

Martwica kości części zębodołowej żuchwy u pacjenta leczonego implantoprotetycznie w wyniku stosowania leku z grupy hamujących resorpcję kości – opis przypadku

Osteonecrosis of alveolar mandibular bone in the patient treated with dental implants due to application of antiresorptive medication. A case report

**Robert Nieborak¹, Dariusz Mateńko², Stanisław Starościk³,
Elżbieta Mierzwińska-Nastalska¹**

¹ Katedra Protetyki Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. E. Mierzwińska-Nastalska

² Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. A. Wojtowicz

³ Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. A. Kawecki

HASŁA INDEKSOWE:

leki hamujące resorpcję kości, denosumab, osteoporoza, martwica kości szczęk

KEY WORDS:

antiresorptive drugs, denosumab, osteoporosis, osteonecrosis of the jaws

Streszczenie

W pracy opisano działania niepożądane, w postaci rozwoju martwicy kości części zębodołowej żuchwy, leku z grupy hamujących resorpcję kości – Xgeva (Amgen Europe), którego substancją czynną jest denosumab. W opisanym przypadku pacjent przyjmował podskórne iniekcje w leczeniu osteoporozy, 120mg co 4 tygodnie. Rozwój martwicy spowodował patologiczną ruchomość zęba w sąsiedztwie wszczepów śródkostnych po stronie lewej w żuchwie, a następnie utratę wszczepów w tej okolicy. Niegojąca się rana poekstrakcyjna i rozwój martwicy kości łączony jest z ubocznym efektem leczenia osteoporozy z zastosowaniem denosumabu. Stosowanie tego leku może powodować poważne komplikacje po zabiegach chirurgicznych, w tym implantologicznych.

Summary

This article describes an adverse effect of a drug from a group inhibiting bone resorption -Xgeva (Amgen Europe), containing denosumab as the main component. Its adverse effect is manifested by the development of osteonecrosis alveolar process of the mandible. In the case described, the patient received subcutaneous injections for osteoporosis treatment, 120 mg every four weeks. The development of necrosis caused a pathological tooth movement in the vicinity of dental implants on the lower left quadrant of the jaw, followed by the loss of implants in this area. Non-healing post-extraction wound and the development of osteonecrosis were combined with a side effect of the osteoporosis treatment with a denosumab-containing drug. The use of this drug can cause serious complications after surgical procedures, including implantprosthetics.

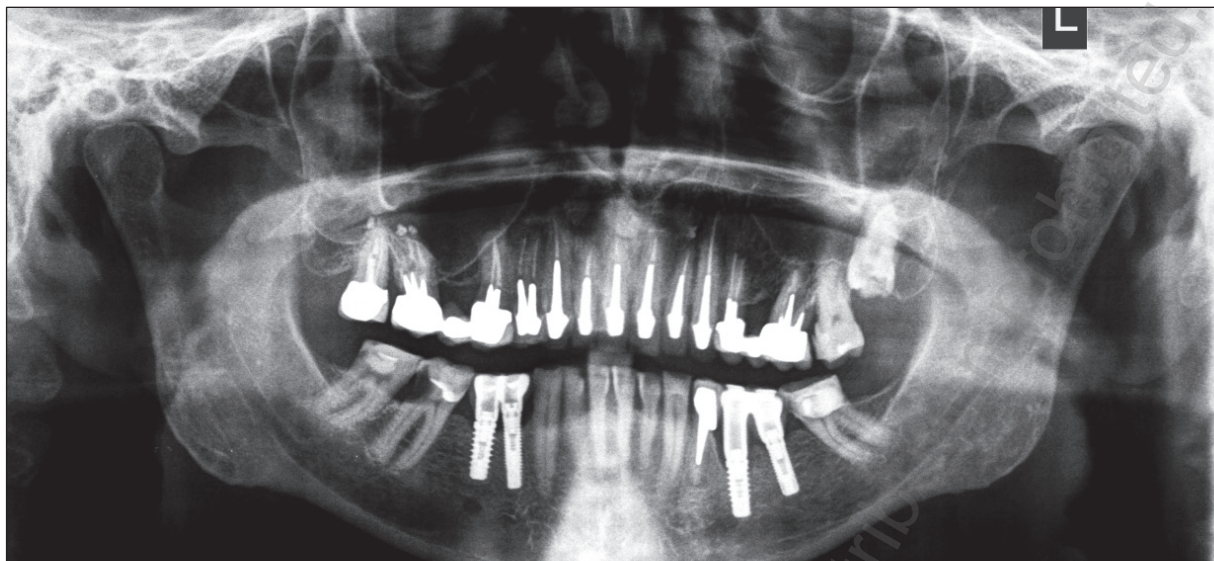
Leczenie implantoprotetyczne jest metodą rehabilitacji narządu żucia stosowaną w coraz większym zakresie. Rozszerzenie wskazań do tego typu leczenia, bogaty wachlarz technik odbudowy tkanki kostnej polepsza rokowanie w leczeniu i pozwala sądzić o dalszym dynamicznym rozwoju tej dziedziny protetyki. Wzrastająca wciąż grupa pacjentów poddanych leczeniu implantoprotetycznemu może z drugiej strony dostarczać nowych informacji o nieznanych dotąd zagrożeniach dla tego typu terapii. Leczenie skutków osteoporozy lub osłonowe postępowanie w niektórych nowotworach, jak szpiczak mnogi, rak piersi czy prostaty może wymagać wprowadzenia preparatów regulujących gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu (1-8). Zastosowanie znalazły tutaj leki z grupy hamujących resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór. Xgeva (Amgen Europe) jest produktem leczniczym zawierającym w swoim składzie 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu oraz substancje pomocnicze. Denosumab jest swoistym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wytwarzanym z linii komórkowej ssaków za pomocą technologii rekombinacji DNA, mającym powinowactwo do receptorów aktywujących osteoklasty. Bisfosfoniany, zaliczane do grupy leków antyresorpcyjnych, są prostymi związkami chemicznymi, pochodnymi kwasu pirofosforowego i mają one fizyko-chemiczne powinowactwo do hydroksyapatytu tkanki kostnej. Choć w różnym mechanizmie działania powyższe leki powodują zahamowanie działalności osteoklastów na podobnym poziomie oraz hamują resorpcję kości (2, 4, 5, 8). W leczeniu osteoporozy oraz w terapii nowotworowej zapobiegającej przerzutom do tkanki kostnej stosowane są podskórne iniekcje denosumabu oraz doustne lub dożylnie preparaty z grupy bisfosfonianów (2, 3). Stosowanie tych leków poprawiających stan tkanki kostnej, paradoksalnie w obrębie jamy ustnej w perspektywie leczenia chirurgicznego i implantoprotetycznego może okazać się

przyczyną poważnych komplikacji w postaci rozwoju martwicy kości szczęk (osteonecrosis of the jaws – ONJ) (1, 2, 4). Bisfosfoniany zaczęto stosować ponad 20 lat temu a pierwsze powikłania w postaci osteonekrozy opisano w 2003 roku. Zaobserwowano, że w przypadku doustnego stosowania bisfosfonianów istnieje niższe ryzyko wystąpienia martwicy kości niż w przypadku ich podania drogą dożylną. Także czas stosowania tych leków i długi okres kumulacji w organizmie ma znaczenie dla wystąpienia nekrozy kości szczęk (9).

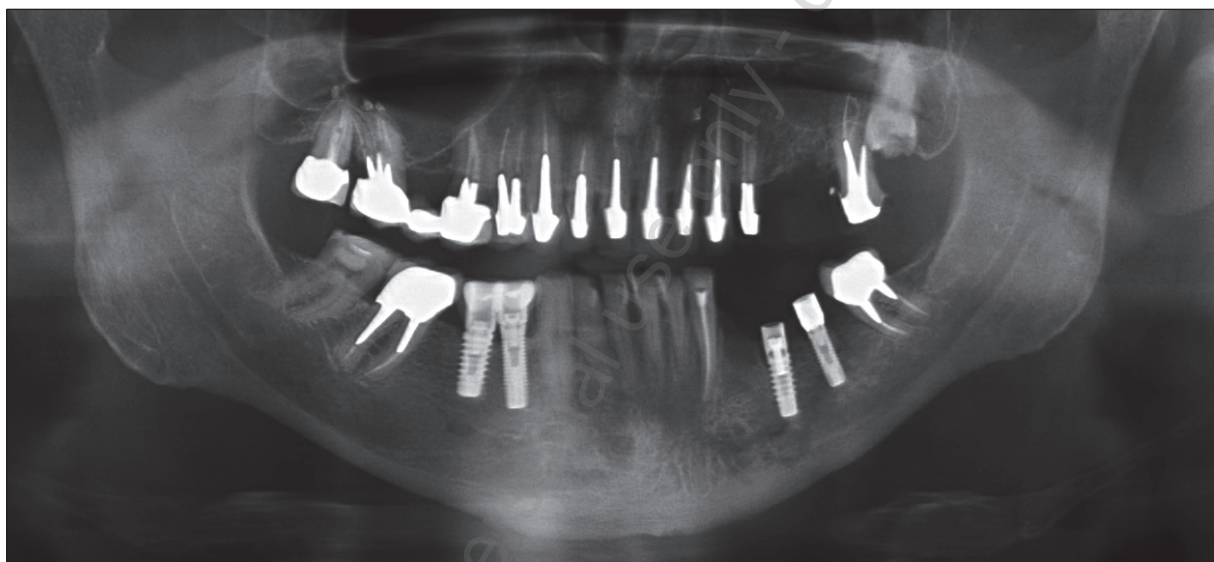
Istnieje wiele hipotez mechanizmu działania opisanych leków. Zahamowanie aktywności osteoklastów w modelowaniu kości, zaburzenia angiogenezy czy wpływ na opóźnione formowanie się kości są niektórymi z głównych nurtów prowadzonych badań w tym zakresie. Dodatkowo traumatogenne i drażniące oddziaływanie uzupełnień protetycznych, u pacjentów obciążonych cukrzycą, przyjmujących kortykosteroidy, po chemioterapii, z chorobą przyzębia i złymi nawykami higienicznymi mogą wystąpić sprzyjające warunki do rozwoju martwicy kości (5-7).

Opis przypadku

Pacjent E.D. w wieku 63 lat, zgłosił się na konsultację z powodu niegojącej się rany po ekstrakcji zęba 34 usuniętego osiem miesięcy wcześniej. Utracony ząb znajdował się w bezpośrednim sąsiedztwie wszczepów śródkostnych, wprowadzonych dziesięć lat wcześniej (ryc. 1). W wywiadzie pacjent poinformował, że po usunięciu zęba 34 z powodu stanu zapalnego tkanek otaczających przyjmował dwukrotnie antybiotyki z grupy penicylin i linkozamidów. Bezpośrednio po terapii antybiotykowej nastąpiła poprawa stanu miejscowego. Objawy bólowe powiązane ze stanem zapalnym tkanek okołowierzchołkowych podyktowały także konieczność leczenia endodontycznego zębów 33 i 37 (ryc. 2). Po ustąpieniu działania kolejnej



Ryc. 1. Zdjęcie pantomograficzne szczęk – stan po leczeniu implantoprotetycznym wykonanym 10 lat wcześniej.



Ryc. 2. Zdjęcie pantomograficzne szczęk po ekstrakcji zęba 34 i leczeniu endodontycznym zębów 33 i 37.

serii antybiotyku dokonano chirurgicznej korekty brzegów niegojącego się zębodołu (ryc. 3).

W chwili zgłoszenia się na konsultację kość części zębodołowej żuchwy w okolicy usuniętego zęba 34 posiadała gładkie krawędzie i nie wykazywała objawów ruchomości odłamów ścian zębodołu, które były twarde a jedynie ciemniejszy brunatny kolor wskazywał na toczący się proces zapalny. Rana otoczona była miękką tkanką zapalną, bez obecności wysięku ropnego.

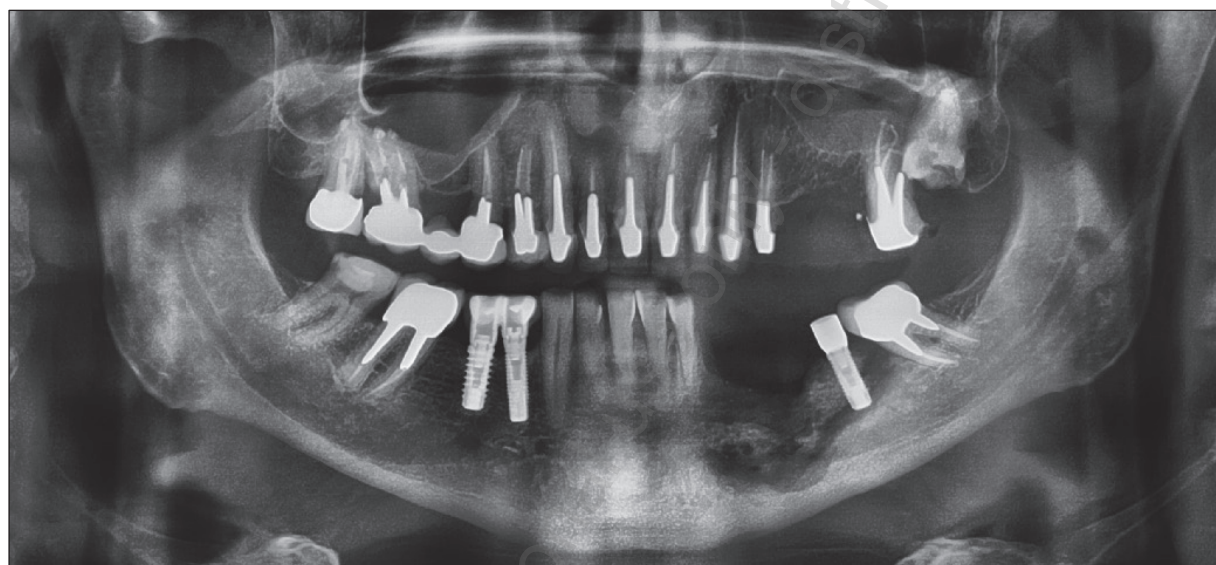
Dodatkowo miały miejsce zaburzenia o charakterze parestezji wargi dolnej, co sugerowało dość zaawansowany stan zapalny w okolicy bródkowej strony lewej. Jednocześnie pacjent zgłosił przyjmowanie od 14 miesięcy leku z grupy antyresorpcyjnych – Xgeva (Amgen Europe), którego zasadniczym składnikiem jest denosumab w dawce 120 mg. Lek stosował co 4 tygodnie w iniekcjach podskórnych, w związku z terapią osteoporozy. Po uzgodnieniu z lekarzem



Ryc. 3. Zdjęcie wewnątrzustne – obraz kliniczny w chwili zgłoszenia się na konsultację; niegojąca się rana po ekstrakcji zęba 34.



Ryc. 4. Zdjęcie wewnątrzustne – niekorzystny obraz kliniczny po korekcie brzegów zębodołu i plastyce tkanek.



Ryc. 5. Zdjęcie pantomograficzne szczęk po ekstrakcji zęba 33 i usunięciu wszczepu w pozycji 35 wraz z martwiczo zmienioną tkanką kostną.

prowadzającym pacjent zaprzestał dalszego przyjmowania denosumabu.

Dokonana korekta brzegów zębodołu i plastyka tkanek miękkich tej okolicy oraz kolejna antybiotykoterapia nie przyniosły poprawy, a wręcz zaostrenie stanu miejscowego z charakterystycznym obrazem klinicznym w postaci niegojącej się w sposób typowy kości (ryc. 4). Badanie histopatologiczne pobranej tkanki wykazało proces martwicy i stan zapalny kości bez cech nowotworzenia. W wyniku konsultacji chirurgów szczękowo-twarzowych Centrum

Onkologii w Warszawie podjęto decyzję o rozszerzeniu w osłonie antybiotykowej zasięgu korekty części zębodołowej żuchwy po stronie lewej, połączonej z usunięciem zęba 33 wykazującego patologiczną ruchomość i wszczepu wprowadzonego w pozycji zęba 35, cechującego się znacznym zanikiem okołowszczepowej tkanki kostnej. Zabieg przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym w osłonie antybiotykowej. Kilka tygodni później stwierdzono brak poprawy, z rozległą martwiczo zmienioną tkanką kostną w okolicy wszczepu wprowadzonego



Ryc. 6. Zdjęcie wewnątrzustne – stan w jamie ustnej po ekstrakcji zęba 33 i usunięciu wszczepu w pozycji 35.



Ryc. 7. Martwiczo zmieniony fragment kości części zębodołowej żuchwy wraz z implantem 36.



Ryc. 8. Zdjęcie wewnątrzustne – stan po wygojeniu tkanek.

w pozycji zęba 36 (ryc. 5, 6). Podjęto decyzję o radykalnym usunięciu kości części zębodołowej żuchwy objętej procesem martwiczym. Ruchomy fragment kości wraz ze wszczepem usunięto w osłonie antybiotykowej (ryc. 7) i ranę zaopatrzono szwami. W ocenie klinicznej nie stwierdzono uszkodzenia nerwu zębodołowego dolnego. Po wygojeniu kości w obszarze wydzielającego się rozległego martwaka nastąpiła szybka poprawa stanu miejscowego. Rana uległa całkowitemu wygojeniu (ryc. 8). Pacjent został zaopatrzony w tymczasową protezę ruchomą uzupełniającą braki zębowe z zaleceniem dalszej obserwacji. W późniejszym okresie planowane jest leczenie protetyczne z zastosowaniem protezy szkieletowej dolnej.

Podsumowanie

Coraz powszechniejsze stosowanie, w leczeniu i prewencji osteoporozy oraz nowotworów z przerzutami do kości, leków mających wpływ na metabolizm tkanki kostnej, w tym bisfosfonianów oraz preparatów zawierających denosumab zmusza lekarzy stomatologów do większej ostrożności w perspektywie planowanych zabiegów chirurgicznych. Efektem niepożądanym stosowania tych leków może być martwica kości szczęk. Czynnikiem wyzwalającym proces chorobowy są najczęściej zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy ustnej (ekstrakcje zębów, wprowadzanie implantów, korekty tkanek), ropnie czy zapalenie przyzębia, które wpływają na zmianę metabolizmu i pobudzenie procesu przebudowy kości, przez co dochodzi do zwiększenia podatności tkanek na działanie leków (3, 9, 10). W grupie pacjentów przyjmujących te leki, ważny jest dokładny wywiad i informacja dla pacjenta ze strony lekarza o potencjalnych zagrożeniach płynących z wykonywania stomatologicznych procedur chirurgicznych. Podobnie jak w przypadku radioterapii odpowiednio długi okres karencji w przyjmowaniu leku pozwala na bezpieczniejsze wykonywanie zabiegów chirurgicznych w obrębie kości szczęk. Niejasna patogeneza rozwoju osteonekrozy i brak jednolitego algorytmu

postępowania w przypadku jej pojawienia się, budzi wiele wątpliwości. Postępowanie zależy w głównej mierze od rozległości zmian i występowania dolegliwości bólowych. Zalecane jest postępowanie zachowawcze, z antybiotykoterapią w stanach zaostrzenia oraz utrzymanie prawidłowej higieny jamy ustnej. W sytuacjach koniecznych oczyszczenie martwiczych mas połączone z antybiotykoterapią wydaje się być skutecznym leczeniem tego powikłania. Istotne jest postępowanie atraumatyczne i zapewnienie hemostazy w miejscu zabiegu. Działanie niepożądane stosowanych leków hamujących resorpcję kości dotyczy głównie żuchwy, co potwierdza prezentowany przypadek. Bardzo ważną rolę odgrywa profilaktyka choroby, która obejmuje dokładne badanie pacjenta, sanację jamy ustnej przed rozpoczęciem leczenia opisanymi lekami aby zminimalizować konieczność ewentualnych późniejszych interwencji chirurgicznych, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju osteonekrozy. Nie należy zapominać o okresowych wizytach kontrolnych oraz współpracy lekarzy stomatologów i onkologów w czasie trwania terapii. Opisany przypadek oraz doniesienia innych autorów (1, 2, 3, 7) dowodzą istnienia związku pomiędzy przyjmowanym w leczeniu osteoporozy lekiem (XGEVA – denosumab) a rozwojem martwicy kości żuchwy.

Piśmiennictwo

1. *Aghaloo T. L., Felsenfeld A.L., Tetradis S.:* Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2010, 68, 959-963.
2. *Boquete-Castro A., Gomez-Moreno G., Calvo-Guirado J. L., Aguilar-Salvatierra A., Delgado-Ruiz R. A.:* Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of event reported in clinical trials. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2015, 1-9.
3. *Pichardo S.E.C., Kuypers S. C.C., van Merkesteyn J.P.R.:* Denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report. *J. Cranio-Maxillo-Facial Surg.*, 2013, 41, 65-69.
4. *Alons K., Kuijpers S.C.C., de Jong E., van Merkesteyn J.P.:* Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases., *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2009, 107, 1-7.
5. *Pazianas M., Miller P., Blumentals W. A., Bernal M., Kothawala P.:* A review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics*, 2007, 29, 8, 1548-1558.
6. *Allen M. R., Burr D. B.:* The Pathogenesis of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009, 67, 61-70.
7. *Anastasilakis A. D., Toulis K.A., Polyzos S. A., Anastasilakis C. D., Makras P.:* Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2012, 8, 295-306.
8. *Zhou Z., Chen C., Zhang J., Ji X., Liu L., Zhang G., Cao X., Wang P.:* Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis., *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2014, 7, 2113-2122.
9. *Migliorati C., Schubert M., Peterson D.:* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005, 104, 83-88.
10. *Kuhl S., Walter C., Ascham S., Pfeiffer R.:* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – a review. *Oral Oncol.*, 2012, 48, 10, 938.

Zaakceptowano do druku: 23.06.2015 r.

Adres autorów: 02-006 Warszawa,

ul. Nowogrodzka 59, paw. XI a.

© Zarząd Główny PTS 2015.