



E-ZBORNİK

SIMPOZIJ O MRONJ 2023

(z zdravili povzročeni osteonekrozi čeljustnic)

Zdravniška zbornica Slovenije
maj 2023

SIMPOZIJ O MRONJ 2023

(z zdravili povzročeni osteonekrozi čeljustnic)

E-zbornik, spletna izdaja

Urednik

Dime Sapundžiev

Tehnična urednica

Mojca Vrečar

Oblikovanje in računalniška postavitve

Ekspert, projektiranje in grafično oblikovanje s.p.

Oblikovanje: Katja Skerbinek

Izdala in založila

ZDRAVNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE

Izdano

Ljubljana, maj 2023

Brezplačna publikacija

Izšlo ob strokovnem srečanju, 20. maja 2023. Medicinski izobraževalni center Zdravniške zbornice Slovenije, Ljubljana, Dunajska 162.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani.

COBISS.SI-ID 152617219

ISBN 978-961-6185-39-4 (PDF)



SIMPOZIJ O MRONJ 2023

(z zdravili povzročeni osteonekrozi čeljustnic)

Zdravniška zbornica Slovenije
maj 2023

Simpozij o MRONJ

Uvod

Osteonekroza čeljustnic, povzročena z zdravili (MRONJ), je neželeni stranski učinek, ki se pojavlja pri bolnikih na zdravljenju z antiresorptivnimi zdravili (ARZ) zaradi osteoporoze ali pri onkoloških bolnikih s kostnimi zasevki. Je stanje, ki negativno vpliva na kakovost življenja prizadetih bolnikov.

Pojavnost MRONJ se najpogosteje povezuje z izvajanjem zobozdravniških posegov. Izdrtnje zoba naj bi bil najpogostejši dejavnik tveganja za razvoj MRONJ, čeprav sodobne raziskave na podlagi etiopatogeneze MRONJ pripisujejo vse pomembnejšo vlogo prisotnosti kroničnega obzobnega vnetja kot dejavnika za razvoj MRONJ.

Dejstvo, da antiresorptivna zdravila predpisujejo zdravniki različnih specialnosti, zobozdravniško oskrbo pa izvajajo zobozdravniki, narekuje potrebo po tesnem sodelovanju med strokovnjaki in bolniki, ki jemljejo ARZ, z namenom njihove ustrezne in varne oskrbe.

Poleg ARZ se v sodobni onkologiji vse bolj uporabljajo tarčna zdravila, ki delujejo na različnih zunaj- in znotrajceličnih receptorjih preko različnih mehanizmov, ter zdravila, ki vplivajo na prekrvavitev za ustavljanje razvoja osnovne bolezni. S skupnim imenom jih imenujemo neantiresorpcijska zdravila (NARZ) in imajo tudi pomembne stranske učinke v ustni votlini.

V praksi se to sodelovanje pogosto izkaže za pomanjkljivo in prihaja do nesporazumov, kar ima lahko neželene posledice za bolnike. Iz dosedanjih izkušenj lahko povzamemo tri scenarije, ki se dogajajo v vsakdanji praksi. Eden izmed njih je, da se bolniki, ki potrebujejo antiresorptivno zdravljenje, zaradi strahu pred stranskimi učinki zanj ne odločijo. Pri obisku zobozdravnika se jemanje ARZ pogosto spregleda in se posegi v ustni votlini opravijo brez ustreznih ukrepov. Ko pride do težav po celjenju, se ugotovi, da bolnik vrsto let jemlje ARZ. Pogosto se tudi opaža, da zobozdravniki zaradi strahu pred MRONJ te bolnike odklonijo. V teh primerih so bolniki ogroženi bodisi zaradi razvoja z okostjem povezanih dogodkov bodisi zaradi razvoja MRONJ pri nepravilnem izvajanju zobozdravniških posegov ali neodstranjevanja kroničnih obzobnih vnetij.

Iz prej omenjenih scenarijev je jasno, da se ne sme zgoditi, da se bolniki ne bi zdravili z ARZ, hkrati pa morajo biti ustrezno zobozdravniško oskrbljeni. Za ta namen je potrebno popolno poznavanje ARZ, mehanizma njihovega delovanja in razlike med njimi ter tveganja za MRONJ pri različnih skupinah bolnikov. Pomembna je sanacija ustne votline pred začetkom zdravljenja z ARZ ali neposredno po začetku ter način izvajanja zobozdravniških posegov pri različnih skupinah bolnikov na zdravljenju z ARZ.

Namen tega srečanja je strokovni javnosti predstaviti ARZ z vidika zdravnikov, ki jih predpisujejo, način delovanja teh zdravil in razlike med posameznimi skupinami zdravil. Hkrati je namen predstaviti varne načine, kako začeti zdravljenje z ARZ, poudariti pomen sanacije ustne votline pred začetkom zdravljenja z ARZ in kako varno obravnavati bolnike, ki se zdravijo z ARZ, v zobozdravstvenih ordinacijah.

V preteklih letih so bila v tesnem sodelovanju z zdravniki, ki predpisujejo ARZ, in zobozdravniki pripravljena priporočila za varno uporabo ARZ in izvajanje zobozdravniških posegov. Predstavljena bo tudi digitalna aplikacija, ki omogoča oceno ogroženosti bolnika za razvoj MRONJ pri izvajanju zobozdravniških posegov in način, kako te posege varno opraviti.

Dime Sapundžiev, dr. dent. med.

Vsebina

6

Antiresorptivi za zdravljenje osteoporoze

Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

7

Onkološka zdravila, povezana z osteonekrozo čeljusti

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

8

MRONJ: etiologija, definicija, patogeneza in klasifikacija

Doc. dr. Marko Božič, dr. med., dr. dent. med.

9

Preventiva MRONJ

Dime Sapundžiev, dr. dent. med.

10

Zdravljenje MRONJ

Miha Kočar, dr. dent. med.

11

Protetična oskrba

Rok Zupančič, dr. dent. med.

Antiresorptivi za zdravljenje osteoporoze

Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.

V Sloveniji se letno zgodi okrog 16.000 osteoporoznih zlomov, kar nas stane približno 96 milijonov evrov. Zaradi staranja prebivalstva lahko v prihodnosti pričakujemo zvečanje števila zlomov in s tem povezanih stroškov. Na srečo je mogoče številne osteoporozne zlome preprečiti, če ustrezno ukrepamo pri posameznikih z visokim tveganjem za zlom. Nefarmakološki ukrepi vključujejo zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa alkohola in kajenja, prehrano, bogato s kalcijem in beljakovinami, redno telesno vadbo in dodatek vitamina D. **Zdravila za osteoporozo učinkovito zmanjšajo tveganje za vse vrste osteoporoznih zlomov.** V glavnem uporabljamo antiresorptive (zaviralce razgradnje kosti), predvsem bisfosfonate in denosumab. Bisfosfonati

se vežejo na kost, zato delujejo nekaj časa tudi po ukinitvi. **Peroralne bisfosfonate** lahko dajemo neprekinjeno največ 5-10 let, **infuzije zoledronske kisline** pa največ 3-6 let, odvisno od tveganja za zlom. Po dve-do triletnem premoru brez terapije ocenimo tveganje za zlom in razmislimo o ponovni uvedbi zdravil.



Denosumab običajno neprekinjeno dajemo 5-10 let. Za razliko od bisfosfonatov se ne veže na kost, zato pride po njegovi ukinitvi do nagle pospešitve razgradnje kosti, izgube mineralne kostne gostote in porasta tveganja za zlome vretenc. Zdravljenje osteoporoze moramo zato takoj nadaljevati z močnim bisfosfonatom. Celokupni varnostni profil bisfosfonatov in denosumaba je ugoden. Zelo redek, a resen zaplet zdravljenja osteoporoze z antiresorptivi je osteonekroza čeljusti, ki le izjemoma nastane spontano, večinoma pa po invazivnih zobozdravstvenih posegih.

Tveganje za nastanek osteonekroze čeljusti lahko zmanjšamo, pri čemer je ključna individualna obravnava bolnikov na antiresorptivih, predvsem pa dobro sodelovanje zobozdravnika z zdravnikom, ki zdravi osteoporozo.

Onkološka zdravila, povezana z osteonekrozo čeljusti

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Z zdravili povezana osteonekroza čeljusti (angl. medication-related osteonecrosis of the jaw – MRONJ), ki je bila prvič opisana leta 2002, je razmeroma redek, vendar resen neželeni učinek zdravljenja raka. Kot MRONJ opredelimo stanje, ki vključuje: trenutno ali prejšnje zdravljenje z zaviralci kostne razgradnje ali angiogenim zaviralcem, izpostavljeno kost ali kost, ki jo je mogoče sondirati skozi intraoralno ali ekstraoralno fistulo v maksilofacialnem predelu in ki je prisotna več kot 8 tednov, ter odsotnost obsevanja čeljusti ali metastatske bolezni čeljusti.

Najpogostejši povzročitelj MRONJ so zaviralci kostne razgradnje, kot so bisfosfonati in denosumab, ki jih v onkologiji uporabljamo za preprečevanje zapletov kostnih zasevkov pri bolnikih s solidnimi raki in plazmocitomom. Verjetnost MRONJ pri zdravljenju teh bolnikov z bisfosfonati je 1 do 8 %, pri zdravljenju z denosumabom pa 0,7 do 6,9 %. Odvisna je od trajanja zdravljenja in skupnega odmerka prejetih zaviralcev kostne razgradnje. Bisfosfonate in denosumab uporabljamo tudi pri pomenopavznih bolnicah z zgodnjim rakom dojk za preprečevanje izgube mineralne kostne gostote med zdravljenjem z zaviralci aromataze ter za izboljšanje izhodov bolezni, vendar pa v manjših odmerkih in daljših intervalih med posameznima aplikacijama, zato je pri teh tveganje za MRONJ manjše (< 1 %).

MRONJ je bil opisan tudi kot neželeni učinek antiangiogenih zdravil, kot so bevacizumab, sunitinib in lenvatinib, vendar je ta povezava bolj kontroverzna, saj je na voljo le malo potrditvenih podatkov iz prospektivnih raziskav v okviru monoterapije s temi zdravili. Opisani so tudi primeri MRONJ pri zdravljenju z zaviralcem mTOR, zaviralcem BRAF in imunoterapijo. Tveganje za MRONJ se poveča, če se ta zdravila uporabljajo skupaj z zaviralci kostne razgradnje.

MRONJ: etiologija, definicija, patogeneza in klasifikacija

Doc. dr. Marko Božič, dr. med., dr. dent. med.

Zdravili povzročena osteonekroza čeljustnic, MRONJ (angl. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws), je definirana kot redko, ampak resno stanje (stranski učinek). Kaže se kot ena ali več nekrotičnih kostnih lezij, ki so eksponirane ali pa se sondirajo preko intra- ali ekstraoralne fistule v maksilofacialnem področju in vztrajajo vsaj 8 tednov. Kriteriji za diagnozo so še: trenutno ali preteklo jemanje bisfosfonatov, imunomodulatorjev in/ali drugih antiresorptivnih ali antiangiogenih zdravil. V anamnezi ni prisotno obsevanje ali metastatska bolezen čeljustnic. **Glavni patogenetski mehanizmi so najverjetneje:** inhibicija kostne remodelacije, vnetje ali okužba, inhibicija angiogeneze, prirojena ali pridobljena imunska disfunkcija in genetska predispozicija.

Z leti raziskovanja MRONJ, predvsem na živalskih študijah, postaja jasno, da je stanje multifaktorsko pogojeno. Združenje oralnih in maksilofacialnih kirurgov Amerike, AAOMS (angl. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), je leta 2009 izdalo prvo klasifikacijo MRONJ (t.i. »position paper«), ki je bila leta 2014 modificirana, v zadnji izdaji njihovih smernic leta 2022 pa ostaja nespremenjena. Dokument **AAOMS** je verjetno trenutno najbolj podroben ter na spletu prosto dostopen ter tako lahko predstavlja referenco zdravnikom in zobozdravnikom, ki se srečujemo z bolniki, pri katerih lahko nastane MRONJ.

Obstajajo še druge klasifikacije, na podlagi klasifikacij pa se oblikujejo smernice za preventivo in zdravljenje, kjer pa je še veliko neznank in prostora za raziskave.

Preventiva MRONJ

Dime Sapundžiev, dr. dent. med.

Preventiva MRONJ pri bolnikih na zdravljenju z antiresorptivnimi zdravili (ARZ) ima svoje posebnosti pri različnih skupinah bolnikov, ki se zdravijo z ARZ. Razlike med bolniki, ki prejemajo ARZ zaradi osteoporoze, in onkološkimi bolniki izhajajo iz manjšega odmerka ARZ, v večjih presledkih in manjši doseženi koncentraciji ARZ v kosti ali krvnem obtoku zaradi različnega načina aplikacije ARZ.

Bistvena pri preventivi MRONJ je sanacija ustne votline pred začetkom zdravljenja z ARZ ali neposredno po začetku zdravljenja z ARZ. Glede na to, da ARZ predpisujejo splošni zdravniki, je pomembno, da bolnika pred začetkom zdravljenja z ARZ napotijo k zobozdravniku.

Bolnike z osteoporozo, ki imajo tveganje za kostni zlom ali so imeli z okostjem povezan dogodek, je treba čim prej začeti zdraviti z ARZ. Takemu bolniku je treba čim prej predpisati ARZ, pojasniti stranske učinke zdravljenja z ARZ, pomembnost zgodnje sanacije ustne votline in vzdrževanja dobre ustne higiene ter priporočiti redne zobozdravniške kontrole med zdravljenjem z ARZ. Po začetku zdravljenja z ARZ se bolnika takoj napoti na zobozdravniški pregled k izbranemu zobozdravniku.

Bolnike z osteopenijo ali začetno osteoporozo, katerih stanje ne zahteva takojšnjega zdravljenja z ARZ, se najprej napoti na zobozdravniški pregled za ugotavljanje morebitnih žarišč v ustni votlini in njihovo odstranitev.

Pri onkoloških bolnikih se zaradi večjega tveganja za MRONJ sanacija ustne votline izvede pred začetkom zdravljenja z ARZ.

Sanacija poteka tako, da se najprej na podlagi kliničnega pregleda in analize rentgenskih posnetkov določi zobe z nerešljivimi kroničnimi vnetnimi spremembami ter oceni možnost za njihovo uspešno zdravljenje, ki se ga ustrezno izvede. Nerešljive in neperspektivne zobe se ekstrahira. Po obdobju celjenja ran, ki traja približno 4 tedne, se začne zdravljenje z ARZ. Med zdravljenjem z ARZ je pomembno pogosto izvajanje zobozdravniških pregledov, pogosto izvajanje higienskih faz in vzdrževanje dobre ustne higiene.

Izvajanje invazivnih oralnokirurških posegov pri bolnikih, ki se zdravijo z ARZ, ima svoje posebnosti pri različnih skupinah bolnikov.

Pri bolnikih z osteoporozo, ki so na zdravljenju z ARZ manj kot 5 let, ni potrebna prilagoditev zdravljenja z ARZ in poseg se lahko opravi na primarni ravni. Bolniki, ki jemljejo ARZ več kot 5 let, so bolj ogroženi za MRONJ, pri njih je priporočljivo, da se za 3 mesece preneha z zdravljenjem, če njihovo splošno stanje to dovoli. Poseg se lahko opravi na primarni ali na specialistični ravni, odvisno od izkušenosti terapevta. Onkološke bolnike je treba obravnavati na specialistični ravni po predhodni prilagoditvi zdravljenja z ARZ v sodelovanju z onkologom.

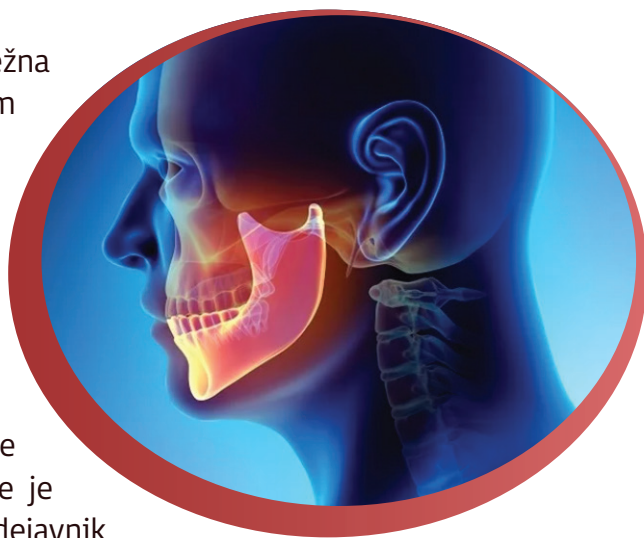
Za lažje odločanje pri izvajanju invazivnih posegov smo pripravili digitalno aplikacijo za oceno tveganja za MRONJ. Ta na podlagi analize določenih parametrov, ki vplivajo na razvoja MRONJ, oceni tveganje za MRONJ pri določenem bolniku ter poda napotke, na kateri ravni naj se poseg opravi, kako se opravi, in oceni potrebo uporabe antibiotika.

Zdravljenje MRONJ

Miha Kočar, dr. dent. med.

Zdravili povzročena osteonekroza čeljustnice (medication-related osteonecrosis of the jaw – MRONJ) je stanje, katerega vzrok je terapija z antiresorptivnimi zdravili (ARZ), ki vplivajo na metabolizem kostnine. Mehanizem delovanja je že dodobra raziskan, postavlja se samo vprašanje, zakaj se klinično pokaže le pri manjšem številu bolnikov, ki prejemajo omenjena zdravila. Zaradi spremenjenega metabolizma kosti se je v začetnem obdobju spoznavanja bolezni odsvetovalo invazivni pristop.

Zadnje objave v literaturi so pokazale, da ima obsežna kirurgija morda celo prednost pred konservativnim pristopom, predvsem pri hujših oblikah MRONJ – II. in III. stopnja. Vendar je poudarjeno, da je uspešnost zelo povezana z vrsto, načinom vnosa (per os, intravenozno) AZR ter tudi s spremljajočimi boleznimi in njihovo terapijo. Za razliko od zgoraj omenjenih dejstev pa se pri I. stopnji še vedno nagibajo h konservativnemu pristopu. Še vedno je najpomembnejša preventiva oziroma izogibanje posegov in stanj, ki lahko sprožijo MRONJ. Ker se je v preteklosti izkazalo, da so bili glavni sprožilni dejavnik oralnokirurški posegi na prizadetih zobeh (karies, parodontalna bolezen), se svetuje sanacija prizadetih zob pred uvedbo AZR. V tem obdobju smo glede ohranjanja zob bolj kritični in odstranimo vse zobe, ki se jih ne da ustrezno oskrbeti. V primeru, ko pacient že prejema AZR in zaradi vrste zdravila, kumulativne vrednosti vnosa, načina vnosa postane dovzetnejši za MRONJ, pa se odločamo za konservativnejše postopke na zobeh.



Protetična oskrba

Rok Zupančič, dr. dent. med.

Ker je MRONJ bolje preprečiti kot zdraviti, je pri bolnikih, pri katerih je načrtovano zdravljenje z antiresorptivnimi zdravili, smiselno zobozdravniške posege in protetično oskrbo izvesti še pred začetkom zdravljenja, doseženo pa vzdrževati s pogostejšimi kontrolami in higienskimi fazami kot pri zdravih ljudeh. Pred začetkom zdravljenja z antiresorptivi smo pri protetičnem načrtovanju bolj radikalni kot sicer, zobe z dvomljivo prognozo namreč pogosteje ekstrahiramo. Na protetični načrt v veliki meri vpliva načrtovani odmerek zdravil. Pri onkoloških bolnikih, ki bodo prejeli visoke odmerke antiresorptivov, smo bolj radikalni kot pri bolnikih z osteoporozo, ki bodo prejeli nižje odmerke.

Pogosto zaradi narave bolezni protetične oskrbe ne moremo izvesti pred začetkom zdravljenja. Takrat obravnavamo bolnike s povečanim tveganjem za pojav MRONJ, zato metode dela prilagodimo tako, da se v čim večji meri izognemo sprožitvenim dejavnikom, predvsem ekstrakcijam in pritisku na sluznico brezzobega področja. Če je le mogoče, načrtujemo fiksno protetično oskrbo, četudi jo lahko dosežemo le po načelu skrajšanega zobnega loka. Implantatna protetična oskrba je močno tvegana. Pri brezzobih pacientih, ki nosijo totalne proteze, so nujni pogosti kontrolni pregledi s korekcijami preobremenjenih področij, nekateri avtorji priporočajo tudi mehko podložitev protez.



Bolnikom, ki imajo zaradi MRONJ v zgornji čeljusti antrooralno komunikacijo, lahko pomagamo z obturatorsko protezo.

**Srečanje so nam pomagali
izvesti naši sponzorji**

Zahvaljujemo se:



PRODENT
INTERNATIONAL

AMGEN®

CURAPROX



PRODENT
INTERNATIONAL

www.prodent.si



REVOLUCIJA
V ŠKATLI!

mis[®]|C1 XD[™]

CELOTEN POSTOPEK V VSAKEM PAKETU IMPLANTATOV. **MAKE IT SIMPLE**

Vsakemu implantatu MIS C1 je zdaj dodan sveder XD za enkratno uporabo. Ti svedri za enkratno uporabo so zasnovani za optimalno združljivost implantata in svedra, izjemno začetno stabilnost, hkrati pa poenostavijo postopke in zagotovijo njihovo varnost. Več o MIS na: www.mis-implants.com

