



Viti i IX-të i Botimit, Nr.1,
Qershor 2018

PARANDALIMI I NEKROZËS SË MANDIBULËS DHE/ OSE MAKSILËS GJATË TERAPISË ME BIFOSFONATE NË PACIENTËT ME OSTEOPOROZË

Joana Hankollari

Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Albanian University, Tiranë

Adresë kontakti: joanahankollari@gmail.com

Përmbledhje

Hyrje: Bifosfonatet përdoren gjerësisht në fushën e reumatologjisë si linjë e parë në trajtimin e osteoporozës. Përdorimi i gjerë i tyre ka përballur mjekë dhe pacientë me një nga efektet anësore më të komplikuar siç është nekroza mandibulare dhe/ose maksilare. Njohja e faktorëve të riskut që rrisin probabilitetin e shfaqjes së këtij efekti është hapi i parë në parandalimin e tij. Është i domosdoshëm trajtimi i osteoporozës me bifosfonate, por nga ana tjetër ekzistojnë mënyra parandalimi të nekrozës në fjalë. (2,5,8,10)

Qëllimi: Qëllimi i këtij studimi është evidentimi i mënyrave parandaluese të nekrozës së mandibulës dhe/ose maksilës gjatë trajtimit me bifosfonate të pacientëve me osteoporozë.

Metodologjia: Ky studim është një recensë e bazuar në hulumtimin e studimeve dhe literaturës botërore në lidhje me mënyrat e parandalimit të nekrozës së mandibulës dhe maksilës gjatë terapisë me bifosfonate në pacientët me osteoporozë.

Rezultatet: Së pari parandalimi i këtij efekti anësor të bifosfonateve kërkon evidentimin e faktorëve predispozues, informimin e pacientëve për të ruajtur higjienën orale dhe për të njohur që në fazat fillestare klinikën e kësaj nekroze sado atipike qoftë, marrjen e anamnezës nga ana e mjekut stomatolog përpara kryerjes së një ndërhyrjeje dentare, përdorimin e një terapie të ndryshme nga bifosfonatet në trajtimin e osteoporozës ose ndërprerja e përkohshme e tyre. (8,9,11)

Përfundime: Pavarësisht riskut për të zhvilluar nekrozën mandibulare dhe/ose maksilare gjatë përdorimit të bifosfonateve në osteoporozë, ekzistojnë mënyra parandalimi që kërkojnë bashkëpunimin e mjekut reumatolog, pacientit dhe mjekut stomatolog.

Fjalë çelës: *bifosfonatet, osteoporozë, nekroza mandibulare dhe/ose maksilare.*

PREVENTION OF JAW NECROSIS DURING BIPHOSPHONATE THERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Abstract

Introduction: Bisphosphonates are widely used in the field of rheumatology as the first line treatment in osteoporosis. Their extensive use has confronted physicians and patients with

one of the most complicated side effects such as jaw necrosis. Knowing the risk factors that increase the probability of the occurrence of this effect is the first step in its prevention. It is imperative to treat osteoporosis with bisphosphonates, but on the other hand there are ways of preventing the necrosis in question. (2,5,8,10)

Purpose: The purpose of this study is to identify the preventive ways of jaw necrosis during the treatment with bisphosphonates of patients with osteoporosis.

Methodology: This study is a review of different studies and literatures about the prevention of jaw necrosis during bisphosphonate therapy in osteoporotic patients.

Results: Firstly, the prevention of this side effect of bisphosphonates requires evidence of predisposing factors, patient information to maintain oral hygiene and to recognize the jaw necrosis in the early stages even if the clinical manifestation can be atypical, taking the anamnesis from the dentist physician before performing a dental intervention, using a different therapy from bisphosphonates in the treatment of osteoporosis or their temporary interruption.(8,9,11)

Conclusions: Despite the risk of developing mandibular and / or maxillary necrosis during the use of bisphosphonates in osteoporosis, there are prevention methods that require the co-operation of the rheumatologist, the patient and the dentist.

Keywords: *bisphosphonates, osteoporosis, mandibular and/or maxillary necrosis.*

Hyrje

Fjala osteoporozë do të thotë kockë porotike. Është një çrregullim i metabolizmit kockor që karakterizohet nga ulja e densitetit kockor. Në osteoporozë kocka humb një sasi të konsiderueshme të matriksit organik dhe përbërësve mineralë, kryesisht të kalciumit. Raporti midis matriksit organik dhe përbërësve mineralë ruhet. Në këtë mënyrë kocka humbet fortësinë e saj dhe mund të frakturohet lehtësisht në trauma minimale (1,2). Metabolizmi kockor ekuilibrohet nga veprimi i osteoblasteve dhe osteoklasteve. Osteoblastet janë qelizat të cilat sintetizojnë matriksin kockor, pra modelojnë osteoidin dhe ky i fundit më pas mineralizohet. Osteoklastet janë qeliza, të cilat e rezorbojnë kockën (3). Densiteti i masës kockore vjen duke u rritur që nga lindja, duke arritur pikun e tij në dekadën e tretë të jetës. Zhvillimin më të shpejtë e ka prej pubertetit deri në moshën 30 vjeçare. Pas arritjes së pikut të tij, densiteti kockor ulet gradualisht deri në dekadën e shtatë të jetës. Pas dekadës së shtatë ka një humbje të shpejtë. Te femrat, në periudhën e post menopauzës humbet shumë shpejt densiteti i masës kockore, ndërsa meshkujt uljen më të shpejtë të densitetit të tyre kockor e kanë pas dekadës së shtatë të jetës. Në shfaqjen e osteoporozës ndikojnë faktorë gjenetikë, nutricionalë, medikamentoz, patologji të ndryshme, stili i jetesës, menopauza te femrat dhe vetë procesi i plakjes (4,6). Të gjithë këta faktorë shkaktojnë predominimin e rezorbimit kockor përkundrejt formimit të tij.

Aktualisht krahas këshillave të lidhura me stilin e jetesës dhe dietën e pacientit, në osteoporozë përkrahohen dhe medikamente kuruese. Së pari duhet kuruar patologjia bazë në rastet e osteoporozës sekondare dhe më pas si linjë e parë e trajtimit rekomandohen bifosfonatet. Këto të fundit janë analogë të pirofosfateve, të cilat absorbohen nga hidroksiapatitet e kockës dhe veprojnë duke frenuar rezorbimin e saj (3,5,6,11,12). Bifosfonatet mund të rekomandohen në formë tablete ose injeksioni.

Parandalimi i nekrozës së mandibulës dhe/ose maksilës gjatë terapisë me bifosfonate në pacientët me osteoporozë

Disa nga efektet e padëshiruara të tyre janë: ezofagiti, ulcera ezofageale, erozione ezofageale, shqetësime dhe dhimbje abdominale, diarre ose konstipacion, dhimbje muskuloskeletike, cefale. Më rrallë hasim ekzantema, eritema, ulje të përkohshme të nivelit të kalciumit dhe fosfateve në serum, nauze, të vjella, ulcera peptike, urtikarie, angioedema. Për këto arsye përpara fillimit të terapisë me bifosfonate duhen korrigjuar çrregullimet e metabolizmit të kalciumit, vitaminës D dhe duhen përjashtuar shkaqet e tjera të osteoporozës. Mjekimi me bifosfonate kundërrindkohet në rastet e çrregullimeve të ezofagut, hipokalcemi, çrregullime të funksionit të veshkave, pamundësi për të qëndruar në këmbë ose ulur në pozicion të drejtë për 30 minuta gjatë marrjes së tabletave me bifosfonate, shtatzëni, laktacion. Qëndrimi në këmbë ose ulur në pozicion të drejtë për 30 minuta gjatë marrjes së tabletave me bifosfonate parandalon çrregullimet ezofageale (5,11,12).

Një nga efektet anësore më të rënda, por të rralla të bifosfonateve është dhe osteonekroza e mandibulës dhe maksilës. Për herë të parë u përshkrua rreth vitit 2003. Që nga ky vit po i kushtohet rëndësi si nga mjeku stomatolog dhe nga reumatologu parandalimit të saj. Një zonë kockore e regjionit maksilofacial, e cila është e ekspozuar dhe nuk shërohet për 8 javë në një pacient që trajtohet me bifosfonate mund të konsiderohet si osteonekrozë nga bifosfonatet (2,7). Megjithatë ekzitojnë rekomandime të cilat synojnë parandalimin e këtij efekti anësor. Ky parandalim realizohet përmes bashkëpunimit reumatolog-pacient-stomatolog. Në momentin e vendosjes së diagnozës së osteoporozës dhe fillimit të terapisë me bifosfonate, pacientit i rekomandohet një vizitë te mjeku stomatolog. Ky i fundit vlerëson risqet për të patur osteonekrozë të mandibulës dhe maksilës, e këshillon pacientin për higjienën orale dhe mjekon si metodë parandalimi përpara fillimit të terapisë patologjite orale të pacientit.

Metodologjia

Ky studim është një rishikim i literaturës botërore dhe disa studimeve rreth riskut të zhvillimit të osteonekrozës së maksilës dhe mandibulës në pacientët osteoporotikë që trajtohen me bifosfonate. Qëllimi është evidentimi i strategjive parandaluese të këtij efekti anësor të rrallë, por të rëndë. Këto strategji duhet të jenë pjesë e praktikës së punës së mjekut reumatolog dhe stomatolog, që gjendet përballë një pacienti me osteoporozë. Ky studim jo vetëm informon, por bën thirrje për një bashkëpunim të mirë midis reumatologut – pacientit – stomatologut.

Rezultatet

Alternativat e trajtimit të osteoporozës

Ekzistojnë disa alternativa për të trajtuar osteoporozën. Tabela më poshtë tregon listën e medikamenteve që përdoren në osteoporozë dhe cilat fraktura osteoporotike parandalohen prej tyre. (2, 6, 8,11,12)

Tabela 1: Lista e medikamenteve që trajtojnë osteoporozën dhe efikasiteti i tyre në parandalimin e frakturave osteoporotike.

Medikamentet	Osteoporoza vertebrale	Osteoporoza jo vertebrale	Osteoporoza e artikulacioneve kokso-femorale
Terapia zëvendësuese hormonale	✓	✓	✓
Raloksifen	✓	PR	PR
Etidronat	✓	PR	PR
Alendronat	✓	✓	✓
Risendronat	✓	✓	✓
Ibandronat	✓	✓	✓
Zolendronat	✓	✓	✓
Kalcitonin	✓	PR	PR
Stroncium	✓	✓	✓
Parathormoni	✓	✓	✓
Testosteron	✓	PR	PT
Kalcium + vitamin D	✓	✓	✓
Vitamin D	✓	✓	✓
	PR	PT	PT
	PR	✓	✓
	PR	PR	PR

PR= pa rezultat; PT= të patestuara

Terapia zëvendësuese hormonale është përdorur kryesisht në gratë, që janë të prekura nga osteoporoza post menopauzës. Megjithatë efektet anësore të terapisë hormonale i tejkalojnë përfitimet. Gratë që përdorin terapinë zëvendësuese hormonale kanë një risk më të lartë për sëmundje koronare, tromboemboli venoze, kancer gjiri etj. Për këtë arsye nuk rekomandohet për trajtimin afatgjatë të osteoporozës. Raloksifeni është një modulator selektiv i receptorëve të estrogenit. Ai ka efekt estrogen agonist në kocka dhe efekt estrogen antagonist në endometër dhe glandulat mamare. Pra nuk rrit riskun për kancer gjiri dhe kancer endometri, por ama nuk këshillohet te gratë me risk të lartë për tromboemboli, si dhe trajton vetëm osteoporozën vertebrale.

Bifosfonatet janë antagonistë analogë të pirofosfateve. Duke vepruar në osteoklaste ato frenojnë rezorbimin kockor. Në to bëjnë pjesë: etidronat, alendronat, risendronat, ibandronat, zolendronat. Megjithatë vetëm alendronati, risendronati, zolendronati veprojnë në të gjitha llojet e osteoporozave. Efektet anësore të tyre janë paraqitur te hyrja e artikullit, por përfitimet e tyre i tejkalojnë risqet e efekteve anësore të mundshme. Ndaj aktualisht janë terapia e zgjedhur për trajtimin e osteoporozës. Kalcitonina është një hormon polipeptidik që frenon rezorbimin e kockës. Ajo vepron në osteoporozën vertebrale. Injeksionet e përsëritura, kostoja e lartë e trajtimit,

Parandalimi i nekrozës së mandibulës dhe/ose maksilës gjatë terapisë me bifosfonate në pacientët me osteoporozë

kufizimi i efektshmërisë vetëm në parandalimin e frakturave vertebrale bën që mos të jetë trajtimi i zgjedhur në osteoporozë. (2, 6, 8,10)

Stronciumi është efektiv në parandalimin e të gjitha llojeve të osteoporozës, por ka një risk të rritur për të shkaktuar tromboemboli venoze te pacienti, hipersensibilitet të lartë dhe nuk lejon marrjen e rezultateve të sakta të densitometrisë kockore për monitorimin e osteoporozës. Parathormoni rekombinant human është i disponueshëm në dy formulime: teriparatide dhe preotact. Në muajt e parë të fillimit të terapisë duhet monitoruar kalciumi. Teriparatidi është i licencuar të përdoret në burra dhe gratë post menopauzë, ndërsa preotact vetëm në femra. Efektet anësore të tyre janë hiperkalçemia, nauze, diskomfort në vendin e injektimit. Testosteroni i përdorur në meshkuj nuk ka treguar efikasitet, ndaj të vetmet preparate që mund të përdoren në ta janë alendronati, risendronati, teriparatidi. Po ashtu kalciumi dhe vitamina D janë terapi ndihmuese, por të vetme pa bifosfonatet nuk mund të parandalojnë riskun e frakturave në osteoporozë. (2, 6, 8,10)

Pra linjë e parë e trajtimit në osteoporozë mbeten bifosfonatet dhe më pas teriparatidi. Risku i zhvillimit të osteonekrozës së mandibulës dhe maksilës në pacientët që trajtohen me bifosfonate varion 0.028-4.3%. Ndërsa risku i zhvillimit të frakturave në pacientët osteoporotikë të patrajtuar është rreth 33.3% te femrat dhe 20% te meshkujt. Vetë fraktura mbart risqe të komplikacioneve të tjera më të rënda. Ndaj nëse bëjmë një vlerësim midis riskut të përdorimit të bifosfonateve dhe përfitimeve ndaj tyre, predominojnë këto të fundit. Pra trajtimi me bifosfonate është i pashmangshëm për pacientët me osteoporozë. Ngelet vetëm të diskutojmë mënyrat e parandalimit të osteonekrozës maksilare dhe mandibulare. (2,5,6, 8,10)

Parandalimi i osteonekrozës së maksilës dhe mandibulës

Diagnoza e osteoporozës vendoset përmes densitometrisë e cila mat densitetin kockor. Në varësi të rezultateve të marra, pra T-score vendosim diagnozën si më poshtë:

Tabela 2: Diagnoza e osteoporozës sipas Fondacionit Ndërkombëtar të Osteoporozës dhe Organizatës Botërore të Shëndetësisë. (2)

Statusi	Densiteti i masës kockore
Normal	T-score \geq -1
Osteopeni	-2.5 < T-score < -1
Osteoporozë	T-score \leq -2.5
Osteoporozë e rëndë	T-score \leq -2.5 dhe prezenca e së paku një frakture osteoporotike

Pas vendosjes së diagnozës konsiderohet fillimi i bifosfonateve si linjë e parë e trajtimit të osteoporozës. Si mjeku reumatolog dhe mjeku stomatolog përcakton riskun që ka pacienti për të patur osteonekrozë të maksilës dhe mandibulës. Pastaj përcaktohet risku i përbashkët dhe strategjia që do të ndiqet për të parandaluar këtë komplikacion. Pacienti mund të jetë duke e nisur terapinë për herë të parë ose ka kohë që e vazhdon.

Tabela 3. Vlerësimi i riskut për osteonekrozë nga ana e reumatologut dhe stomatologut në pacientët që do të nisin terapinë me bifosfonate ose janë duke e vazhduar atë. (8,9)

Vlerësimi i reumatologut	Vlerësimi i stomatologut
<p>Pacientë me risk të ulët për osteonekrozë</p> <p>Pacientët që do të nisin terapinë me alendronat, ose zolendronat.</p> <p>Pacientë me risk të lartë për osteonekrozë</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientë që kanë përdorur bifosfonate për një kohë të gjatë pa periudha shkëputjeje ✓ Pacientë të cilët kanë marrë doza të larta bifosfonatesh për shkak të një patologjie malinje si mieloma multiple apo metastaza. ✓ Pacientë me moshë më të madhe se 70 vjet. ✓ Pacientë me imunosupresion ✓ Përdorimi sistemik i dozave të larta të kortikosteroidëve 	<p>Pacientë me risk të ulët për osteonekrozë</p> <p>Ekstraksion dentar rutinë me anestezi lokale, deri në tre dhëmbë njëri pas tjetrit ose katër dhëmbë në regjione të ndryshme.</p> <p>Pacientë me risk të lartë për osteonekrozë</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kirurgji orale e shtrirë ose ekstraksion i pesë ose më shumë dhëmbëve apo një kuadranti dentar. ✓ Kirurgji me risk për të dëmtuar maksilën ose mandibulën.

Risku për të zhvilluar osteonekrozë të mandibulës ose maksilës vlerësohet si minimal kur dhe reumatologu dhe stomatologu përcaktojnë një risk të ulët. Konsiderohet mesatar kur njëri nga specialistët vlerëson një risk të lartë dhe tjetri të ulët. Konsiderohet i lartë kur të dy specialistët vlerësojnë një risk të lartë për osteonekrozë. (8,9)

Në rastin e një risku të ulët pacientit i këshillohet vetëm një higjienë e mirë orale dhe sa herë të vizitohet te mjeku stomatolog ta vendosë këtë të fundit në dijeni për terapinë që është duke marrë. Në rastin e një risku të mesëm duhet marrë në konsideratë profilaksia me antibiotikë përpara dhe pas çdo procedure dentare nëse e gjykon mjeku stomatolog. Në rastin e riskut të lartë për osteonekrozë është e detyrueshme profilaksia me antibiotikë para dhe pas një procedure dentare si dhe kontroll i vazhdueshëm te mjeku stomatolog. Rekomandohet regjimi preoperator dhe postoperator me klindamicinë, shpëlarja e gojës me klorheksidinë. Në rastet alergjike ndaj klindamicinës mund të përdoret regjimi me amoksicilinë dhe metronidazol së bashku me shpëlarësin lokal klorheksidinë. Në rastin e alergjisë dhe ndaj amoksicilinës mund të jepet roksitromicinë me metronidazol dhe klorheksidina lokale. Gjithsesi përpara se pacientit t'i fillohet terapia me bifosfonate duhet të

Parandalimi i nekrozës së mandibulës dhe/ose maksilës gjatë terapisë me bifosfonate në pacientët me osteoporozë

këshillohet të ruajë higjienën orale dhe të trajtojë dhëmbët me probleme apo të kryejë ekstraksione të mundshme. Më pas mund t'i fillohet terapia me bifosfonate me risk më të ulët për të zhvilluar osteonekrozë mandibulare ose maksilare. (7,9)

Përfundime

Linja e parë e trajtimit të osteoporozës mbeten bifosfonatet dhe më pas teriparatidi. Risku i zhvillimit të osteonekrozës së mandibulës dhe maksilës në pacientët që trajtohen me bifosfonate varion 0.028-4.3%. Ndërsa risku i zhvillimit të frakturave në pacientët osteoporotikë të patrajtuar është rreth 33.3% te femrat dhe 20% te meshkujt. Vetë fraktura mbart risqe të komplikacioneve të tjera më të rënda. Ndaj nëse bëjmë një vlerësim midis riskut të përdorimit të bifosfonateve dhe përfitimeve ndaj tyre, predominojnë këto të fundit. Si mjeku reumatolog dhe mjeku stomatolog përcakton riskun që ka pacienti për të patur osteonekrozë të maksilës dhe mandibulës. Pastaj përcaktohet risku i përbashkët dhe strategjia që do të ndiqet për të parandaluar këtë komplikacion. Pacienti mund të jetë duke e nisur terapinë për herë të parë ose ka kohë që e vazhdon.

Në rastin e një risku të ulët pacientit i këshillohet vetëm një higjienë e mirë orale dhe sa herë të vizitohet te mjeku stomatolog ta vendosë këtë të fundit në dijeni për terapinë që është duke marrë. Në rastin e një risku të mesëm duhet marrë në konsideratë profilaksia me antibiotikë përpara dhe pas çdo procedure dentare nëse e gjykon stomatologu. Në rastin e riskut të lartë për osteonekrozë është e detyrueshme profilaksia me antibiotikë para dhe pas një procedure dentare si dhe kontroll i vazhdueshëm te mjeku stomatolog. Gjithsesi, përpara se pacientit t'i fillohet terapia me bifosfonate duhet të këshillohet të ruajë higjienën orale dhe të trajtojë dhëmbët me probleme apo të kryejë ekstraksione të mundshme. Më pas mund t'i fillohet terapia me bifosfonate me risk më të ulët për të zhvilluar osteonekrozë mandibulare ose maksilare. Pra bashkëpunimi reumatolog – pacient – stomatolog është shumë i rëndësishëm për të parandaluar këtë komplikacion.

Referenca

1. Jacqueline L. Longe, The Gale encyclopaedia of medicine, third edition, volume 4, 2006, 2714-2718.
2. Philip Seo, Alan Hakim, Gavin Clunie, Inam Haq, Oxford American Handbook of Rheumatology, second edition, 2013, 444-453.
3. Argjend Tafaj, Reumatologjia, Albpaper, 2004, 321-332.
4. G. Birdwood, Understanding osteoporosis and its treatment, The Parthenon Publishing Group Ltd, 1996, 17-36.
5. Skënder Durrësi, Formular Terapeutik, Mediaprint, 2010, 320-322.
6. John H. Klippel, Primer on the rheumatic diseases, thirteenth edition, Arthritis foundation, 2008, 576-598
7. Lars Rasmussen, Jahan Abtahi, Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors and treatment, International Journal of Dentistry, volume 2014, 1-9
8. M. Doherty, Therapeutic Strategies in Rheumatology, Atlas Medical Publishing Ltd 2010, 179-194.
9. NSW, Department of Health Guidelines, Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients on bisphosphonate therapies, Centre for oral health strategy, 2012, 1-31.
10. Compston, J, Cooper, A, Cooper, C et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporosis. 2017; 12: 43.
11. Adler, RA, El-Hajj Fuleihan, G, Bauer, DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016; 31: 16–35.
12. Laius, O.; Pisarev, H.; Maasalu, K.; Kõks, S.; Märton, A. Adherence to osteoporosis medicines in Estonia, A comprehensive 15-year retrospective prescriptions database study. Arch. Osteoporosis. 2017, 12, 19.