

# Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů

J. JAMBURA<sup>1</sup>, L. HAUER<sup>1</sup>, D. HRUŠÁK<sup>1</sup>, V. VYSKOČIL<sup>2</sup>, L. HOSTIČKA<sup>1</sup>,  
P. ANDRLE<sup>1</sup>, P. POŠTA<sup>1</sup>, J. GENČUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stomatologická klinika, LF UK a FN Plzeň, Odd. ÚČOCH; <sup>2</sup>Osteocentrum, II. interní klinika, KOTPÚ, LF UK a FN Plzeň

## SOUHRN

Jambura J., Hauer L., Hrušák D., Vyskočil V., Hostička L., Andrle P., Pošta P., Genčur J.: **Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů**

Osteonekróza čelistí navozená jako nežádoucí účinek systémové farmakoterapie (Medication related osteonecrosis of the jaw – MRONJ) je sice raritní, ale závažnou komplikací, která postihuje pacienty užívající antiresorpční a/nebo biologickou léčbu ovlivňující kostní metabolismus. Navíc se zvyšující se incidencí užívání těchto léků a zaváděním nových rizikových léčiv se zvyšuje i výskyt tohoto onemocnění. Terapie je někdy velmi obtížná, často zdlouhavá a dosud bez jednoznačného konsenzu mezi odbornou veřejností. Poznatky poslední doby však ukazují, že při léčbě osteonekróz čelistí lze dosáhnout lepších výsledků radikální chirurgickou terapií než konzervativním postupem. Chirurgická léčba by měla být indikována jako časná, bez ohledu na stadium onemocnění, konzervativní přístup má pak svůj význam při kontraindikaci tohoto způsobu ošetření. Nejdůležitější strategií ale stále zůstává dodržování preventivních opatření a mezioborová spolupráce.

Autoři ve svém sdělení uvádějí přehled současných možností medicíny při diagnostice, stagingu a léčbě MRONJ.

**Klíčová slova:** osteonekróza čelistí, antiresorpční léčba, kostní metabolismus, diagnostika, staging, terapie

## SUMMARY

Jambura J., Hauer L., Hrušák D., Vyskočil V., Hostička L., Andrle P., Pošta P., Genčur J.: **Management of ONJ in bone disease and oncology patients**

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare but severe complication affecting patients receiving antiresorptive and/or biological therapy influencing bone metabolism. Moreover, the increasing use of these drugs and introduction of high-risk medicines increases the incidence of this condition. The therapy is sometimes very difficult, often lengthy and, so far, without clear consensus among experts. However, recent findings suggest that in the management of osteonecrosis of the jaw, better results are achieved with radical surgical therapy than a conservative approach. Surgical therapy should be indicated as early, regardless of the disease stage; if this way of treatment is contraindicated, the conservative approach is reasonable. The most important strategy, however, is compliance with preventive measures and interdisciplinary cooperation. In their paper, the authors provide an overview of the current options for the diagnosis, staging and treatment of MRONJ.

**Keywords:** osteonecrosis of the jaw, antiresorptive therapy, bone metabolism, diagnosis, staging, therapy

*Osteologický bulletin 2016; 21(3):79–88*

**Adresa:** MUDr. MDDr. Jan Jambura, Stomatologická klinika, LF UK a FN Plzeň, odd. ÚČOCH, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: janjambura@seznam.cz

Došlo do redakce: 20. 4. 2016

Přijato k tisku: 18. 9. 2016

## Úvod

Osteonekróza čelistí (ONJ) je patologický stav, charakterizovaný různě rozsáhlou nekrotizací čelistních kostí. Příčiny vzniku těchto lézí jsou variabilní. Nejčastěji se setkáváme s ONJ navozenou iatrogeně (radioterapie, určitý typ farmakoterapie, vzácně i jako komplikace chirurgického výkonu). Dále ONJ může vznikat u rozsáhlých traumat, působením chemických tox (bílý fosfor, arsen, kokain aj.), v důsledku infekcí orofaciální oblasti (bakteriálních, viro-

vých, invazivních mykotických) nebo na podkladě některých systémových kostních onemocnění eventuálně i malignit hlavy a krku [1,2]. U některých nemocných se setkáváme s etiologií smíšenou. Vzácně se nepodaří původ ONJ zjistit (idiopatické osteonekrózy). V užším slova smyslu se dnes za osteonekrózu čelistí považuje především osteoradionekróza (ORN) a osteonekróza čelistí, způsobená léčivou (MRONJ). Klinický i radiologický nálezn je neohledě na etiologii těchto lézí ve většině případů podobný.

Osteonekróza čelistí, vznikající jako vedlejší účinek systémové farmakoterapie (MRONJ) je relativně vzácná, nicméně velmi závažná komplikace léčby onkologických pacientů a nemocných s metabolickým onemocněním ske-

letu. MRONJ je popisována jako nežádoucí účinek antiresorpční terapie i cílené léčby, ovlivňující kostní metabolismus. První případy MRONJ byly publikovány v souvislosti s léčbou bisfosfonáty (rok 2003), v pozdějších letech pak

Obr. 1

Osteonekróza maxilly – 45letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, rizikové léky do vzniku osteonekrózy: 2 měsíce zoledronát, 11 měsíců pamidronát v konkomitanci s biologickou léčbou (12 měsíců sunitinib, 2 měsíce sorafenib)



Obr. 2

Osteonekróza mandibuly – 57letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, rizikové léky do vzniku osteonekrózy: 7 měsíců perorálně kloridronát, 10 měsíců zoledronát, 3 měsíce pamidronát v konkomitanci s biologickou léčbou (13 měsíců sunitinib)



Obr. 3

Perimandibulární absces jako komplikace bisfosfonátové osteonekrózy mandibuly



Obr. 4

Orbitální celulitida s proptózou a oftalmoplegií jako komplikace bisfosfonátové osteonekrózy maxilly



Tabulka 1  
AAOMS staging MRONJ

| Pacienti v riziku | Léčba antiresorpční a antiangiogenní terapií, bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, bez příznaků                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0. stadium        | bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, nespecifické příznaky, jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nález                                                                                                                                                                                          |
| I. stadium        | asymptomatická obnažená nekrotická kost čelistí, nebo kost sondovatelná přes intraorální či extraorální píštěl, bez známek infekce                                                                                                                                                                                      |
| II. stadium       | symptomatická obnažená nekrotická kost čelistí nebo kost sondovatelná přes intraorální či extraorální píštěl se známkami infekce – bolest, erytém přilehlých měkkých tkání s/bez hnisavé exudace                                                                                                                        |
| III. stadium      | příznaky II. stadia a alespoň jeden z následujících: obnažená nekrotická kost, přesahující oblast alveolu (dolní okraj nebo větev mandibuly, čelistní dutina, lícni kost), patologická zlomenina, oroantrální/oronazální komunikace, osteolýza až k dolní hraně mandibuly nebo ke spodině čelistní dutiny, zevní píštěl |

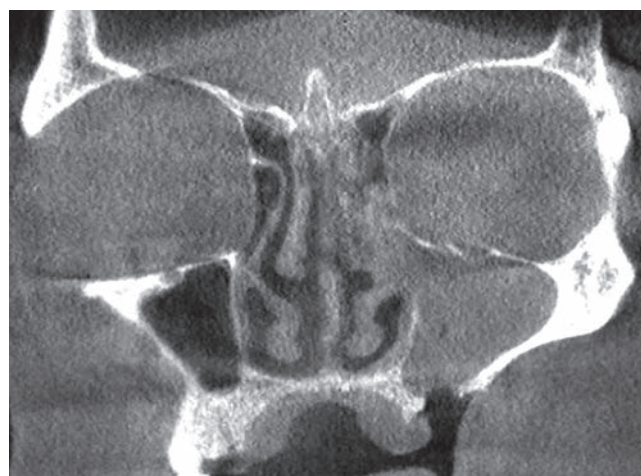
i jako následek léčby bevacizumabem (rok 2008), denosumabem (rok 2010) a sunitinibem (rok 2011) [3,4,5,6]. Dále byla popsána osteonekróza čelistí při užívání everolimu (rok 2013), ale u pacienta s anamnestickým údajem již 6 let vysazeného preparátu s kyselinou zolendronovou [7]. MRONJ vzniká i při monoterapii výše zmíněnými léky, ovšem v případě jejich vzájemné kombinace se zvyšuje nejen riziko jejího vzniku, ale i závažnějšího klinického průběhu onemocnění. Zkracuje se i doba od začátku užívání těchto léků do vzniku čelistní osteonekrózy [8]. To platí i při konkomitantní terapii některými léky, které samy o sobě podle současných znalostí čelistní osteonekrózy nevyvolávají (např. některá cytostatika, kortikoidy, chorobu modifikující antirevmatika aj.), ale mohou způsobovat erozivní až ulcerózní postižení měkkých tkání dutiny ústní i komplikované hojení ran. Definitivní seznam léků, které mohou způsobovat MRONJ nebo ovlivňovat její vznik stále není

znám a je předmětem dalšího zkoumání. Kromě druhu léčiv, která pacient užívá, a jejich dávky hraje při rozvoji MRONJ roli i celkový zdravotní stav a diagnóza, pro kterou je anti-resorpční léčba indikována. U nemocných s nasazenou anti-resorpční léčbou pro maligní onemocnění je významně vyšší riziko rozvoje MRONJ, než u pacientů léčených stejnými preparáty pro osteoporózu.

MRONJ dokáže významně zhoršit kvalitu života pacienta. Omezuje ho v příjmu potravy, může způsobovat chronickou bolest, zápach z úst a zánětlivé komplikace. Některé příznaky těchto lézí mají značně negativní sociální dopad. Nemocný je tak kromě fyzických obtíží významně zatížen i psychicky. Vzhledem k výše uvedenému je zřejmé, že je vyvíjen značný tlak na prevenci vzniku těchto lézí a na jejich efektivní léčbu. Z toho důvodu předkládají autoři tento článek, kde shrnují fakta o definici, diagnostice, stagingu a terapii těchto lézí.

Obr. 5, 6

Bisfosfonátová osteonekróza maxilly 3. stadia. Na CB CT (koronární řez) je vlevo patrná oroantrální komunikace a slizniční hyperplazie vyplňující celou čelistní dutinu při chronické maxilární rinosinitidě



### Klinické projevy ONJ

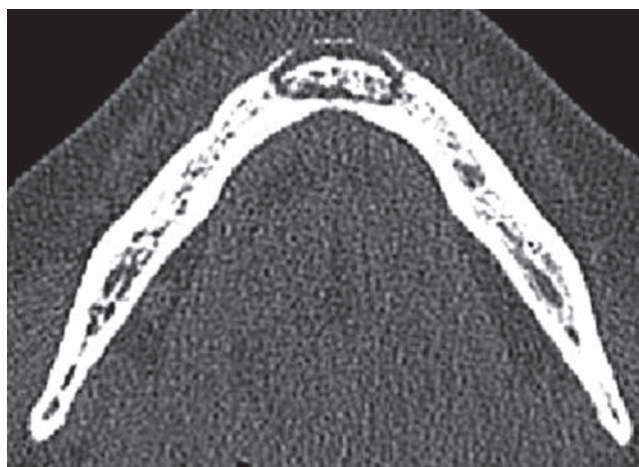
Klinické projevy MRONJ jsou podobné bez ohledu na typ léku, při jehož podávání tato komplikace vznikla. MRONJ postihuje jak ozubené, tak bezzubé čelisti. Léze může být pouze ojedinělá, nebo vznikají mnohočetná ložiska. Postižena může být pouze jedna čelist, nebo i obě současně (cca 10 % případů) [9]. Dolní čelist bývá zasažena přibližně dvakrát častěji než horní [10]. Ložiska mívají žlutohnědou, šedou nebo načernalou barvu (*obr. 1, 2*). Obvykle je patrná obnažená nekrotická kost, která zeje přes slizniční

ránu do dutiny ústní, případně je exponována extraorálně. Velikost je variabilní. Léze mohou mít jen několik milimetrů v průměru nebo komunikují navenek jen drobnou slizniční, či kožní píštělí. Na druhé straně vídáme MRONJ, které postihují většinu čelisti a jsou doprovázené rozsáhlým slizničním, nebo kožním defektem. Obvykle platí, že skutečný rozsah nekrotické kosti je větší, než je klinicky patrné.

Potíže související s obnaženou nekrotickou kostí mohou být různě závažné. Některé léze jsou asymptomatické. Častěji se však vyskytuje bolest, parestezie až anestezie v iner-

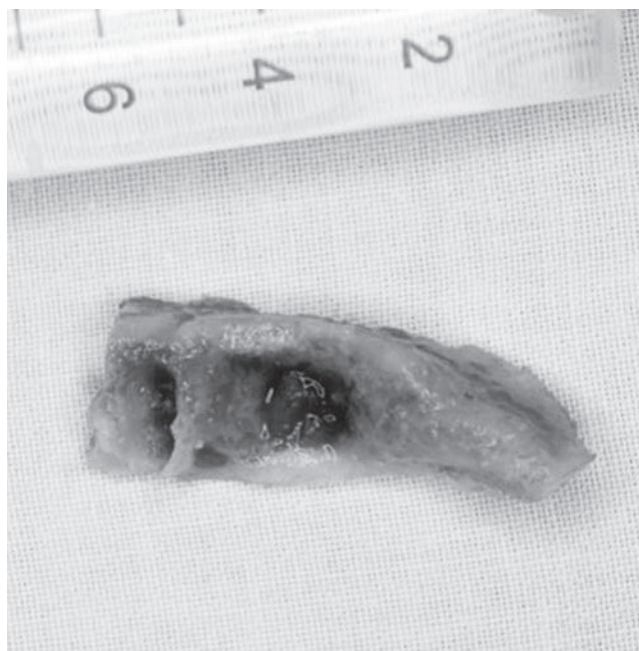
Obr. 7, 8

Bisfosfonátová osteonekróza mandibuly 2. stadia. Na CT (axiální řez) je patrný odlučující se kostní sekvestr a ventrálně od něj kost novotvořená periostální osifikací. Dále je viditelná zvýšená sklerotizace spongiosy mandibuly, způsobená prodlouženou sekundární mineralizací při antiresorpční terapii



Obr. 9, 10

Marginální resekce mandibuly z důvodu bisfosfonátové osteonekrózy



vační oblasti nervus alveolaris inferior (Vincentův příznak), případně nervus infraorbitalis, související s poškozením těchto nervových struktur. Dochází ke ztrátě zubů nebo ke vzniku sekvestrů. Průběh MRONJ bývá obvykle provázen více, či méně závažnými příznaky zánětu. Setkáváme se se zarudnutím a otoky přilehlých měkkých tkání, hnisavou exudací z oblasti nekrotické kosti, zápachem z úst, mohou vznikat intraorální nebo i extraorální píštěle. Záněty většího rozsahu se dokáží šířit do regionálních krčních uzlin, nebo postihnout hluboké krční a hlavové prostory a vést až k život ohrožujícím stavům (obr. 3, 4). Pokud postihne nekróza větší část čelisti, lze se setkat s patologickými frakturami mandibuly. Rozsáhlejší ONJ maxily zase může vést ke vzniku oroantrální, či oronazální komunikace, která se může dále komplikovat maxilární sinusitidou.

Jak již bylo uvedeno výše, MRONJ v některých závažných případech dokáže nemocného ohrozit i na životě. Nicméně u většiny pacientů dochází především k narušení jeho kvality. Častým problémem jsou chronické bolesti, pouze obtížně léčitelné i přes mezioborovou spolupráci. Mohou se vyskytovat potíže s příjmem potravy a malnutrice. Dále vzhledem k postižení viditelné části těla, hraje roli i riziko sociálního vyloučení a psychického strádání.

### Definice

Donedávna byla obecně uznávána definice z roku 2006, vytvořená odbornou společností American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) pro bisfosfonátovou osteonekrózu čelistí (BRONJ) [11]. Její problém spočíval v tom, že se týkala právě pouze lézí navozených bisfosfonáty a nezohledňovala ONJ navozené jinými léčivými. Proto došlo v roce 2014 k její úpravě tak, aby byl tento nedostatek odstraněn. V současné době můžeme o MRONJ dle AAOMS hovořit za předpokladu, že jsou splněny následující tři podmínky [12,13]:

1. současné/předešlé užívání antiresorpčních nebo antiangiogenních léků;
2. obnažená kost nebo kost sondovatelná přes intraorální nebo extraorální píštěl v maxilofaciální oblasti prezistující po dobu 8 týdnů;
3. pacient bez léčby radioterapií v oblasti hlavy a krku, kde by čelist byla v ozařovaném poli, bez metastatického postižení čelistí.

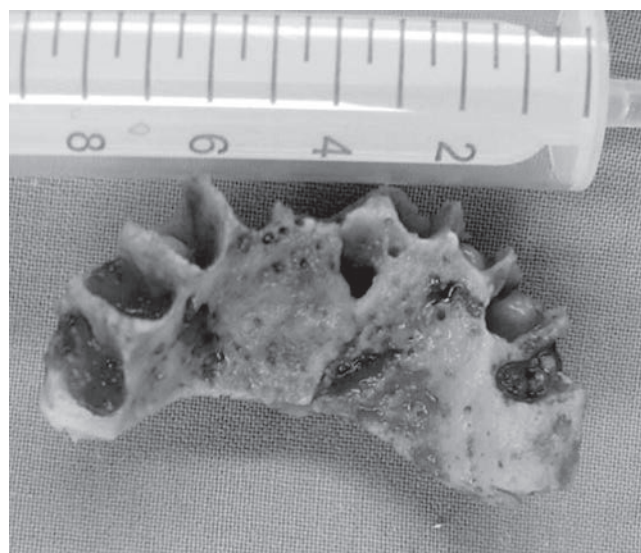
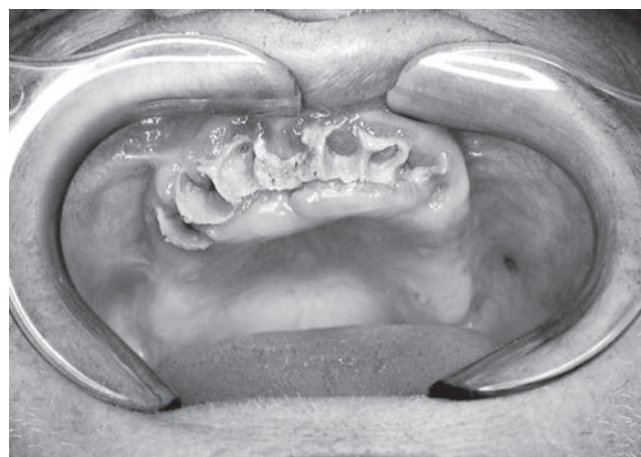
### Staging

AAOMS spolu s definicí BRONJ vypracovala v roce 2006 i její staging [11]. V roce 2009 došlo k úpravě – bylo doplněno 0. stadium [14] a v roce 2014 provedla AAOMS zatím poslední aktualizaci, která již zohledňuje i jinou etiologii než bisfosfonátovou [12]. Současnou podobu shrnuje tabulka 1.

### Diagnostika

Diagnóza je obvykle stanovena pouze na základě klinického vyšetření a anamnestických údajů. Žádná zobrazovací vyšetření nedokáží odlišit MRONJ od jiných kostních patologií. Využíváme je ke zjištění rozsahu postižení – tedy sta-

Obr. 11, 12  
Parciální resekce maxily z důvodu bisfosfonátové osteonekrózy



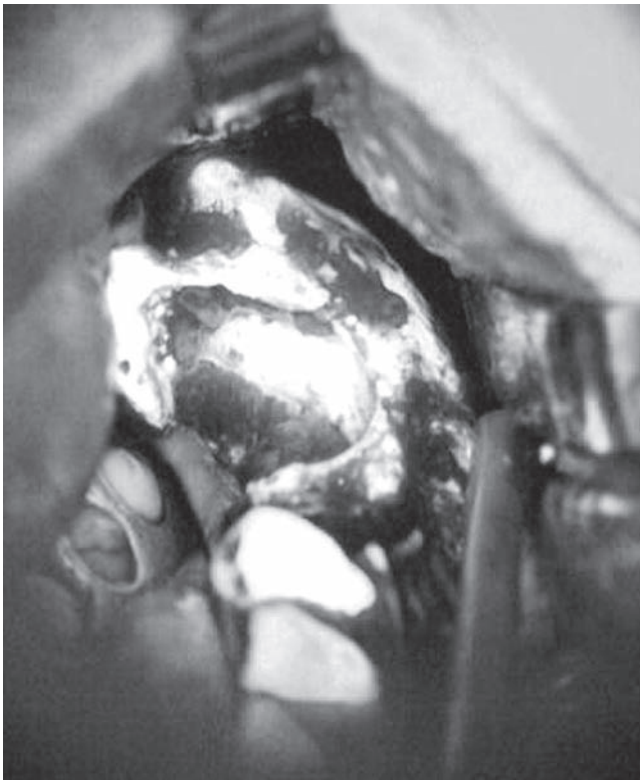
Obr. 13  
Přístroj VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope)



gingu a plánování případné chirurgické léčby. K dispozici máme následující metody:

Obr. 14, 15

Vyšetření přístrojem VELscope u bisfosfonátové osteonekrózy mandibuly. Naoranžovělá fluorescence je dána bakteriální infekcí v oblasti nekrotické kosti



**Ortopantomogram (OPG):** Patří mezi standardní stomatologické RTG vyšetření. Poskytuje 2D obraz čelistí. Ke zjištění rozsahu MRONJ není příliš vhodný pro malou senzitivitu. Dle jedné studie byla v souboru 24 pacientů osteonekróza čelistí detekovatelná na OPG pouze v 54 % případů, oproti 92 % na magnetické rezonanci (MR) a 96 % na počítačové tomografii (CT) [15].

**CT:** Je zatím nejlepší grafická metoda využívaná při vyšetřování osteonekrózy. Používá se buď klasické CT, nebo ve stomatologii zavedené tzv. cone-beam CT (CB CT). Umožní nám stanovit přesnou lokalizaci a rozsah kostních

morfologických změn, nikoliv ale přesný rozsah nekrotického kostního postižení. Slouží tak k diagnostice a určení velikosti kostních sekvestrů, stanovení vzdálenosti patologických změn od nervových struktur nebo čelistní či nosní dutiny, zjištění patologických změn sliznice vedlejších nosních dutin a přítomnosti patologické zlomeniny (obr. 5–8).

**Ostatní 3D zobrazovací metody:** V současnosti se využívají minimálně vzhledem k tomu, že oproti CT neposkytují významnější výhody a navíc jsou hůře dostupné.

Z dalších vyšetření se někdy provádí **kostní biopsie**. Histologický nález je ovšem při osteonekróze nespecifický – nevitální kost bez osteoblastů a osteoklastů, přítomnost prázdných lakun bez osteocytů, zánětlivý infiltrát – především neutrofilní granulocyty a plazmocytů, častá přítomnost aktinomycet (až ve více než 90 % případů) [16], eventuálně hyf a spór mykotických organismů aj. Proto biopsii indikujeme pouze v případě podezření na maligní proces. V případě zánětlivých komplikací odesíláme patologicky změněné tkáně nebo exsudát na **mikrobiologické vyšetření**, což někdy pomůže lépe cílit antibiotickou (ATB) léčbu.

### Terapie

Co se léčby týče, máme možnost MRONJ řešit konzervativně, nebo chirurgicky. Dodnes neexistuje shoda ohledně ideálního postupu.

### Konzervativní léčba

Primárně byly tyto léze léčeny chirurgicky, tzn. odstraňováním nekrotické kostní tkáně. Překvapivě však tento způsob terapie často vedl k progresi onemocnění [13]. Bylo to vysvětlováno působením bisfosfonátů (v té době jediného známého příčinného léku) na celou čelist, kdy vznikem nové kostní rány v resekčních okrajích opět může docházet k problematickému hojení a vzniku kostní nekrózy [14]. Na základě těchto zjištění vypracovala AAOMS doporučení pro léčbu (2006, 2009) s preferencí co nejkonzervativnějšího přístupu. Chirurgická intervence byla doporučována pouze u pacientů se symptomatickým onemocněním ve 3. stadiu nebo pro případy uvolněného, dobře definovaného kostního sekvstru [11,14]. Většina nemocných byla následně léčena pouze konzervativně. Byl kladen důraz na prevenci vzniku nových lézí, řešení zánětlivých komplikací, nutrici a terapii bolesti. Chirurgická léčba byla používána pouze jako doplněk (léčba zánětů, egalizace ostrých kostních okrajů, odstraňování volných kostních sekvstrů). Tento přístup ovšem u většiny pacientů nedokázal již vzniklou MRONJ vyléčit. K úplnému zhojení došlo pouze u 13–23 % nemocných [17,18].

### Chirurgická léčba

Jelikož nebyly výsledky konzervativní terapie příliš uspokojivé, rozhodla se část lékařů pokračovat v chirurgické léčbě. Předpokládali, že příčinou selhání prvních nekrektomií byla nedostatečná radikalita výkonu, kdy nebyly odstraněny všechny nekrotické tkáně a rána nebyla uzavřena dostatečně

kvalitním lalokem. Díky tomu vznikly první prospektivní studie ukazující výrazně větší úspěšnost radikální chirurgické terapie oproti konzervativnímu přístupu (59–100 %) [19,20,21,22,23,24,25,26]. Při výkonu je nutné provést radikální odstranění nekrotické kosti a defekt krýt kvalitním lalokem měkkých tkání tak, aby se zabránilo většímu průniku orálních patogenů do rány. V současnosti není ještě k dispozici dostatek informací ohledně další rizikové medicíny, ale dá se říct, že u BRONJ je chirurgická léčba indikována pro všechna stadia a bez ohledu na to, z jakého důvodu pacient bisfosfonáty užívá [20,21,23]. Dá se předpokládat, že u ONJ navozených jinými léky budou závěry podobné. I přes dobré výsledky této terapie stojí AAOMS stále v opozici a doporučuje nadále konzervativní postup [27].

### Plánování výkonu

Při plánování chirurgické léčby musíme samozřejmě zohlednit celou řadu faktorů. Důležitý je celkový stav pacienta a jeho únosnost k výkonu. Tzn., že nemocný musí absolvovat kompletní předoperační vyšetření. Pokud je onkologicky léčen, konzultujeme onkologa. V případě, že zdravotní stav nemocného nedovoluje chirurgické řešení, je na místě konzervativní postup [23]. Samotnou operaci je též nutno pečlivě naplánovat. Zobrazovací vyšetření obvykle nedokáží přesně určit rozsah nekrotické kosti, a proto musíme vždy počítat s rezervou. S ohledem na to určujeme i druh anestezie. Otázkou zůstává účelnost vysazení rizikové medicíny před výkonem. Většina autorů se shoduje, že předoperační vysazení bisfosfonátů nemá vliv na výsle-

Obr. 16, 17

Uzávěr rány v dolní čelisti suturou ve dvou vrstvách s využitím části musculus mylohyoideus



Obr. 18, 19

Uzávěr rány v horní čelisti suturou ve dvou vrstvách s využitím stopkatého tvářového tukového laloku



dek léčby [19]. U denosumabu je situace trochu složitější. Vzhledem k reverzibilnímu účinku může jeho vysazení vést k lepšímu hojení rány [28]. Musíme však pečlivě zvážit, zda vysazení léku nebude mít závažné následky, jako je progresse základního onemocnění.

### Chirurgický výkon

Výkon peroperačně kryjeme antibiotiky. Obvykle podáváme ATB penicilinové (PNC) řady. V případě kontraindikace lze ordinovat linkosamidy. Zatím neexistuje jednotný protokol. Údaje autorů se liší (předoperačně od jednorázového po sedmidenní podávání, pooperačně pak od pětidenního po čtrnáctidenní, a to intravenózně (i. v.) nebo i perorálně (p. o.)) [20,21,23,24,25]. Na našem pracovišti obvykle ordinujeme ATB p.o. den před výkonem a ponecháváme je do zhojení rány.

Vlastní provedení operace se též liší podle pracoviště. Někde je preferován resekční výkon [22,29], jinde dávájí přednost odbroušení nekrotické kosti rotačními nástroji [24,25]. Shoda panuje v tom, že odstranění nekrotické kosti musí být radikální. Způsob, jakým se toho docílí, pravděpodobně již nehraje roli (*obr. 9, 10, 11, 12*).

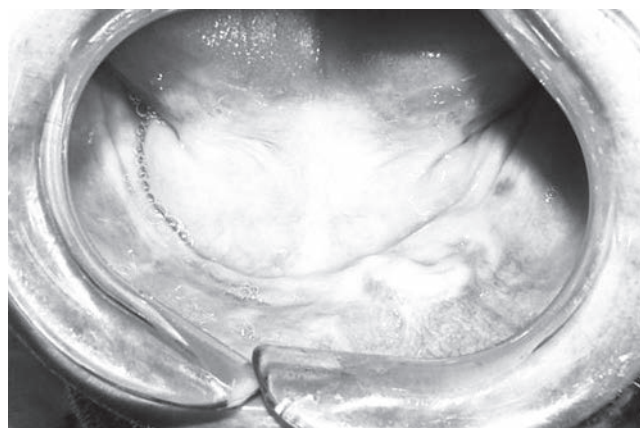
Aby bylo možné radikálně odstranit veškerou nekrotickou kost, musíme jednoznačně určit její hranici. Někdy je tento přechod dobře viditelný pouhým okem (podle barvy), jinde mohou vzniknout dohady. Z toho důvodu se využívá k rozlišení zdravé a nekrotické kosti metoda fluorescence tetracyklinového (TTC) antibiotika navázaného v kosti při osvětlení světlem o specifické vlnové délce. Princip spočívá v tom, že pacient předoperačně užívá tetracyklinové antibiotikum, které dobře proniká do vitálních kostí. V našich podmínkách podáváme obvykle cca týden před výkonem Doxycyklin 100 mg á 24 h p. o., ale zdá se, že by stačila i kratší doba. Tato metoda byla úspěšná i při pouhém jednorázovém intravenózním podání 100 mg doxycyklinu 1 h před výkonem [23]. Při peroperačním osvětlení zdrojem záření ve spektru UVA až viditelného světla fialovo-modré barvy pak živá kost na rozdíl od nekrotické fluoreskuje.

Klasicky se při této metodě užívá tzv. Woodova lampa (UVA záření, cca 365 nm) vynalezená R. W. Woodem v roce 1903 a používaná především v dermatologii. Pro osteonekrózu čelistí způsobenou léčivou byla tato metoda popsána a dále studována s využitím přístroje VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope) emitujícím viditelné světlo vlnové délky 400–460 nm (*obr. 13*) [23,30]. Je to zřejmě dáno snazší dostupností tohoto přístroje na pracovištích maxilofaciální chirurgie, neboť byl původně vyvinut pro časnou diagnostiku patologických změn ústní sliznice. Fluorescenční vyšetření je prováděno opakovaně během chirurgického výkonu. Při zhasnutých operačních světlech osvěcujeme obnaženou kost, zbavenou všech měkkých tkání a krve. Živá kost zelenkavě fluoreskuje, zatímco kost nekrotická je tmavá. Někdy se můžeme setkat s oranžovou fluorescencí, která je považována za obraz bakteriální kolonizace (*obr. 14, 15*) [23,30]. Je důležité zmínit, že ani vyšetření pomocí fluorescence není 100% spolehlivé.

Po odstranění veškeré nekrotické kosti je nutné egalizovat důkladně všechny ostré okraje, které by mohly poškodit kryt měkkých tkání [13,25]. Diskutována je stále otázka, zda odstranit, či ponechat periost naléhající na oblast nekrózy. Někde využívají tuto tkáň k následně vícevrstevné sutuře při primárním uzávěru měkkých tkání nad oblastí provedené osteonekrectomie [19,24]. Jiní argumentují, že se jedná o infikovanou tkáň, která by měla být odstraněna, neboť může být příčinou komplikovaného hojení [31]. S tímto názorem se ztotožňujeme a odstraňujeme i zánětlivě změněnou naléhající sliznici čelistní dutiny, včetně zánětlivé granulační tkáně kolem sekvestrů. Někdy dochází při nekrectomii k porušení kontinuity dolní čelisti. V těchto případech provádíme stabilizaci pomocí osteosyntetických dlah. V případě většího rozsahu postižení může být nutná i rozsáhlejší rekonstrukce. Zuby, které jsou v oblasti nekrotické kosti, a zuby se špatným biologickým faktorem extrahujeme. Na závěr je nutno provést důkladnou toaletu rány a suturu měkkých tkání. Je doporučeno uzavírat ránu ve více vrstvách a bez napětí [19,23,24]. Kvalitní uzávěr je základním předpokladem zhojení rány (*obr. 16, 17, 18, 19*).

Obr. 20, 21

Zhojená bisfosfonátová osteonekróza dolní čelisti po provedené osteonekrectomii



Obr. 22, 23

Zhojení bisfosfonátová osteonekróza horní čelisti po provedené osteonekrektomii



### Pooperační péče

Jak již bylo zmíněno výše, pacient je pooperačně kryt ATB. Dále podáváme analgetika dle potřeby. Musíme zajistit dostatečnou hygienu dutiny ústní a stomatologickou dietu. V některých případech lze s výhodou použít nasogastrickou sondu. Stehy odstraňujeme cca po 14 dnech, případně je ponecháváme spontánní eliminaci. I přes veškerá opatření se rány někdy hojí sekundárně. Pokud však bylo odstranění nekrotické kosti radikální, jsou výsledky hojení obvykle dobré (obr. 20, 21, 22, 23). Všechny pacienty po výkonu dispenzarizujeme. Jestliže byla po dohodě s ošetřujícím lékařem na dobu výkonu vysazena riziková medikace, nebo prodloužen aplikační interval, což má smysl u léků s reverzibilním efektem na kostní supresi, nebo bisfosfonátů se slabou afinitou ke kosti, může být po zhojení rány opět nasazena. U bisfosfonátů s vysokou afinitou ke kosti a dlouhou retencí ve skeletu při delším podávání nemá přerušení význam. Žádoucí je též naplánovat protetickou sanaci chrupu. V případě recidivy MRONJ lze zvážit opakování chirurgické léčby.

### Závěr

MRONJ je velice závažným nežádoucím účinkem podávání antiresorpčních a antiangiogenních léků. Jak bylo uvedeno výše, léčba není jednoduchá a dodnes nebyla nalezena shoda ohledně ideálního postupu. Závěry poslední doby však ukazují, že při léčbě osteonekrózy čelistí lze docílit prokazatelně lepších výsledků radikální chirurgickou terapií než léčbou konzervativní. Chirurgická léčba by měla proto být indikována jako časná, bez ohledu na stadium onemocnění, konzervativní přístup má pak svůj význam při kontra-indikaci tohoto způsobu ošetření. I přes významný pokrok v terapii tohoto onemocnění však i nadále zůstává nejdůležitější strategií udržování preventivních opatření a uvážlivé ordinování rizikové medikace.

### Literatura

1. Almazroo SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc* 2009;140(7):864–875.
2. Hauer L. Historie a etiologie čelistních osteonekróz. *Prakt Zub Lék* 2009; 57(5):71–75.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115–1117.
4. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26(24): 4037–4038.
5. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48(3):221–223.
6. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15(1):63–66.
7. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(8):e302–304.
8. Troeltzsch M, Woodlock T, Krieglstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012;78:e85.
9. Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Maňáková T, Mukenšabl P. Bisfosfonáty a dutina ústní. *Stomateam* 2010;10(5):5–14.
10. Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Pošta P. Osteonekróza čelistí v souvislosti s celkovou léčbou bisfosfonáty – doporučení pro praxi. *LKS* 2011;21(5):94–105.
11. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369–376.
12. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. 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.
13. Khan AA et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015;30(1):3–23.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 (5 Suppl):2–12.
15. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010;14(3):311–317.
16. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007;451(6):1009–1017.

17. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6):826–836.
18. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(4):850–855.
19. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, Wutzl A. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 2013;49(1):66–70.
20. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010;18(4):449–460.
21. Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, Nkenke E, Neukam FW, Wehrhan F. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig* 2014;18(4):1299–1304.
22. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):85–95.
23. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, Heiland M, Smeets R, Gröbe A. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(5):e157–164.
24. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(8):719–725.
25. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010,39(3):251–255.
26. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(2):290–293.
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday 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.
28. Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(6):e437–442.
29. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(11):2501–2507.
30. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANKL-inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(7):694–698.
31. Rosa J, Pavlíková G, Palička V. Osteonekróza čelisti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy. *Osteologický bulletin* 2013;18(3):68–76.