

Zásady ošetřování v dutině ústní u nemocných léčených bisfosfonáty

Milan Machálka, Oliver Bulík

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, LF MU a FN Brno-Bohunice

Komplexní léčba onkologických nemocných nebo osteoporózy bisfosfonáty může ovlivnit kostní tkáň čelisti, kde může po extrakcích zubů nebo chirurgických výkonech vzniknout osteonekróza. Kostní rány se nehojí a nekrotické okraje kosti jsou obnaženy do dutiny ústní. Zpočátku je léčení postižené části šetrné, konzervativní, později chirurgické s odstraněním nekrotických a uvolňujících se částí kosti. Antibiotická léčba je vzhledem k přítomné převaze anaerobní mikroflóry cílená a kombinovaná. Stejně jako u onkologických nemocných, kde bude čelist při léčení ozářena, je před plánovanou léčbou bisfosfonáty nutné důkladné stomatologické vyšetření a indikované extrakce zubů z preventivního časového pohledu. Léčení komplikací provádí specialista – čelistní chirurg.

Klíčová slova: osteonekróza čelisti, bisfosfonáty, preventivní a léčebné postupy.

Principles of therapy inside the oral cavity in patients treated with bisphosphonates

Comprehensive treatment with bisphosphonates in patients suffering from either oncogenous diseases or osteoporosis may adversely affect the bone tissue of the jaw and thus, osteonecrosis might occur after teeth extractions or other surgical interventions. Bone wounds would not heal up and necrotic bone edges are exposed into the oral cavity. At first the treatment of the affected area is performed in a considerate conservative way, later on surgical treatment and removal of necrotic and disengaging bone parts is carried out. Targeted compound antibiotic medication is indicated on account of the prevalence of anaerobic microflora present in the area. Like in oncogenous patients in whom the jaw is going to be treated with radiotherapy, thorough stomatological examination and indicated teeth extractions are necessary to be accomplished from the preventive time point of view before the scheduled treatment with bisphosphonates is going to start. Treatment of complications is carried out by specialists, i.e. maxillofacial surgeons.

Key words: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, preventive and treatment procedures.

Onkologie 2009; 3(2): 111–113

Úvod

Od roku 2003 se objevují literární zprávy (1) a přehledy léčení nemocných s osteonekrózou čelisti (ONČ) v souvislosti s komplexní protinádorovou léčbou při užití bisfosfonátů s dusíkovými ionty v molekule. Bisfosfonáty svou základní vazbou dvou fosfátových skupin na jeden atom uhlíku umožňují spolehlivě všechny svoje molekuly po průchodu kapilárami v kostní tkáni ukotvit na hydroxyapatit. To umožňuje uchovat jejich maximální vliv v kostní tkáni a destrukčně působit na osteoklasty. Ty nejprve umožní svými acidifikačními a hydrolytickými enzymy rozpustit hydroxyapatit a uvolnit na něj vázané molekuly bisfosfonátu a zpětně působit v cytoplasmě osteoklastu. Zatímco dříve užívané bisfosfonáty interferovaly s metabolismem fosfátů, pozdější bisfosfonáty s dusíkovými ionty v molekule přenylací mění protetinové molekuly. Dochází tak k inhibici osteoklastů a při současném stejném vlivu na angiogenezu vzniká účinná prevence vzniku kostních metastáz. V kostní tkáni však mohou vznikat nežádoucí odpovědi na běžné defekty a infekce (2).

V období let 2004–2005 jsme na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie FNB a LF MU

v Brně léčili celkem 26 nemocných s ONČ. První pacienti byli po léčbě mnohočetných myelomů (2, 3), a následně i s jinými diagnózami zhoubných nádorů (prostata, plic, dělohy), ale také při léčbě osteoporózy. Stomatochirurgové mají dřívější zkušenosti s ošetřováním nekrotizující čelisti po ozařování nádorů v orofaciální oblasti. Zde je dodržován stanovený protokol postupu léčení obsahující důkladné zubní vyšetření před zahájením ozařování. V souvislosti s ONČ po léčbě bisfosfonáty jsou v zahraničních sděleních doporučeny jednotné postupy pro ošetřování těchto komplikací (4, 5). U nás zatím k takovému sjednocení v široké mezinárodní spolupráci nedošlo. Publikovali jsem již dříve na konferencích a v odborném tisku náš názor na postup ošetření a jeho dosavadní výsledky (6).

Soubor nemocných

S narůstajícím počtem případů ONČ můžeme nemocné rozdělit na skupinu:

■ onkologicky nemocných, u nichž byly dlouhodobě i.v. aplikovány vysoké dávky bisfosfonátů, kde nastávají nejzávažnější kostní komplikace,

■ nemocné s osteoporózou nebo metabolickými poruchami kosti, kde bylo podávání bisfosfonátů perorální, s minimálním výskytem kostních nekrotizací.

V rozvoji osteonekrózy čelisti rozlišujeme jednotlivé fáze:

- Iniciální fáze ONČ je klinicky charakterizovaná nejčastěji jen ohraničeným zarudnutím sliznice kryjící dásňový výběžek. Nejčastější etiologickou příčinou je extrakce zubu, kde přetrvává nehojící se extrakční rána. Suché extrakční lůžko bez vytvořeného nebo brzy se rozpadajícího krevního koagula je obvyklou vstupní branou infekce z dutiny ústní, když je navíc zhoršené krevní zásobením alveolární kosti účinkem bisfosfonátu. Tento stav je provázen výraznou, obtížně odstranitelnou bolestí. Vedle extrakce zubu může postižení kosti vyvolat jiné trauma (otlaky od snímatelných protéz a jejich fixačních zařízení, poranění sliznice ostrými okraji kariézních zubů nebo potravou, dlouhodobý zánět gingivy) (7).
- Nekróza alveolární kosti čelisti je další fází rozvoje ONČ. Klinické příznaky jsou

chudé, nevýrazné, často v tomto období nemá nemocný bolesti, spíše jen lokálním drážděním vyvolané neurčité obtíže. I rentgenologický nález je nepřesvědčivý, hnisavá exsudace v dutině ústní je obtížně prokázatelná, je-li navíc slabá, objevuje se jen krvavá slina. Celkové prodromy nejsou, anebo jsou naprosto nevýznamné.

- Fáze rozšíření zánětu a nekrózy, demarkace a vytvoření kostních sekvestrů. Tyto komplikace, pokud nejsou provázeny zánětlivou reakcí v naléhajících měkkých tkáních tvorbou infiltrátu nebo abscesu, jsou rovněž málo bolestivé. Narušení celistvosti částí alveolu nebo vytvoření patologických spojení s vedlejší dutinou nosní vyvolá závažnější

komplikace s jasnými příznaky a charakteristickými obtížemi.

Metody ošetření

V první fázi je léčení při poextrakčních komplikacích (suché zubní lůžko) konzervativní, se snahou zlepšit hygienu dutiny ústní a lokálně ošetřovat obnažené části kosti a naučit tuto péči i nemocného. Provádíme lokální exkochleace granulační tkáně a kostního detritu, výplachy extrakční rány velmi ředěným persterilem, peroxidem vodíku H_2O_2 , Rivanolem, domácí péči výtěry vatovou štětičkou heřmánkem nebo Corsodylem. Medikamentózní léčba pomáhá v první fázi vzniku osteonekrózy ovlivňovat výraznou bolest. Bez chirurgického ošetření a následné kultivace odebraného kostního materiálu k dlouhodobé antibiotické léčbě nepřistupujeme. Častá kolonizace kosti aktinomykózou a kvasinkami nutí volit kombinace antibiotik. Naši volbou jsou vzhledem k časté přítomnosti anaerobních mikroorganismů linkosamidová antibiotika (Neloren) a při dlouhodobém podávání Dalacin. Zákaz kouření, omezení konzumace alkoholu a zdravý styl života mohou v první fázi rozvoj ONČ významně ovlivnit.

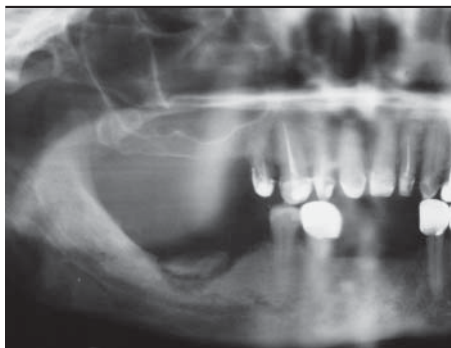
Ve druhé fázi onemocnění, když je část nebo celá odkrytá kostní plocha odumřelá nebo je na rentgenogramu patrný sekvestr s demarkací, provedeme radikální léčbu (obrázek 1). Patří k ní sekvestrotonomie, parciální resekce nekrotické části kosti a ohlazení ostrých okrajů. Radikální ošetření kosti rozšiřujeme do zdravé, krvácející kosti (obrázek 2 a 3). Stejně tak i u dlouhodobě (měsíce) se neměnicích stavů s difúzními rentgenologickými změnami kosti přistoupíme k parciální resekci se snahou překrýt vzniklý defekt slizničním lalokem (obrázek 4). Typ výkonu volíme podle rozsahu nekrózy od resekce alveolárního výběžku po mandibulotomii různého rozsahu. Rekonstrukční výkony jsou obtížné s vysokým rizikem vzniku nového nekrotického okrsku v resekčních liniích. Do resekované části nevracíme

okamžitě žádné typy transplantátů nebo osteostimulačních allomateriálů. Obecně se snažíme postupovat co nejvíce konzervativně. Při patologické zlomenině těla dolní čelisti fixujeme úlomky rigidně kostní dlahou a šrouby, nejčastěji rozsáhlou onkologickou dlahou. Plastiky měkkých tkání jsou diskutabilní, zatím není objasněn podíl anaerobních mikroorganismů. V oblasti horní čelisti se může vytvořit oroantrální nebo oronasální komunikace. Oroantrální komunikace po zvládnutí zánětu v čelistní dutině a odstranění nekrotických částí kosti uzavíráme pomocí tukových laloků z tváře, vzhledem k častému nedostatku mobilizované sliznice na okrajích defektu (obrázek 5).

Diskuze

Příčiny vzniku a způsoby léčení osteoradionekrózy po ozáření čelistí jsou v našem oboru dobře známé. V poslední době však narůstá počet obdobných kostních změn při léčbě bisfosfonáty. Zkušenosti, které publikoval mezi prvními Ruggiero (8), jsou v posledních letech doplňovány a upřesňovány dalšími autory (9). Na sympóziích a kongresech je těmto problémům věnována pozornost v samostatných sekcích. Histopatologický obraz osteonekrózy v průběhu užívání bisfosfonátů je identický s osteoradionekrózou. Poruchy vaskularizace čelisti po dlouhodobé i.v. aplikaci bisfosfonátů a snad i mikroembolizace kostních cév navozují nežádoucí situace, které mohou po jednoduché extrakci zubu vyústit v prodloužené hojení defektu v zubním lůžku a působením širokého spektra patogenních mikroorganismů z dutiny ústní vyvolat v málo prokrvené kosti protrahovaný zánět. Patrně je porušena i angiogeneze kostní tkáně a poškození je jistě dlouhodobého charakteru i po vysazení léčby bisfosfonáty, stejně jako po ozáření. Bisfosfonáty mohou pomoci blokovat vznik kostních metastáz, a to je jejich hlavní úkol, ale tyto dříve nepoznané vedlejší účinky se nepříznivě projeví ve snížení vitální odolnosti

Obrázek 1. Rentgenový snímek kostního sekvstru dolní čelisti



Obrázek 2. Nekrotický kostní okraj dásňového výběžku dolní čelisti



Obrázek 3. Odstraněný kostní sekvestr



Obrázek 4. Osteonekróza v dolní čelisti (kostní sekvestr)



Obrázek 5. Chirurgické řešení s uzávěrem oroantrální komunikace tukovým lalokem



čelistních kostí. Náš soubor 26 nemocných je u nás zatím v publikacích největší. Skladbou diagnóz, pro které jsou nemocní bisfosfonáty léčeni, je obdobný jako v zahraničí. Stejně jako u ostatních souborů převládají v našem souboru při postižení ženy. Ve způsobech ošetření ONČ se od ostatních neodlišujeme, zpočátku vždy postupujeme maximálně šetrně. Pokud se však obnažené části kosti uvolňují a zraňují okolní měkké tkáně, je chirurgické ošetření plně indikováno. Léčbu bisfosfonáty přerušujeme jen při podávání vysokých dávek i.v., pokud plánujeme extrakce nebo rozsáhlejší chirurgické výkony. Při perorálním podávání léčbu nepřerušujeme.

Preventivní opatření a zásady ošetřování nemocných při léčbě bisfosfonáty

- K zabránění kostních komplikací je kladen maximální důraz na informovanost lékařů a plnění preventivních opatření.
- Před zahájením léčby bisfosfonáty je nezbytné provést kompletní kvalifikované vyšetření chrupu včetně rentgenového vyšetření s potřebou vyloučit z dlouhodobého pohledu možné příčiny vyžadující extrakce nebo jiné chirurgické výkony v dutině ústní.

- Když je přes tato opatření v průběhu léčby bisfosfonáty extrakce zubu nezbytná, přerušíme u dlouhodobé i.v. léčby podávání na dobu minimálně 3 týdnů a poté provedeme extrakci v antibiotické cloně. U perorální léčby osteoporózy léčbu nepřerušujeme.
- Pokud se v dutině ústní objeví patologické změny na sliznici odpovídající iniciální fázi onemocnění, ihned je nutno konzultovat specialistu ze stomatologické kliniky nebo kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie.
- Nemocné informujeme o řádné hygieně dutiny ústní, zákazu kouření a nadměrného požívání alkoholu, a také o nezbytnosti průběžné stomatologické péče bez chirurgických výkonů.
- Mezioborové ujednání za účasti potřebných specialistů o léčebných postupech při užití bisfosfonátů se zavedenou dlouhodobou aplikací i.v. by nepochybně zkvalitnilo péči o nemocné.

Literatura

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1117.
2. Adam Z, Machálka M, Kozumplíková M, et al. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby při komplexní léčbě mnoho-

četného myelomu obsahující bisfosfonáty. *Vnitř Lék* 2006; 52: 176–180.

3. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945–952.

4. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2004; 98: 259–260.

5. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1–7.

6. Machálka M. Osteonekróza čelisti po komplexní léčbě nádorů bisfosfonáty. *Vnitř Lék* 2006; 52(S2): 79–82.

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. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433–441.

9. Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369–376.

doc. MUDr. Milan Machálka, CSc.

*Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice
mmachalka@fnbrno.cz*
