

Prevenencia liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky u rizikových pacientov podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony

Prevention of the Medication-related Osteonecrosis of the jaw in „at risk“ patients undergoing dentoalveolar surgery

Mikušková, K., Statelová, D., Janíčková, M., Staško, J., Frličková, Z., Hvizdoš, D.

MUDr. Katarína Mikušková, PhD., doc. MUDr. Dagmar Statelová, CSc., mim. prof., MUDr. Mária Janíčková, PhD., MDDr. Ján Staško, MDDr. Zuzana Frličková, MDDr. Daniel Hvizdoš

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie JLF UK a UNM v Martine

Abstrakt

Autori v článku prezentujú svoje skúsenosti s prevenciou liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky využitím protokolu na prevenciu MRONJ u pacientov v riziku liekovej osteonekrózy podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony v období rokov 2014–2016.

Abstract

The authors present their experience with prevention of MRONJ using own protocol for MRONJ prevention in at risk patients undergoing dentoalveolar surgery during three years 2014–2016.

Úvod

Liekové osteonekrózy čeľuste a sánky (MRONJ – Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) sú nepríjemné komplikácie, s ktorými sa zubní lekári stretávajú u pacientov užívajúcich lieky negatívne ovplyvňujúce proces fyziologického hojenia. V súčasnosti takúto liečbu predstavuje **antiresorpčná liečba** (osteoporóza, mnohopočetný myelóm, kostné metastázy karcinómov prsníka, prostaty, obličky atď.), **antiangiogénna** a **cytostatická liečba** (pokročilé štádiá karcinómov prsníka, pľúc, obličky, kolorekta atď.). Najčastejším spúšťajúcim faktorom osteonekrózy je dentoalveolárna trauma, najmä extrakcia zuba. Lieková osteonekróza je komplikácia vysoko preventabilná. Predísť jej možno prísnyim dodržaním preventívnych protokolov pri ošetrovaní rizikových pacientov. Cieľom tejto práce bolo vyhodnotiť účinnosť protokolu na prevenciu liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky, ktorý sa používa na Klinike stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie JLF a UNM v Martine u pacientov, ktorí užívajú rizikovú liečbu a je u nich indikovaný dentoalveolárny chirurgický výkon.

Materiál a metódy

Do súboru boli zaradení rizikoví pacienti s antiresorpčnou, antiangiogénnou a cytostatickou liečbou, ktorí nemali nijaké príznaky osteonekrózy a u ktorých bol indikovaný dentoalveolárny

chirurgický výkon v lokálnej anestézii v období troch rokov (2014–2016). Všetci pacienti v súbore boli vo vyššom riziku liekovej osteonekrózy (onkologickí pacienti; pri osteoporóze viac ako tri roky trvajúca antiresorpčná liečba alebo pridružené riziká v anamnéze), u ktorých sa dentoalveolárne chirurgické výkony majú vykonávať na pracovisku maxilofaciálnej chirurgie, kde sú skúsenosti s prevenciou a liečbou osteonekróz. Všetci pacienti v súbore boli ošetrení podľa **protokolu na prevenciu MRONJ u pacientov s vyšším rizikom liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky** (obr. 1, 6–13). Hojenie bolo sledované minimálne štyri mesiace od chirurgického výkonu. Ako úspešné zhojenie bol hodnotený stav, keď po štyroch mesiacoch od dentoalveolárneho chirurgického výkonu bola alveolárna sliznica kompletne zhojená (bez dehiscencií, fistúl, purulentnej secernácie). Ak boli po štyroch mesiacoch v oblasti operačnej rany prítomné znaky MRONJ (obnažená alveolárna kosť, fistula, purulentná secernácia, dehiscencia rany), stav bol hodnotený ako lieková osteonekróza.

Výsledky

Súbor tvorilo 147 pacientov (122 žien a 25 mužov) s priemerným vekom 66 rokov (44–93). Najčastejším ochorením, pre ktoré pacienti užívali rizikové lieky, bola osteoporóza (70 pacientov). Nasledoval karcinóm prsníka (35 pacientok), mnohopočetný myelóm (19 pacientov) a karcinóm prostaty (9 pacientov). Prehľad všetkých ochorení vyžadujúcich rizikovú liečbu v sledovanom súbore pacientov je na obr. 2. Prevažujúcim typom rizikovej liečby bola antiresorpčná liečba formou monoterapie. Najčastejším liekom bola kyselina zoledrónová (40 pacientov) a kyselina ibandrónová (36 pacientov). Nasledoval denosumab v nízkej kumulatívnej dávke (Prolia; 25 pacientov) a vo vysokej kumulatívnej dávke (Xgeva; 14 pacientov). Prehľad rizikových liekov formou monoterapie ponúka obr. 3 a formou kombinovanej liečby obr. 4. U väčšiny pacientov boli podľa protokolu na prevenciu MRONJ vykonané jednoduché extrakcie zubov (priemerne štyri zuby u jedného pacienta). Prehľad všetkých dentoalveolárnych chirurgických výkonov je na obr. 5. Lieková osteonekróza bola diagnostikovaná po štyroch mesiacoch od operačného výkonu u troch vysokorizikových pacientov v súbore (2, 04 %). U ostatných 144 (97, 96 %) pacientov sa zistilo zhojenie bez komplikácií.

Diskusia

Prevencia liekovej osteonekrózy vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu a musí zohľadňovať pomer medzi rizikom vzniku osteonekrózy a benefitom antiresorpčnej, antiangiogénnej a cytostatickej liečby pre pacienta (1). Primárna prevencia liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky spočíva v komplexnej sanácii chrupu pacienta s plánovanou antiresorpčnou, antiangiogénnou a cytostatickou liečbou ešte pred jej nasadením (2). V tomto smere má v prevencii MRONJ úlohu špecialista, ktorý rizikovú liečbu indikuje. Mal by pacienta informovať aj o potrebe špeciálnych zubnolekárskeho opatrení. Ak je pacient od začiatku liečby informovaný o existujúcom riziku osteonekrózy, chrup je pred jej nasadením sanovaný a ústna hygiena udržiavaná a pravidelne kontrolovaná, riziko vzniku osteonekrózy výrazne klesá. Význam týchto preventívnych opatrení potvrdzujú viaceré publikácie v odbornej literatúre (1–3). Ak tento krok v prevencii zlyhá, rozhodujúcu úlohu v prevencii preberajú zubní lekári, ktorí musia rizikových pacientov identifikovať cielenou anamnézou a zvoliť správny postup

ošetrenia. Všeobecne sa odporúča vyhnúť sa dentoalveolárnym chirurgickým výkonom u pacientov v riziku liekovej osteonekrózy, lebo väčšina liekových osteonekróz vzniká ako následok lokálnej traumy (najmä extrakcie zubov) u rizikových pacientov (2). V súčasnosti sú už známe a osvedčené postupy, ako eliminovať riziko vzniku osteonekrózy pri potrebe dentoalveolárneho chirurgického výkonu u rizikového pacienta, tzv. protokoly (1, 4, 5). Pri zohľadnení poznatkov o patogenéze MRONJ a o rizikových faktoroch vzniku MRONJ (expozícia rizikovej liečbe, lokálna trauma a infekcia) je nevyhnutné podporiť proces hojenia rán u rizikových pacientov cieľenými preventívnymi opatreniami (1, 6). Ich základom je plánovanie, antibiotická clona, egalizácia ostrých kostných hrán a plastická primárna sutúra vzniknutej rany. Stále prebieha diskusia o otázke potreby a opodstatnenosti dočasného prerušenia rizikovej liečby pri prevencii liekovej osteonekrózy (1, 7). V tomto smere sa musí vždy individuálne posúdiť riziko/benefit prerušenia liečby s ohľadom na možné následky prerušenej rizikovej liečby pre pacienta (zvýraznenie bolesti, skeletálne komplikácie, progresia nádorového ochorenia atď.), ako aj pravdepodobné nežiaduce vplyvy pokračujúcej liečby na priebeh hojenia dentoalveolárnej rany (napr. blokovaná kostná prestavba, antiangiogénny, imunosupresívny alebo priamo cytotoxický účinok zoledronátu na keratocyty; 6). Dôležitým krokom na zabezpečenie optimálneho hojenia je dôkladná egalizácia (zahľadenie) alveolárnej kosti, ktorú nemožno realizovať bez odklopenia mukoperiostálnych lalokov v dostatočnom rozsahu (4, 5). Ponechanie ostrých hrán pod mukoperiostom spôsobuje jeho traumatizáciu, neskôr perforáciu a infekciu obnaženého kostného tkaniva. Na spontánnu remodeláciu alveolárnej kosti sa u pacientov s blokovanou kostnou prestavbou (antiresorpčná liečba) nemožno spoliehať. Ďalším dôležitým krokom k optimálnemu priebehu hojenia u rizikových pacientov je priamy uzáver vzniknutej kostnej rany sutúrou krycieho mukoperiostu. Sutúra musí byť tesná (ale bez ťahu), aby umožnila hojenie mukoperiostu *per primam intentionem* a účinne zabránila prenikaniu infekcie ku kostnému tkanivu počas hojenia. Predpokladom úspešného hojenia rany po dentoalveolárnej chirurgii u rizikových pacientov je ovládanie a dodržanie všetkých opatrení preventívnych protokolov a klinická skúsenosť s problematikou. Preto sa odporúča pacientov s vyšším rizikom vzniku liekovej osteonekrózy poslať na pracoviská maxilofaciálnej chirurgie, ak je u nich indikovaný dentoalveolárny chirurgický výkon – aj jednoduché extrakcie zubov (1).

Záver

Vzniku liekovej osteonekrózy čeľuste a sánky možno veľmi účinne predchádzať dodržaním protokolu na prevenciu MRONJ u pacientov v riziku MRONJ podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony. Pacientov s vyšším rizikom MRONJ (onkologickí pacienti s rizikovou liečbou a pacienti s osteoporózou liečení antiresorpčnou liečbou viac ako tri roky, resp. s inými pridruženými rizikami v anamnéze: nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus, reumatoidná artritída liečená metotrexátom, chronická anémia, liečba steroidmi atď.) je nevyhnutné s cieľom extrakcií zubov alebo iných dentoalveolárných chirurgických výkonov poslať na pracovisko maxilofaciálnej chirurgie, kde sú dostatočné skúsenosti s prevenciou a liečbou liekových osteonekróz.

*MUDr. Katarína Mikušková, PhD., Klinika stomatológie a maxilofaciálnej
chirurgie JLF UK a UNM Martin*

Protokol na prevenciu MRONJ u pacientov s vyšším rizikom

- Konzultácia s ošetrojúcim špecialistom predpisujúcim rizikovú liečbu ohľadne možnosti jej dočasného prerušenia
- ATB clona 7 – 14 dní – začiatok 48 hodín pred plánovaným dentoalveolárnym výkonom (amoxicilín/klavulanát alebo klindamycín)
- Šetrné prevedenie rutinného dentoalveolárneho chirurgického výkonu v lokálnej anestézii
- Dôkladná egalizácia všetkých ostrých kostných hrán pred sutúrou
- Plastická slinotesná sutúra rany mobilizovaným mukoperiostálnym lalokom
- Pooperačne tekutá/kašovitá strava, antiseptické a hojivé výplachy úst denne 14 dní
- Odstránenie stehov po 14 dňoch
- Kontrola hojenia o 8 týždňov s obnovením rizikovej liečby, ak je rana zhojená
- Protetika nie skôr ako o 4 mesiace /podľa individuálneho rizikového profilu/
- Poučenie pacienta v riziku, inštrukcia hygieny, event. dispenzár (podľa individuálneho rizikového profilu pacienta)

Obrázok 1 Protokol na prevenciu MRONJ u pacientov vo vyššom riziku podstupujúcich dentoalveolárne chirurgické výkony

Fig. 1 Protocol for prevention of MRONJ in „at risk“ patients undergoing dentoalveolar surgery

Základné ochorenie

- Osteoporóza – 70x
- Karcinóm prsníka – 35x
- Mnohopočetný myelóm – 19x
- Karcinóm prostaty – 9x
- Karcinóm obličky – 5x
- Osteoporóza + reumatoidná artritída – 4x
- Karcinóm pľúc – 2x
- Iné – 3x

Obrázok 2 Prehľad ochorení vyžadujúcich rizikovú liečbu v súbore pacientov

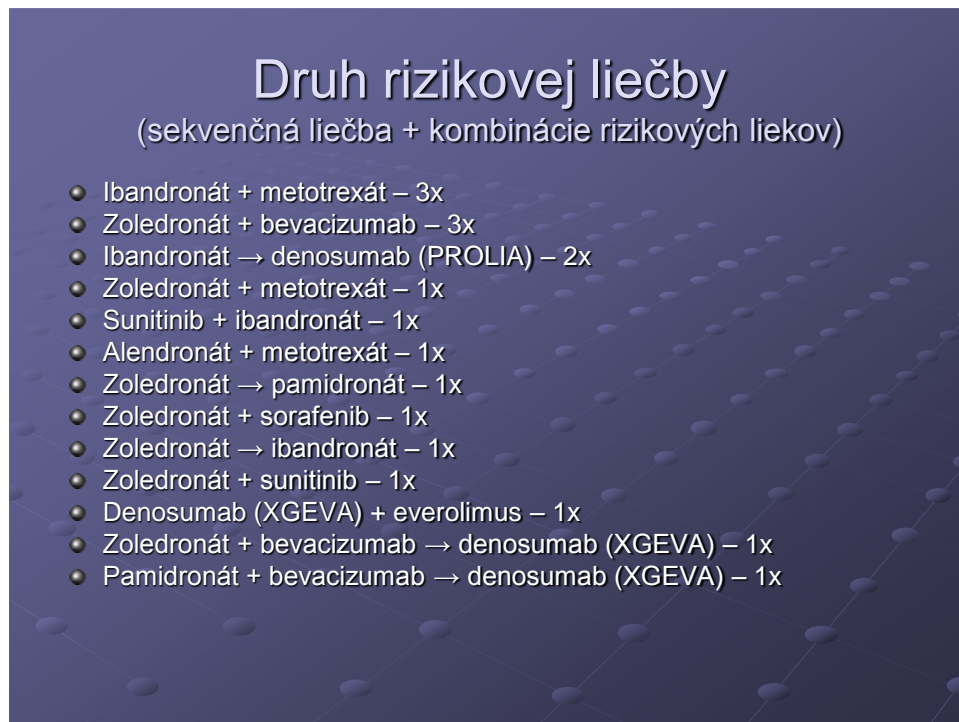
Fig. 2 Summary of diseases treated with risky therapies in the group of patients

Druh rizikovej liečby (monoterapia)

- Zoledronát – 40x
- Ibandronát – 36x
- Denosumab (PROLIA) – 25x
- Denosumab (XGEVA) – 14x
- Risendronát – 5x
- Klodronát – 4x
- Pamidronát – 3x
- Sunitinib – 2x

Obrázok 3 Prehľad rizikovej liečby formou monoterapie

Fig. 3 Overview of risky medication used as monotherapy



Obrázok 4 Prehľad rizikovej liečby formou kombinácií rizikových liekov

Fig. 4 Overview of risky medication used as combined therapy

Typ dentoalveolárneho chirurgického výkonu

- Extrakcie zubov jednoduché – 134x
(1 – 23 zubov; priemerne 4 zuby u 1 pacienta)
- Extrakcie zubov chirurgické – 1x
- Resekcia koreňového hrotu – 1x
- Egalizácie alveolárneho hrebeňa – 6x
- Explantácia dentálnych implantátov – 2x
- Jednoduchá extrakcia 9 zubov + exstirpácia folik. cysty – 1x
- Jednoduchá extrakcia 1 zuba + resekcia 1 koreňového hrotu – 1x
- Jednoduchá extrakcia 2 zubov + resekcia 1 koreňového hrotu – 1x

Obrázok 5 Prehľad dentoalveolárnych chirurgických výkonov realizovaných v súbore pacientov

Fig. 5 Summary of realized dentoalveolar surgical procedures in group of patients



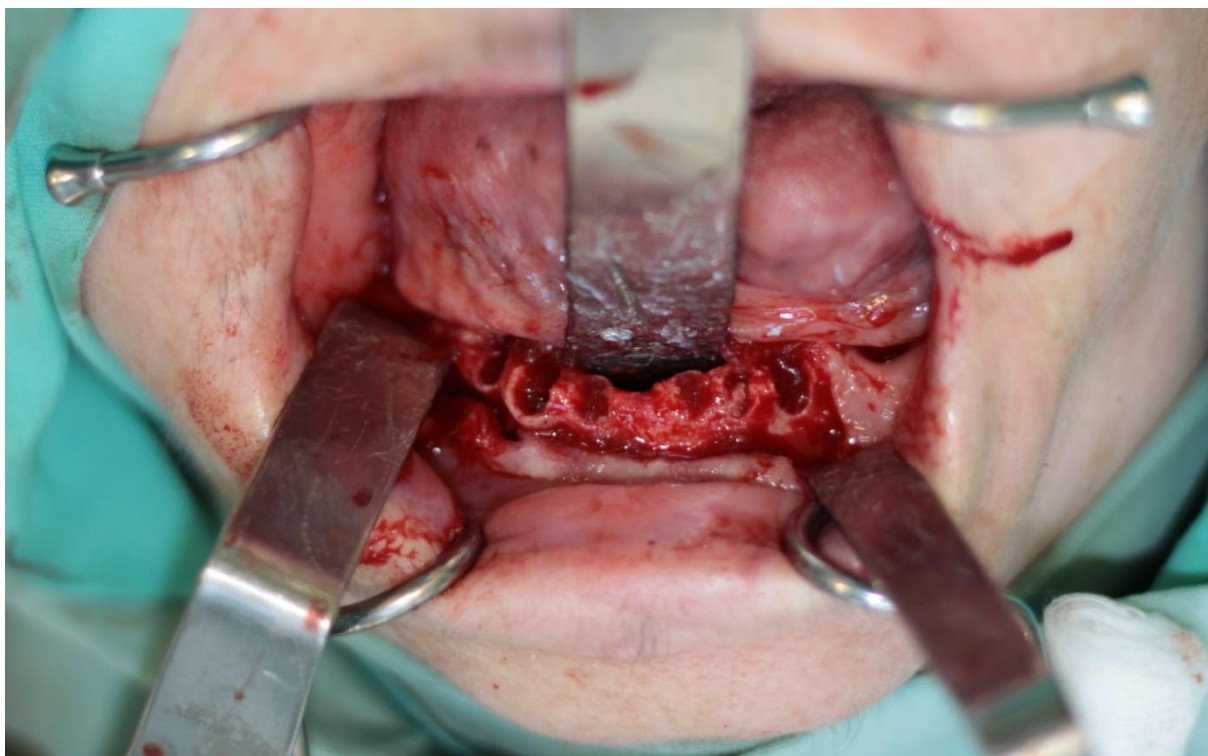
Obrázok 6 78-ročná pacientka s generalizovaným karcinómom prsníka liečená štyri roky kyselinou zoledrónovou i. v. s indikáciou na extrakciu zvyškového chrupu sánky pre pokročilú periodontitídu

Fig. 6 78-years old woman with generalized breast cancer treated with zoledronic acid i.v. for four years indicated for extraction of lower teeth with advanced periodontitis



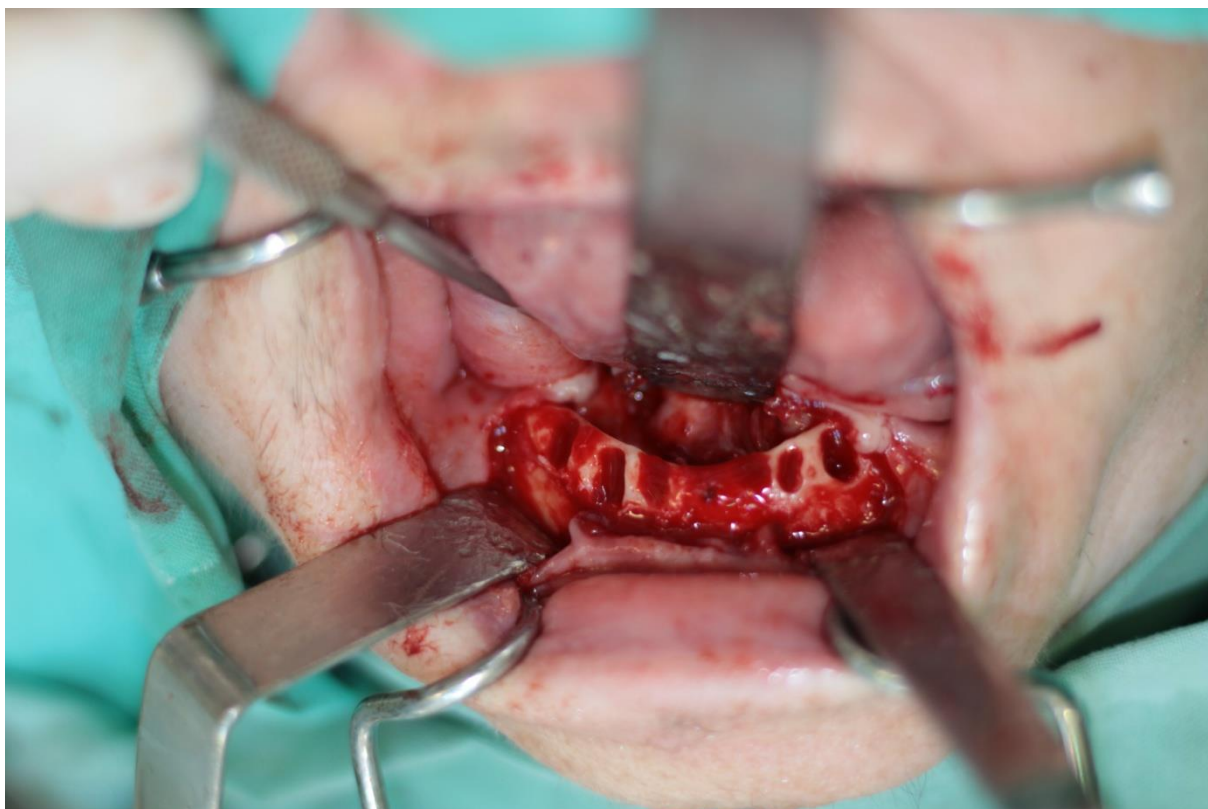
Obrázok 7 Stav po extrakcii šiestich dolných zubov

Fig. 7 Situation after the extractions of six lower teeth



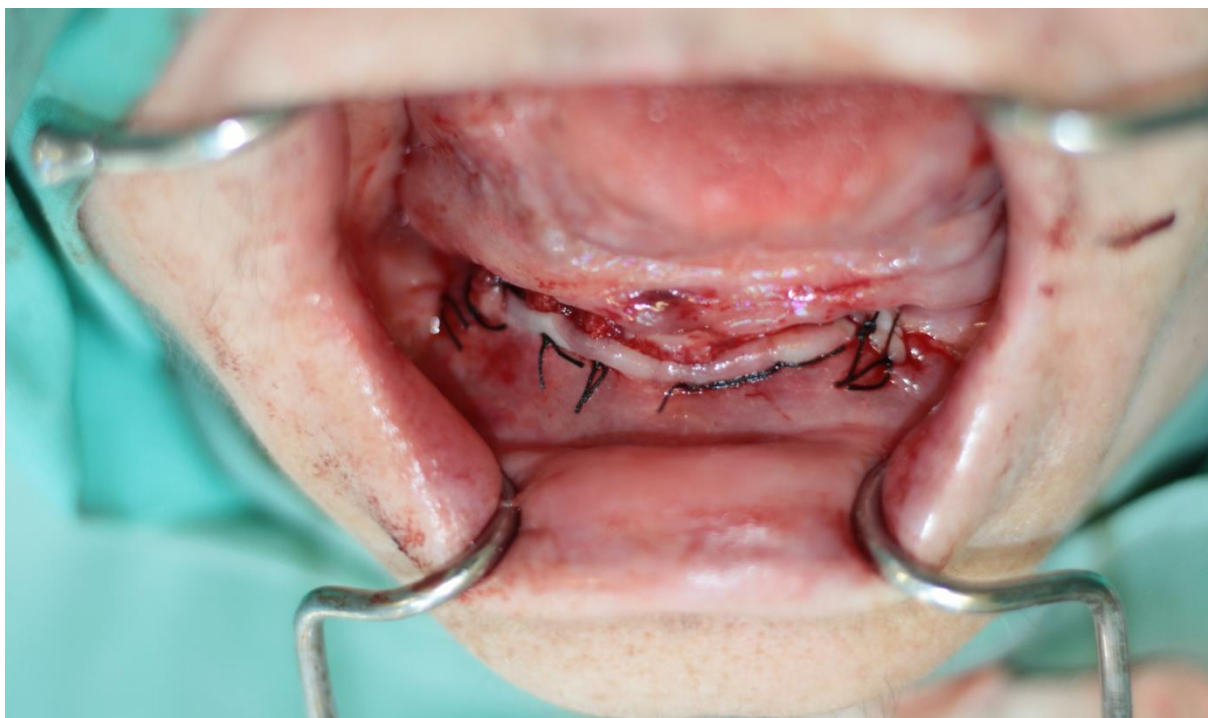
Obrázok 8 Odklopenie vestibulárneho a lingválneho laloka na sprístupnenie ostrých hrán alveolárnej kosti

Fig. 8 Rising of vestibular and lingual mucoperiosteal flap to access the sharp alveolar bone edges



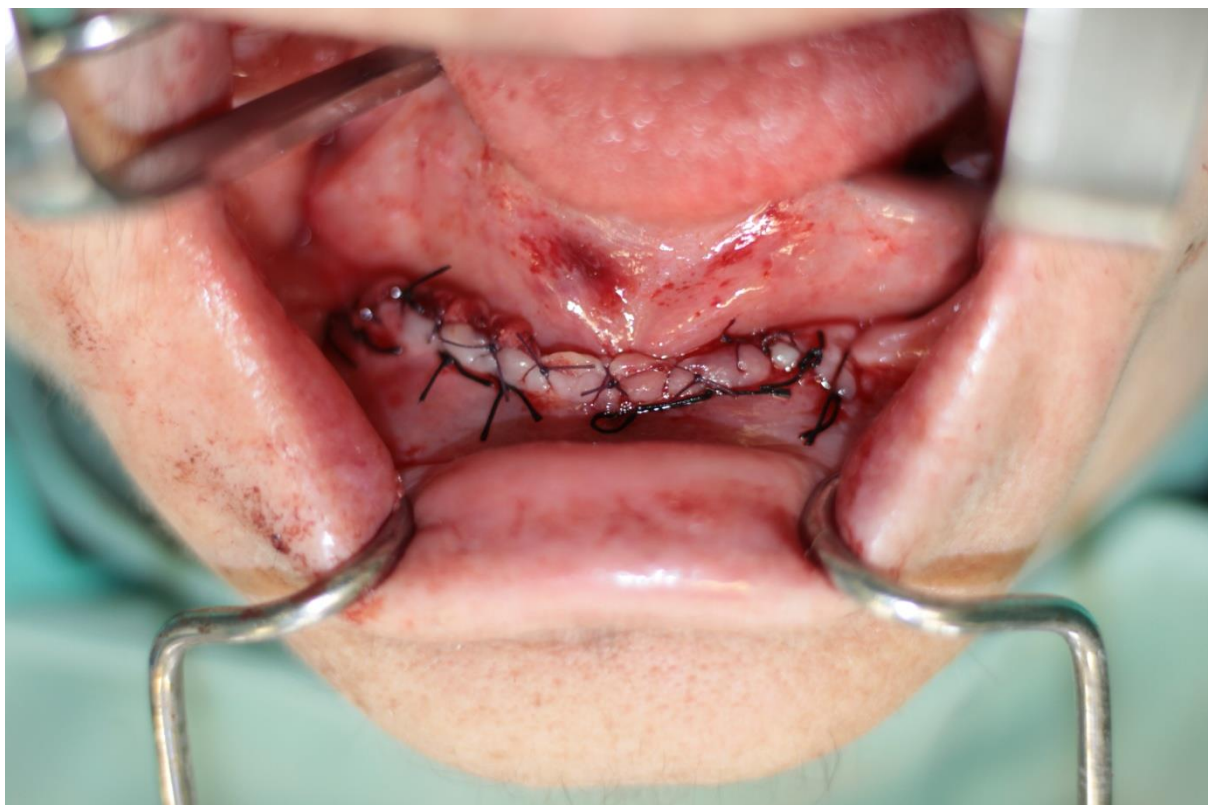
Obrázok 9 Stav po dôkladnej egalizácii alveolárnej kosti

Fig. 9 Situation after a careful smoothing of alveolar bone



Obrázok 10 Plastická tesná sutúra mukoperiostu bez ťahu v dvoch vrstvách – prvá vrstva stehov

Fig. 10 Plastic hermetic suturing of mucoperiosteal flaps in two layers – the first layer of stitches



Obrázok 11 Sutúra mukoperiostu v dvoch vrstvách – druhá vrstva stehov

Fig. 11 Plastic hermetic suturing of mucoperiosteal flaps in two layers – the second layer of stitches



Obrázok 12 Stav po 14 dňoch od chirurgického výkonu pred odstránením stehov

Fig. 12 Situation 14 days after the surgical procedure before the removal of stitches



Obrázok 13 Stav po ôsmich týždňoch od chirurgického výkonu – kompletne vyhojené bez príznakov liekovej osteonekrózy

Fig. 13 Situation 8 weeks after the surgical procedure – healed mucoperiost with no signs of MRONJ