám stomatolog potvrdí formou krátké zprávy z ošetření pacienta. Pokud je zákrok v dutině ústní naléhavý, pak okamžitě BF vysadíme a opět čekáme na plné zhojení defektu.

Závěr

Osteonekróza čelisti je vážnou a bolestivou komplikací, která se může plně projevit i u osteologických pacientů léčených BF (jak intravenózními, tak perorálními). Naším cílem je těsnější spolupráce osteologa a stomatologa i důkladná edukace pacientů. Stomatologické zákroky v dutině ústní by se měly minimálně v této souvislosti stát nezbytnou součástí pacientovy zdravotnické dokumentace.

Obrazová dokumentace z archivu MUDr. L. Jirgla.

Literatura:

1. Treister NS, Woo SB. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. In: Rosen C, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Seventh Ed. John Wiley and Sons, 2009; pp 505-509.

2. Cvek J, Dvořáčková J, Gruna J, Hodan R. Osteonekróza čelistí u onkologicky nemocných. *Remedia* 2010; 10:338–342.
3. Marx RE et al. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;1115–1117.
4. Ruggiero SL 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.
5. Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambora J, Pošta P. Osteonekróza čelistí v souvislosti s celkovou léčbou bisfosfonáty – dop. pro praxi. *LKS* 2011;21(5): 94–105.
6. Hodan R, Mendreková M, Cvek J, Gruna J. Prevence osteonekrózy čelisti před onkologickou léčbou. *Onkologie* 2009;3(1):62–65.
7. Estefania Fresco R, Ponte Fernández R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and Oral Pathology II. Osteonecrosis of the jaws: Review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E456–61.
8. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567–1575.
9. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Update 2009.
10. Serra MP, Llorca CS, Silvestre Donat SFJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(12):E755–60.
11. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum treatment. CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397–2410.
12. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(6):1167–1173.