

Szymon Frank<sup>1</sup>, Katarzyna Fiołna<sup>2</sup>, Andrzej Wojtowicz<sup>1</sup>

## Martwica kości szczęk w wyniku stosowania bisfosfonianów. Przegląd piśmiennictwa

### Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A review of the literature

<sup>1</sup> Zakład Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

#### Streszczenie

Osteonekroza pojawia się najczęściej w wyniku niewydolności krążenia prowadzącej do niedożywienia tkanek. Coraz częściej opisywane są przypadki martwicy kości szczęk w wyniku stosowania bisfosfonianów (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – BRONJ). Występuje wiele niejasności w stosunku do jej prewencji oraz opieki nad pacjentami poddanymi terapii tymi lekami. Przypadki kliniczne opisywane od 2003 r. dotyczyły występowania BRONJ po bisfosfonianach podawanych dożylnie i doustnie z powodu niektórych nowotworów, choroby Pageta i osteoporozy. BRONJ może pojawić się samoistnie, z powodu chorób tkanek zębów lub jako następstwo zabiegu stomatologicznego. Starczy wiek, zapalenie przyzębia, przewlekła terapia kortykosteroidami, przedłużone leczenie bisfosfonianami, palenie tytoniu oraz cukrzyca typu 2 mogą zwiększać ryzyko wystąpienia osteonekrozy. Zalecenia ekspertów co do leczenia pacjentów przyjmujących bisfosfoniany powinny być skonfrontowane z doświadczeniem klinicznym lekarza i potrzebami pacjenta.

**Słowa kluczowe:** martwica kości, bisfosfoniany, osteoporoza.

#### Abstract

Osteonecrosis generally occurs due to cardiac insufficiency which leads to an interruption of the nutrient supply. Recently, osteonecrosis affecting only the jaw bones has been described as a unique complication connected to bisphosphonate therapy: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). There are still a lot of unknown factors involved in the management and treatment of patients taking bisphosphonates. Since 2003 reports of BRONJ were associated with intravenous and oral BP therapy for Paget's disease and osteoporosis. BRONJ can occur spontaneously, due to dental disease or as a consequence of dental therapy. Old age, periodontitis, chronic corticosteroid therapy, prolonged use of bisphosphonates, smoking, and diabetes mellitus all may increase the risk of osteonecrosis. Expert panel recommendations for clinical decision making should also be balanced with the practitioner's professional judgement and the individual patient's needs.

**Key words:** osteonecrosis, bisphosphonates, osteoporosis.

Bisfosfoniany są analogami pirofosforanu, które łączą się z hydroksyapatytami i wykazują bezpośrednie działanie na osteoklasty. Hamują one nadmierną aktywność osteoklastów przez zmniejszenie ich przyczepności do kości oraz przez wpływ na ich dojrzewanie i wywoływanie apoptozy. Nie hamują działania osteoblastów, a prawdopodobnie nawet je pobudzają [1]. Są grupą leków hamujących resorpcję kości. Stosuje się je między innymi w terapii osteoporozy, choroby Pageta, przerzutów nowotworowych do kości, szpiczaka mnogiego, raka piersi, prostaty i płuc. W piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się informacje na temat martwicy kości szczęk w wyniku stosowania terapii bisfosfonianami (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – BRONJ) [2]. Najczęściej BRONJ rozwijało się u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany dożylnie, u których wykonano ekstrakcję zębów lub inny zabieg chirurgiczny

w okolicy kości szczęk. W mniejszym stopniu występowało samoistnie u pacjentów przyjmujących te leki [3]. Według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Stomatologów i Chirurgów Szczękowo-Twarzowych (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons – AAOMS*) martwica kości szczęk w wyniku stosowania terapii bisfosfonianami jest to odsonięta, martwiczo zmieniona kość w okolicy głowy i szyi, występująca przez więcej niż 8 tygodni u pacjenta, który przyjmuje lub przyjmował bisfosfoniany i nie miał wykonywanej radioterapii w tej okolicy anatomicznej [2]. Objawy kliniczne są różnorodne: bolesna lub niebolesna zmiana, obrzęk i zapalenie tkanek miękkich, ruchomość zębów, odsonięty fragment kości (Rycina 1). Czasem martwica może być niewidoczna klinicznie, przez co pacjent jest nieświadomy swojej choroby przez wiele tygodni lub miesięcy. Do zdiagnozowania osteonekrozy może

dojść przypadkowo podczas wykonywania zdjęć radiologicznych (Rycina 2).

Martwica kości szczęk w wyniku stosowania bisfosfonianów jest nową a zarazem rzadką jednostką chorobową. Z tego powodu występuje wiele niejasności w stosunku do jej prewencji oraz opieki nad pacjentami poddanymi terapii tymi lekami.

Przypadki kliniczne opisywane od 2003 r. dotyczyły najczęściej występowania BRONJ w żuchwie po dożylnie podawanych bisfosfonianach, takich jak kwas zoledronowy czy pamidronian [4]. W dużo mniejszym stopniu związane było z doustnym stosowaniem bisfosfonianów takich jak alendronian [5]. Według badań, osteonekroza występuje u 20% pacjentów poddanych dożylniej terapii BP z powodu choroby nowotworowej, natomiast w wyniku kuracji doustnej odsetek ten waha się od 0 do 0,34% [6]. Dawki BP podawanych *iv* podczas leczenia choroby nowotworowej są 10 razy wyższe niż w przypadku doustnego leczenia osteoporozy. Prowadzi to do częstszego występowania martwicy oraz do poważniejszych jej postaci. Przyczyna może tkwić zarówno w wyższej dawce, jak i w lepszej dostępności biologicznej leku, z powodu dożylniej drogi podania. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy BP i rozwojem BRONJ pozostaje nieznany. Ostatnie badania na zwierzętach



**Rycina 1.** Objawy kliniczne osteonekrozy.

**Figure 1.** Clinical symptoms of osseokinecrosy.



**Rycina 2.** Osteonekroza – zdjęcie radiologiczne.

**Figure 2.** Osseokinecrosy – radiographic image.

wykazały wstępnie, że zarówno alendronian, jak i kwas zoledronowy prowadzą do nieprawidłowej angiogenezy i opóźnionego formowania się kości, co w efekcie prowadzi do słabszego gojenia po ekstrakcji [7, 8]. Do poparcia tej hipotezy potrzebne są jednak kolejne badania.

Czynnikami predysponującymi do występowania BRONJ mogą być: terapia kortykosteroidami, cukrzyca typu 2, choroba przyzębia, ekstrakcja zęba lub inny inwazyjny zabieg stomatologiczny, palenie tytoniu, wiek powyżej 60 lat oraz płeć żeńska [9, 10, 11, 12]. Najwięcej przypadków osteonekrozy wystąpiło w wyniku przedłużonej terapii bisfosfonianami (więcej niż 2 lata).

Ryzyko wystąpienia BRONJ jest nieznane. Odsetek pacjentów z tą jednostką chorobową jest trudny do oszacowania między innymi ze względu na retrospektywny charakter badań, niewystarczający okres obserwacji lub ohotnicze zgłoszenie przez lekarzy przypadków klinicznych z jakimi zetknęli się w swojej praktyce. Obecnie nie ma techniki diagnostycznej mogącej ustalić czy pacjent znajduje się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia BRONJ, dlatego wszyscy pacjenci przyjmujący bisfosfoniany powinni być kierowani na kontrolne badania stomatologiczne co 3–4 miesiące [14, 18]. Należy poinformować pacjenta, że terapia BP stanowi niewielkie ryzyko rozwinięcia się BRONJ. Przestrzegając zaleceń lekarza dentyisty oraz reżimu higienicznego można to ryzyko zminimalizować, ale nie można go wyeliminować. Zaleca się wykonywanie zabiegów higienicznych miękką szczoteczką w domu przez pacjenta oraz profesjonalne usuwanie złogów w gabinecie dentyistycznym. Zaprzeszanie dalszego stosowanie BP może, ale nie musi zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy. Pacjent powinien zgłaszać lekarzowi każde niepokojące go objawy [13, 15].

Leczenie zachowawcze oraz endodontyczne nie różni się od standardowego leczenia przeprowadzanego u pacjentów nieprzyjmujących BP. Jest ono wskazane w każdym przypadku, w którym można zapobiec interwencji chirurgicznej. Powinno się unikać manipulacji narzędziami kanałowymi poza wierzchołkiem zęba [13, 15].

W razie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, powinno się wykonać go jak najmniej traumatycznie, np. pojedyncza ekstrakcja, w celu sprawdzenia jak będzie przebiegał proces gojenia. Wskazane jest zabezpieczenie zębodołu szwami oraz stosowanie przez pacjenta płukanki do jamy ustnej z 0,12% roztworem chlorheksydyny aż do całkowitego wygojenia tkanek. Terapia BP nie jest bezwzględnym wskazaniem do antybiotykoterapii. Chemioterapeutyki powinno się wdrożyć tylko wtedy, gdy istnieje ryzyko zakażenia. Ropnie, połączenia ustno-zatokowe, ciężkie zapalenia przyzębia, zmiany okołowierzchołkowe mogą pogorszyć martwicę, dlatego powinny być leczone natychmiast [13, 15, 18].

Choroba przyzębia powinna być w pierwszej kolejności leczona zachowawczo przez okres 4–6 tygodni. Uzupełnieniem terapii może być zaaplikowanie do kieszonek przyzębnych 2% chlorowodoru minocykliny [18]. W przypadku niepowodzenia takiej terapii zaleca się chirurgiczne uzyskanie dostępu do powierzchni korzenia. Dyskusyjną sprawą jest również wszczepianie implantów zębowych u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany [16]. Decyzję o podjęciu takiego leczenia powinien podjąć lekarz po konsultacji z pacjentem, którego należy monitorować w celu wykrycia ewentualnych objawów *periimplantitis*.

Leczenie protetyczne i ortodontyczne nie ma wpływu na wystąpienie osteonekrozy jeśli uzupełnienia wykonane są prawidłowo i nie powodują owrzodzeń błony śluzowej [18]. Pacjenci powinni być pouczeni o higienie jamy ustnej i protez. Zabrania się całodobowego użytkowania uzupełnień protetycznych. Nie stwierdzono, iż zaburzona okluzja lub siły żucia mają wpływ na rozwinięcie się BRONJ. Bisfosfoniany mogą jednak wydłużać leczenie ortodontyczne, ponieważ spowalniają przesunięcia zębów [17].

Pierwszym krokiem, w przypadku podejrzenia wystąpienia BRONJ, powinna być diagnostyka radiologiczna: pantomogram i tomografia komputerowa, aby wykluczyć inne podłoże zmiany, takie jak torbiel czy ząb zatrzymany. Jeśli nie ma ryzyka wystąpienia przerzutu nowotworowego do kości szczęk, nie wykonuje się biopsji, gdyż może to nasilić nekrozę [14, 18].

U chorych z martwicą kości spowodowaną przedłużoną terapią bisfosfonianami leczeniem z wyboru jest leczenie zachowawcze. Szczególną uwagę zwraca się na utrzymanie prawidłowej higieny jamy ustnej. Po wyszczotkowaniu zębów miękką szczoteczką należy wypłukać jamę ustną 0,12% roztworem chlorheksydyny. W razie zaostrzenia należy wdrożyć antybiotykoterapię. Pierwszym antybiotykiem z wyboru penicylina – 500 mg co 6–8 godzin przez 7–10 dni. W przypadku zakażeń opornych zaleca się leczenie skojarzone z metronidazolem. W razie alergii na penicylinę zaleca się klindamycynę 150–300 mg 4 razy na dobę, doksycylinę 100 mg raz na dobę, erytromycynę 400 mg co 8 godzin lub azytromycynę 500 mg jednorazowo pierwszego dnia, oraz 250 mg jednorazowo przez kolejne 4 dni (Tabela 1) [18].

Interwencje chirurgiczne u pacjentów z BRONJ nie są zalecane, gdyż niedokrwienie tkanek, przez które przebiega linia cięcia, może utrudnić gojenie i nasilić martwicę. Jeśli nie ma możliwości uniknięcia zabiegu chirurgicznego należy wdrożyć antybiotykoterapię przed zabiegiem i co najmniej 10 dni po nim. Dopuszczalne jest, w razie konieczności, wygładzenie powierzchni odsłoniętej kości, aby nie doszło do urazów mechanicznych okolicznych tkanek miękkich. Przydatne mogą się okazać również indywidualnie wykonane ochraniacze

**Tabela 1.** Antybiotykoterapia

**Table 1.** Antibiotic therapy

Antybiotyk	Dawkowanie
Penicylina	500 mg co 6–8 h przez 7–10 dni
Klindamycyna	150–300 mg 4 x/doba
Doksycyklina	100 mg 1 x/doba
Erytromycyna	400 mg 3 x/doba
Azytromycyna	500 mg 1 x pierwszego dnia oraz 250 mg 1 x w dniach 2–5

nazębne, których celem jest ochrona zarówno tkanek miękkich, jak i odsłoniętej martwiczo kości. Należy jednak pamiętać o dokładnym ich dopasowaniu, aby nie traumatyzowały tkanek pacjenta oraz o doskonałej higienie jamy ustnej oraz ochraniacza [18].

Zaprzestanie leczenia bisfosfonianami pacjentów z BRONJ nie ma wpływu na przebieg martwicy. Przerwanie terapii zaleca się jednak na co najmniej 2 miesiące u pacjentów bez osteonekrozy, którzy mają mieć wykonany zabieg chirurgiczny w obrębie kości. Wdrożenie leczenia powinno nastąpić po całkowitym wygojeniu zębodołów. Nie potwierdzono skuteczności tlenoterapii hiperbarycznej w leczeniu BRONJ i terapia ta nie jest zalecana [18].

## Podsumowanie

Martwica kości szczęk w wyniku stosowania terapii bisfosfonianami jest rzadkim powikłaniem, ale bardzo przykrym dla pacjenta. Z powodu wielu niejasności dotyczących przyczyn i przebiegu BRONJ, lekarz stomatolog musi kierować się swoim własnym doświadczeniem oraz indywidualnymi preferencjami i potrzebami pacjenta. Bardzo ważną jest współpraca onkologów i stomatologów, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tej jednostki chorobowej. Istotne jest dokładne zbadanie pacjenta oraz wykonanie wszystkich niezbędnych zabiegów stomatologicznych przed rozpoczęciem leczenia BP, w celu zminimalizowania potrzeby późniejszej interwencji chirurgicznej, zwiększającej ryzyko wystąpienia martwicy.

## Piśmiennictwo

- [1] Russell G.G. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119:150–162.
- [2] American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2007;65:369–376.
- [3] Ruggiero S.L., Mehrotra B., Rosenberg T.J., Engroff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:527–34.
- [4] Marx R.E. Pomidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115–7.
- [5] Edwards B.J., redaktor. *Merc Pharmaceuticals*. Incidence rates of osteonecrosis of the jaw with alendronate. Chicago; 2006.
- [6] Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteone-

- crisis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:415–23.
- [7] Aguirre J.I., Vanegas S.M., Altman M.K., Franz S.E., Leal M.E., Wronski T.J. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. *Oral Dis.* 2010;16(7):674–85.
- [8] Kobayashi Y., Hiraga T., Ueda A., Nishimura R., Yata-ni H., Yoneda T. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:165–175.
- [9] Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V.P. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567–75.
- [10] Khamaisi M., Regev E., Yarom N., Avni B., Leitersdorf E., Raz I., Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2007;92(3):1172–5.
- [11] Boonyapakorn T., Schirmer I., Reichart P.A., Sturm I., Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44:857–869.
- [12] Yarom N., Yahalom R., Shoshani Y., Hamed W., Regev E., Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18:1363–1370.
- [13] American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations – report of the Council on Scientific Affairs. [Internet] [www.ada.org/prof/resources/topics/topics\\_osteonecrosis\\_bisphosphonate\\_report.pdf](http://www.ada.org/prof/resources/topics/topics_osteonecrosis_bisphosphonate_report.pdf) [cytowana w 2010 r.].
- [14] Litwiniuk M., Staszkiwicz A. Martwica kości szczęk po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 3(6):306–310.
- [15] Edwards B.J., Hellstein J.W., Jacobsen P.L., Kaltman S., Mariotti A., Cesar A. Migliorati and for the American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1674–1677.
- [16] Wang H.Y., Weber D., McCauley L.K. Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: literature Review and a case report. *J Periodontol.* 2007;78(3):584–94.
- [17] Rinchuse D.J., Rinchuse D.J., Sosovicka M.F., Robison J.M., Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131:321–6.
- [18] Rugiero S., Gralow J., Marx R.E. *et al.* Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Practice.* 2006;2:7–14.

Adres do korespondencji:  
Zakład Chirurgii Stomatologicznej WUM  
ul. Nowogrodzka 59 paw. 11B  
02-006 Warszawa  
tel.: (22) 502 12 42