

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 cornerstone 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 诊疗指南。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: 周惠琼, Email: hqzhou@hotmail.com

©1994-2012 Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

<http://www.cnki.net>

目的是对二磷酸盐相关性 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, 提倡对使用二磷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磷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

在二磷酸盐相关性 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 如何诊断二磷酸盐相关性 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。

自发死骨形成是一个进展缓慢并有自限性的疾病, 它的形成可以没有明显的诱发因素, 它的特点是暴露的坏死骨常累及颌舌骨的下颌舌骨嵴, 和二磷酸盐相关性 ONJ 很相似。另外, 牙周病、局部恶性病变、放疗引起的骨坏死以及挫伤均可导致下颌骨暴露, 但只有怀疑局部恶性变时才考虑骨活检。X

线检查对早期 ONJ 诊断意义不大, 而且二磷酸盐相关性 ONJ 无特异的 X 线表现。

2.2 对于使用二磷酸盐的患者, 不论是否有风险因素, 是否有措施可以有效地预防 ONJ 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) 对所有接受二磷酸盐治疗的患者, 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磷酸盐治疗的患者, 高度建议医生对患者解释二磷酸盐相关性 ONJ 这种少见的并发症。而对于需要接受大剂量静脉二磷酸盐的肿瘤患者, 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磷酸盐的肿瘤患者, 建议:

(a) 静脉注射二磷酸盐之前, 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, 均应在接受二磷酸盐治疗前进行, 以达到理想的口腔卫生状态。

(c) 对于接受静脉二磷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, 可同时停用二磷酸盐, 一直到口腔疾患恢复。如果为非急性口腔病变, 建议停用二磷酸盐 3 ~ 6 个月后再考虑手术治疗。待口腔疾患康复后可继续二磷酸盐治疗。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, 可考虑短期用非二磷酸盐类药物代替。

2.4 对于接受口服或静脉二磷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磷酸盐治疗前, 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, 应在使用二磷酸盐前给予适当处理。指南建议所有接受二磷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。接受口服或静脉二磷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磷酸盐。

(b) 对于需要非急诊口腔手术治疗的, 建议停用二磷酸盐数月后再考虑手术, 并应在口腔疾患

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磷酸盐可以减少 ONJ 的风险。

由于骨质疏松症患者应用二磷酸盐与 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磷酸盐,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磷酸盐。

由于二磷酸盐可在骨骼中长期残留,目前尚不清楚停药是否能改变 ONJ 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磷酸盐,ONJ 可获痊愈,提示停用二磷酸盐是合理的,而且停用几个月的二磷酸盐似乎对骨质疏松的治疗无太多的不利影响。

2.5 如何有效地治疗二磷酸盐相关性 ONJ ?

保守治疗是非常有效的,但对于所有二磷酸盐相关性 ONJ 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 ONJ 的分期及治疗指南。

表 1 ONJ 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 2. 每季度随诊 3. 进行患者教育并且再次确认是否继续二磷酸盐治疗 4. 如怀疑恶性变可行活检术	RCS EO EO EO
2 期: 患者存在暴露骨或坏死骨, 并有疼痛及感染的临床表现, 如局部红肿, 伴或不伴脓性分泌物。	1. 口服广谱抗菌素(必要时做细菌培养) 2. 口腔含漱抗菌溶液 3. 止痛 4. 只做表面清创以减轻软组织刺激 5. 进行患者教育并且再次确认是否继续二磷酸盐治疗 6. 如怀疑恶性变可行活检术	RCS RCS RCS RCS EO EO
3 期: 患者存在暴露骨或坏死骨, 并有疼痛及感染, 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。	1. 口腔含漱抗菌溶液 2. 抗菌治疗(必要时做细菌培养) 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 4. 止痛 5. 使用可拆除的矫形器避免牙槽变形 6. 必要时营养支持或鼻饲 7. 进行患者教育并且再次确认是否继续二磷酸盐治疗 8. 如怀疑恶性变可行活检术	RCS RCS RCS RCS EO EO EO EO

* 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)

3 结论

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 ONJ,目前尚不清楚普通人群 ONJ 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

计学意义,这与张咏梅等^[9]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^[7]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^[8-10],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流行病学研究. 首都医科大学学报, 2005, 26(2): 143-146.
- [3] Tanko LB, Christiansen C, 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 HL, 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, Karakianis 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)