。译文。

# 解读《加拿大二膦酸盐相关性 下颌骨坏死诊疗指南共识》

周惠琼

中图分类号: R246 83 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)03-0236-05 摘要: 随着二膦酸盐广泛地应用于治疗骨质疏松症、恶性肿瘤相关的骨骼疾病等,二膦酸盐引起的下颌骨坏死(ONJ)逐渐引起人们的关注,它是一种罕见而严重的并发症。为此,加拿大口腔及颌面外科学会组织了国内外的多学科专家,通过对ONJ相关的文献进行了系统的复习,制定了二膦酸盐相关性ONJ诊疗指南。目的为临床医生提供一个诊断、预防及治疗二膦酸盐相关性ONJ的建议。笔者翻译了指南共识的相关内容,供临床医生参考。

关键词: 骨坏死: 下颌骨: 双膦酸盐

Explanation of "Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw" ZHOU Huiqiong. Rheumatology and Immunology Department, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029. China

Abstract: Osteoporosis is becoming more common nowadays. Bisphosphonates have become a comerstone in the management of osteoporosis, skeletal complications of malignancy and other metabolic bone disease. Though these agents offer great benefit to those with malignancy or metabolic bone disease, there are some side effects reported regarding bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (ONJ). The Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (CAOMS) in association with national and international societies reviewed the current reference of ONJ associated with bisphosphonate and developed recommendations regarding diagnosis identification of at-risk patients prevention and management strategies of ONJ caused by bisphosphonates. We here provided partial translation in Chinese from the original paper.

Key words: Osteonecrosis; Jaw; Bisphosphonate

自从 2003 年第一例关于二膦酸盐引起下颌骨坏死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)的报道发表后,二膦酸盐相关性 ONJ 开始引起医学界的关注, ONJ 是二膦酸盐应用中罕见而又严重的并发症, 目前有关它的发病机理研究的还很少。

近几年,二膦酸盐广泛用于骨质疏松、恶性肿瘤相关的骨骼疾病及高钙血症,对于骨质疏松的患者,小剂量的二膦酸盐能有效地降低椎体及非椎体的骨折风险,二膦酸盐的应用可以说是治疗肿瘤相关的骨骼疾病及骨质疏松的里程碑。但在多年的临床应用中,发现一些肿瘤患者的ONJ与大剂量二膦酸盐应用有关,而小剂量二膦酸盐用于治疗骨质疏松与ONJ并没有明显的相关性。由于目前关于ONJ的资

料不多,很多患者因惧怕 ONJ 而停用二膦酸盐,从而导致骨骼疾病的加重。医疗工作者迫切需要一个证据充分的、多学科的、有关二膦酸盐相关性 ONJ的诊疗指南。

目前 ONJ 的发病机制尚不清楚。它的发病可能与多因素相关,而且没有使用二膦酸盐的人群也可发生 ONJ,所以有必要对 ONJ 患者进行合理的分类,并对不同原因导致的 ONJ 给予相应恰当的治疗。由于有价值的二膦酸盐相关性 ONJ 的资料比较缺乏,制定相对可靠的二膦酸盐相关性 ONJ 诊疗指南应基于目前发表文章的数据以及各学科有关专家的共识。

为此,加拿大口腔及颌面外科学会组织了国内外的多学科专家组成了ONJ工作小组。对ONJ相关的文献进行了系统的复习,在证据充分的基础上制定了二膦酸盐相关性ONJ该疗指南。本指南的

作者单位: 100029 北京,中日友好医院风湿免疫科

通讯作者: hozhou @hotmail. com ?1994-20 cademic Journal Electronic Publish 目的是对二膦酸盐相关性 ONJ 的诊治(包括骨质疏松症及肿瘤患者)提供一些建议。本指南阐述了ONJ 预防及治疗的策略,提倡对使用二膦酸盐的患者进行罹患 ONJ 的风险因素评估,以利于早期诊断及治疗;并对有口腔内暴露牙槽骨患者的合理处理及外科手术干预提出了一些建议。

本指南得到了以下学会的认可: 加拿大口腔及颌面外科学会、加拿大内分泌及代谢病学会、加拿大安大略省口腔及颌面外科学会、加拿大口腔及颌面外科病理学学会及口腔内科学会、美国临床内分泌学学会、国际骨矿盐学会及国际临床光密度学学会。加拿大安大略省的口腔外科医生将试用本指南,以其获得一些有益的反馈。

## 1 材料和方法

多学科的工作小组人员来自国内外的口腔科、口腔病理科、内分泌科、风湿科和肿瘤科。工作小组的成员必须对 ONJ 的诊断和治疗有一定的认知。工作小组成员首先对文献资料进行复习,汇总,然后编成讨论文稿供全体人员讨论。系统文献复习包括Medline (1966~2008.1)及 Embase (1980~2008.1)中所有关于肿瘤及骨质疏松症患者使用二膦酸盐及出现口腔并发症的文献,同时参阅一些相关的参考书及医药公司提供的相关资料。由于缺乏高质量的相关文献,本指南的文献复习包括所有相关的文献资料:个案报道、病例系列分析、调查、回顾性研究及两项前瞻性研究。

# 2 结果

在二膦酸盐相关性 ONJ 的系统文献复习及相关的临床实践中, 加拿大 ONJ 工作小组通过对以下的问题讨论获得共识。

2.1 如何诊断二膦酸盐相关性 ONJ?

在下颌区未接受放射性治疗的前提下,患者出现颌面部暴露骨超过 8 周即可临床诊断 ONJ,如果暴露骨的时间少于 8 周,但确认为软组织覆盖,则为可疑 ONJ。诊断 ONJ 时要注意鉴别舌骨及下颌骨区自发死骨形成伴溃疡这一疾病。

线检查对早期 ONJ 诊断意义不大,而且二膦酸盐相 关性 ONJ 无特异的 X 线表现。

2. 2 对于使用二膦酸盐的患者,不论是否有风险因素,是否有措施可以有效地预防 ONI 的发生?

目前,尚没有文章对以上的问题做出回答,工作组成员根据收集的临床资料作出以下的建议:

- (a)对所有接受二膦酸盐治疗的患者, 医生均应该强调保持口腔卫生的重要性。
- (b)对于有高危险因素的患者,建议停止吸烟和限制酒精摄入。
- (c)对于非肿瘤因素而接受二膦酸盐治疗的患者,高度建议医生对患者解释二膦酸盐相关性 ONJ 这种少见的并发症。而对于需要接受大剂量静脉二膦酸盐的肿瘤患者,由于其罹患 ONJ 的风险增高,医生应该提供更详细的相关信息。
- 2.3 对于需要用大剂量静脉注射二膦酸盐的肿瘤 患者,建议.
- (a)静脉注射二膦酸盐之前,肿瘤患者应该接受一次彻底的口腔检查,包括拍 X 线片。
- (b)如果肿瘤患者的条件允许,任何有创的口腔 科治疗,包括拔牙和外科手术等,均应在接受二膦酸 盐治疗前进行,以达到理想的口腔卫生状态。
- (c)对于接受静脉二膦酸盐治疗的肿瘤患者,如果因病情需要进行急诊口腔手术,应给予及时实施,如病情允许,可同时停用二膦酸盐,一直到口腔疾患恢复。如果为非急性口腔病变,建议停用二膦酸盐3~6个月后再考虑手术治疗。待口腔疾患康复后可继续二膦酸盐治疗。以上建议均是在病情允许的情况下,而对于恶性病变导致高钙血症的患者,可考虑短期用非二膦酸盐类药物代替。
- 2.4 对于接受口服或静脉二膦酸盐的骨质疏松患者,建议.
- (a)骨质疏松患者接受口服或静脉二膦酸盐治疗前,如果经过预防性的口腔科检查,未发现急性牙科疾患,仍应该保持常规的口腔科随诊。如果未进行常规的口腔科检查,或者存在牙科急性病变,应在使用二膦酸盐前给予适当处理。指南建议所有接受二膦酸盐治疗的患者均应保持良好的口腔卫生并进行每半年1次的口腔科检查。接受口服或静脉二膦酸盐治疗的骨质疏松症患者如出现牙科急症,病情需要手术治疗时不应延误,在口腔疾患治疗及恢复期间可考虑停用二膦酸盐。
- (b)对于需要非急诊口腔手术治疗的患者,建议 停用二膦酸盐数月后再考虑手术,并应在口腔疾患 guide,medlive.cn

完全恢复后才考虑重新给药。但目前尚没有临床数 据建议先期停药的确切时限。而且需要强调的是, 目前只有一些非证据确凿的资料认为停用二膦酸盐 可以减少ONI的风险。

由于骨质疏松症患者应用二膦酸盐与 ONJ 发 病之间的关联性尚未确认、针对具有不同口腔疾患 的骨质疏松症患者, 应灵活地借鉴以上的建议。如 果患者没有罹患 ONJ 的其他危险因素,并不建议生 硬地套用以上建议而停用二膦酸盐,而且不建议骨 质疏松患者,单纯基于牙科问题而延缓应用二膦 酸盐。

由干二膦酸盐可在骨骼中长期残留,目前尚不 清楚停药是否能改变 ONI 的进程。并且迄今没有 前瞻性的研究阐述这个问题, 但一些非对照性的资 料显示: 经过口腔科的适当处理及停用二膦酸盐, ONI 可获痊愈, 提示停用二膦酸盐是合理的, 而且停 用几个月的二膦酸盐似平对骨质疏松的治疗无太多 的不利影响。

## 2.5 如何有效地治疗二膦酸盐相关性 ONJ?

保守治疗是非常有效的,但对于所有二膦酸盐 相关性 ONI 患者,参与评估和治疗的医生组成员应 包括牙科专家、口腔和颌面外科医生、内科医生, 必 要时还应包括肿瘤科医生和骨骼学家。治疗的目的 包括对患者进行宣教,保证充足的营养摄入,必要时 可给予鼻饲:缓解局部疼痛和控制继发感染也很重 要。对于有暴露骨或坏死骨、疼痛明显并有感染证 据的患者应给予疗程3周的抗菌治疗。

对粗糙尖锐的骨表面应进行清理,避免刺伤邻 近的软组织;已确认的死骨片应及时清理,拔除坏死 区内的问题牙齿并不会使 ONJ 恶化。对大块坏死 或骨折骨可采取分段切除的办法, 但禁止进行彻底 的清创术。 骨移植术治疗 ONJ 目前是有争议的, 因 为在坏死区移植骨有再次坏死的可能。处于疾病第 3期有骨暴露的患者如果有下列临床表现,疼痛、感 染、病理性骨折、口腔外瘘管形成及溶骨症, 应给予 营养支持治疗或者鼻饲。如果怀疑有恶性病变应行 活检术。

虽然缺乏确切的证据,目前认为暂时停用二磷 酸盐可能对 ONJ 的愈合是有效的。在一篇有关 60 例 ONJ 的综述中, 有 7 例确认停用二磷酸盐至少 6 个月可改善预后。

表 1 总结了 ONI 的分期及治疗指南。

表 1 ONI的分期及治疗策略

ONJ 分期	治疗建议	证据分级
1 期: 患者存在无症状的暴露骨或坏死骨, 无合并感染。	1. 苏打水清洗	RCS
	2. 每季度随诊	EO
	3. 进行患者教育并且再次确认是否继续二磷酸盐治疗	EO
	4. 如怀疑恶性变可行活检术	EO
2期:患者存在暴露骨或坏死骨,并有疼痛及	1. 口服广谱抗菌素(必要时做细菌培养)	RCS
感染的临床表现,如局部红肿,伴或不伴脓性分泌物。	2. 口腔含漱抗菌溶液	RCS
	3. 止疼	RCS
	4. 只做表面清创以减轻软组织刺激	RCS
	5. 进行患者教育并且再次确认是否继续二磷酸盐治疗	EO
	6. 如怀疑恶性变可行活检术	EO
期: 患者存在暴露骨或坏死骨, 并有疼痛及	1. 口腔含漱抗菌溶液	RCS
感染, 再加任一下列表现: 病理性骨折、 口腔外瘘管形成和 波及 到 下颌 骨下 沿 的溶骨。	2. 抗菌治疗(必要时做细菌培养)	RCS
	3. 以缓解长期感染及疼痛,可行清创术或切除术,但不进行骨移植	RCS
	4. 止疼	RCS
	5. 使用可拆除的矫形器避免牙槽变形	EO
	6. 必要时营养支持或鼻饲	EO
	7. 进行患者教育并且再次确认是否继续二磷酸盐治疗	EO
	8. 如怀疑恶性变可行活检术	EO

<sup>\*</sup> RCS: retrospective case study or case series (回顾性个案报道或病例分析); EO: expert opinion (专家意见)

#### 结论 3

ONJ 是一个少见的疾病, 人们对它的临床表现 和病理特征均知道得很少。目前已确认一些危险因 素可导致ONJ,二磷酸盐的应用是其中的一种。现 认为肿瘤患者接受大剂量静脉二磷酸盐治疗可导致 ONJ, 有一些个案报道骨质疏松症患者接受小剂量 二磷酸盐治疗也可引起 ONJ, 但后两者的相关性尚 未得到证实。由于无任何已知危险因素的人群也可 自发产生ONI,目前尚不清楚普通人群ONI 的发病 率。对于有 ONJ 高危因素的患者使用二磷酸盐时, 应强调保持良好的口腔卫生,只限于基本的口腔科

?1994-20 cademic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

操作,避免彻底的清创术;对于低危因素的患者,可 参照普通人群的准则立足于保持良好的口腔卫生。

目前有关 ONJ 的发病机制、自发 ONJ 的发病率以及与二磷酸盐相关 ONJ 的发病率都没有很好的相关信息。获取前瞻性研究资料将有可能对 ONJ 危险因素进行分层研究,并有利于对指南进行进一步修订。加拿大 ONJ 工作小组建议对所有已确诊的 ONJ 患者进行登记。以提供一些有价值的资料分析 ONJ 危险因素与发病的相关性; 这项工作的进行还将有利于获得有关 ONJ 自然病程及疗效观察的前瞻性资料。国际间多科专家的密切合作将有利于填补这方面的知识空白。

(本文译自 Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol, 2008, 35(7):1391-1397.)

## 【参考文献】

- [1] Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2007, 25: 2464-2472.
- [2] Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol, 2003, 21: 4042-4057.
- [ 3] Berry S, Waldron T, Winquist E, et al. The use of bisphosphonates in men with hormone-refractory prostate cancer: a systematic review of randomized trials. Can J Urol. 2006 13;3180-3188.
- [4] Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ, 2002, 167 (Suppl); S1-S34.
- [5] Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica 2006 91; 968-971.
- [6] Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. N Engl J Med. 2005, 353; 99-102.
- [7] Hoff AO. Toth BB, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphorate therapy. ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition). J Clin Oncol. 2006, 24: 8528.
- [8] Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S. Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate associated necrosis of the jaw. American Society of Hematology Annual Meeting [abstract]. Bloods 2005; 5057.
- [9] Tosi P, Zamagni E, Cangini D. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws; Incidence in a homogeneous series of patients with newly

- Society of Hematology Annual Meeting[abstract]. Blood. 2005; 3461.
- [ 10] Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: Is it osteonecrosis? J Oral Maxillofac Surs. 2006 64; 917-923.
- [11] Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol. 2006, 24: 945-952.
- [12] Khan A. Osteonecrosis of the jaw: new developments in an old disease[editorial]. J Rheumatol, 2008, 35; 547-549.
- [13] Santini D, Vincenzi B Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid induces significant and long lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Clin Cancer Res, 2003, 9: 2893-2897.
- [14] Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res, 2007, 22; 1479-1491.
- [15] Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphorates: incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2005, 23; 8580-8587.
- [ 16] Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. 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: 620-623.
- [17] Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2007, 65; 369-376.
- [ 18] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003, 61; 1115-1117.
- [19] Peters E. Daley T. American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. Persistent painful ulcer of the posterior lingual mandibular mucosa. J Contem Dent Pract. 2003, 4:71-75.
- [20] Farah CS, Savage NW. Oral ulceration with bone sequestration. Aus Dent J. 2003, 4& 61-64.
- [21] Kessler HP. Oral and maxillofacial pathology case of the month. Lingual mandibular sequestration with ulceration. Texas Dental J. 2005, 122: 198-199; 206-207.
- [22] Neville HP, Damm DD, Allen CM, et al. Spontaneous sequestration (traumatic sequestration). Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia; W. B. Saunders Co., 2002; 276-277.
- [23] Sculley C. Oral ulceration, a new and unusual complication. Br Dent J, 2002, 192, 139-140.
- [24] Sonnier KE, Homing GM. Spontaneous bony exposure: a report of 4 cases of idiopathic exposure and sequestration of alveolar bone. J Periodontol. 1997, 68:758-762.
- [25] Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosisstaging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 102; 433-441.

计学意义,这与张咏梅等<sup>[6]</sup> 关于高血压冠心病腰椎骨密度的测量存在差异,对照组与新疆李白艳等<sup>[7]</sup> 关于乌鲁木齐地区汉族骨密度的统计值基本相符,一则是由于受低分子肝素的影响,其次,可能与我们的研究样本量较小而产生的误差有关,另外,低分子肝素可引起人体的骨骼系统变化,其机制可能与低分子肝素参与破骨细胞形成和抑制破骨细胞凋亡有关,更明确的解释还需今后更大样本量的研究来明确。进一步分析发现治疗组股骨颈骨密度下降较对照组明显,其差异具有统计学意义,对照组骨密度值与新疆李白艳等关于乌鲁木齐地区汉族股骨颈骨密度的统计值相符,但是与治疗组与国外的研究存在差异<sup>[8-10]</sup>,这可能我们所选的病例较少有关,其次,是否时由于人种差异,今后还需大样本量的研究来研究其机制。

除此之外,患者出现骨密度的变化可能与患者使用降脂类药物有关,但是我们研究的两组患者均使用常规剂量的降脂药物,因此,我们未再就降脂药物的关系进行分析讨论。是否在我们研究的患者中是有降脂药物的影响,今后还需更大样本量的统计做相关的分析。

近年来,心血管疾病与骨质疏松的关系已日益 受到关注,冠心病患者常规 BMD 测定及低骨量人群 干预治疗,可能有助于防治动脉硬化及心血管疾病。 积极治疗冠心病及控制相关危险因素能否延缓骨质 疏松进程还有待于进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] 陈灏珠. 实用内科学. 人民卫生出版社, 2005 年第十二版, 1476-1478.
- [2] 王薇, 赵冬. 我国心血管病及其主要危险因素的流行病学研究. 首都医科大学学报, 2005, 26(2): 143-146.
- [3] Tanko LB, Christiansen G Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2005, 20, 1912-1920.
- [4] Enver E, Selma Y, Hakan Ö, et al. Relationship Between Angiographically Documented Coronary Artery Disease and Low Bone Mass in Men. Circ J. 2007, 71; 1095-1098.
- [5] Jeffrey MM, Jack H, Jeffrey IW, et al. A Histomorphometric Comparison of the Effects of Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin on Cancellous Bone in Rats. Blood. 2008, 89; 3236-3242.
- [6] 张咏梅, 林华, 等. 高血压冠心病与骨质疏松骨量的相关性研究. 实用老年医学, 2006, 20(2):116-117.
- [7] 李白艳、张鹏. 乌鲁木齐地区汉族健康人群骨密度测量结果分析. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12: 369-372.
- [8] Willis PW. Multiple fractures associated with long term sodium heparin therapy. JAMA, 1965 193;152-160.
- [9] Murphy MS, John PR, Mayer AD, et al. Heparin therapy and bone fractures. Bone, 1995, 17(6):499-506.
- [10] Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. Br J Obstet Gynaecol, 1990, 97(3); 221-228.

(收稿日期: 2009-03-03)

### (上接第239页)

- [26] Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther, 2007, 29: 1548-1558.
- [27] Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, et al. A review of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Can Dent Assoc 2007, 73; 417-422.
- [28] Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients-May 2006. Crit Rev Oncol Hematol. 2007, 62; 148-152.
- [29] Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. Am J Otolaryngol. 2007, 28: 158-163.
- [30] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA, 2006 296; 2927-2938.
- [31] Khan AA, Sándor GK, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol. 2008, 35(7): 1391-1397.

(收稿日期: 2008-12-08)