

**UVEREJNENÉ: 31.10.2013**

## **LEKÁRSKE LISTY**

### **Nežiaduce účinky bisfosfonátov na tvárových kostiach a preventívne opatrenia**

**Autoir: MUDr. Vladimíra Schwartzová, PhD., MUDr. Marián Kyseľ, PhD., MUDr. Peter Kizek, PhD.**

Bisfosfonáty sú lieky používané v medicíne už dlhodobo. Indikované sú v terapii mnohopočetného myelómu, kostných metastáz karcinómu prsníka, pľúc a prostaty, z nenádorových chorôb hlavne pri osteoporóze a Pagetovej chorobe.

Ich pôsobením bol zaznamenaný významný pokles výskytu kostných komplikácií a to hyperkalciémie, patologických zlomenín, kompresie miechy a ich analgetický efekt pri dlhodobej liečbe. Majú prínos pre pacienta v spomalení resorpcie kostnej hmoty a znížení bolesti skeletu. Bisfosfonáty určite prispievajú k zlepšeniu kvality života. U nás používané bisfosfonáty znázorňuje tab. 1. Po zavedení vysoko účinných dusíkatých typov, hlavne v terapii onkologických ochorení, sa prejavili ich vedľajšie efekty, so vznikom do tej doby neobvyklej komplikácie - osteonekrózy čeluste a sánky. Osteonekróza čeluste (bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw) bola prvýkrát opísaná v roku 2003 Americkou asociáciou orálnych a maxilofaciálnych chirurgov (AAOMS) a v literatúre sa ustálil názov bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - BRONJ. Bisfosfonátmi podmienená osteonekróza nie je úplne novým fenoménom. V prvej polovici 19. storočia bola popísaná jej príbuzná afekcia spôsobená chemickou látkou, ktorou bol biely fosfor, tzv. fosforová čelusť, „phossy jaw“ u robotníkov v zápalkárňach. Podrobný mechanizmus vzniku tejto osteonekrózy sa stále skúma. Výskyt bisfosfonátovej osteonekrózy čeluste a sánky je asi 1 - 10 % pri vnútrožilových formách lieku (zoledronát, pamidronát) a 1 % pri tabletkových formách. Častejšie býva postihnutá sánka, menej čelusť, zriedkavo obe.

Dusíkaté bisfosfonáty (zoledronát) sú v onkologických indikáciách preferované, lebo sú mnohonásobne účinnejšie. Ich ďalšie nežiaduce účinky sú renálna toxicita, dráždenie gastrointestinálneho traktu a flu-like syndróm (príznaky chrípky). Bisfosfonátmi podmienená osteonekróza (BON) je afekcia, ktorá spĺňa tri kritéria: pacient je alebo bol liečený bisfosfonátom; v maxilofaciálnej oblasti je obnažená nekrotická kosť, ktorá je prítomná minimálne 8 týždňov (2 - 3 mesiace); pacient nikdy nepodstúpil rádioterapiu v tvárovej oblasti. Za okolnosti, ktoré zvyšujú riziko vzniku BON, považujeme invazívny konzervačný alebo chirurgický výkon v ústnej dutine počas užívania bisfosfonátov, herpetickú alebo inú infekciu v tejto oblasti, dlhodobé užívanie kortikosteroidov, lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, diabetes mellitus, poruchu prekrvenia, zrážania krvi, stav po transplantácii krvotvorných buniek, alkoholizmus, fajčenie, podvýživu, zlý celkový stav, osteopéniu/osteoporózu, metastázy v oblasti čelustných kostí, neošetrený chrup a parodont, nedostatočnú hygienu ústnej dutiny a nevhodnú protézu.

### **Klinický obraz**

Osteonekróza čeluste a sánky sa prejavuje nehojacou sa ranou po extrakcii zuba, bolestivým ložiskom s obnaženou, nekrotickou kosťou, zápachom z ústnej dutiny, možnými známkami zápalu v okolí, hnisavým výtokom z rany, nálezom na RTG snímke. Klinický priebeh osteonekrózy rozdeľujeme do

troch štádií (tab. 2). Rizikovými pacientmi sú pacienti, ktorí užívajú bisfosfonáty a majú opuchy mäkkých tkanív a neurčitú bolestivosť ešte pred klinickou manifestáciou osteonekrózy. V počiatočných štádiách je na RTG snímke prítomná okrskovitá kondenzácia kosti v oblasti nezhojenej extrakčnej rany. Neskôr dochádza k osteolýze a tvorbe sekvestrov. Defekt kosti je sprevádzaný dráždením a zápalom okolitých mäkkých tkanív. Pokračujúca osteonekróza môže spôsobiť kývavosť zubov. Pokročilé štádiá vedú až k patologickým fraktúram či vzniku oronasálnej alebo oroantrálnej komunikácie.

Viaceri autori uvádzajú, že na vzniku osteonekrózy čeľuste a sánky sa podieľa narušenie kontinuity alveolárnej kosti a slizničného krytu, väčšinou ide o extrakciu zuba. Je dôležité myslieť aj na to, že táto osteonekróza môže vzniknúť aj spontánne, napríklad tlakom nevhodne zhotovenej protézy. V týchto prípadoch je hojenie rany v kosti účinkom bisfosfonátov narušené a prebieha veľmi obtiažne. V dôsledku antiangiogénneho efektu bisfosfonátov - nedostatočného krvného zásobenia následne dochádza k nekróze, ktorá sa rozširuje. Riziko vzniku BON určite stúpa s dĺžkou aplikácie a so zvolenou dávkou bisfosfonátov. Väčšina pacientov s BON užívala niektorý z bisfosfonátov, častejšie v injekčnej, ale aj perorálnej forme, dlhšie ako tri roky. V injekčnej forme dlhšie ako rok. V literatúre sa čoraz častejšie objavujú aj prípady BON aj pri dlhodobom užívaní aj bisfosfonátov v perorálnej forme.

Bisfosfonáty zostávajú veľmi pevne viazané a aktívne v kostiach na niekoľko rokov. Nejasnú úlohu v etiopatogenéze hrá infekcia v mieste ložiska. Často je popisovaná kolonizácia vláknitými „actinomyces-like“ organizmami, ktoré majú tendenciu tvoriť biofilmy a zvyšovať adhérenciu aj ostatných mikroorganizmov ústnej dutiny. Napriek častému výskytu týchto konglomerátov baktérii u pacientov s BON, stále nie je dokázané, či infekcia hrá primárnu či sekundárnu úlohu v patofyziológii BON. Infekcia však určite zohráva dôležitú úlohu v čase liečby osteonekrózy. Mikrobiologicky by sa malo pátrať aj po aktinomykóze, pričom bežnou aeróbnou kultiváciou nie je možné aktinomycéty zachytiť. Ide o anaeróbne, resp. mikroaerofilné (vyžadujúce znížený tlak kyslíka) nesporulujúce mikroorganizmy, ktoré je nevyhnutné kultivovať v anaeróbných podmienkach. Ak sú objavené druhy Actinomyces, má byť upravená aj schéma podávaných antibiotík.

### **Možnosti liečby a prevencie**

Terapia už vzniknutej BON je obtiažna. Pri počiatočných štádiách odporúčame výplachy antiseptickými roztokmi (chlórhexidínom), dôležitá je dôkladná ústna hygiena, ošetrovanie ústnej dutiny, odstránenie prípadného dráždenia slizníc previslými výplňami, nevhodnými protetickými prácami. Pokročilejšie stavy treba riešiť chirurgicky podľa rozsahu. Chirurgická terapia je však kvôli zlému hojeniu poškodeného tkaniva veľmi obtiažna. Pri novovzniknutej BON a v prípade nutnej chirurgickej intervencie ordinujeme antibiotiká ako profylaxiu sekundárnej infekcie. Najčastejšie odporúčané antibiotiká v prevencii vzniku BON sú klavulanátom potencovaný amoxicililín napr. Amoksiklav, Augmentin. Pri známej alergii na PNC ordinujeme doxycyclín, napr. Deoxymykoin. Pri potrebe dlhodobého podávania ordinujeme málo toxické linkosamidové antibiotiká, napr. Dalacin C na 2 až 3 týždne.

Každý pacient pred začiatkom terapie bisfosfonátom má byť dôkladne vyšetrený a sanovaný zubným lekárom, vrátane zhotovenia RTG ortopanoramatickej snímky. Všetky invazívne výkony, zvlášť extrakcie zubov, je vhodné vykonať pred začiatkom liečby bisfosfonátom. Extrakcie musia byť indikované radikálne tak, aby ponechané zuby mali dobrú niekoľkoročnú prognózu. Je dôležité edukovať pacienta o dôležitosti starostlivosti o ústnu dutinu, nakoľko pacienti so závažným život

ohrozujúcim ochorením tejto starostlivosti často nevenujú pozornosť. Je nutné im vysvetliť riziko vzniku BON. Nutné je ich poučiť, aby sa na preventívne vyšetrenia a terapiu dostavovali včas, aby sa predišlo nutným extrakciám zubov. Každý invazívny výkon v ústnej dutine u pacienta liečeného bisfosfonátom musí byť konzultovaný s lekárom špecialistom, ktorý mu bisfosfonát predpísal. Výkon sa má vykonať šetrne, podľa možnosti konzervatívne, na pracovisku so skúsenosťami s liečbou BON a vždy pod antibiotickou liečbou. Prerušenie aplikácie bisfosfonátov je témou viacerých diskusií. S ohľadom na riziko progresie základného ochorenia i pacientovu psychiku je to vždy náročné rozhodnutie. V minulosti prevládal názor o minimálnom prerušení liečby na 6 mesiacov, alebo podľa myelómovej skupiny 2 mesiace pred extrakciou a následne začať s liečbou o 2 mesiace po extrakcii, ak je rana úplne zhojená.

V súčasnosti vychádzame z odporúčaní AAOMS z roku 2009, kde sa uvádza, že lekár môže rozhodnúť o prerušení liečby orálnymi bisfosfonátmi tri mesiace pred a pokračovať tri mesiace po stomatochirurgickom výkone s cieľom znížiť riziko vzniku BON. Vysadenie intravenózne podávaných bisfosfonátov neposkytuje žiadne výhody z krátkodobého hľadiska. Napriek tomu, ak stav základného ochorenia dovoľuje dlhodobé vysadenie, toto môže byť prínosné pri redukcii vzniku nových ložísk, oslabení klinických symptómov BON. Na potvrdenie, resp. vyvrátenie účinnosti tzv. „liekových prázdnin“ na zníženie rizika vzniku BON, sú však potrebné dlhodobé štúdie. Zníženie rizika môže byť značne závislé na dĺžke predchádzajúcej liečby bisfosfonátom. Každá komplikácia, ale i každý nutný zásah do terapie nádorového ochorenia, značne znižuje kvalitu života pacienta a môže zhoršiť aj jeho prognózu. Na základe pozitívnych skúseností zo zahraničia možno konštatovať, že dodržiavaním týchto preventívnych opatrení sa podarí znížiť riziko vzniku a eliminovať výskyt osteonekrózy čeluste a sánky u pacientov, ktorí musia užívať bisfosfonáty.