

Martwica kości szczęki

W ostatnim okresie pojawiły się publikacje medyczne dotyczące martwicy kości szczęki (*jaw osteonecrosis*) podczas stosowania bisfosfonianów. Występuje ona wokół zębodołów, może przybrać postać bolesnych zniekształceń szczęki. Zniekształcony obszar wokół martwiczej tkanki kostnej trudno się goi. W miejscach tych może pojawić się owrzodzenie, infekcja, złamanie. Do niedawna zmiany te opisywane były jedynie u chorych z nowotworami, przyjmujących dożylnie postaci bisfosfonianów: zoledronianu i pamidronianu [1, 2]. Na podstawie przeglądu 44 pozycji piśmiennictwa z 2008 roku [3] opisywano 481 przypadków martwicy kości szczęki u chorych przyjmujących bisfosfoniany. W 94,2% były to bisfosfoniany podawane dożylnie, w 93,8% przypadków z powodu nowotworów, głównie szpiczaka mnogiego, następnie raka piersi, prostaty i płuc. Około 1/3 pacjentów przyjmowała w przeszłości glikokortykoidy. Czynnikiem wywołującym martwicę była w 68,8% ekstrakcja zębów lub inny zabieg chirurgiczny dotyczący szczęki. Dawki bisfosfonianów przekraczały wielokrotnie dawki stosowane w osteoporozie. Niecałe 3 miliony pacjentów było leczonych na świecie za pomocą pamidronianu i zoledronianu w celu zapobieżenia złamaniom kości z powodu chorób nowotworowych.

Zostały jednak stwierdzone również przypadki martwicy kości szczęki u chorych przyjmujących bisfosfoniany z powodu osteoporozy.

Nie jest w pełni jasne, dlaczego u danej osoby występuje martwica kości i dlaczego dotyczy właśnie szczęki.

Procesy przebudowy kości dotyczą aktywności osteoklastów, które resorbują starą, często uszkodzoną kość i osteoblastów, które tworzą nową kość. Bisfosfoniany, które hamują aktywność osteoklastów, hamują resorpcję kości. Prowadzi to do zmniejszenia przemiany kostnej, która z niejasnych jak dotąd powodów uwidacznia się szczególnie w kości szczęki.

Występowanie zmian martwiczych w szczęce tłumaczy się znacznie szybszą przemianą kostną w szczęce w porównaniu do innych kości. Wynika to z jej większej aktywności metabolicznej w porównaniu do pozostałego szkieletu. Większa aktywność metaboliczna jest spowodowana ciągłym naciskiem na kość, zwłaszcza podczas jedzenia, obecnością zębów i związanych z nimi chorób zapalnych oraz podczas zabiegów dentystrycznych. Ta zwiększona aktywność kości szczęki i aktywność antyresorpcyjna bisfosfonianów w tym miejscu może tłumaczyć obecność osteonekrozy właśnie w szczęce. Zmniejszenie resorpcji tkanki kostnej może być przyczyną rozrostu martwiczej, nie resorbowanej tkanki.

Obecność osteonekrozy pojawia się najczęściej po ponad 5-letnim stosowaniu bisfosfonianów. Może pojawić się jednak wcześniej w przypadku obecności czynników ryzyka.

Czynnikami ryzyka sprzyjającymi powstaniu tych zaburzeń są:

- ✓ ekstrakcja zębów
- ✓ infekcja jamy ustnej
- ✓ stosowanie glikokortykoidów
- ✓ radioterapia

❖ **Jak często występuje martwica kości szczęki w czasie leczenia osteoporozy bisfosfonianami?**

✓ Alendronian

W czerwcu 2005 roku zgłoszono 78 przypadków martwicy kości szczęki u pacjentów

przyjmujących alendronian z powodu osteoporozy [4]. W klinicznych pracach z okresu przed rejestracją leku, w których brało udział około 17000 pacjentów nie obserwowano jednak żadnych przypadków tego powikłania. Alendronian, który jest dostępny na rynku od 10 lat jest obecnie powszechnie stosowany, a jego użycie ocenia się na około 20 milionów pacjento-lat.

✓ Ryzedronian

Opublikowano 2 przypadki martwicy kości szczęki po leczeniu ryzedronianem z powodu osteopenii, w jednym przypadku po 15 miesiącach, a w drugim po 24 miesiącach leczenia [5].

✓ Zoledronian

Na podstawie przeglądu dokumentacji 7714 kobiet w okresie pomenopauzalnym biorących udział w programach leczenia osteoporozy za pomocą zoledronianu (lub *placebo*) stwierdzono po 1 przypadku martwicy kości szczęki (gojenie się martwicy powyżej 6 tygodni pomimo leczenia) w grupie zoledronianowej i *placebo*. W obu przypadkach objawy ustąpiły po leczeniu antybiotykiem [6].

Autorzy uważają, że leczenie osteoporozy bisfosfonianami u zdrowych osób nie wymaga żadnego specjalnego postępowania medycznego zapobiegającego martwicy kości szczęki.

❖ **Metaanaliza dostępnych publikacji medycznych**

Analizie poddano 11 publikacji opisujących doustne stosowane bisfosfonianów z powodu osteoporozy, które ukazały się w latach 1966-2006 i spełniały warunki umożliwiające wyciągnięcie wniosków [7].

Stwierdzono 26 przypadków martwicy kości szczęki, częściej żuchwy niż górnej szczęki. Dane nie były kompletne we wszystkich publikacjach, jednak na podstawie uzyskanych informacji można przyjąć, że czynnikami sprzyjającymi martwicy kości szczęki były:

- Wiek ≥ 60 lat
- Płeć żeńska
- Przebyta operacja szczęki lub uraz szczęki w przeszłości

Nie stwierdzono korelacji częstości występowania martwicy kości szczęki z czasem przyjmowania bisfosfonianów.

❖ **Różny wpływ doustnych i dożylnych bisfosfonianów na ryzyko martwicy kości szczęki**

Na podstawie analizy danych [8] dotyczących 714217 pacjentów leczonych w USA z powodu osteoporozy za pomocą doustnych i dożylnych bisfosfonianów stwierdzono, że:

- Dożylnie podawane bisfosfoniany zwiększały ponad 4-krotnie ryzyko pozapalnej martwicy kości szczęki u osób leczonych z powodu osteoporozy i nowotworu.
- Bisfosfoniany podawane doustnie zmniejszały ryzyko pozapalnej martwicy kości szczęki w osteoporozie. Nie wpływały natomiast na częstość wykonywanych operacji z powodu martwicy kości szczęki.

Autorzy publikacji planują prowadzenie dalszych badań na ten temat.

Martwica kości szczęki w czasie leczenia osteoporozy bisfosfonianami występuje bardzo rzadko.

❖ **Zapobieganie martwicy kości szczęki**

Dla zapobieżenia martwicy kości szczęki istotne jest utrzymanie higieny jamy ustnej, w tym zwłaszcza uzębienia [9]. Przed rozpoczęciem podawania bisfosfonianów ważne jest wyleczenie wszelkich stanów zapalnych uzębienia. Ważne jest poinformowanie lekarza stomatologa przed planowanymi zabiegami ekstrakcji zębów o stosowaniu bisfosfonianów. Nie jest jasne, czy

należy zalecać odstawienie bisfosfonianów przed planowaną ekstrakcją zębów. Wydaje się to jednak mało uzasadnione, ze względu na długi czas półtrwania bisfosfonianów w kościach, który wynosi około 10 lat. Jeżeli to możliwe, należy dążyć do leczenia zębów, a nie ich usuwania u chorych przyjmujących bisfosfoniany.

❖ **Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Chirurgii Szczękowej dotyczące postępowania zapobiegającego martwicy kości szczęki [10]**

Chorzy z chorobami nowotworowymi

- Dożylne podawanie bisfosfonianów u chorych z chorobami nowotworowymi (duże dawki leków) jest czynnikiem ryzyka martwicy kości szczęki.
- Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami podawanymi dożylnie wymagane jest dokładne badanie jamy ustnej przez stomatologa i wykonanie badania radiologicznego zębów.
- Inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonane przed rozpoczęciem leczenia dożylnymi bisfosfonianami.
- Mniej pilne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonane w 3-6 miesięcy po zakończeniu leczenia dożylnymi bisfosfonianami.

Chorzy z osteoporozą

- Dożylne podawanie bisfosfonianów u chorych z osteoporozą (niskie dawki leków) nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem martwicy kości szczęki.
- Chorzy z prawidłowym stanem uzębienia i prawidłową higieną jamy ustnej nie wymagają badania stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia doustnymi i dożylnymi bisfosfonianami.

Wszyscy pacjenci przyjmujący bisfosfoniany powinni zaprzestać palenia tytoniu, ograniczyć picie alkoholu i utrzymywać higienę jamy ustnej.

Piśmiennictwo:

1. Marx RE: *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61, 115-117.
2. 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.
3. King AE, Umland EM: et al.: *Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates*. Pharmacotherapy, 2008, 28, 667-677.
4. *More than 50 cases of jaw osteonecrosis with alendronate*. Medscape, 17 June 2005.
5. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ et al.: *Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103, 780-786.
6. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ et al.: *Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial*. J Am Dent Assoc, 2008, 139, 32-40.
7. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA et al.: *A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics*. Clin Ther, 2007, 29, 1548-1558.
8. Cartos VM, Zhu S, Zavras AI: *Bisphosphonate Use and the Risk of Adverse Jaw Outcomes: A medical claims study of 714,217 people*. J Am Dent Assoc, 2008, 139, 23-30.
9. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF et al.: *Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients--May 2006*. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 62, 148-152.

10. Khan AA, Sandor GK, Dore E et al.: *Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw*. J Rheumatol, 2008, 35, 1391-1397.