

# נמק בעצם הלסת



שיתוף פעולה אמיץ בין הצוות המטפל ורופא השיניים הוא המפתח למניעת נמק בעצם הלסת (ONJ) בחולים המקבלים טיפול נוגד ספיגה. חיוני גם שהצוות המטפל יהיה מודע לסימנים ולתסמינים, כך שכאשר מתרחש נמק בעצם הלסת (ONJ), ניתן יהיה לעשות אבחנה מהירה ולטפל בחולים באופן יעיל ומשמה.

## מהו נמק בעצם הלסת?

תסמיני נמק בעצם הלסת כוללים עצם חשופה, נמלול (פרסתזיה) באזור הלסת/חניכיים, התרופפות שיניים, פיסטולה, נפיחות, תפליט, כאב, זיהום ברקמה הרכה ובאשת פה (האליטוסיס).<sup>2,1</sup>

מעל 90% ממקרי ONJ מאובחנים בחולים המקבלים טיפול מגן-עצם (antiresorptive) ביספוספונטים (bisphosphonates) או דנוסומאב (denosumab) למניעת אירועים קשורי-שלד בחולים עם ממאירות מתקדמת הקשורה לעצם וטיפול בתאי ענק של גידול בעצם.<sup>6-3</sup> עם זאת, זהו סיבוך המתרחש לעתים רחוקות, גם ברקע אונקולוגי. מחקרים בשלב 3 של דנוסומאב וחומצת ביספוספונטים זולדרוניק, מראים הקרות של עד 2.3% כאשר חולים עם גידולים מוצקים מקבלים טיפול של עד שנתיים.<sup>7-9</sup> ההקרות עולה עם משך הטיפול; בשני מחקרי הרחבה עם התויה פתוחה של שלב 3, חולים עם סרטן שד או סרטן הערמונית קיבלו דנוסומאב למשך עד 5 שנים, והקרות ה - ONJ היתה 6.9%.<sup>10,8</sup>

למרות שנמק בעצם הלסת עלול לגרום לתחלואה ניכרת יש לא מעט דרכים למניעתו ואסטרטגיות טיפול יעילות לניהול.<sup>14-11</sup>

אבחנה מדויקת היא חיונית משום שחולים המקבלים טיפול מגן-עצם עלולים להציג מצבים קליניים נפוצים אחרים אשר אין לאבחן אותם בטעון כ - ONJ. מצבים כאלה כוללים: מכתשית יבשה (alveolar osteitis), עששת (caries), דלקת אוסטאומיאליטיס כרונית (chronic sclerosing osteomyelitis), נגעים סיביים (fibro-osseous lesions), דלקת חניכיים (gingivitis/periodontitis), סינוסיטיס (sinusitis), פתולוגיה פריאפית (periapical pathology) והפרעות מפרק זמנוית (temporomandibular joint disorders).<sup>12</sup>

\*שיעור ההירעות לא הותאם לחשיפה. אין נתונים מקבילים עבור טיפול ארוך טווח בחומצה זולדרוניק.

## לנמק בעצם הלסת<sup>2</sup> שלושה מאפיינים עיקריים<sup>15</sup>



אזור שבו עצם הלסת חשופה  
אין החלמה לאחר שמונה (8) שבועות או יותר  
הראש והצוואר (האזור הקרניופציאלי) אין טיפולים קודמים בהקרנות של אזור הראש והצוואר

<sup>2</sup>נמק בעצם הלסת שמתפתח כתוצאה מטיפול בנוגדי ספיגה נקרא לעתים 'נמק בעצם הלסת כתוצאה מטיפול תרופתי' (או בראשי תיבות באנגלית MRONJ).<sup>16</sup>

## מי נמצא בסיכון לנמק בעצם הלסת?

חולי סרטן עם גרורות בעצמות המקבלים נוגדי ספיגה כטיפול למניעת אירועים גרמיים נמצאים בסיכון מוגבר. ביספוספונטים ודנוסומאב משמשים גם לטיפול בדלדול עצם, אך במינונים נמוכים בהרבה ולכן הסיכון להתפתחות נמק בעצם הלסת במטופלים המקבלים טיפול בדלדול עצם נמוך משמעותית.<sup>12,6</sup>

קיימים מספר גורמים נוספים שעלולים להוביל לסיכון מוגבר להתפתחות נמק בעצם הלסת במטופלים המקבלים טיפול לשמירה על מסת העצם.<sup>18,17,6,4-1</sup>

גורמי הסיכון העיקריים כוללים:

- טיפולים דנטליים פולשניים (כגון עקירת שן, שתל דנטלי/תותבות או ניתוח באזור הפה).
- היגיינת פה נמוכה
- טיפול בסרטן (כגון הקרנות באזור הראש והצוואר, כימותרפיה, טיפול בקורטיקוסטרואידים או טיפול קודם בביספוספונטים או במעכבי אנגיוגנזה)
- תחלואה נלווית (כגון מחלות פה קיימות, אנמיה, זיהומים, סוכרת, דיכוי תגובה חיסונית או אי-ספיקת כליות)
- עישון
- גיל מבוגר (מעל גיל 60)

## איך אפשר למנוע נמק בעצם הלסת?

בדיקה מעמיקה של חולים לפני תחילת טיפול מגן-עצם יכולה להבטיח שבריאות הפה של החולה היא במצב אופטימלי ושאינו צורך בטיפול שיניים כלשהו, אפשר להשלימו לפני תחילת טיפול מגן-עצם. לפני התחלת טיפול לשמירה על מסת העצם ייתכן שהרופאים יצרכו להפנות את המטופלים לרופא שיניים לצורך ביצוע הטיפולים המונעים הבאים:<sup>19,12,4</sup>

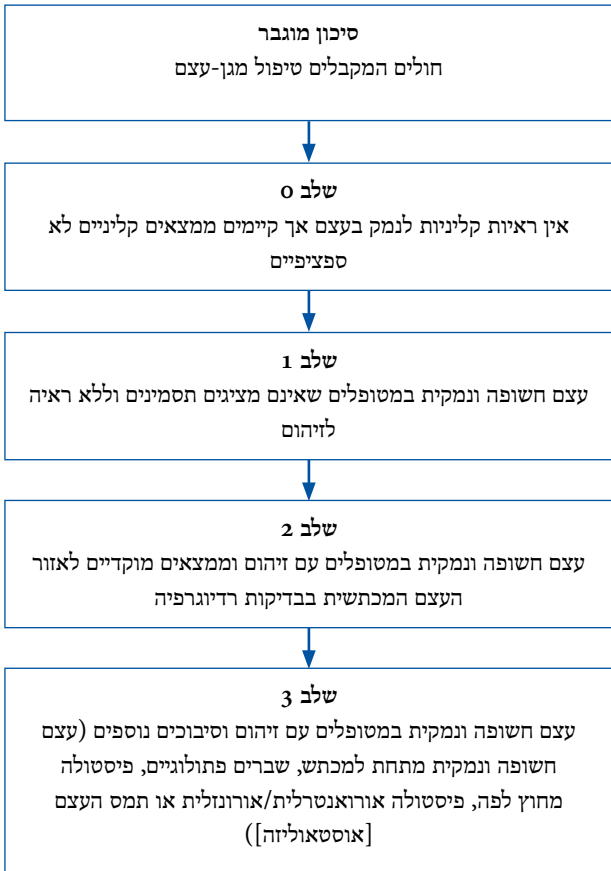
- הסרת שיניים שאי אפשר לטפל בהן והשלמת ניתוחים דנטליים (אין להתחיל טיפול מגן-עצם לפני שאזור הפצע נרפא לחלוטין)
- טיפול בזיהומים בפה
- בדיקת שתלים ותותבות כדי להבטיח מיקום תקין וטיפול בנקודות לחץ שיתכן שנוצרו

**יש להשלים את כל טיפולי שיקום הפה לפני תחילת הטיפול התרופתי.**

על מנת להפחית את הסיכון של ONJ עוד במהלך טיפול מגן-עצם, יש לעודד את החולים לשמור על היגיינת שיניים טובה, לעבור בדיקת שיניים (מדי 6 חודשים) ולהגיד לרופא השיניים או לרופא המטפל שלהם אם מתעוררות בעיות כלשהן עם הפה או השיניים שלהם (לדוגמא שיניים שהתרופפו, כאב או נפיחות, פצעים שלא נרפאים או הפרשה).<sup>19,4-3</sup>



## שלבי נמק בעצם הלסת<sup>12</sup>



## ניהול נמק בעצם הלסת

ברוב המטופלים, אבחון מוקדם מאפשר לנהל את הנמק בעצם הלסת באופן שמרני, באמצעות הטיפולים הבאים:<sup>12,6</sup>

- הקפדה על היגיינת פה מיטבית
  - טיפול במחלות קיימות בפה ובמיסב השן
  - שטיפת פה עם חומר אנטיביוטיקלי
  - טיפול סיסטמי באנטיביוטיקה
- גישה זו תהיה יעילה ברוב מקרי הנמק בעצם הלסת בשלב מוקדם או תקל על התסמינים בטווח הארוך.<sup>21,20,6</sup> ניתוח (הטריה ו/או כריתה) עשוי להיות טיפול יעיל במקרים שבהם הנגעים של הנמק בעצם הלסת לא הגיבו היטב לטיפול התרופתי.<sup>23,22,6</sup>

ישנו מחסור בנתונים לגבי הפסקת טיפול מגן-עצם (boneprotecting therapy) שנקרא גם "הפוגת טיפול תרופתי".<sup>12</sup> אם מתפתח אוסטונקרוזיס של הלסת (ONJ), האונקולוגית יכולים לשקול הפסקת שימוש בתרופה עד שהרקמות הרכות מתאחות. במקרים כאלה יש להעריך את הסיכון של אירועים הקשורים בשלד אם עוצרים את הטיפול התרופתי.<sup>12,24</sup>

תכנית הטיפול תיבנה בשיתוף פעולה הדוק עם רופא השיניים של המטופל או עם היחידה לרפואת הפה בבית החולים.<sup>4,3</sup>

## שיקולים מרכזיים

- העריכו את מצב בריאות הפה של המטופלים לפני תחילת הטיפול בנוגדי ספיגה. הפנו את המטופלים לבדיקה אצל רופא השיניים שלהם או ליחידה לרפואת הפה בבית החולים (אם קיימת).
- המליצו למטופלים להקפיד על בדיקות תקופתיות אצל רופא השיניים במהלך הטיפול בנוגדי ספיגה.
- בדקו את המטופלים להערכת גורמי סיכון נוספים.
- מסרו למטופלים כרטיס מידע ובקשו מהם למסור אותו לרופא השיניים שלהם.

## נקודות לסיכום

- נמק בעצם הלסת (ONJ) יכול להתרחש כסיבוך של טיפול מגן עצם עבור חולים עם ממאירות מתקדמת שהגיעה גם לעצם
- ניתן להקטין את הסיכון לנמק בעצם הלסת בעזרת צעדי מניעה מתאימים לפני תחילת הטיפול, שמירה על היגיינת הפה, הקפדה על בדיקות תקופתיות אצל רופא השיניים והימנעות מהליכים פולשניים אלקטיביים במהלך הטיפול
- אבחון מוקדם מאפשר לרופאי שיניים מנוסים לנהל היטב את רוב המקרים של נמק בעצם הלסת באמצעות טיפול שמרני

## רשימת מקורות

1. Saad F *et al.* *Ann Oncol* 2012;23:1341-7.
2. Ficarra G, Beninati F. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2007;4:53-7.
3. European Medicines Agency. Zometa® (zoledronic acid) summary of product characteristics. 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zometa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zometa-epar-product-information_en.pdf) (Accessed 12 October 2018).
4. European Medicines Agency. XGEVA® (denosumab) summary of product characteristics. 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_en.pdf) (Accessed 12 October 2018).
5. European Medicines Agency. Further measures to minimise risk of osteonecrosis of the jaw with bisphosphonate medicine. Available from: <https://www.ema.europa.eu/news/further-measures-minimise-risk-osteonecrosis-jaw-bisphosphonate-medicine> (Accessed 12 October 2018).
6. Khan AA *et al.* *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.
7. Stopeck AT *et al.* *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
8. Fizazi K *et al.* *Lancet* 2011;377:813-22.
9. Henry D *et al.* *Support Care Cancer* 2014;22:679-87.
10. Stopeck A *et al.* *Support Care Cancer* 2016;24:447-55.
11. Sim IeW *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3887-93.
12. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. 2014. Available from: [https://www.aaoms.org/docs/govt\\_affairs/advocacy\\_white\\_papers/mronj\\_position\\_paper.pdf](https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf) (Accessed 12 October 2018).
13. Ripamonti CI *et al.* *Ann Oncol* 2009;20:137-45.
14. Dimopoulos MA *et al.* *Ann Oncol* 2009;20:117-20.
15. Ruggiero SL *et al.* *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
16. Ruggiero SL *et al.* *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
17. Yamashita J. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12:233-47.
18. Barasch A *et al.* *J Dent Res* 2011;90:439-44.
19. Otto S *et al.* *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
20. Bodem JP *et al.* *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:1139-43.
21. Moretti F *et al.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:777-82.
22. Lopes RN *et al.* *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:1288-95.
23. Ristow O *et al.* *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:290-3.
24. Gallego L, Junquera L. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:67-8.

מסמך זה נבדק על ידי פאנל ADEE ביוני 2019.

למידע נוסף, [www.adee.org/adee-onj](http://www.adee.org/adee-onj)



**MEDISON**  
Delivering Innovative Healthcare

**AMGEN**®

Amgen (Europe) GmbH  
6343 Risch-Rotkreuz  
Switzerland  
[www.amgen.com](http://www.amgen.com)

©2018 Amgen Inc. All rights reserved

קוד עבודה: SC-EU-AMG162-00107  
תאריך הכנה: אוגוסט 2019