

המועצה המדעית, ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל

ההסתדרות לרפואת שיניים ע"ר
Israel Dental Association



ועדת הסכמה:
**מניעה וטיפול באוסטאונקרוזיס
של הלסתות על רקע טיפול
בביספוספונטים**

נייר עמדה 2011

חוברת מס' 8 - יוני 2011

**מניעה וטיפול באוסטאונקרוזיס
של הלסתות על רקע טיפול
בביספוספונטים**

נייר עמדה 2011

תל אביב

מאי 2011

עמיתה יקר/ה,

אני שמח להגיש לך חוברת ובה עמדת ועדת ההסכמה בנושא "מניעה וטיפול באוסטאונקרוזיס של הלסתות על רקע טיפול בביספוספונטים". ועדת ההסכמה הוקמה ביוזמת המועצה המדעית של ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל, בהשתתפות חברים נוספים - משטחי הרפואה השונים.

אנו מקווים כי חוברת זו תהיה לך לעזר בהבנת הנושא ובקביעת עמדתך המקצועית וכלי עזר שימושי בהסברת הנושא למטופליך.

אני מבקש להודות לד"ר נועם ירום, יו"ר הוועדה, ולכל חברי הוועדה, על העבודה הרבה שהשקיעו בהכנת מסמך זה.

חשיבותו של מסמך זה רבה ביותר, שכן הוא עוסק במניעה של אחת הבעיות החמורות ביותר - נמק עצמות הלסתות. הוא דן בדרכים למניעתה ולטיפול בחולים המטופלים בביספוספונטים.

אשמח לקבל את הערותיכם והצעותיכם לנושאים נוספים, שיוכלו להתאים לדיון באחת מוועדות ההסכמה הבאות.

בברכה,

פרופ' מרק ליטנר

יו"ר המועצה המדעית

תוכן העניינים

6חברי הוועדה
7הקדמה
9שכיחות התופעה
11פתוגנזה
12הביטוי הקליני
13גורמי סיכון
14הנחיות למניעה ולטיפול
14חולים אונקולוגיים
14חולים העומדים לפני התחלת טיפול בביספוספונטים תוך־ורידיים
15חולים אונקולוגיים שהתחילו טיפול בביספוספונטים תוך־ורידיים
16חולי אוסטאופורוזיס
16מועמדים להתחלת טיפול בביספוספונטים פומיים
17חולים א־סימפטומטיים במהלך טיפול בביספוספונטים פומיים
20טיפול באוסטאונקרוזיס של הלסתות
21 References

חברי הוועדה (לפי סדר הא'-ב')

- ~ ד"ר שרון אלעד - השירות לרפואת הפה בבית החולים, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים
- ~ ד"ר יזהר הרדן - מנהל השירות למיאלומה נפוצה, המרכז הרפואי מאיר, כפר סבא
- ~ ד"ר איריס ורד - מנהלת השירות למחלות עצם ומינרלים, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
- ~ ד"ר נועם ירום (יו"ר) - אחראי על המרפאה לרפואת הפה, המחלקה לכירורגיית פה ולסתות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר; המחלקה לפתולוגיה אורלית ורפואת הפה, אוניברסיטת תל אביב
- ~ ד"ר נרדי כספי - מרצה בכיר, המחלקה לכירורגיית פה ולסתות, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים
- ~ פרופ' מרק ליטנר - יו"ר המועצה המדעית, ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל; המחלקה לפתולוגיה אורלית ורפואת הפה, אוניברסיטת תל אביב
- ~ פרופ' אברהם קוטן - מנהל המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה
- ~ ד"ר ג'טה פריד (ממלאת מקום) - מנהלת שירות השד, המכון האונקולוגי, הקריה הרפואית לבריאות האדם, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה

גילוי נאות

נועם ירום - שכר מרצים מהחברות באייר, GSK, נובארטיס ו־MSD שרון אלעד - אין קשר עם גופים מסחריים הרלוונטיים לנושא
 יזהר הרדן - אין קשר עם גופים מסחריים הרלוונטיים לנושא
 איריס ורד - שכר מרצים וייעוץ לחברות MSD, נובארטיס, סאנופי־אונטיס, GSK, אלי לילי וטבע
 נרדי כספי - אין קשר עם גופים מסחריים הרלוונטיים לנושא
 מרק ליטנר - אין קשר עם גופים מסחריים הרלוונטיים לנושא
 ג'טה פריד - אין קשר עם גופים מסחריים הרלוונטיים לנושא

עדים (לפי סדר הא'-ב')

פרופ' צופיה איש־שלום	פרופ' תמר פרץ
פרופ' דינה בן־יהודה	פרופ' גליה רהב
ד"ר נבות גבעול	פרופ' סלודור רוג'רי
ד"ר טובי לזרוביץ	ד"ר בנימין שלומי
ד"ר סמי פור	ד"ר רונית שקאפ

הקדמה

ביספוספונטים הם משפחת תרופות המשמשות למניעה של ספיגת עצם ומתוות בעיקר לטיפול בחולים הסובלים מגרורות של גידולים סולידיים בעצמות, ממיאלומה נפוצה ומאוסטאופורוזיס. תרופות אלו מונעות ספיגת עצם על ידי עיכוב של פעילות התאים האוסטאוקלסטים והכוונתם לכיוון מוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס). הביספוספונטים מתאפיינים בזיקה גבוהה לעצם ובזמן מחצית חיים ארוך בעצם, המוערך בשנים.

מרבית הביספוספונטים המשווקים בישראל מכילים קבוצה חנקתית (ראו טבלה 1) התורמת ליעילותם. הטיפול בחולים האונקולוגיים ניתן בדרך כלל תוך־ורידית, אחת ל־4 שבועות (Pamidronate או Zoledronate), או כטיפול פומי יומי (Clodronate). חולי אוסטאופורוזיס מטופלים בדרך כלל בטיפול פומי חד־שבועי (Aledronate או Risedronate) או חד־חודשי (Risedronate), או בטיפול תוך־ורידית חד־שנתי (Zoledronate).

טבלה 1: התרופות ממשפחת הביספוספונטים המשווקות בישראל (מתוך www.drug.co.il)

שם גנרי	שם מסחרי	מכיל קבוצה חנקתית	דרך מתן התרופה
Pamidronate	Aredia, Pamidronate	כן	תוך־ורידית
Zoledronate	Zomera	כן	תוך־ורידית
Alendronate	Fosalan, Maxibone, Alendronate-Teva	כן	פומי
Clodronate	Bonefos	לא	פומי, תוך־ורידית
Risedronate	Actonel	כן	פומי
Ibandronate	Bonaf	כן	פומי, תוך־ורידית

אוסטאונקרוזיס של הלסתות (Osteonecrosis of the jaw) היא תופעת לוואי מוכרת של טיפולים תרופתיים שונים. נכון להיום, רוב הדיווחים הם על רקע שימוש ארוך טווח בתרופות ממשפחת הביספוספונטים המכילים קבוצה חנקתית. אוסטאונקרוזיס של הלסתות דווח במקרים בודדים על רקע שימוש בביספוספונטים שאינם מכילים קבוצה חנקתית. לאחרונה גם דווחו כמה מקרים של תופעת אוסטאונקרוזיס בלסתות על רקע תרופות אחרות בעלות אפקט אנטי־אנגיוגני או אנטי־אוסטאוקלסטי (כגון: Denosumab, Bevacizumab, Sunitinib).

האוכלוסיות העיקריות הנפגעות מתופעת לוואי זו הם חולים אונקולוגיים עם מעורבות גרמית, המטופלים בביספוספונטים במתן תוך־ורידי בתדירות גבוהה, ובמידה פחותה בהרבה - גם חולים באוסטאופורוזיס המטופלים בעיקר בביספוספונטים פומיים.

המודעות לתופעת לוואי זו הולכת וגדלה מאז הדיווחים הראשונים בספרות הרפואית בשנת 2003, אולם הטמעת צעדים פעילים למניעת התחלואה מתקדמת בעצלתיים. המועצה המדעית של ההסתדרות לרפואת שיניים מינתה ועדה, המורכבת ממומחים בתחומים הרלוונטיים ברפואה וברפואת שיניים, כדי להציע קווים מנחים למניעת התופעה ולטיפול בה.

חשוב לציין שקיים הבדל מהותי בין שתי קבוצות החולים, המצריך התייחסות שונה מהותית בבנייה של תכנית הטיפול הדנטלית וההכנה לקראת הטיפול בביספוספונטים: החולים האונקולוגיים הינם מורכבים מבחינה רפואית ומטופלים בביספוספונטים במתן תוך־ורידי; חולי אוסטאופורוזיס הם בדרך כלל בעלי רקע בריאותי שונה ומטופלים בביספוספונטים פומיים, שאינם נספגים ביעילות במערכת העיכול, או בביספוספונט תוך־ורידי בתדירות נמוכה (אחת לשנה) מהמקובל בתחום האונקולוגי.

מטרתה של ועדת ההסכמה היא לאפשר לקלינאי שיקול דעת מקצועי על בסיס המידע המובא במסמך זה. הקלינאי מתבקש לקבל את החלטותיו בהסתמך על הספרות המקצועית הרלוונטית למועד קבלת ההחלטה.

שכיחות התופעה

מספר עבודות בדקו את שכיחות התופעה בקרב חולים אונקולוגיים המטופלים בביספוספונטים תוך־ורידיים. חשוב לציין שבעבודות אלו לא הייתה התייחסות נפרדת לאוכלוסיית החולים שעברו פרוצדורות כירורגיות בחלל הפה, הידועות כגורם העיקרי להופעת האוסטאונקרוזיס בחולים אלו (ראו פירוט בהמשך). בעבודה שבוצעה במרכז הסרטן M.D. Anderson, נמצא כי השכיחות של אוסטאונקרוזיס של הלסתות בקרב 4000 חולים אונקולוגיים שטופלו בביספוספונטים תוך־ורידיים הייתה 0.83%. במחקר זה נמצאה שכיחות גבוהה יותר בקרב החולים בסרטן השד (1.2%) ובמיאלומה נפוצה (2.8%).

ממשאל שערך האיגוד הבינלאומי למיאלומה נפוצה (International Myeloma Foundation), עלה כי 6.86% מתוך 904 חולי המיאלומה שענו על השאלון אובחנו בוודאות כסובלים מהתופעה, וכ־6% נוספים דיווחו על תסמינים בחלל הפה היכולים להתאים לתופעה זו. שכיחות דומה נמצאה במחקר זה בקרב כ־300 חולות בסרטן השד עם גרורות בעצמות, שטופלו אף הן בביספוספונטים. בקבוצת מחקר קטנה יותר, שכללה 252 חולים, נמצאה שכיחות כללית של 6.7% בקרב כלל החולים ושכיחות של 2.9%, 6.5% ו־9.9% בקרב חולים בסרטן השד, סרטן הערמונית ומיאלומה נפוצה, בהתאמה.

בעבודה דומה, שכללה 254 חולי מיאלומה נפוצה, נמצאו 28 חולים הסובלים מאוסטאונקרוזיס (11%). הסיבה לשכיחות הגבוהה בקרב החולים במיאלומה נפוצה אינה ברורה, אולם משערים כי היא קשורה באופי הטיפול בחולים אלו, הכולל סטרואידים ותרופות בעלות אפקט אנטי־אגוניני כגון תלדומיד.

שכיחות האוסטאונקרוזיס בלסתות בקרב חולים באוסטאופורוזיס המטופלים בביספוספונטים פומיים נבדקה במספר מחקרים, עם שונות משמעותית בין תוצאותיהם. על פי דיווח של חברת Merck, היצרנית של הביספוספונט הפומי הנמכר ביותר בארה"ב (Fosamax®), שכיחות התופעה בקרב החולים שטופלו בתרופה עומדת על 0.7 מקרים ל־100,000 שנות שימוש בתרופה. במחקר שנערך באוסטרליה נמצא כי השכיחות של אוסטאונקרוזיס בלסתות בחולים המטופלים בביספוספונטים פומיים היא מקרה אחד לכל 8,470-2,260 (0.01%-0.04%). כאשר שיקללו החוקרים האוסטרליים את הפרמטר של עקירות השיניים שבוצעו בקרב חולים אלו, התברר שאחת מכל 296-1,130 עקירות (0.09%-0.34%) עלולה להסתבך בהופעת אוסטאונקרוזיס בלסתות.

בהערכה של שכיחות התופעה באוכלוסייה הישראלית בשנת 2007, נמצא מקרה אחד ל־2000 מטופלים בביספוספונטים פומיים (0.05%). עם זאת, כמות המקרים הולכת וגדלה בהדרגה, ויתכן שהשכיחות האמיתית גבוהה יותר.

במחקר שבוצע לאחרונה בקליפורניה, כ־8,500 מטופלות בביספוספונטים אורליים ענו על שאלון לגבי מצבן הדנטלי. מתוכן, כ־2,000 דיווחו על בעיות דנטליות כרוניות. בהערכה, שהתבססה על בדיקות קליניות של כ־1,000 מבין המטופלות שדיווחו על בעיות דנטליות ובדיקת הרשומות הרפואיות של 536 מטופלות נוספות, נמצאה אבחנה ודאית של אוסטאונקרוזיס בלסתות ב־9 מטופלות. 10 מטופלות נוספות הדגימו

הסתמנות קלינית אופיינית לאוסטאונקרוזיס בלסתות, אך לא מילאו אחר כל הקריטריונים לאבחנה. בעבודה נוספת, שבוצעה אף היא בקליפורניה, נמצא כי מתוך 208 מטופלים בבית הספר לרפואת שיניים הנוטלים ביספוספונטים פומיים, 9 מטופלים (4.3%) אובחנו כסובלים מאוסטאונקרוזיס בלסתות. לעומת זאת, מחקר אחר מארה"ב לא הדגים קשר מובהק בין טיפול בביספוספונטים פומיים לבין סיבוכים הנובעים מפעולות כירורגיות בחלל הפה, ולכן הסיק שאין קשר בין טיפול בתרופות אלו להתפתחות האוסטאונקרוזיס. יש לציין כי למעלה ממחצית הנבדקים במחקר זה נטלו ביספוספונטים פומיים פחות משנתיים. תקופה זו קצרה באופן ניכר מתקופת השימוש הממוצעת, שדווחה במאמרים אשר סקרו מקרי אוסטאונקרוזיס בקרב חולי אוסטאופורוזיס.

פתוגנזה

הפתוגנזה העומדת בבסיס תופעה זו אינה ברורה, וכנראה משלבת כמה השפעות של הביספוספונטים על שחלוף העצם ועל אספקת הדם לעצמות הלסת. בעקבות שימוש ממושך בביספוספונטים פוחת מספר התאים בעצמות הלסת ואספקת הדם מדלדלת. פגיעה מקרית או יאטרוגנית של רירית הפה הדקה עלולה לחשוף עצם זו לחלל הפה ולאפשר חדירת מזהמים, אשר גורמים לתסמינים הקליניים של התופעה. במקרים רבים ניתן לזהות בדגימות מהעצם הנמקית מושבות של אקטינומיצס. תפקידו של חיידק זה בפתוגנזה של התופעה אינו ברור, אך יתכן שהוא אינו המחולל הראשי אלא גורם לזיהום משני.

לאחרונה פורסם מודל חיה המדמה את הממצאים הקליניים, הרנטגניים וההיסטולוגיים האופייניים לאוסטאונקרוזיס של הלסתות בעקבות שימוש בביספוספונטים ועקירת שיניים. במודל זה לא היה אפשר לאתר היסטולוגיית מושבות של אקטינומיצס.

פן ייחודי בהתפתחות התופעה הוא הופעתה באופן בלעדי בעצמות הלסת. עצמות אלה עשירות בכלי דם ובעלות קצב שחלוף גבוה יותר מאשר עצמות השלד האחרות. קצב השחלוף הגבוה יותר מתבטא בעיקר בעצם האלבאולרית, וזאת כנראה בשל כוחות הלעיסה. עובדה זו מאפשרת לביספוספונטים להתרכז בעצמות אלו.

פעולות יאטרוגניות החושפות את העצם האלבאולרית, כגון עקירת שיניים או החדרת שתלים דנטליים, תורמות אף הן לפגיעה בעצם האלבאולרית (ראו "גורמי סיכון").

הביטוי הקליני

אוסטאונקרוזיס של הלסתות יכול להתבטא בקשת רחבה של תסמינים, החל מהיעדר כל תחושת כאב ועד כאב עז וקשה מנשוא. תסמינים פחות שכיחים הם הפרעת תחושה בלסת התחתונה - בפרט באזור השפה התחתונה בצד המעורב, בריחת נוזלים לכיוון האף או טעם מר.

הסימנים הקליניים האופייניים לאוסטאונקרוזיס של הלסתות הם עצם חשופה לחלל הפה, הפרשה מוגלתית, נפיחות, אודם ופרוליפרציה של רקמה דלקתית בשולי חשיפת העצם. לעיתים, בשלבים הראשונים של התפתחות התופעה קיימות רק אדמומיות מקומית או פיסטולה המפרישה מוגלה לחלל הפה. כמו כן, ייתכנו סימנים ברקמות שמחוץ לפה, כגון נפיחות בפנים, גודש באף, אדמומיות בעור או הפרשה מוגלתית לעור בסמוך לאזור האוסטאונקרוזיס.

שכיחות ההופעה של האוסטאונקרוזיס בלסת התחתונה גבוהה פי שניים לעומת שכיחות הופעתה בלסת העליונה. מעורבות החלק האחורי של הלסתות אופיינית יותר מאשר מעורבות החלק הקדמי. נגעים מתקדמים עלולים לגרום לשבר פתולוגי בלסת התחתונה. אוסטאונקרוזיס בלסת העליונה עלול להתקדם לכוון הסינוס המקסילרי ולגרום לקישור בין חלל הפה לחלל הסינוס (oro-antral communication). קישור זה בין החללים גורם לפגיעה קשה באיכות החיים, כאשר נוזלים ומאכלים עלולים לעבור מחלל הפה לחלל הסינוס והאף.

גורמי סיכון

כירורגיה של השיניים ורקמת העצם הסמוכה (dento-alveolar surgery), כגון עקירת שיניים והחדרת שתלים דנטליים, נחשבת כגורם הסיכון המקומי העיקרי להתפתחות אוסטאונקרוזיס של הלסתות. בעבודות שונות נמצא כי ב-50%-82 מהאתרים שבהם התפתח אוסטאונקרוזיס, בוצעה בסמוך להופעת הסימפטומים פעולה כירורגית. בחלק מהמקרים, אתר הניתוח מעולם לא נרפא. לאחרונה הוצע כי אוסטאונקרוזיס בסמוך לשתלים דנטליים עלול להופיע בחלק גדול מהמקרים כסיבוך מאוחר, ולא דווקא בתקופה הסמוכה להחדרת השתלים. תותבות לא מותאמות ומחלות חניכיים נחשבים אף הם כגורמים מסייעים להתפתחות אוסטאונקרוזיס של הלסתות. בחלק קטן מהמקרים לא ידוע על פעולה כירורגית או על כל גורם מקומי אחר שקדמו להופעת האוסטאונקרוזיס.

טיפול ממושך בביספוספונטים, מינון מצטבר גבוה והפוטנטיות הגבוהה המיוחסת לסוגים מסוימים של ביספוספונטים, הם גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות אוסטאונקרוזיס של הלסתות. גיל מתקדם ושימוש בסטרואידים ובתרופות אנטי-אנגיוגניות נחשדים אף הם כגורמי סיכון להתפתחות התופעה. גורמי סיכון נוספים, בהם מחלת הסוכרת, עישון והשמנת יתר, הוצעו על ידי כמה קבוצות חוקרים.

לאחרונה נבחנו כמה סמנים לשחלוף עצם ככלים אפשריים לחיזוי של התפתחות אוסטאונקרוזיס, מתוך הנחה שרמת העיכוב של שחלוף העצם היא אחד מגורמי הסיכון לתהליך. סמני שחלוף העצם שנבדקו הם: c-terminal telopeptide (CTX) בסרום, bone-specific alkaline phosphatase (BAP) בסרום, parathyroid hormone (PTH) בסרום ו-N-terminal telopeptide (NTX) בשתן.

הבדיקה היחידה עד כה שהדגימה במחקר פרוספקטיבי יכולת חיזוי להתפתחות אוסטאונקרוזיס היא CTX. מטופל הנוטל ביספוספונטים וערכי CTX שלו נמוכים מ-150 pg/ml, נמצא בסיכון גבוה יחסית להתפתחות אוסטאונקרוזיס. חשוב לציין כי יכולת החיזוי של בדיקה זו עדיין לא הוגדרה במידה מספקת, ודרושים מחקרים נוספים כדי לאמתה.

הנחיות למניעה ולטיפול

קווים מנחים למניעה ולטיפול באוסטאונקרוזיס של הלסתות פורסמו בעבר על ידי כמה גופים שונים. קיים דמיון רב בין קווים מנחים אלו, ונקודות המחלוקת העיקריות סובבות סביב הגישה לחולי אוסטאופורוזיס המטופלים בביספוספונטים פומיים.

פרוטוקולי מניעה המתבססים על עקרונות אלו הוכיחו הצלחה בהורדת השכיחות של אוסטאונקרוזיס של הלסתות בקרב חולים אונקולוגיים. כדי ליישם המלצות אלו נדרש שיתוף פעולה בין הרופא המטפל (אונקולוג, המטולוג, אנדוקרינולוג ורופא המשפחה), רופא השיניים והמטופל.

הקווים המנחים שאנו מציעים מבוססים על הקווים המנחים ועל המחקרים הקיימים בספרות, כמו גם על הניסיון המצטבר הרב בישראל בטיפול בתופעה ובמניעתה. על הרופא המטפל ועל רופא השיניים לעקוב אחר העדכונים בספרות הרפואית ואחר קווים מנחים אלו, אשר יעודכנו מעת לעת באתר ההסתדרות לרפואת שיניים - www.ida.org.il.

המלצות מוצגות בנפרד עבור חולים אונקולוגיים ועבור חולים באוסטאופורוזיס.

חולים אונקולוגיים

החולים האונקולוגיים הינם מורכבים מבחינה רפואית ובדרך כלל מטופלים בביספוספונטים פוטנטיים במתן תוך־ורידית אחת ל־4 שבועות. במרבית המקרים, לחולים אלו תוחלת חיים של שנים בודדות ואף פחות מכך. על כן, מטרת הטיפול היא להעניק להם איכות חיים טובה ככל האפשר תוך התחשבות בסימפטומים בחלל הפה, בתפקוד של מערכת הלעיסה ובאסתטיקה, בד בבד עם טיפול בסימפטומים ובסיבוכים הנובעים מפגיעת המחלה הבסיסית בעצמות השלד.

חשוב לציין שהקווים המנחים מתייחסים לחולים המטופלים באמינו־ביספוספונטים במתן תוך־ורידית. המלצות ספציפיות לגבי חולים המטופלים בביספוספונטים אחרים (כגון Etidronate ו־Clodronate) אינן קיימות בספרות, עקב מיעוט המקרים הקשורים להתפתחות אוסטאונקרוזיס בקרב חולים אלו.

חולים העומדים לפני התחלת טיפול בביספוספונטים תוך־ורידיים

הכנת חלל הפה היא חלק חשוב ביותר לקראת טיפול בביספוספונטים, והיא תתמקד בסילוק של גורמי סיכון ממקור דנטלי. אם אפשר, יש לבצע את ההכנה של חלל הפה לפני התחלת הטיפול בביספוספונטים. במקרים שבהם הטיפול בביספוספונטים אינו יכול להידחות, הכנת חלל הפה תיעשה בסמוך ככל שניתן להתחלת הטיפול. הכנה זו תכלול:

1. הסבר למטופל על חשיבות הטיפול הדנטלי המכין והתחזוקה השוטפת, כחלק חשוב במניעת

- ההתפתחות של אוסטאונקרוזיס;
2. עקירת שיניים אבודות ובעלות פרוגנוזה ירודה. יש לשקול דחייה של תחילת הטיפול בביספוספונטים עד שאזור העקירה יתכסה רירית (14-21 יום), ואף עד ריפוי עצם ראשוני (4-6 שבועות) אם המצב הסיסמי מאפשר;
 3. הדרכה יסודית בשמירה על ההיגיינה האורלית;
 4. טיפול במקדי זיהום או טראומה פוטנציאליים;
 5. איזון תותבות לקויות;
 6. זימון לביקורות ולתחזוקה פריודונטית כל 3-6 חודשים (לפי שיקול דעתו של רופא השיניים המטפל).

במרכזים הרפואיים המטפלים בחולים אלו מומלץ לגבש נוהל מוסדי להכנת החולים לקראת הטיפול. הידוק של שיתוף הפעולה בין הרופא המטפל למרפאת השיניים הוא קריטי, כדי לאפשר הכנה יעילה במינימום זמן. מומלץ כי מומחה לרפואת הפה ינהל את הטיפול הדנטלי בחולים אלו.

חולים אונקולוגיים שהתחילו טיפול בביספוספונטים תוך-רירדיים

- קבוצת חולים אלו כוללת מטופלים במהלך טיפול פעיל או שטופלו בעבר בביספוספונטים תוך-רירדיים. מטרת הטיפול הדנטלי בקבוצת חולים זו היא לשמר את המצב הקיים בפה ברמה המיטבית, כדי למנוע ככל האפשר את הצורך בפעולות כירורגיות בעתיד. הטיפול ייעשה תוך הימנעות מפעולות העלולות להגביר את הסיכון לאוסטאונקרוזיס. במסגרת הטיפול יבוצעו:
1. הדרכה יסודית לשמירה על ההיגיינה האורלית;
 2. טיפול שמרני במקדי העששת. פלואורידציה על פי המקובל במטופלים עם נטייה לעששת;
 3. סילוק אבנית והסרת הרובד הדנטלי אחת ל-3-6 חודשים (לפי שיקול הדעת של רופא השיניים המטפל);
 4. שחרור נקודות לחץ מתחת לתותבות;
 5. הימנעות מעקירת שיניים שאפשר לשמרן בדרכים שמרניות:
- א. בשיניים עם כותרות הרוסות עקב עששת, אפשר לבצע טיפול שורש וקיצור השיניים. אפשר להשתמש בשיניים אלו לשם תמיכה תחת תותבת. לחלופין, אפשר לשקול את קיצור השיניים עד לרמת העצם האלבאולרית ולאפשר לחניכיים לכסות את גדמי השורשים;
 - ב. שיניים עם מחלה פריודונטיית פעילה מומלץ לנסות לשמר באמצעות סילוק של אבנית ורובד. אפשר לשקול החדרת תכשירים לשחרור מושהה של חומרים אנטיספטיים לכיסים העמוקים. מומלץ לקבע שיניים ניידות בדרגה II-III.
 6. אם כירורגיה דנטו-אלבאולרית היא בלתי נמנעת, מומלץ לפעול כדלקמן:
 - א. הסבר למטופל על הסיכון להתפתחות אוסטאונקרוזיס;

- ב. עקירה א־טראומטית ככל האפשר;
 - ג. כיסוי אנטיביוטי מניעתי - מומלץ כי משך הטיפול יהיה 14 יום, ובתום תקופה זו יבדוק קלינאי את אזור הניתוח ויחליט על הצורך בהמשך הטיפול - עד לריפוי מלא של הרייטת. בהתבסס על הפתוגנים הרלוונטיים, האפיניות לרקמת העצם והניסיון הקליני המצטבר, הטיפול המונע יתבסס על פניצילין, דוקסיציקלין או קלינדמיצין;
 - ד. מעקב קליני ורנטגני צמוד אחר הריפוי, למשך 6 חודשים לפחות.
- בכל מקרה שבו עולה ספק לגבי הטיפול הדנטלי המומלץ, ניתן להפנות את המטופל לייעוץ עם מומחה ברפואת הפה או כירורג פה ולסת.

חולי אוסטאופורוזיס

כאמור, קבוצה זו שונה בתכלית מהחולים האונקולוגיים בכל הנוגע למצבם הבריאותי הכללי, למשך הטיפול ולתוחלת החיים הצפויה. ההנחיות הבאות מתייחסות לחולי אוסטאופורוזיס המטופלים באמינו־ביספוספונטים פומיים. לאור מיעוט המידע לגבי הסיכון לאוסטאונקרוזיס בקרב חולים המטופלים בחומצה זולדרונית בטיפול חד־שנתי, אי אפשר לקבוע בשלב זה הנחיות ספציפיות.

מועמדים להתחלת טיפול בביספוספונטים פומיים

חולי אוסטאופורוזיס העומדים להתחיל טיפול בביספוספונטים פומיים אינם בקבוצת סיכון גבוה לאוסטאונקרוזיס בטווח המיידית. על כן, רמת ההכנה של חלל הפה ודחיפות הטיפול בהם שונים מאלה הנדרשים בחולים האונקולוגיים. בשלב זה, הדגש הוא בעיקר על ההסבר שהרופא הרושם את התרופה אמור לספק למטופל, בד בבד עם ההסבר על חשיבות הטיפול באוסטאופורוזיס. יש לידע את המטופל על הסיכון הנמוך להתפתחות אוסטאונקרוזיס, תוך הדגשת השמירה על המשנן לאורך זמן.

כאמור לעיל, רוב המקרים המתועדים של אוסטאונקרוזיס המשני לטיפול בביספוספונטים פומיים הופיעו לאחר פעולה כירורגית בלסתות (עקירה, השתלה וכדומה) בחולים המטופלים בתרופה לאורך שנים. מומלץ להדגיש בפני המטופל את חשיבות השמירה על המשנן לאורך זמן, כדי להקטין את הצורך בעתיד בפעולות כירורגיות. עם זאת, מומלץ לעקור שיניים שהן אבודות ממילא ולאזן תותבות לקיוות לפני התחלת הטיפול בביספוספונטים אורליים. כמו כן, מומלץ להתקדם גם בטיפול השמרני בד בבד עם התחלת הטיפול בביספוספונטים, כדי למנוע את התקדמות העששת או מחלת החניכיים.

חשוב להדגיש בפני המטופל את חשיבות הטיפול באוסטאופורוזיס.

אופיים של המעקב ושל הטיפול הדנטלי בחולים אלו אינו שונה מהמומלץ לכלל האוכלוסייה: ביקורות סדירות אצל רופא השיניים (אחת ל־6-12 חודשים) וטיפול דנטלי בהתאם לצורך. חשוב שהמטופל יידע את רופא השיניים על הטיפול בביספוספונטים בהווה או בעבר.

חולים א־סימפטומטיים במהלך טיפול בביספוספונטים פומיים

חולים המטופלים בביספוספונטים פומיים נמצאים בסיכון נמוך להתפתחות אוסטאונקרוזיס בלסתות. עם זאת, הסיכון גדל ככל שהטיפול ממושך יותר ואם קיימים גורמי סיכון כגון טיפול ממושך בקורטיקו־סטרואידים, סוכרת ועישון. מומלץ להקפיד על היגיינה אורלית מיטבית ועל מעקב וטיפול דנטלי שגרתיים. כאשר מתעורר צורך בפעולה כירורגית, יש להבחין בין פעולות כירורגיות הכרחיות (כגון עקירת שיניים) ואלקטיביות (כגון מיקום שתלים דנטליים).

1. פעולות הכרחיות:

- א. אם אפשר לדחות את הטיפול הכירורגי והמצב הרפואי מאפשר זאת, מומלץ לשקול ביחד עם הרופא המטפל את הפסקת הטיפול בביספוספונטים למשך 6 חודשים (3 חודשים לפני הפעולה ו־3 חודשים לאחריה). על פי הידע העדכני הקיים בעת כתיבת מסמך זה, לא ידוע על השפעות קצרות טווח או ארוכות טווח של הפסקה כזו;
- ב. מתן הסבר למטופל על הסיכון להתפתחות אוסטאונקרוזיס;
- ג. יש להעדיף פרצדורה כירורגית א־טראומטית ככל שניתן;
- ד. יש לשקול כיסוי אנטיביוטי מניעתי (בעיקר בחולים בסיכון מוגבר או בשיניים עם זיהום פעיל). מומלץ כי משך הטיפול יהיה 14 יום, ובתום תקופה זו יבדוק קלינאי את אזור הניתוח ויחליט על הצורך בהמשך הטיפול עד לריפוי מלא של הרירית. כאמור, הטיפול המניעתי יתבסס על פניצילין, דוקסיציקלין או קלינדמיצין;
- ה. מעקב קליני ורנטגני צמוד אחר הריפוי, למשך 6 חודשים לפחות.

2. פעולות אלקטיביות:

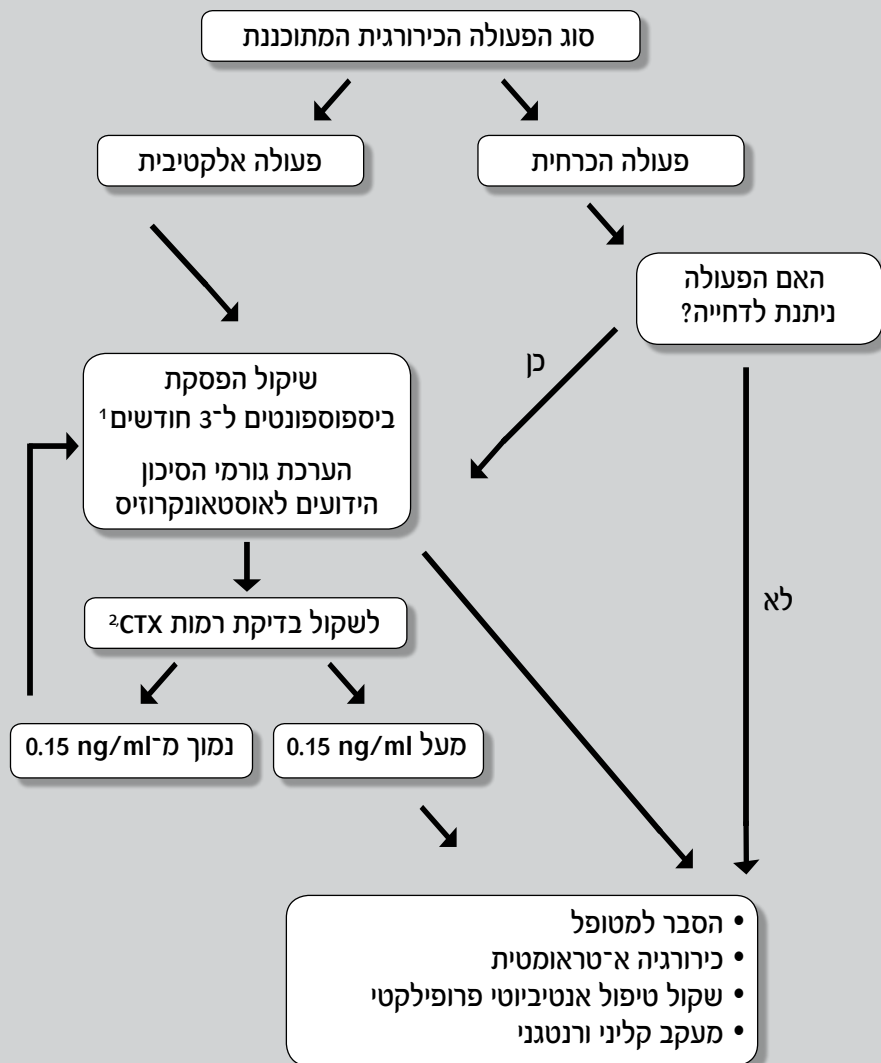
- א. מתן הסבר מפורט למטופל על מהות הפעולה המתוכננת, רמת הסיכון לאוסטאונקרוזיס (בהתבסס על גורמי הסיכון לעיל) והחלופות הטיפוליות;
- ב. אם המצב הרפואי מאפשר, מומלץ לשקול ביחד עם הרופא המטפל את הפסקת הטיפול בביספוספונטים למשך 6 חודשים (3 חודשים לפני הפעולה ו־3 חודשים לאחריה);
- ג. ניתן לשקול ביצוע של בדיקות עזר להערכת הסיכון להתפתחות אוסטאונקרוזיס. נכון לעת כתיבת קווים מנחים אלו, הבדיקה היחידה שעשויה להיות בעלת יכולת ניבוי מסוימת, על פי מחקר ראשוני, היא בדיקת דם לרמת c-terminal telopeptide (CTX). השימוש בבדיקה כחלק מהערכת הסיכון הכללי להתפתחות אוסטאונקרוזיס אינו מבוסס דיו, וההתבססות עליה בקביעת החלטות טיפוליות בחולה פרטני עדיין שנויה במחלוקת. הבדיקה מבוצעת בכמה מרכזים בישראל (ראו טבלה 2 בעמוד הבא);
- ד. מעקב קליני ורנטגני צמוד אחר הריפוי, למשך 6 חודשים לפחות.

טבלה 2: המרכזים הרפואיים המספקים שירותי בדיקה של רמות CTX בסרום

אזור	המרכז הרפואי	מס' טלפון לתיאום הבדיקה	יחידות
דרום	המרכז הרפואי ברזילי, אשקלון	08-6745460	ng/ml
מרכז	המרכז הרפואי תל-אביב	03-6973417	pg/ml
ירושלים	המרכז הרפואי הדסה, ירושלים	עין כרם: 02-6776031 הר הצופים: 02-5844378	ng/ml
צפון	המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה	04-8543041, 04-8542828	ng/ml
	המרכז הרפואי כרמל, חיפה	04-8250918	ng/ml

- ◀ בחלק מהמעבדות הבדיקה נקראת β Crosslinks או β Crosslaps
- ◀ יש לשים לב ליחידות של תוצאות המעבדה: בחלק מהמעבדות הערכים הם ב- pg/ml ועל כן התוצאה המתקבלת גבוהה פי 1000 מהתוצאות המתקבלות בשאר המעבדות, המשתמשות בערכים של ng/ml
- ◀ על פי הנתונים הקיימים בספרות, רמת CTX נמוכה מ- 150 pg/ml או 0.15 ng/ml עלולה להעיד על סיכון מוגבר להתפתחות אוסטאונקרוזיס (בהתאם להסתייגויות לעיל)

תרשים זרימה לקבלת החלטות טיפוליות בחולים שטופלו בביספוספונטים



¹ הפסקת הטיפול בביספוספונטים לא הוכחה כמפחיתה את הסיכון לאוסטאונקרוזיס
² CTX אינו מדד חד משמעי לרמת הסיכון לאוסטאונקרוזיס, ואפשר להיעזר בו כחלק מההערכה של רמת הסיכון הכללית

טיפול באוסטאונקרוזיס של הלסתות

הטיפול באוסטאונקרוזיס של הלסתות הוא בעיקרו טיפול תומך וכולל שליטה בזיהום המשני, הקלה על הכאבים הכרוכים בתופעה והחלקת פינות עצם חדות הפוצעות את ריריות חלל הפה. במקרים קלים ואסימפטומטיים, אפשר להסתפק בשיטות פה לחיטוי כגון אלו המכילות כלורקסידין. במקרים המלווים בכאבים או בהפרשה מוגלתית, מומלץ לשקול טיפול אנטיביוטי ארוך-טווח המבוסס בדרך כלל על פניצילין או דוקסיציקלין. אם הטיפול לא הועיל, אפשר לשקול טיפול קצר טווח בקלינדימיצין או באמוקסיצילין + קלבלונט. אפשר גם לשקול טיפול בפניצילין תוך-ורידי למשך כמה שבועות. במקרים שבהם התגובה הקלינית לטיפול אינה מספקת, אפשר להתייעץ עם מומחה למחלות זיהומיות.

בשונה מאוסטאומייליטיס של עצמות הלסת שאינה על רקע טיפול בביספוספונטים, במקרים של אוסטאונקרוזיס על רקע טיפול בביספוספונטים הטיפול הכירורגי אינו מומלץ. טיפול כירורגי יישקל רק במקרים חמורים, שבהם הטיפול השמרני לא הועיל, או אם קיים סקווסטרום המנותק מכל סביבתו ואפשר להוציאו תוך הקפדה שלא לחשוף עצם שאינה מעורבת.

השימוש בחמצן היפרבארי (תא לחץ), שהוכיח את יעילותו בטיפול באוסטאונקרוזיס על רקע הקרנות (osteoradionecrosis), לא הוכח עד כה כיעיל באופן משמעותי בטיפול באוסטאונקרוזיס על רקע טיפול בביספוספונטים.

הפסקת הטיפול בביספוספונטים אינה צפויה לסייע בריפוי של הנגע בעצם, אולם היא עשויה להאט את הידרדרותו או להפחית הופעה של מוקדים נוספים של אוסטאונקרוזיס בלסת בטווח הארוך. לאחר שאובחן מוקד של אוסטאונקרוזיס של הלסתות על רקע בביספוספונטים, נדרשת החלטה מתואמת בין האונקולוג/אנדוקרינולוג ורופא השיניים, תוך שיתוף החולה, לגבי המשך הטיפול בביספוספונטים. אם הרופא המטפל מעריך שהטיפול בביספוספונטים חשוב להשגת שליטה במחלה הבסיסית או חיוני לשיפור איכות חייו של המתרפא, יש להמשיך בטיפול בביספוספונטים על אף קיום אוסטאונקרוזיס של הלסתות. עם זאת, הרופא המטפל יכול לשקול את שינוי המינון, הגדלת המרווחים בין המנות או החלפת הטיפול לביספוספונטים מקבוצה אחרת - על פי חומרת המחלה, הידע בספרות וניסיונו של הרופא.

References

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50.
2. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580-7.
3. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfarò F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 6:vi168-72.
4. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaikovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of reventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009;20:117-20.
5. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005;353:99-102.
6. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008;139(12):1674-7.
7. Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:393-8.
8. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;15(8):527-37.
9. Fedele S, Porter SR, D'Áiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010;123:1060-4.
10. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1321-7.
11. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws -- histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch*. 2007;451:1009-17.
12. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23:826-36.
13. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007;18:2015-9.
14. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1172-5.
15. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Yahalom R, Taicher S, Yarom N. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:2241-7.
16. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: A single-center cohort study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Apr;67(4):850-5.
17. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Apr;68(4):790-6.
18. Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:1218-20.

19. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS, Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* - In press.
20. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg*;68(1):107-10.
21. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1567-75.
22. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115-7.
23. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
24. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-68.
25. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49(11):2156-62.
26. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int* 2008;19:773-9.
27. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20:137-45.
28. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
29. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61-6.
30. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol*. 2009;45:164-72.
31. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:625-31.
32. Yarom N, Elad S, Madrid C, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates - a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol*. 2010;46:e1.
33. Yarom N, Fedele S, Lazarovici TS, Elad S. Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:705.
34. Yarom N, Lazarovici TS, Elad S. Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Incidence, Clinical Features, Prevention, and Treatment Recommendations. *Clinic Rev Bone Miner Metab* (2010) 8:27-31
35. Yarom N, Rachima H, Yahalom R. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws - the role of the dentist in prevention and early diagnosis. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 2006;23:39-42, 67.
36. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007;18:1363-70.
37. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahstevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol*. 2006;134:620-3.

