

BİSFOSFONAT VE BİRLİKTE KULLANILAN SİSTEMİK İLAÇLARA BAĞLI OSTEONEKROZLAR

Osteonecrosis Due to Use of Bisphosphonates and Other Systemic Drugs

Mert TAYŞI¹, Sabri ŞENCAN¹, Sami YILDIRIM¹

Makale Gönderilme Tarihi:13/09/2012

Makale Kabul Tarihi:26/12/2012

ÖZ

Bisfosfonat kullanımının osteonekroza neden olabileceği literatürde belgelenmiş olsa da, çoğu onkolojik hastanın kullandığı ilaçlar bisfosfonatlarla sınırlı değildir. Diş hekimlerinin onkolojik hastaların kullanabileceği ve bisfosfonatların neden olduğu osteonekroz riskini arttırabilecek diğer ilaçlardan da haberdar olması gerekir. Bu makalenin amacı bu tür ilaçların onkolojik hastalarda dental girişimler sırasında komplikasyona yol açabilecek potansiyele sahip olduğunu vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: *Osteonekroz, bisfosfonat, sunitinib*

ABSTRACT

Although bisphosphonates have been proven to cause osteonecrosis, most oncological patients' medications are not limited to bisphosphonates. Dentists should be aware of the other drugs that these patients might use and their potential to raise the risk of osteonecrosis. The aim this paper is to emphasize the possible complications that oncologic drugs can cause during dental procedures.

Keywords: *Osteonecrosis, bisphosphonate, sunitinib*

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

Giriş

Çene kemiklerinde enfeksiyon, radyoterapi, kimyasal toksisite, travma, diyabet, alkolizm ve sistemik ilaç (kortikosteroid, bisfosfonat, sunitinib vb) kullanımına bağlı olarak çok değişik kökenli osteonekrozlar oluşabilmektedir (1,2). Antibiyotiklerin gelişmesi ile birlikte çenelerde enfeksiyona bağlı osteonekroz görülme sıklığı azalırken, kanser tedavisinde yararlanılan radyoterapiye ve değişik sistemik ilaçlara bağlı nekrozlarda artış gözlenmektedir (1,2,3,4). Bu nekrozların hepsi çene osteonekrozları olarak adlandırılrsa da, oluş mekanizması, klinik seyir, tedavi ve prognoz açısından farklılık göstermektedir.

Günümüzde osteoporoz, bazı metabolik kemik hastalıkları, Paget hastalığı, multipl myeloma ve meme-akciğer-prostat kanserleri gibi çeşitli tümörlere ait kemik metastazlarının bulunduğu vakalarda bisfosfonat grubu ilaçlardan yararlanılmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizması, doğrudan kemik yıkımını sağlayan osteoklastik aktivitenin inhibisyonuna dayanır (1,3,4,5,6,7,8). Bu ilaçlar; nitrojen içeren (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat, zoledronik asit) ve nitrojen içermeyenler (etidronat, klodronat) olarak iki gruba ayrılır (7). Nitrojen içeren bisfosfonatlar kemik yıkımını inhibisyonunda daha etkili olurken, ağız yoluyla kullanılanlar gastrointestinal sistemde intoleransa ve özefagus ülserlerine sebep olabilmektedirler. Bu bileşimlerin intravenöz verilmesi halinde ise ateş, miyalji ile karakterize kısa süreli akut reaksiyonlar ve influenza benzeri yan etkiler oluşabileceği belirtilmiştir. Son yıllarda özellikle intravenöz olarak uygulanan nitrojenli bisfosfonatların, çene kemiklerinde osteonekrozlara neden olabileceğine dair artan yayımlar mevcuttur. Bununla ilgili ilk olgu 2003 tarihinde Migliorati tarafından

bildirilmiş, yine aynı yazarın 2006 yılında yaptığı çalışmada bisfosfonat kullanımına bağlı olarak 200' den fazla osteonekroz olgusu olduğu belirtilmiştir (9,10).

Bisfosfonatlara bağlı osteonekrozlar, bu ilaç grubunu kullanmış olan, baş ve boyun bölgelerine radyoterapi uygulanmamış hastalarda, oral kavitede görülen osteoradyonekrozu andıran kemik nekrozlarıdır. Bu nekrozlar her iki çenede veya damakta belli bir bölgede kemiğin açığa çıkması ve bu durumun en az 6-8 hafta iyileşmemesi ile karakterizedir. Bisfosfonat kullanımına bağlı oluşan osteonekroz insidansı %1.3-7 arasındadır ve sık olarak da multipl myelom ve meme kanseri olgularında görüldüğü belirtilmiştir. Osteoporoz ve osteopeni bulgusu olan kanser hastalarında osteonekroz riski daha yüksektir.

Bisfosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozların fizyopatolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu ilaçların; osteoklastlar üzerinde inhibe edici etkisi olduğu, kemiğin yeniden yapılanmasını ve muhtemelen anjiogenezi baskıladığı ve sonuç olarak da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabilecekleri ileri sürülmüştür. Ayrıca nekrozların sadece yapışık dişetinde görülmesi, bu ilaçların keratinosit ve osteoklastlarda apoptoz mekanizmasını arttırarak oral mukozanın immün bariyerinin ortadan kalkması ile patojen infiltrasyonuna yol açabileceği hipotezini ortaya çıkartmıştır. Bu hipoteze dayanarak bisfosfonat kullanımına bağlı osteonekrozların neden vücudun diğer bölgelerinde değil de sadece baş boyun bölgesinde görüldüğü açıklanmaktadır (7). Tanvetyanon ve Stiff, dişler aracılığıyla dış çevreyle sürekli ilişkisi olan maksilla ve mandibulada sıklıkla enflamasyona bağlı olarak kemik yıkım ve yapım döngüsünün oluştuğunu, bu nedenle de çene kemiklerinin osteonekroz gelişimine diğer kemiklerden

daha yatkın olduklarını bildirmişlerdir (11). Ayrıca periodontitiste ve ortodontik tedavilerde oluşan kemik yapım ve yıkımlarının da kemik nekrozu için uygun bir ortam oluşturduğunu savunmaktadırlar (11). Diğer bir teori ise kemiğe bağlı olan bisfosfonatların, çene kemiklerindeki enfeksiyonlar ve/veya invaziv işlemlerden dolayı oluşan düşük pH ortamlarında kemikten daha fazla salınımına uğraması ve daha yüksek lokal konsantrasyona ulaşmalarıdır (7).

Osteonekrozlar mandibulada maksillaya göre iki kat daha fazla olup, ağız mukozasının genelde ince olduğu ekzostozlar ve mylohyoid çıkıntı bölgesinde mukozanın daha kalın olduğu yerlere göre daha sık ortaya çıkar. Osteonekroz spontan olarak gelişebileceği gibi özellikle diş çekimi, implant uygulamaları, periapikal ve periodontal cerrahi gibi dental girişimler sonrasında da görülebileceğini pek çok araştırmacı belirtmiştir (2). Bisfosfonat kullanımına bağlı osteonekrozun tanısında detaylı bir anamnez ve dikkatli bir klinik inceleme esastır. Günümüzde gelişmiş olan bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri de tanıyı kolaylaştırır.

Ağız içi muayenede açığa çıkan nekrotik kemiğin ağrısız, beyaz-açık sarı renkte olduğu, zaman zaman birden çok yerde yerleşim gösterdiği görülebilir (1). Dokunmayla oluşan ağrı çevre yumuşak dokulardan kaynaklanır ve ekspoze kemiğin sond ile muayenesinde kanama görülmez. Kanama görülmemesinin sebebi nekrotik kemiğin avasküler yapıda olmasıdır. Bölgede bir enfeksiyon gelişmesi durumunda ağrı, selülit ve fistül oluşabilir (4). Bu durumda uzun süreli antibiyotik tedavisi uygulanır. Bireyin sistemik rahatsızlığı stabil durumda ise, hastanı doktoru ile konsültasyon yapılarak ilacın kesilmesi düşünülebilir. Ancak bisfosfonat grubu ilaçların kesilmesinden sonra bile kemik dokusunda 10-12 yıl boyunca ölçülebilir

düzeyde varlıklarını sürdürebildiği unutulmamalıdır (6). Tedavinin planlanmasında serum CTx ölçümü gibi laboratuvar testleri yardımcı olabilmekle beraber başarılı bir tedavi için her zaman yeterli değildir. Serum CTx değerinin ≥ 150 pg/mL olması literatürde eşik değer olarak kabul edilir ve bu değer üzerindeki hastalara acil cerrahi işlemler uygun şartlar altında uygulanabilir (3). Genel olarak diş hekiminin görevi açığa çıkmış nekrotik kemik yüzeyinin büyümesinin kontrol altına alınmasını, ağrının giderilmesini ve non-invaziv tedavileri kapsamalıdır.

Diş hekimleri, onkolojik hastaların bisfosfonatlar dışında kullanmakta olduğu başka ilaçlar olabileceği gerçeğini unutmamaları gerekir. Bu ilaçlar içerisinde sistemik kortikosteroid kullanımı önemli bir yer tutar. Uzun süreli kullanılan kortikosteroidler kemikte, özellikle femur başında, radius, ulna ve vertebralarda aseptik nekrozlara yol açabilirler. Bu hastaların çoğunda nekrozlar ilacın kesilmesinden uzun süre sonra bile ortaya çıkabilmektedir. Çene kemiklerinde sadece kortikosteroid kullanımına bağlı bu tarz bir nekroz rapor edilmemiştir (1). Ancak bisfosfonatlarla kombine kullanılan kortikosteroidlerin osteonekroz riskini arttırdığını belirten çalışmalar mevcuttur (12).

Antianjiyogenik ilaçlar da onkolojik hastaların kullandığı ilaçlardandır. Bu grup ilaçlar içerisinde sunitinib, denosumab, bevacizumab ve sorafenib bulunur ve en yaygın olarak sunitinib kullanılmaktadır. Sunitinib yeni geliştirilen ve ilk olarak 2006'da Amerika'da kullanılmaya başlanmış ve uzun dönemdeki yan etkileri tam olarak bilinmeyen antianjiyogenik bir ilaçtır (8,13,14). Kullanım endikasyonları arasında renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin dirençli formları vardır. Sunitinib kanser tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü olarak işlev görerek vasküler endotelial büyüme faktörü resep-

törlerini (VEGFR) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini (PDGFR) inhibe eder. Ayrıca anjiogenezin indüksiyonunu ve çevre dokulardaki fibroblastları ve endotel hücrelerini inhibe ederek tümörün gelişimini etkiler. Sunitinib'in bilinen yan etkileri; ağrı, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, proteinüri, nörotoksisite, epistaksis ve koagülasyon bozuklukları, hipotiroidi, tat almada değişiklik ve mukozittir. Yan etkilerin çoğu reversebil olup sunitinib'in tamamen kesilmesini gerektirmez. Doz ayarı veya ilacın geçici bir süre kesilmesi literatürde önerilmiştir. Bu şekilde oral mukozit belirtileri ortadan kaldırılarak ağız içi ekspozite kemik görülme riski azaltılabilir (15,16,17,18).

VEGFR 1/2/3, PDGFR 1/2, kök hücre faktör reseptör (KIT) ve Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT 3)'ü inhibe eden Sunitinib'in ilk hedef dokusunun kapiller endoteli olmasına karşın, KIT in keratinositlerde ve VEGFR 1'in de derinin epidermal tabakasında bulunduğunu bilmek Sunitinib'in mukozit gelişimindeki rolünü açıklayabilir. VEGFR ve PDGFR'lerin anjiogenezin indüksiyonunda ve kemiğin yenilenmesinde önemli yeri olduğu bilinmektedir. Sunitinib'in anjiogenez ve VEGFR'in üzerinden osteoklast diferansiyasyonunu inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir.

Gelişim faktörlerinin inhibe edilmesi ve revaskülerizasyonun bozulması yüzünden sunitinib kullanımı, diş çekiminden sonra gecikmiş ve yetersiz yara iyileşmesine yol açarak osteonekroz gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Radyoterapi ve bisfosfonat tedavisini takiben uygulanan sunitinib tedavisi sonucu çene kemiklerinde mukozit, ağrı ve açığa çıkmış nekrotik kemik görülmekte, sunitinibin kesilmesi ile şikayetlerin azaldığı ve iyileşmenin sağlandığı belirtilmektedir. Sunitinib kullanımına devam edilen vakalarda ise klinik tablonun giderek ağırlaştığı,

bu ağırlaşan vakalarda sunitinibin kesilmesi ile klinik tablonun 2 ila 3 hafta içerisinde düzeldiği ileri sürülmektedir.

Bisfosfonat kullanımı olmadan sadece sunitinib kullanımı ile görülen ilk osteonekroz vakası Koch ve ark. (13) tarafından rapor edilmiştir. Makroskopik olarak bisfosfonat kullanımına bağlı ortaya çıkan osteonekrozlara benzemektedir. Osteonekrozun multi-kinaz inhibitörü olan sunitinibden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca bu vakada, histopatolojik olarak daha önce bisfosfonat nekrozlarında da görülen aktinomikoz infiltrasyonu da görülmüştür.

Koch ve ark. (13) tarafından rapor edilen bu ilk vakadan sonra benzer vakalar değişik yazarlar tarafından da rapor edilmiştir (19,20,21). Her ne kadar bisfosfonat kullanımı olmadan sadece sunitinib ve benzeri antianjiogenik ilaçların kullanımı ile görülen osteonekrozlar literatürde görülmeye başlamış olsa da, bilimsel açıdan bu ilaçların etki mekanizmaları henüz açıklanamamıştır. Ancak sunitinibe bağlı osteonekrozlardaki patogenezin, ilacın antianjiogenetik mekanizmasına ve yara iyileşmesine olan olumsuz etkisiyle açıklanabileceği öne sürülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak bisfosfonatlar ve sunitinib gibi ilaçların belirli kanser türlerinde kullanılması artık kabul edilmiş bir tedavi protokolü olmakla beraber, bu ilaçları kullanan hastaların dental tedavi ihtiyacı duydukları zaman diş hekimlerinin oluşabilecek komplikasyonlara karşı hazırlıklı olmaları gerekmektedir. Özellikle intravenöz yoldan bisfosfonat kullanan veya iki ilaç grubunu kombine kullanan hastalarda oral mukozit belirtileri ciddiye alınmalıdır. Her ne kadar osteonekroz gelişiminde enfeksiyonun birincil etken olup olmadığı bilinmese de,

mukozit oluşumuna neden olan sunitinibin oral floradaki mikroorganizmaların kemiğe penetrasyonuna olanak sağlayarak osteonekroz görülme riskini arttırdığı ve bu tür semptomların genellikle osteonekrozdan önce uyarı niteliği taşıdığı düşünülmelidir. Dental şikayetleri bulunan hastalarda tedavi planlaması ve cerrahi işlemler doğuracakları olumlu ve olumsuz sonuçlar dikkate alınarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc*, 2009 Jul; 140(7): 864-75.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007 Mar; 65(3): 369-76.
3. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc*, 2007 Jun; 73(5): 417-22.
4. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst*, 2011 Feb 2; 103(3): 232-40.
5. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*, 2007 Apr; 40(4): 828-34.
6. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010 Oct; 110(4): 463-69.
7. Magopoulos C, Karakinaris G, Teliodis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use: a review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol*, 2007 May-Jun; 28(3): 158-63.
8. Migliorati CA, Covington JS 3rd. New oncology drugs and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J Tenn Dent Assoc*, 2009 Fall; 89(4): 36-38.
9. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*, 2003 Nov 15; 21(22): 4253-54.
10. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*, 2006 Jun; 7(6): 508-14.
11. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*, 2006; 17: 897-907.
12. Rutkowski JL. Combined use of glucocorticoids and bisphosphonates may increase severity of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Implantol*, 2011 Oct; 37(5): 505.
13. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*, 2011 Mar; 15(1): 63-66.
14. Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol*, 2009 Mar; 20(3): 600-601.
15. Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie*, 2010; 33(6): 321-23.
16. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*, 2009 Jan; 44(1): 173-75.
17. Christodoulou C, Pervena A, Klou-

vas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*, 2009; 76(3): 209-11.

18. Troeltzsch M, Woodlock T, Krieglstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc*, 2012; 78: c85.

19. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012 Mar; 113(3): e1-3.

20. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Faccini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012 Jul; 16(7): 952-57.

21. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, Raber-Durlacher JE, Dimitriadis G, Dimopoulos MA. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012 Feb; 113(2): 234-38.

Yazışma Adresi:

Mert Tayşı

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

34093 Çapa-Fatih/İSTANBUL

Tel 212 414 20 20

e-posta: mtaysi23@hotmail.com