

Οδοντιατρικοί ασθενείς σε κίνδυνο για οστεονέκρωση. Θεραπευτικά πρωτόκολλα

Μπογοσιάν Ευαγγελία

Σε κίνδυνο για οστεονέκρωση των γνάθων είναι οι ασθενείς με Ca κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, οι ασθενείς με οστεοπενία-οστεοπόρωση σε θεραπεία με από του στόματος διφωσφονικά, οι ασθενείς με οστεοπόρωση σε θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, οι καρκινοπαθείς και αιματολογικοί ασθενείς σε θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, οι καρκινοπαθείς και αιματολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες, οι καρκινοπαθείς ασθενείς σε θεραπεία με ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες ή κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς σε κίνδυνο για οστεονέκρωση απαιτούν διεπιστημονική προσέγγιση για την εκτίμηση, διάγνωση και αντιμετώπιση τους. Πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο της οστεονέκρωσης και να κινητοποιούνται, να εκπαιδεύονται για τα μέσα και τους τρόπους στοματικής υγιεινής, να είναι σε πρόγραμμα τακτικής παρακολούθησης. Πριν από τις προαναφερθείσες θεραπείες και φάρμακα να υποβάλλονται σε λεπτομερή οδοντιατρική εξέταση και θεραπεία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η παρουσίαση του προβλήματος της οστεονέκρωσης των γνάθων, από τη σκοπιά του κλινικού-νοσοκομειακού οδοντιάτρου, ως επιπλοκής που σχετίζεται με τις θεραπείες συνεχώς αυξανόμενου αριθμού ασθενών και η παρουσίαση των μέτρων πρόληψης της οστεονέκρωσης και της αντιμετώπισης των οδοντιατρικών αναγκών των ασθενών σε κίνδυνο για οστεονέκρωση.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 12: 27-32, 2019

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η παρουσίαση του προβλήματος της οστεονέκρωσης των γνάθων, από τη σκοπιά του κλινικού-νοσοκομειακού οδοντιάτρου, ως

Λέξεις κλειδιά: Οστεονέκρωση των γνάθων, ακτινοθεραπεία, διφωσφονικά, δενοσουμάμπη, βιολογικοί παράγοντες.

Οδοντίατρος, ΜΑ, Διευθύντρια Οδοντιατρικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Προέλευση:

Οδοντιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Η εργασία έχει παρουσιαστεί στο 39ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 24-26 Οκτωβρίου 2019

επιπλοκής που σχετίζεται με τις θεραπείες συνεχώς αυξανόμενου αριθμού ασθενών, για τους οποίους οι αποφάσεις που θα ληφθούν είναι κρίσιμες για τη στοματική και γενική υγεία τους. Επίσης η παρουσίαση των μέτρων πρόληψης της οστεονέκρωσης και της αντιμετώπισης των οδοντιατρικών αναγκών των ασθενών σε κίνδυνο για οστεονέκρωση και των θεραπευτικών διλημάτων που κάθε φορά εγείρονται.

Οστεονέκρωση των γνάθων είναι η παρουσία αποκαλυμμένου οστού της γνάθου, αυτόματα ή μετά από τραυματισμό, που δεν επουλώνεται επί μακρόν, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, θεραπεία με αντιοστεολυτικούς-αντιαπορροφητικούς παράγοντες, όπως τα διφωσφονικά φάρμακα και η δενοσουμάμπη ή άλλους αντικαρκινικούς, βιολογικούς παράγοντες.

Ασθενείς σε κίνδυνο για οστεονέκρωση των γνάθων είναι: Ι. Οι ασθενείς με Ca κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία (οστεο-ακτινονέκρωση)^{1,2}.

II. Οι ασθενείς με οστεοπενία-οστεοπόρωση σε θεραπεία με από του στόματος διφωσφονικά, οι ασθενείς με οστεοπόρωση σε θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, οι καρκινοπαθείς και αιματολογικοί ασθενείς σε θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, οι καρκινοπαθείς και αιματολογικοί ασθενείς σε θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες- στοχευμένες θεραπείες, οι καρκινοπαθείς ασθενείς σε θεραπεία με ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες ή κυτταροτοξική χημειοθεραπεία (φαρμακοσυσχετιζόμενη οστεονέκρωση των γνάθων / Medication Related Osteonecrosis of the Jaw-MRONJ)³ (Πίν. 1).

I. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΑΚΤΙΝΟΝΕΚΡΩΣΗ

Η ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου ως πρωταρχική θεραπεία, ως επικουρική στη χειρουργική θεραπεία, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ως ανακουφιστική θεραπεία για προχωρημένου σταδίου μη χειρουργήσιμες κακοήθειες της περιοχής⁴. Παρενέργειες της ακτινοθεραπείας είναι η βλεννογονίτιδα, η ξηροστομία, η απώλεια της γεύσης, η δυσφαγία, ο τρισμαός, η περιοδοντική νόσος, ο πολυτερηδονισμός, οι μεταβολές στην αγγείωση του οστού και η οστεονέκρωση των γνάθων^{4,1}. Η οστεοακτινόνεκρωση είναι η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από παρουσία αποκαλυμμένου οστού, που δεν επουλώνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά από υψηλής δόσης ακτινοβολία των γνάθων¹. Η ακτινοθεραπεία προκαλεί προοδευτική ίνωση και απώλεια των τριχοειδών αγγείων με αποτέλεσμα την προδιάθεση του οστού σε ανάγγεια νέκρωση².

Παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση των γνάθων

Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης των γνάθων αυξάνεται όταν η συνολική δόση της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη από 60 ή 65 Gy, είναι μεγαλύτερος στην κάτω γνάθο και ιδιαίτερα στην οπίσθια περιοχή της, είναι μεγαλύτερος για τους καπνιστές, τους υποσιτισμένους και τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς^{1,2,4}.

Η οστεονέκρωση των γνάθων σε ακτινοθεραπευμένους ασθενείς είναι συχνότερη στους ενόδοντες από τους νωδούς ασθενείς, μπορεί να εκδηλωθεί αυτόματα ή μετά από φλεγμονή οδοντικής ή περιοδοντικής αιτιολογίας, τραυματισμό από προσθετικές αποκαταστάσεις, τραυματισμό από μη χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. ριζική απόξεση), μείωση της αιμάτωσης της περιοχής (χρήση αγγειοσυσπαστικού), αιματηρές επεμβάσεις όπως βιοψία ή εξαγωγές δοντιών. Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης είναι υπαρκτός δια βίου¹.

Η συμβολή του οδοντιάτρου στην πρόληψη της οστεονέκρωσης των γνάθων είναι σημαντική και αναγνωρίζεται με την παραπομπή ασθενών για εκτίμηση και αποκατάσταση ιδιαίτερα πριν, αλλά και κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία. Είναι σκόπιμο, αν και όχι πάντα εφικτό, το σχέδιο της οδοντιατρικής θεραπείας να γίνεται μετά το σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας ώστε να έχουν καθοριστεί η δόση και το πεδίο της ακτινοβολίας και η ακτινοβολήση ή όχι των μείζονων σιελογόνων αδένων^{5,6}.

Πριν την ακτινοθεραπεία κεφαλής & τραχήλου

Οι ασθενείς που παραπέμπονται από τους ακτινοθεραπευτές για εκτίμηση θεραπεία πριν την ακτινοθεραπεία, αντιμετωπίζονται χωρίς καθυστέρηση. Υποβάλλονται σε πλήρη οδοντοστοματολογικό έλεγχο και ακτινογραφική εξέταση. Ενημερώνονται για τις επιπλοκές της ακτινοθεραπείας και κινητοποιούνται για την πρόληψη και αντιμετώπισή τους. Δίδονται λεπτομερείς οδηγίες στοματικής υγιεινής και οδηγίες για καθημερινή εφαρμογή φθορίου. Σε ότι αφορά στις οδοντοθεραπευτικές παρεμβάσεις, αποφεύγονται οι περίπλοκες, χρονοβόρες αποκαταστάσεις. Εξαλείφονται παράγοντες τραυματισμού (π.χ. με λείανση οξύαιχμων φυμάτων δοντιών), πραγματοποιούνται εμφράξεις των δοντιών με καλή πρόγνωση, ενώ στην περίπτωση που ο χρόνος πιέζει γίνονται προσωρινές εμφράξεις των δοντιών με υαλοϊνομερή κονία. Ελέγχεται η εφαρμογή ολικών οδοντοστοιχιών και συστήνεται η αποφυγή χρήσης τους ως το πέρας της ακτινοθεραπείας. Είναι σκόπιμο, αν είναι δυνατόν, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις να υπηρετούν το σχεδιασμό μελλοντικής προσθετικής αποκατάστασης. Δόντια που δεν μπορεί να αποκατασταθούν, καθώς και εκείνα με βαριά περιοδοντική νόσο εξαγονται⁵.

Κριτήρια εξαγωγών πριν την ακτινοθεραπεία

Η απόφαση για εξαγωγή των δοντιών λαμβάνεται με κριτήριο τη βιωσιμότητά τους και την πρόληψη οστεονέκρωσης. Πριν την ακτινοθεραπεία γίνεται εξαγωγή των δοντιών με μη αποκαταστάσιμη τερηδόνα, με τερηδόνα που εκτείνεται μέχρι ή πέραν της γραμμής των ούλων, με εκτεταμένες, όχι τέλειες αποκαταστάσεις, με απώλεια περιοδοντικής πρόσφυσης (θύλακες > 5mm), με σοβαρές διαβρώσεις ή αποτριβές, καθώς και των δοντιών χωρίς ανταγωνιστές. Δόντια υγιή ή με βαθιά έγκλειση, ασυμπτωματικά παραμένουν στη θέση τους. Δεν συνιστάται η εξαγωγή μη θεραπευμένων, αλλά ασυμπτωματικών δοντιών σε ασθενείς με προχωρημένη ή τελικού σταδίου νόσο^{4,5,7}.

Για την τελική λήψη αποφάσεων σχετικά με την εξαγωγή ή διατήρηση των δοντιών συνεκτιμώνται η συνεργασία του ασθενή, η προηγούμενη στοματική υγεία και υγιεινή, η πιθανότητα συμμόρφωσης του με τις οδηγίες στοματικής υγιεινής που θα λάβει, καθώς και η γενική υγεία και το προσδόκιμο επιβίωσης του. Μετά τις εξαγωγές είναι σημαντικό να μεσολαβήσει επαρκής χρόνος έως την έναρξη της ακτινοθεραπείας ώστε να επιτευχθεί επούλωση, αλλά χωρίς άσκοπες καθυστερήσεις. Ο χρόνος των 3 εβδομάδων μέχρι την έναρξη της ακτινοθεραπείας θεωρείται ικανοποιητικός για την επούλωση, με ελάχιστο χρόνο τις 10 ημέρες^{4,7}. Μετά τις εξαγωγές ορίζεται πρόγραμμα επανεξετάσεων για τον 1ο μήνα ανά εβδομάδα, το 1ο 6μηνο ανά μήνα, τα 2 πρώτα έτη ανά 3μηνο και στη συνέχεια ακολουθείται το πρόγραμμα παρακολούθησης από τους ογκολόγους^{6,8}.

Οδηγίες πρόληψης οδοντικής τερηδόνας μετά από ακτινοθεραπεία

Στους ασθενείς δίδονται λεπτομερείς οδηγίες στοματικής υγιεινής για την πρόληψη της τερηδονικής προσβολής των δοντιών που θα κρατηθούν στη στοματική κοιλότητα. Συνιστάται βούρτσισμα των δοντιών με φθοριούχο οδοντόκρεμα 5000 ppm 2 φορές ημερησίως. Στο-

ματοπλύσεις με διάλυμα NaF 0,05% σε διαφορετικό χρόνο από βούρτσισμα. Εφαρμογή φθορίου στο σπίτι με προκατασκευασμένα δισκάρια για 10' ημερησίως, σύσταση με την οποία συχνά δυσκολεύονται να συμμορφωθούν οι ασθενείς και λόγω τρισιμού. Φθορίωση στο οδοντιατρείο με επάλειψη με φθοριούχο βερνίκι 2 φορές το χρόνο⁶. Οι ασθενείς μπαίνουν σε τακτικό πρόγραμμα παρακολούθησης για τον έγκαιρο εντοπισμό και αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων.

Οδοντιατρικές επεμβάσεις μετά την ακτινοθεραπεία

Για τους ασθενείς που θα έχουν ανάγκη οδοντιατρικών παρεμβάσεων μετά την ακτινοθεραπεία, πρώτη επιλογή είναι οι συντηρητικές αποκαταστάσεις. Μπορεί να γίνουν εμφράξεις, ενδοδοντικές θεραπείες. Οι εξαγωγές των δοντιών γίνεται προσπάθεια να αποφευχθούν, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επιλεγεί η ενδοδοντική θεραπεία της ρίζας και έμφραξη της αντί για εξαγωγή⁵.

Εξαγωγές δοντιών μετά την ακτινοθεραπεία

Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης μετά από εξαγωγή υφίσταται πάντα μετά την ακτινοθεραπεία. Εφόσον οι εξαγωγές είναι αναπόφευκτες συνιστώνται: Αντιβίωση και χλωρεξιδίνη πριν και μετά τις εξαγωγές, χρήση τοπικού αναισθητικού χωρίς αδρεναλίνη, εξαγωγές με το ελάχιστο δυνατό τραύμα, συντηρητικοί κρημνοί όταν είναι απαραίτητο, φατιοπλαστική, λείανση οστού, και σύγκλειση του τραύματος κατά 1ο σκοπό, χωρίς τάση των ιστών. Πραγματοποιείται εξαγωγή μικρού αριθμού δοντιών ανά συνεδρία, σε ένα τεταρτημόριο. Παρακολουθείται η επούλωση και εφόσον είναι επιτυχής ακολουθούν εξαγωγές σε άλλο τεταρτημόριο^{1,2,4,8}.

Δεν υπάρχουν οδηγίες βασισμένες σε κλινικές μελέτες για τη χορήγηση αντιβίωσης για εξαγωγές σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου. Προτείνονται διάφορα σχήματα αντιβίωσης και χλωρεξιδίνης πριν και μετά τις εξαγωγές^{1,2,4,8}. Συμβολή στην αποφυγή οστεονέκρωσης μπορεί να έχει η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, (2,4 ατμόσφαιρες) 20-30 συνεδρίες πριν και 10 μετά την εξαγωγή, για 90 min κάθε φορά. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητά της, ενώ πρόκειται για θεραπεία υψηλού κόστους, που απαιτεί χρόνο, γίνεται σε ειδικά κέντρα και έχει αντενδείξεις^{1,4}.

II. ΦΑΡΜΑΚΟΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

A. Αντιοστεολυτικά-αντιαπορροφητικά φάρμακα.

Παράγοντες στόχευσης των οστών (Bone targeting agents)

Ως φαρμακοσυσχετιζόμενη οστεονέκρωση των γνάθων ορίζεται η παρουσία αποκαλυμμένου οστού ή η παρουσία ενδοστοματικού ή εξωστοματικού συριγγίου στη γναθοπροσωπική περιοχή, που ανιχνεύεται για περισσότερο από 8 βδομάδες, σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιαπορροφητικούς ή αντιαγγειογενετικούς παράγοντες και δεν έχουν ιστορικό ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου ούτε εμφανή μεταστατική νόσο στις γνάθους. Από το 2014 ο όρος «Οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με τα διφωσφονικά» (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - BRONJ) αντικαταστά-

θηκε από τον όρο «Φαρμακοσυσχετιζόμενη οστεονέκρωση των γνάθων» (medication-related osteonecrosis of the jaw - MRONJ). Η αλλαγή έγινε για την ανάγκη συμπερίληψης του αυξανόμενου αριθμού περιστατικών οστεονέκρωσης των γνάθων που οφείλονται σε άλλες αντιαπορροφητικές ή αντιαγγειογενετικές θεραπείες³. Φάρμακα που προκαλούν οστεονέκρωση των γνάθων είναι τα αντιοστεολυτικά-αντιαπορροφητικά φάρμακα ή παράγοντες στόχευσης των οστών (διφωσφονικά και δενοσουμάμπη), καθώς και αντικαρκινικοί βιολογικοί παράγοντες όπως αναστολείς της αγγειογένεσης, αναστολείς τυροσινικών κινασών, αναστολείς του κυτταρικού υποδοχέα της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες και κλασική χημειοθεραπεία^{2,3,9}.

α. Διφωσφονικά φάρμακα (BPs)

Πρόκειται για ενώσεις με μικρά χημικά μόρια που συνδέονται με τον υδροξυαπατίτη των οστών. Προσλαμβάνονται από τους οστεοκλάστες και προκαλούν την απόπτωση τους, αναστέλλοντας έτσι την οστική απορρόφηση και αναδόμηση. Λαμβάνονται από το στόμα για την αντιμετώπιση της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης, ενδοφλέβια για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (5 mg/έτος), ενδοφλέβια για την αντιμετώπιση οστικών συμβαμάτων (4 mg/ μήνα) σχετιζόμενων με τον καρκίνο (οστικές μεταστάσεις καρκίνου μαστού, προστάτη και πνευμόνων, αντιμετώπιση λυτικών βλαβών πολλαπλού μυελώματος) (Πίν. 1). Έχουν σημαντική συμβολή στη

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Φάρμακα που προκαλούν MRONJ	
A. Αντιοστεολυτικά-αντιαπορροφητικά Παράγοντες στόχευσης των οστών-Bone targeting agents (BTAs)	
1. Διφωσφονικά φάρμακα	Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Pamidronate, Zoledronate, Alendronate p.o. 70 mg / εβδομάδα-οστεοπόρωση (Fosamax) Zoledronic acid iv 5mg /έτος οστεοπόρωση (Aclasta) Zoledronic acid iv 4mg/4 εβδομάδες* (Zometa)
2. Δενοσουμάμπη	Denosumab sq 60 mg /6μηνο οστεοπόρωση (Prolia) Denosumab sq 120 mg /4 εβδομάδες* (Xgeva)
B. Βιολογικοί παράγοντες	
1. Αναστολείς αγγειογένεσης	Μπεβασιζουμάμπη, Σουντινίμπη, Ιμαντινίμπη, Λεββατινίμπη, Σοραφενίμπη, Αφλιμπεσέρπτη
2. Ανοσοθεραπεία	Ριτουξιμάμπη, Ιπιλιμουμάμπη
3. Αναστολείς mTOR	Σιρόλιμους, Εβερόλιμους
Γ. Κυτταροτοξική χημειοθεραπεία	
Υψηλής δόσης θεραπεία: Αντιμετώπιση οστικών συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον καρκίνο	

βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών^{3,10}. Αφότου ενσωματωθούν στο οστό μπορεί να παραμένουν για περισσότερο από 10 χρόνια¹¹.

β. Δενοσουμάμπη RANK-Ligand inhibitor

Πρόκειται για ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται υποδόρια και στοχεύει τον κυτταρικό υποδοχέα RANK ligand (RANK-L) και αναστέλλει την ωρίμανση, σχηματισμό, λειτουργία και επιβίωση των οστεοκλαστών, αναχαιτίζοντας την απορρόφηση του οστού. Χορηγείται σε δοσολογία 60 mg/6μηνο (Prolia) σε οστεοπορωτικούς ασθενείς και σε δοσολογία 120mg/4 εβδομάδες (Xgeva) για την αντιμετώπιση σκελετικών συμβαμάτων που οφείλονται σε μεταστατική νόσο των οστών (Πίν. 1). Δεν συνδέεται με το οστό και η δράση της παύει 6 μήνες μετά τη χορήγηση της^{3,10}. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 25-32 ημέρες¹¹.

B. Μη αντιπορροφητικά-αντιοστεολυτικά φάρμακα που προκαλούν οστεονέκρωση

Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι φάρμακα που παρασκευάζονται από βιολογικές πηγές, συνήθως με την τεχνολογία ανασυνδυασμού του DNA. Πρόκειται για διαρκώς αυξανόμενο αριθμό φαρμάκων με μεγάλη ποικιλία ενδείξεων, με συνήθεστερες την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ανοσοδιαμεσολαβούμενων παθήσεων, τη θεραπεία του καρκίνου, την πρόληψη απόρριψης μοσχεύματος κ.α.¹². Είναι ακριβά φάρμακα, με πολλές παρενέργειες, αλλά υψηλή αποτελεσματικότητα και γι αυτό αυξανόμενη τάση χορήγησης¹³.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι αναστολείς της αγγειογένεσης αντι-VEGF, οι αναστολείς των Τυροσινικών Κινασών, οι αναστολείς κυτταρικού υποδοχέα της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά mTORO^{3,14,15}. Η μπεβασιζουμάμπη, η αφλιπερσέπτη και σουνιτιμίμπη φαίνεται να συνδέονται με περισσότερα περιστατικά οστεονέκρωσης των γνάθων, ενώ αναφέρονται περιστατικά οφειλόμενα και σε άλλα φάρμακα^{9,15,16}.

Παρενέργειες της λήψης βιολογικών παραγόντων είναι η αύξηση της αιμορραγικής διάθεσης, η προδιάθεση σε φλεγμονή, η κακή επούλωση του τραύματος, ενώ πρόσφατα αναφέρονται περιπτώσεις οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που τους λαμβάνουν¹³. Πρόκειται για φάρμακα που δεν συσσωρεύονται στο οστό, με χρόνο ημίσειας ζωής από λίγες ώρες (εβερόλιμους, σουνιτιμίμπη) έως και 30 ημέρες (ριτουξιμάμπη, μπεβασιζουμάμπη κ.α.)^{11,16}. Η αναφορά περιστατικών οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν τις παραπάνω αντικαρκινικές θεραπείες αυξάνεται¹⁶. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την αυξανόμενη χορήγηση τους σε ολόένα και περισσότερες κατηγορίες ασθενών, υποδηλώνει ότι αναμένεται συνεχής αύξηση του αριθμού των οδοντιατρικών ασθενών που τα λαμβάνουν και θα είναι σε κίνδυνο για οστεονέκρωση, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη για καλύτερη ενημέρωση των οδοντιάτρων⁹. Επισημαίνεται ότι σύμφωνα με μελέτη πολλοί οδοντίατροι δεν γνωρίζουν ότι και άλλα φάρμακα πέραν των διφωσφονικών μπορεί να προκαλέσουν οστεονέκρωση¹⁷.

Επιδημιολογικά δεδομένα φαρμακοσυσχετιζόμενης οστεονέκρωσης των γνάθων

Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης είναι περίπου 0,01% για τους ασθενείς με οστεοπόρωση σε αγωγή χαμηλής δόσης με από του στόματος διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη 60 mg/6μηνο και αυξάνεται μετά τα 3 χρόνια θεραπείας. Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης είναι περίπου 1,1% για καρκινοπαθείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά (ζολεδρονικό οξύ, 4mg/4 εβδομάδες), καθώς και για τους καρκινοπαθείς ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη σε δοσολογία 120mg/4 βδομάδες. Οι περισσότερες περιπτώσεις οστεονέκρωσης, σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90% συμβαίνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλής δόσης θεραπεία διφωσφονικών και δενοσουμάμπης¹⁰.

Ο κίνδυνος για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαγγειογενετικούς παράγοντες είναι μικρότερος -0.2% για α-

σθενείς που λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη- και αυξάνεται για τους ασθενείς σε συνδυασμένη θεραπεία με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες και διφωσφονικά, καθώς και για τους ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης λήψης διφωσφονικών⁹.

Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης είναι 5-10 φορές αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιπορροφητικών και στοχευμένων θεραπειών¹⁸. Η οστεονέκρωση από βιολογικούς παράγοντες εκδηλώνεται πρωιμότερα, μπορεί να εκδηλωθεί απουσία εκλυτικού παράγοντα σε ποσοστό 40%, η πιθανότητα επούλωσης είναι μεγαλύτερη και ο χρόνος επούλωσης μικρότερος¹⁶.

Παθογένεση φαρμακοσυσχετιζόμενης οστεονέκρωσης των γνάθων

Οι μηχανισμοί παθογένεσης της MRONJ παραμένουν ασαφείς. Διάφορες υποθέσεις προσπαθούν να εξηγήσουν τον εντοπισμό της στις γνάθους. Θεωρείται βέβαιη η συνέργεια της φλεγμονής και των αντιπορροφητικών φαρμάκων. Η λοίμωξη και η φλεγμονή έχουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της. Επίσης ενοχοποιούνται η μείωση της ανοσολογικής απόκρισης στη φλεγμονή, η αναστολή της αγγειογένεσης, η τοξικότητα των φαρμάκων στους μαλακούς ιστούς, η συγγενής ή επίκτητη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με όλες τις απόψεις πρόκειται για πολυπαραγοντική επιπλοκή που αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα διαφόρων παθογενετικών μηχανισμών, όπου η φλεγμονή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο^{3,14}. Παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση οστεονέκρωσης από παράγοντες στόχευσης των οστών είναι η δόση του φαρμάκου ανά χορήγηση, ο συνολικός αριθμός των χορηγήσεων, η ισχύς φαρμάκου (άθροιση BPs στα οστά, παροδική δράση δενοσουμάμπης), η τοπική λοίμωξη και το τραύμα, η ταυτόχρονη λήψη άλλων αντικαρκινικών θεραπειών ή κορτικοστεροειδών, το κάπνισμα, η πτωχή στοματική υγιεινή, οι συννοσηρότητες όπως αναιμία, διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια^{3,19}.

Εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιοστεολυτική-αντιπορροφητική αγωγή

Στους ασθενείς που έχουν λάβει από του στόματος αγωγή με διφωσφονικά για περισσότερο από 4 χρόνια και πρόκειται να υποβληθούν σε εξαγωγές δοντιών συνιστάται η διακοπή της αγωγής 2 μήνες πριν και 3 μετά την επέμβαση.

Στους ασθενείς σε θεραπεία οστεοπόρωσης με δενοσουμάμπη, με βάση τη φαρμακολογία της δενοσουμάμπης προτείνεται η πραγματοποίηση εξαγωγών 6 μήνες μετά την τελευταία λήψη του φαρμάκου^{3,19}.

Σε περίπτωση φλεγμονής επιβάλλεται η άμεση εξαγωγή του δοντιού. Μετά την εξαγωγή γίνεται περιποίηση του μετεξακτικού φατνίου, εξομαλύνεται το οστό με φατνιοεκτομή-φατνιοπλαστική και συγκλείεται το τραύμα κατά πρώτο σκοπό²⁰. Χορηγείται αντιβίωση και χλωρεξιδίνη πριν και μετά τις εξαγωγές. Σε κάθε περίπτωση η καλή συνεργασία μεταξύ ογκολόγου, οδοντιάτρου και ασθενή είναι το κλειδί για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων¹⁴. Εφόσον προγραμματίζεται οδοντιατρική επέμβαση που μπορεί να προκαλέσει οστεονέκρωση των γνάθων, συνιστάται η λήψη συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση του ασθενή²¹.

Εξαγωγές δοντιών σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για τις εξαγωγές των δοντιών. Συνιστάται η υιοθέτηση οδηγιών που υπάρχουν για άλλες ιατρικές επεμβάσεις για τη δημιουργία οδηγιών για οδοντιάτρους. Προτείνεται γενική αίματος και έλεγχος πηκτικότητας και εξέταση, σε συνεργασία με το θεράποντα, της δυνατότητας διακοπής του βιολογικού παράγοντα για χρόνο πολλαπλάσιο (x4 ή x5) της ημίσειας ζωής του φαρμάκου πριν από αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις και επανέναρξη του μετά την πλήρη επούλωση. Αυτό συνεπάγεται διαφορετικό χρόνο διακοπής για κάθε φάρμακο¹². Επίσης συνιστάται χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου λοίμωξης²². Από άλλους συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου 2 βδομάδες πριν και επανέναρξη του 2 βδομάδες μετά, εφόσον έχει επιτευχθεί επούλωση και δεν υπάρχουν σημεία φλεγμονής. Ειδικά για τη ριτουξιμάμη συνιστάται διακοπή της 1 μήνα μετά την τελευταία λήψη της²³.

Σε κάθε περίπτωση πριν τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων συνιστάται εξέταση και αποκατάσταση τυχόν οδοντιατρικών προβλημάτων και πραγματοποίηση των επεμβάσεων που μπορεί να προκαλέσουν μικροβιαμία¹³ και κατά το διάστημα χορήγησης της βιολογικής θεραπείας επιβάλλεται φροντίδα της στοματικής υγιεινής και τακτική οδοντιατρική παρακολούθηση²².

Ο ρόλος των οδοντιάτρων στην πρόληψη της ON

Ο ρόλος των οδοντιάτρων στην πρόληψη τόσο της οστεοακτινονέκρωσης όσο και της φαρμακοσυσχετιζόμενης οστεονέκρωσης των γνάθων είναι κρίσιμος. Για τούτο οι κατευθυντήριες οδηγίες των ογκολόγων συστήνουν την εκτίμηση και αποκατάσταση των οδοντιατρικών προβλημάτων των ασθενών πριν την έναρξη των θεραπειών. Κάθε ασθενής που πρόκειται να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, να λάβει αντιποροφητικές-αντιοστεολυτικές ή βιολογικές θεραπείες πρέπει να υποβάλλεται σε οδοντιατρική εξέταση και αποκατάσταση τυχόν οδοντιατρικών προβλημάτων. Είναι αποδεδειγμένη η μείωση της επίπτωσης της οστεονέκρωσης στους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και έχει προηγηθεί οδοντιατρική εκτίμηση-αντιμετώπιση προ της θεραπείας και έχουν εφαρμοστεί μέτρα πρόληψης. Τα πρωτόκολλα πρόληψης της οστεονέκρωσης που οφείλονται σε ακτινοθεραπεία και χορήγηση διφωσφονικών και άλλων φαρμάκων είναι κοινά^{9,6,10}.

Οι ασθενείς σε κίνδυνο για οστεονέκρωση απαιτούν διεπιστημονική προσέγγιση για την εκτίμηση, διάγνωση και αντιμετώπισή τους. Οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν τις προαναφερθείσες θεραπείες και φάρμακα να υποβάλλονται πριν σε λεπτομερή οδοντιατρική εξέταση και θεραπεία. Πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο και να κινητοποιούνται, να εκπαιδεύονται για τα μέσα και τους τρόπους στοματικής υγιεινής, να είναι σε πρόγραμμα τακτικής παρακολούθησης. Η αντιμετώπιση των οδοντιατρικών τους προβλημάτων μπορεί να είναι ριζικότερη ή συντηρητικότερη, ανάλογα με τη προγραμματισμένη θεραπεία ή αγωγή.

Ο προγραμματισμός των οδοντιατρικών επεμβάσεων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τις υπάρχουσες

συνεχείς ιατρικές υποχρεώσεις του ασθενή. Παρότι ο ασθενής υπό το βάρος της διάγνωσης του νοσήματος του, πιθανότατα δεν αξιολογεί την ανάγκη στοματικής υγείας ως υψηλή προτεραιότητα, πρέπει να ενημερώνεται για τις πιθανές επιπλοκές της θεραπείας και για το γεγονός ότι η οδοντιατρική φροντίδα είναι αναπόσπαστο στοιχείο της φροντίδας του⁶.

Είναι σημαντικό το ποιος και πώς θα ενημερώσει τον ασθενή¹⁰, καθώς συχνά η ανάγκη εξαγωγών, ως μη αναμενόμενη συνέπεια των θεραπειών, δε γίνεται εύκολα αποδεκτή, είναι ένα πρόσθετο πρόβλημα, βιώνεται ως ακρωτηριασμός, τραυματίζει επιπλέον την εικόνα του, επιβεβαιώνει το φόβο του ότι έχει απωλέσει τον έλεγχο. Η προσέγγιση αντιμετώπιση του ασθενή πρέπει να είναι ολιστική, να λαμβάνει υπόψη τις μέχρι τώρα στάσεις και αντιλήψεις του, το νόσημα, την παρούσα κατάσταση και την πρόγνωση του¹⁰.

Εν κατακλείδι η οστεονέκρωση των γνάθων αποτελεί σοβαρό και περίπλοκο πρόβλημα για την πρόληψη και αντιμετώπιση του οποίου απαιτείται γνώση των υφιστάμενων συστάσεων και συνεχής ενημέρωση για τις εξελίξεις από τους οδοντιάτρους, καθώς και καλή συνεργασία με τις άλλες ιατρικές ειδικότητες ώστε να αναγνωρίζονται εγκαίρως οι ασθενείς σε κίνδυνο και να εφαρμόζονται τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης της.

SUMMARY

Dental patients at risk of osteonecrosis of the jaw. Treatment protocols

Bogossian Evangelia

hellenic hospital dentistry 12: 27-32, 2019

Patients at risk for osteonecrosis of the jaw are patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy, patients with osteopenia-osteoporosis treated with oral bisphosphonates, patients with osteoporosis treated with intravenous bisphosphonates or denosumab, cancer and hematological patients treated with intravenous bisphosphonates or denosumab, cancer patients and hematological patients receiving biologic agents, cancer patients in treatment with immunomodulatory agents or cytotoxic chemotherapy.

Patients at risk for osteonecrosis require an interdisciplinary approach to their assessment, diagnosis and treatment. They need to be informed about the risk of osteonecrosis and to be mobilized, educated on the means and ways of oral hygiene, to be on a regular monitoring program. All patients should undergo detailed dental examination and treatment before the aforementioned treatments and medicines.

The purpose of the present study was to present the problem of osteonecrosis of the jaw from the perspective of a clinical-hospital dentist, as a complication related to the treatment of an increasing number of patients, and to present measures for the prevention of osteonecrosis and dental treatment for patients at risk.

Osteonecrosis of the jaw is a serious and complex problem. Preventing and dealing with osteonecrosis

requires knowledge of existing recommendations and constant updating of developments by dentists, as well as good cooperation with other medical specialties to identify patients at risk in a timely manner and implement the necessary preventive measures.

Key words: Osteonecrosis of the jaw; radiotherapy; Bisphosphonates; denosumab; biologic agents.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management of the medically compromised patient. Seventh Edition. St Louis, Missouri. Mosby. 2007: 781-787.
2. Scully C: Medical Problems in Dentistry Sixth Edition. London, Elsevier 2010: 525-528.
3. AAOMS Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update
https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf
4. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA: Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. Oral Dis. 2008; 14(1): 40-4.
5. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M: Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. Aust Dent J 2014; 59(1): 20-28.
6. The Royal College of Surgeons of England /the British Society for Disability and Oral Health: The Oral Management Of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and/or Bone Marrow Transplantation. Clinical Guidelines 2018.
<https://www.bsodh.org/index.php/component/edocman/the-oral-management-of-oncology-patients-requiring-radiotherapy-chemotherapy-and-or-bone-marrow-transplantation>
7. MA Ben David Ben-David MA1, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum SR, Eisbruch A. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(2): 396-402.
8. Al-Bazie AS, Bahathec M, Al-Ghazi M, Al-Rajhi N, Ramalingam S: Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients. A 10 years prospective study. J Cancer Res Ther 2016; 12(2)565-570.
9. SDCEP Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Dental Clinical Guidance 2017
<http://www.sdcep.org.uk/published-guidance/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw>
10. Οστεονέκρωση των γνάθων. Έκδοση της ελληνικής οδοντιατρικής ομοσπονδίας 2018
https://www.eoo.gr/files/2018/Aug/osteonekrosi_.pdf
11. Di Fede O, Panzarella V, Mauzeri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L et al: The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm Of Primary Prevention. BioMed Res Int 2018 doi: 10.1155/2018/2684924.
12. Radfar L, Roshanak E, Masood F, Scofield RH: Biological therapy and dentistry: a review paper. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015; 120: 594-601.
13. Georgakopoulou E, Scully C: Biological agents: what they are how they affect oral health and how they can modulate oral healthcare. Br Dent J 2015; 218(12): 671-677.
14. Nicolatou-Galitis O, Migliorati C: Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients who receive Bone Targeting Agents (BTAs): the power of e-learning. eCancer 2018, 12:ed77
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.ed772018>.
15. Mauzeri R, Panzarella V, Morreale I, Campisi G: Medication-related osteonecrosis of the jaw in a cancer patient receiving lenvatinib. Int J Oral Maxillofac Surg 2019 Int J Oral Maxillofac Surg 2019; 48(12): 1530-1532.
16. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein J et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: A systematic review. Support Care Cancer 2019; 27(2): 383-394.
17. Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. Br Dent J 2017; 222(2): 121-125.
18. van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement P, Bechter MO, Willems L et al: Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Support Care Cancer 2018; 26: 869-878.
19. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2019; 127: 117-135.
20. Schiodt M, Ottesen C, Madsen S, Nielsen E, Sand L, Gjoedesen C: Risk of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction of 270 teeth with alveolectomy and primary surgical closure in 111 patients on antiresorptive treatment. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.02.399>.
21. Bugueno JM, Migliorati CA: The American Academy of Oral Medicine clinical practice statement: dental care for the patient on antiresorptive drug therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2019; 127: 136-139.
22. Εγχειρίδιο Χρήσης Βιολογικών Παραγόντων Στην Κλινική Πράξη - Επικαιροποίηση 2016.
https://www.arthritis.org.gr/wp-content/uploads/2016/10/Biologics_booklet_22_3_16.pdf
23. NHS-RNHRD: Rheumatology Patient Information Leaflet. Biological Service. Advice for patients on biologics. 2014
www.rnhrd.nhs.uk

Διεύθυνση για επικοινωνία:
Μπογοσιάν Ευαγγελία
Στεργιογιάννη 45, ΤΚ 71305,
Ηράκλειο
Τηλ.: 2810 392473 και 2810 392475
e mail: evbogosian@gmail.com