

Odborné stanovisko představenstva Komory č. 1/2024 k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií

Schváleno usnesením představenstva ČSK č. USN2024/11/05 ze dne 8. 11. 2024, kterým bylo současně zrušeno dosud platné odborné stanovisko představenstva Komory č. OSP 3/2019 ze dne 8. 3. 2019 k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií.

Představenstvo České stomatologické komory vydává podle § 39 odst. 3 organizačního řádu ČSK toto odborné stanovisko představenstva Komory k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií:

Osteonekróza čelisti

Medikamentózně podmíněná osteonekróza čelisti (MRONJ) je minimálně 8 týdnů trvající ložisko nekrotické kosti čelisti obnažené do dutiny ústní nebo zevně. Podmínkou diagnózy je, aby pacient užíval antiresorpční nebo jinou rizikovou medikaci (zejména antiangiogenní léčiva), vyloučena musí být radioterapie orofaciální oblasti v anamnéze (osteoradionekróza), metastáza zhoubného nádoru do čelistních kostí a jiné formy infekčních zánětů čelistí (osteomyelitidy) [1].

Antiresorpční terapie

Antiresorpční terapie je podávána za účelem zpomalení kostního obratu zejména u pacientů s osteoporózou, mnohočetným myelomem a kostními metastázami solidních tumorů (prsu, prostaty, plic). Používají se buď bisfosfonáty, nebo denosumab. Bisfosfonáty se pevně váží na kostní minerál a indukují apoptózu osteoklastů. Síla vazby a účinek na osteoklasty závisí na chemické struktuře bisfosfonátu, nejnižší je u první, nedusíkaté generace (etidronát, klodronát, tiludronát), a stoupá u dusíkatých bisfosfonátů 2. (pamidronát, aledronát) a zejména 3. generace (risedronát, ibadronát, zolendronát). Riziko rozvoje MRONJ u bisfosfonátů závisí na kumulované dávce léčiva, pacienti léčení vysokými dávkami z onkologické indikace jsou, proto ohroženi násobně více [2], [3]. Vysoké hladiny bisfosfonátů v kostech přetrvávají i léta po ukončené terapii. Denosumab je monoklonální protilátka blokující ligand receptoru RANK, který je klíčový pro vyžívání a funkci osteoklastů. Na rozdíl od bisfosfonátů, denosumab koluje v krvi, nedochází k jeho vazbě na kostní minerál, a proto je jeho akumulace v organismu minimální. Díky tomu dochází po jeho vysazení k rychlejšímu zvratu jeho účinku [4].

Prevence

Protože MRONJ nejčastěji vzniká po extrakci zubu, je důležitá její prevence. Podle platných odborných doporučení by specialista neměl zahájit antiresorpční léčbu bez předchozího vyšetření pacienta zubním lékařem (výjimkou je maligní hyperkalcemie) [5], [6].

Vyšetření pacienta před nasazením antiresorpční terapie

Před zahájením léčby je nutné provést stomatologické vyšetření a zhodnotit aktuální (max. 12 měsíců staré), případně zhotovit nové RTG snímky – doporučuje se OPG.

Úkolem zubního lékaře je vyloučit floridní zánětlivá ložiska (periapikální nálezy, pokročilá stádia parodontitidy) a spíše radikálně zhodnotit biologický faktor a prognózu přítomných zubů. Zuby se špatným biologickým faktorem, bez funkce, proteticky nevyužitelné, oslabené s rizikem fraktury je vhodné extrahovat. Cílem je vyhnout se po nasazení antiresorpční léčby invazivním zákrokům v dutině ústní (extrakce zubů, periapikální chirurgie, otevřená kyretáž), často po mnoho následujících let. Zákroky neporušující slizniční kryt kontraindikovány nejsou [1]. Častou příčinou MRONJ jsou i slizniční dekubity způsobené protetickými pracemi. Před zahájením antiresorpční léčby je proto vhodné dokončit případnou protetickou rehabilitaci chrupu, a to zejména snímatelné náhrady a můstky. Nutná je i řádná edukace pacienta a případně profesionální dentální hygiena.

Na závěr vyšetření, případně po dokončení nutné terapie, vydá zubní lékař pacientovi písemnou zprávu. Ve zprávě se vyjádří, zda je či není antiresorpční léčba z pohledu zubního lékaře kontraindikována. Případně jaké ošetření je nutné před zahájením léčby provést, v ideálním případě včetně odhadu času nutného k provedení nezbytné léčby.

Opatření při extrakci

Pokud je u pacienta s již probíhající antiresorpční terapií¹ indikován zub k extrakci, doporučuje se postupovat podle následujících schémat:

V případě jinak klidného radixu indikovaného k extrakci z protetických důvodů (např. nedostatečná ferule), se extrakce onkologických pacientů nedoporučuje. Vhodné je radix endodonticky ošetřit, zkrátit do niveau alveolu a nechat přerůst gingivou. U pacientů s osteoporózou bez dalších rizikových faktorů (imunosuprese, užívání antiresorpční terapie déle než 4 roky), je riziko rozvoje MRONJ nižší a ponechání radixu v čelisti musí být pečlivě zváženo.

Pokud nelze zub endodonticky ošetřit a ponechat v čelisti je vhodný následující postup:

- doplnit ústní hygienu o výplachy prostředkem s obsahem chlorhexidinu 1 – 2 týdny před extrakcí (pokud to klinická situace umožní),
- předlécení antibiotiky (amoxicilin + kyselina klavulonová (1 g á 12 hod), při alergii na PNC klindamycin 300 mg á 8 hod) jeden až tři dny před extrakcí (v případě přítomnosti zánětu i déle),
- šetrná extrakce s egalizací okrajů alveolu a sept (nahrazení funkce osteoklastů),
- sutura rány,
- pokračování v ATB krytí do zhojení sliznic (většinou 7–10 dní).

Přerušování terapie

Problematika přerušování antiresorpční terapie není jednoznačná. U pacientů léčených bisfosfonáty pro osteoporózu se pro extrémně dlouhý poločas léčiva v kostní tkáni se přerušování terapie pouze z důvodu extrakce zubu nedoporučuje. Po konzultaci s ošetřujícím lékařem lze v některých případech využít tzv. „drug holidays“ – přerušování dlouhodobé léčby u pacientů se stabilizací kostní denzity. Denosumab má obrát v organismu podstatně rychlejší a pokud je to možné, je dobré extrakci provést zhruba 1 – 2 měsíce před novou dávkou denosumabu (podávání je á 6 měsíců).

U onkologických pacientů může být přerušování terapie přínosné vzhledem k možnému podílu slizniční toxicity vysokých dávek bisfosfonátů. Vždy je nutné konzultovat ošetřujícího onkologa a postupovat dle jeho doporučení [7]. Totéž platí pro pacienty užívající jiná léčiva podezřelá z možnosti indukce MRONJ. Jedná se zejména o antiangiogenní a proti kinázové monoklonální protilátky. Asociace s MRONJ byla popsána u bevacizumabu, sunitinibu, sorafenibu, everolimu, imatinibu, afliberceptu, methotrexátu.

Implantologie, snímatelné náhrady, ortodontie

U pacientů ošetřených snímatelnými náhradami chrupu je třeba věnovat pozornost případným dekubitům sliznice a možnosti vzniku MRONJ v těchto místech. Zejména v oblastech linea mylohyoidea, palatinálního a mandibulárních torů.

Zavádění dentálních implantátů je u onkologických pacientů s rizikovou medikací až na výjimky kontraindikováno. U osteoporotických nemocných bez přidružených rizikových faktorů (kortikosteroidy, abusus, malhygienu) je implantace možná, i když s rizikem rozvoje MRONJ. V případě, že je to možné, je vhodné zvolit protetické ošetření bez použití dentálních implantátů. Doporučuje se ATB krytí a použití konzervativních protokolů. Již zavedené implantáty by neměly představovat vyšší riziko vzniku MRONJ, než pacientovy vlastní zuby. Implantáty s komplikacemi (MRONJ, periimplantitida) je vhodné ošetřovat maximálně konzervativně a k explantaci fixtury přistoupit až v terminálním stádiu.

Otázka augmentačních postupů není uzavřena, momentálně nejsou tyto postupy doporučeny [8].

U onkologických pacientů s rizikovou medikací je ortodontická terapie kontraindikována. U pacientů léčených pro osteoporózu je ortodontická léčba možná, avšak může být pomalá, neefektivní a rovněž zatížena rizikem rozvoje MRONJ [9].

[1] [1] RUGGIERO, Salvatore L., Thomas B. DODSON, Tara AGHALOO, Eric R. CARLSON, Brent B. WARD a Deepak KADEMANI. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons'

¹ I při vědomí, že riziko rozvoje MRONJ narůstá postupně několik měsíců po zahájení antiresorpční léčby, je doporučován maximálně obezřetný přístup k rizikovým zákrokům i u pacientů na počátku terapie

Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2022 [vid. 2022-03-20]. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2022.02.008

- [2] MHASKAR, Rahul, Ambuj KUMAR, Branko MILADINOVIC a Benjamin DJULBEGOVIC. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017, **18**(12) [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003188.pub4>
- [3] NICOLATOU-GALITIS, Ourania, Morten SCHIØDT, Rui MENDES, Carla RIPAMONTI, Sally HOPE, Lawrence DRUDGE-COATES, Daniela NIEPEL a Tim VAN DEN WYNGAERT. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2018 [cit. 2019-01-06]. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.09.008. ISSN 22124403. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440318311933>
- [4] OTTO, Sven, Christoph PAUTKE, Tim VAN DEN WYNGAERT, Daniela NIEPEL a Morten SCHIØDT. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2018, **2018**(69), 177-187. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007. ISSN 03057372. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737218301014>
- [5] ROSA, Jan, Vladimír PALIČKA a Svatopluk BÝMA. *Osteoporóza: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. 1. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-98-5.
- [6] VYZULA, Rostislav. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 24. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018, s. 186-190. ISBN 978-80-86793-44-3.
- [7] Osteoporosis Medications and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *American Dental Association* [online]. Chicago: ADA, 2018 [cit. 2019-01-06]. Dostupné z: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/osteoporosis-medications>
- [8] STAVROPOULOS, Andreas, Kristina BERTEL, Peter PIETSCHMANN, Nikolaos PANDIS, Morten SCHIØDT a Björn KLINGE. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018, **29**(19), 54-92. DOI: 10.1111/clr.13282. ISSN 09057161. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/clr.13282>
- [9] KRISHNAN, Sindhuja, Saravana PANDIAN a Aruvind KUJAN. Effect of Bisphosphonates on Orthodontic Tooth Movement—An Update. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015, **9**(4), 01-05. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11162.5769. ISSN 2249782X.