



Prevence vzniku MRONJ

*¹ Stomatologická klinika FN a LFUK Plzeň
Odd. ÚČOCH*

*² Osteocentrum II. Interní klinika, KOTPÚ, LF UK a
FN Plzeň*

J. Jambura¹, L. Hauer¹ D. Hrušák¹, V. Vyskočil²,
L. Hostička¹, P. Andrlé¹, P. Pošta¹, J. Genčur¹



Definice MRONJ

AAOMS definice 2014

3 podmínky:

1. současné/předešlé užívání antiresorptivních nebo antiangiogenních léků
2. obnažená kost nebo kost sondovatelná přes intraorální nebo extraorální píštěl v maxilofaciální oblasti prezistující po dobu > 8 týdnů
3. pacient bez léčby radioterapií v oblasti hlavy a krku, kde by čelist byla v ozařovaném poli, bez metastického postižení čelistí.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2014 update

Staging

Tab. I. AAOMS staging bisfosfonátové (BP) osteonekrózy čelistí

Pacienti v riziku	léčba antiresorptivní a antiangiogenní terapií, bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, bez příznaků
0. stadium	bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, nespecifické příznaky, jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nález
I. stadium	asymptomatická obnažená nekrotická kost čelistí, nebo kost sondovatelná přes intraorální či extraorální píštěl, bez známek infekce
II. stadium	symptomatická obnažená nekrotická kost čelistí nebo kost sondovatelná přes intraorální či extraorální píštěl se známkami infekce - bolest, erytém přilehlých měkkých tkání s/bez hnisavé exudace
III. stadium	příznaky II. stadia a alespoň jeden z následujících: obnažená nekrotická kost přesahující oblast alveolu (dolní okraj nebo větev mandibuly, čelistní dutina, lícní kost), patologická zlomenina, oroantrální/oronazální komunikace, osteolýza až k dolní hraně mandibuly nebo ke spodině čelistní dutiny, zevní píštěl

Příčina vzniku MRONJ

- **Bisfosfonáty:** snižují resorpční aktivitu a počet osteoklastů indukci jejich apoptózy a inhibicí diferenciaci z jejich prekurzorů. Výsledným efektem je tak útlum kostní resorpce. (1-5)
- **Denosumab (Prolia, Xgeva):** je humánní monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou i specificitou váže na ligand RANKL, čímž zabraňuje interakci RANKL/RANK a tak i diferenciaci nových a aktivaci zralých osteoklastů, čímž způsobuje inhibici kostní resorpce. (1-5)
- bisfosfonáty (2003), bevacizumab (2008), denosumab (2010), sunitinib (2011), everolimus ? (2013), sorafenib ?, sirolimus ?.....

1) Zometa [summary of product characteristics]. Camberley (UK): Novartis Europharm Ltd; 2018.

2) Xgeva [summary of product characteristics]. Breda (The Netherlands): Amgen B.V.; 2018

3) Then C, Harauf N, Otto S, Pautke C, von Tresckow E, Rohnisch T, et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie* 2012;35:658–64.

4) Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research. Davos Platz (Switzerland): AO Foundation; 2016. Available at: <<http://www.maaszt.hu/images/pdf/ARONJ2016.pdf>> [last accessed 11 June 2018].

5) Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:303–9.

Indikace k nasazení antiresorptivní medikace

- 1) Osteoporóza** - postmenopauzální, glukokortikosteroidy vyvolaná, senilní, mužská
- 2) Kostní metastázy při maligním onemocnění** - (MM, karcinom prsu, plic, prostaty, ledvin...)
- 3) Ostatní indikace** - Pagetova kostní choroba, osteogenesis imperfekta, fibrózní dysplazie...

Další rizikové faktory

- Způsob podání rizikové medikace (p.o. resp. i.v.) a doba jejího trvání. **Čím delší doba užívání a čím vyšší celková dávka, tím vyšší riziko vzniku MRONJ (1-4).** Z toho plyne výrazně vyšší riziko vzniku MRONJ u onkologických pacientů.
- **Lokální infekce, trauma kosti způsobené chirurgickým výkonem v dutině ústní (např. extrakce zubu), slizniční dekubity způsobené špatně upravenou zubní snímatelnou náhradou většinou předchází vzniku MRONJ (1, 5, 6).**
- U cca 1/3 případů MRONJ není jednoznačně identifikovatelná spouštěcí příčina. (7)

1) Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research. Davos Platz (Switzerland): AO Foundation; 2016. Available at: <<http://www.maasz.hu/images/pdf/ARONJ2016.pdf>>[last accessed 11 June 2018].

2) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–99.

3) Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24:447–55.

4) Stopeck AT, Warner DJ. Response to letter to the Editors: safety of long-term denosumab therapy. *Support Care Cancer* 2017;25:353–5.

5) Otto S, Troltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:847–54.

6) Troeltzsch M, Cagna D, Stahler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M, et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:1945–51.

7) Otto S, Pautke Ch, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 69 (2018) 177–187

Další rizikové faktory (1-7)

- Terapie kortikosteroidy v anamnéze
- Přidružená onemocnění jako: anemie, diabetes, imunosupresivní léčba v anamnéze nebo jinak imunokompromitovaný pacient, renální selhání...
- Nízká úroveň orální hygieny
- Kouření

1) Zometa [summary of product characteristics]. Camberley (UK): Novartis Europharm Ltd; 2018.

2) Xgeva [summary of product characteristics]. Breda (The Netherlands): Amgen B. V.; 2018.

3) Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: the point of view of the oral pathologist. Clin Cases Miner Bone Metab 2007;4:53–7.

4) Beuselink B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. Br J Cancer 2012;107:1665–71.

5) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 2012;23:1341–7.

6) Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. J Craniomaxillofac Surg 2012;40:303–9.

7) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015;30:3–23.

Terapie

- Je značně náročná a někdy neúspěšná
- Neexistuje úplná shoda ohledně ideálního postupu
- Konzervativní x Chirurgická

Důležitá je prevence

- Preventivní opatření dokáží
redukovat riziko vzniku MRONJ
(1-3)

1) Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117–20.

2) Mucke T, Deppe H, Hein J, Wolff KD, Mitchell DA, Kesting MR, et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:1689–93.

3) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137–45.

Primární prevence

- Až v 80% předchází vzniku MRONJ dentální chirurgický výkon (1)
- Principem prevence je vyloučení všech infekčních fokusů v čelistech a sanace chrupu před zahájením podávání rizikové medikace, což sníží pravděpodobnost stomatochirurgického výkonu do budoucna.
- Nutné důkladné vyšetření PZL včetně OPG.
- Radikalita následného ošetření je srovnatelná s tím před aplikováním radioterapie.
- **Extrahujeme zuby:** destruované, endodonticky neošetřitelné, s periapikálními nálezy pokud nelze stihnout kvalitní endo ošetření, semiretinované, se špatným biologickým faktorem.
- **Ponecháváme zuby:** kvalitně endodonticky ošetřené bez nálezů, plně retinované bez patol. nálezu (2), vitální se sanovanými kazy.
- **Dále sanujeme:** aktivní parodontitis, patologické nálezy v čelistech (cysty...), nebo na sliznici (epulis...), OZK, atraumaticnost zubních náhrad.
- Zdůrazňujeme důkladnou hygienu dutiny ústní a poučujeme pac. o riziku vzniku MRONJ.
- Nutno provést ošetření rychle aby se neoddalovalo nasazení antiresorptivní, či antiangiogenní medikace především u onkologických pacientů.
- Ideálně je vhodné počkat s nasazením rizikové medikace do zhojení extrakční ran – cca 2-3 týdny pokud je to možné.

1) Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Jun;117(6):e429-35. doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.442. Epub 2012 Nov 20.

2) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63:1567-75.

Sekundární prevence

- Pokud již nastane situace vyžadující stomatologické ošetření u pac. užívajícího rizikovou medikaci snažíme se vyhnout chirurgickému výkonu pokud to lze.
- **Je-li chirurgický výkon (extrakce zubu...) nutný, musíme vyhodnotit riziko vzniku MRONJ a další ošetření provést s ohledem na něj.**

Vysazení antiresorptivní léčby

- Zatím není jednoznačný vědecký důkaz který by potvrdil, že vysazení bisfosfonátů před provedením chirurgického výkonu v dutině ústní sníží riziko vzniku MRONJ (1) – dlouhodobý účinek, riziko progresu základního onemocnění.
- Přesto někteří autoři doporučují vysadit léčbu před provedením chirurgického výkonu v dutině ústní. (2)
- AAOMS doporučuje před provedením chirurgického výkonu v dutině ústní vysazení antiresorptivní léčby u osteoporotických pacientů kde doba terapie přesáhla 4 roky. (3)
- U onkologických pacientů dostávajících i.v. léčbu bisfosfonáty existují pouze omezená data ohledně důsledků vysazení léčby před chirurgickým výkonem v dutině ústní. Pokud to situace dovoluje může onkolog terapii přerušit do doby zhojení měkkých tkání intraorálně. (3)
- U denosumabu lze vysazení zvážit (4) – reverzibilní účinek. Nutno zohlednit stav pacienta a rizika spojená s přerušením léčby.
- Případné přerušování léčby indikuje lékař, který lék podává (osteolog, onkolog). Nutná mezioborová spolupráce.

1) Mikro-verze AISLIP - ČR 2014.2 (stav k 1.4. 2014)

2) Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines, J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr; 6(2): 97–104.

3) Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. Gen Dent. 2013;61:33–8.

4) Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 116(6): e437-442.

Sekundární prevence – pacient léčený p.o. BP pro osteoporózu

- Obvykle p.o. aplikace léku, nižší dávky.
- Riziko vzniku MRONJ u těchto pacientů je minimální pokud je doba léčby **pod 4 roky**. (1)
- **Nad 4 roky** užívání riziko roste. (2)
- Přidružená onemocnění (DM, terapie kortikoidy atd.) zkracují „bezpečný“ interval podávání bisfosfonátů. (3, 4)
- U osteoporotických pacientů je možné provádět elektivní chirurgické výkony v dutině ústní – např. zavádění implantátů. (1) Týká se to především skupiny pod 4 roky užívání BP bez dalších rizikových faktorů.

1) Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines, J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr; 6(2): 97–104.

2) Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:243–53.

3) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012;23:1341–7.

4) Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. Ann Oncol. 2012;23:193–200.

- Pacient léčený p.o. bisfosfonáty pro osteoporózu **kratší dobu než 4 roky bez dalších rizikových faktorů** – není žádné omezení ohledně stomatologického ošetření. Není třeba provádět žádná preventivní opatření. (1) Ošetření těchto pacientů je plně v režii PZL.
- Pacient léčený p.o. bisfosfonáty pro osteoporózu **kratší dobu než 4 roky s rizikovými faktory, nebo léčený déle než 4 roky** – nutná ATB profylaxe a dodržení dalších preventivních opatření (egalizace ostrých kostních okrajů, přešití rány lalokem atd.) (1)

1) Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines, J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr; 6(2): 97–104.

Sekundární prevence – pacient léčený Denosumabem pro osteoporózu

- Obvykle aplikace léku 1x za 6 měsíců
- Při provádění chirurgického výkonu v dutině ústní je nutné dodržet preventivní opatření pokud léčba probíhá.
- Vzhledem k farmakokinetice denosumabu lze **6 měsíců** po poslední dávce k pacientovi přistupovat jako ke zdravému a nejsou nutná žádná další opatření.
- V některých případech lze tedy domluvit přerušování léčby a naplánovat podle toho stomatochirurgický výkon. Další podání léku je vhodné 3 měsíce po provedení výkonu – dojde již ke zhojení kostní rány.
- Tam kde léčba probíhá a nepřerušuje se je vhodné cílit výkon mezi dávky (ideálně tedy 3 měsíce po poslední aplikaci a 3 měsíce před další). Sníží se tím riziko vzniku MRONJ. Preventivní opatření je nutné provést.

Sekundární prevence – onkologický pacient s antiresorptivní léčbou

- Obvykle i.v. aplikace, vysoké dávky, často celkově špatný stav pacienta.
- **Vysoké riziko vzniku MRONJ**
- Elektivní chirurgické výkony v dutině ústní (zavádění implantátů) jsou kontraindikovány. (1)
- V případě že je nutné provést chirurgický výkon, musíme dodržet preventivní opatření (ATB, odklopení laloku, egalizace ostrých kostních okrajů, překrytí kosti kvalitním lalokem měkkých tkání...). (2)
- Případné vysazení denosumabu je na dohodě s onkologem a je nutno zvážit případný přínos a rizika tohoto rozhodnutí.

1) Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines, J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr; 6(2): 97–104.

2) Otto S, Troltsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? J Craniomaxillofac Surg 2015;43:847–54.

Sekundární prevence – chirurgický protokol

- **Samotný výkon provádíme za dodržení následujících opatření:**
 - 1) ATB clona – p.o. PNC ATB event. Klindamycin 2 dny před výkonem a cca 5 dní po výkonu – možno prodloužit dle hojení rány
 - 2) Odklápíme mukoperiostální lalok, extrahujeme zub(y), egalizujeme všechny ostré okraje které by mohly poškodit lalok
 - 3) Ránu kryjeme kvalitním lalokem měkkých tkání
- **Pooperačně**
 - 1) Nutno zajisti kvalitní orální hygienu (výplachy CHHX)
 - 2) Tekutá strava, event. NGS
 - 3) Odstranění protéz do zhojení ran
 - 4) Stehy se odstraňují cca za 14 dní, event. se ponechávají resorpci
 - 5) Úprava protéz aby netraumatizovaly měkké tkáně
- Studie dokazují, že při dodržení uvedeného protokolu lze výrazně snížit riziko vzniku MRONJ. (1,2)

1) Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? J. Cranomaxillofac. Surg. 2015 Jul;43(6):847-54. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039. Epub 2015 Apr 10.

2) Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudelsperger CH. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction, J. Craniomaxillofac. Surg. 43 (2015) 510-514

Terciální prevence

- Časná diagnostika a léčba již vzniklé MRONJ.
- Zabránit progresi onemocnění.
- Předejít, případně minimalizovat komplikace.
- Dispenzarizace

Závěr

- MRONJ dokáže významně zhoršit kvalitu života nemocného a její komplikace mohou být i fatální.
- Léčba zůstává i přes značný pokrok náročná, relativně nákladná a někdy neúspěšná.
- **Důkladná sanace chrupu u pacienta před nasazením rizikové medikace zásadně snižuje riziko vzniku MRONJ a plně spadá do péče PZL.**
- Pokud je nutné provést chirurgický výkon u pacienta s již nasazenou rizikovou medikací musíme důkladně zvážit riziko vzniku MRONJ a výkon provést s ohledem na něj.
- Tam kde MRONJ vznikne, je nutná časná léčba.