

Bisfosfonati u dentalnoj medicini

Mate Miloš¹, Ivan Brakus, dr. med. dent.²

(1) Student V. godine Studija Dentalne medicine Medicinskog fakulteta Split

(2) Asistent Studija Dentalne medicine Medicinskog fakulteta Split, Specijalist oralne kirurgije

7.

Uvod

Bisfosfonati se u medicini primjenjuju od 60-ih godina 20. stoljeća. Tada su ponajprije korišteni u terapiji Pagetove bolesti. Danas se bisfosfonati koriste u terapiji različitih bolesti kao što su osteoporoza, Morbus Paget, koštano metastaziranje solidnih tumora i hiperkalcemije. Zbog njihove široke primjene doktori dentalne medicine se sve češće susreću s pacijentima koji su pod terapijom bisfosfonatima i posljedičnim komplikacijama. Najčešće opisana nuspojava u literaturi je bisfosfonatima inducirana osteonekroza čeljusti (BION). Ista različito utječe na kvalitetu života, producirajući značajan morbiditet u zahvaćenih pacijenata. Terapija BION-a je dugotrajna i katkada s upitnim rezultatom. Svrha ovog rada je upoznati doktore dentalne medicine sa sve češćom pojavom ove komplikacije i dati smjernice za prevenciju i terapiju BION-a. Ako pacijent zadovoljava sljedeća tri kriterija može se postaviti dijagnoza BION-a:

- trenutno ili prijašnje liječenje bisfosfonatima,
- ekspanzirana kost u maksilofacijalnoj regiji koja perzistira duže od 8 tjedana,
- anamneza bez radioterapije čeljusti.

Mehanizam djelovanja

Na tržištu postoje dvije vrste bisfosfonata: aminobisfosfonati i neaminobisfosfonati (alkilbisfosfonati).

Bisfosfonati predstavljaju analoge anorganskog pirofosfata, kod kojih je jedan atom kisika veze P-O-P zamijenjen ugljikom. Time su u tijelu podvrgnuti enzimskoj hidrolizi. Na P-C-P vezi odlažu se dva postranična lanca (R1-R2) izravno na centralnom atomu ugljika. Različitim vezama na R2 lancu bisfosfonata nastaju spojevi s različitim biokemijskim i biološkim svojstvima. Neaminobisfosfonati se intracelularno metaboliziraju do toksičnih ATP analoga i time utječu na stanični metabolizam sve do apoptoze osteoklasta.

Mehanizam djelovanja bisfosfonata još nije u potpunosti razjašnjen. Neovisno o načinu aplikacije (oralno ili intravenski) odlažu se na površini kosti jer pokazuju povećan afinitet prema hidroksilapatitu. U područjima s povećanim koštanim metabolizmom (*bone turnover*) ugradnja je osobito velika. Osteoklasti s mikrosekvestrima iz koštanog matriksa preuzimaju bisfosfonate. Načini djelo-

vanja aminobisfosfonata i neaminobisfosfonata se razlikuju. Kod aminobisfosfonata način djelovanja je složeniji i ovisan o dozi. Inhibicijom aktivnosti osteoklasta nastaje pozitivna bilanca u pregradnji kosti (*bone remodeling*) tako da se može zaustaviti progrediranje osteolize.

Način primjene bisfosfonata

Intravenozni bisfosfonati koriste se u liječenju: hiperkalcijemije vezane uz tumore, koštanog metastaziranja solidnih tumora pluća, prostate, dojke, bubrega i multiplog mijeloma. Iako bisfosfonati ne pomažu u produljenju života kod pacijenata koji imaju maligne tumore, pokazali su značajno poboljšanje kvalitete života s uznapredovalim tumorima koji su zahvatili koštani sustav. Oralni bisfosfonati se koriste u liječenju osteoporoze, osteopenije, Pagetove bolesti i *osteogenesis imperfecte*. Najčešća indikacija je osteoporoza. Osteoporoza kao sekundarna bolest se može razviti kod primarne bilijarne ciroze, dugotrajne upotrebe steroida i u menopauzi.

Faktori rizika za razvoj BION-a

- trajanje terapije (duža upotreba lijeka veći rizik za razvoj BION-a)
- potentnost bisfosfonata: zoledronat (Zometa®) je potentniji nego pamidronat (Aredia®), a pamidronat je potentniji nego oralni bisfosfonati,
- način primjene: i.v. primjena nosi veći rizik nego oralna primjena lijeka
- kirurški zahvati u usnoj šupljini (dentoalveolarna kirurgija, ekstrakcije, postavljanje implantata, periapikalna kirurgija i periodontalna kirurgija),
- mandibula je dva puta češće zahvaćena nego maksila
- sistemski faktori kao što su: nizak hemoglobin, debljina, dijabetes, bubrežna dijaliza varijabilno utječu za razvitak BION-a
- genetski faktori - Kavkasci imaju povećan rizik za razvitak BION-a

Klinička slika

BION na početku izgleda kao nekrotizirajuća parodontna bolest ili kao ulkus koji ne cijeli. Ostali simptomi BION-a su: avaskularna nekroza kosti, ekstraoralna fistula, patološki prijelomi čeljusti, itd. (Slika 1 i 2).

Kod pacijenata koji su pod terapijom bisfosfonati-

Klinički izgled BION-a 2 mjeseca nakon ekstrakcije zuba 15 i 16 : Slika 1.



ma potrebna je kompletna sanacija usne šupljine. Invazivni zahvati trebali bi se obaviti najmanje mjesec dana prije početka terapije, a recall termine održavati svaka 3 mjeseca uz antibiotsku profilaksu ako pacijent uz invazivni zahvat uzima i druge lijekove. Ipak, preporuka je da se zahvati izbjegnu ukoliko nisu zaista nužni. U slučaju nastanka nuspojava, dok je pacijent pod terapijom, njihovo liječenje je uglavnom simptomatsko u smislu uklanjanja bolova, ali i sprječavanja mogućeg širenja. Ako su potrebne oralnokirurške intervencije kod pacijenta koji je već na terapiji bisfosfonatima doktor dentalne medicine bi trebao biti upoznat sa sljedećim mjerama opreza: primarnim zatvaranjem rane, pažljivim operativnim tehnikama, sistemskom preoperativnom antibiotskom profilaksom i, na posljetku, prekidom terapije bisfosfonatima na duže razdoblje što se još naziva i drug holiday. Pacijentima koji su pod peroralnom terapijom bisfosfonatima manje od tri godine i nemaju kliničkih rizičnih čimbenika, nije potrebno odgađati planirane operacije. Pacijenti koji su pod terapijom bisfosfonatima manje od tri godine, ali zato uzimaju kortikosteroide, trebali bi prekinuti uzimanje oralnih bisfosfonata na tri mjeseca prije operacije ako zdravstveno stanje to dozvoljava. Pacijentima koji su pod terapijom

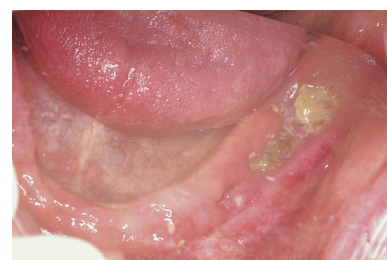
oralnim bisfosfonatima duže od tri godine bez pratećih steroidnih lijekova, terapija bi trebala biti prekinuta tri mjeseca prije operacije te nastavljena tek kada se javi koštano cijeljenje. AAOMS preporučuje drug holidays od 3 do 6 mjeseci prije implantacije.

Liječenje BION-a

Ciljevi liječenja su: uklanjanje boli, kontrola infekcije tvrdih i mekih tkiva i sprječavanje širenja BION-a. Ovisno o stupnju same bolesti uključuju se redom: vodice za ispiranje usta (0.12% CHX), antibiotici (penicilin u kombinaciji s metronidazolom kod osteomijelitisa. U slučaju alergije na penicilin koriste se kinolonski preparati, doksiciklin, eritromicin i azitromicin) i kirurško uklanjanje sekvestara nekrotične kosti.

Kod težih infekcija nastala situacija rješava se kombinacijom penicilina i metronidazola ili kinolonskog preparata ili eritromicina/klindamicina s metronidazolom. Prekid terapije uz kirurško liječenje (sekvestrektomija) u kombinaciji s antibioticima može dovesti do izlječenja. Hiperbarična komora prije i nakon dentalnog zahvata omogućava cijeljenje s manje komplikacija kod pacijenata koji koriste bisfosfonate (Tablica 1).

Slika 2. : BION kao posljedica ekstrakcije zuba 45



BION uzrokovan lošim ležištem donje totalne proteze : Slika 3.



Zaključak

Doktor dentalne medicine najčešće prepoznava BION kao parodontnu bolest ili ekspaniranu kost u usnoj šupljini. BION smanjuje kvalitetu života pacijenta i zahtijeva dugotrajno liječenje. Prevencija i rana dijagnostika su najvažniji za smanjenje incidencije BION-a.

Tablica 1. : Klasifikacija i terapija BION-a*

<p>Rizični pacijenti pacijenti pod i.v. ili per os bisfosfonatnoj terapiji bez znakova ekspanirane ili nekrotične kosti</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nije potrebna terapija • edukacija pacijenta
<p>Stadij 1: asimptomatski pacijenti s ekspaniranom ili nekrotičnom kosti bez znakova infekcije</p>	<ul style="list-style-type: none"> • antibakterijske otopine za ispiranje usta • kvartalno kliničko praćenje • edukacija pacijenta i razmatranje o mogućoj drugoj terapiji
<p>Stadij 2: pacijenti s ekspaniranom ili nekrotičnom kosti, evidentnim znakovima infekcije i bolovima</p>	<ul style="list-style-type: none"> • simptomatsko liječenje antibiotikom širokog spektra: penicilin, cefaleksin, klindamicin ili 1. generacija fluorokinolona • antibakterijske otopine za ispiranje usta • analgetici • površinsko odstranjivanje debrisa zbog smanjivanja iritacije mekih tkiva
<p>Stadij 3: pacijenti s ekspaniranom ili nekrotičnom kosti, infekcijom, boli i još jednim od sljedećih znakova: patološka fraktura, ekstraoralna fistula, prošireni osteolitički proces do donjeg ruba mandibule.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • antibakterijske otopine za ispiranje usta • antibiotska (antimikotska) terapija i analgetici • kirurški zahvat

* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws

Approved by the Board of Trustees January 2009.

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Position paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Approved by the Board of Trustees January , 2009.
2. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [Letter]. N Engl J Med 353:99, 2005
3. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 23:8580, 2005
4. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts 26 suppl:20526, 2008
5. A time for perspective on bisphosphonates. (Editorial) Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2006.; 64: 877.-9.
6. Robert E. Marx. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention and Treatment. Quintessence Publishing Co, Inc. Chicago 2007.