

地舒单抗导致颌骨骨坏死一例及文献复习

王明^{1,2} 陈萍²

¹天津合心口腔医院种植科,天津 300000; ²杭州美奥口腔,杭州 310000

通信作者:王明,Email:304434394@qq.com

【摘要】 地舒单抗是一种全人源单克隆抗体(IgG2类),2010年首次在欧盟上市被批准用于治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症,于2020年6月在我国获批上市用于治疗骨质疏松。我国临床工作者对地舒单抗的应用经验尚不多。国内目前尚未报道地舒单抗造成颌骨骨坏死的病例。本文介绍1例由地舒单抗引起的颌骨骨坏死病例报告,并进行文献复习,以供口腔临床医师参考。

【关键词】 地舒单抗; 颌骨; 骨坏死; 骨质疏松症; 双膦酸盐

引用著录格式:王明,陈萍.地舒单抗导致颌骨骨坏死一例及文献复习[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2022,16(3):180-183.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.03.008

Osteonecrosis of jaw caused by denosumab: A case report and literature review

Wang Ming^{1,2}, Chen Ping²

¹Department of Dental Implant, Hexin Stomatological Hospital, Tianjin 300000, China; ²MYOUR Dental Hangzhou, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Wang Ming, Email:304434394@qq.com

【Abstract】 Denosumab is an all human monoclonal antibody (IgG2), which was first listed in the EU in 2010 approved for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men at high risk of fractures. It was approved to be listed in China in June 2020 for the treatment of osteoporosis, but the clinicians in China have little experience in the application of denosumab. At present, there is no report of osteonecrosis of jaw caused by denosumab in China. This paper introduces a case report of osteonecrosis of jaw caused by denosumab, and reviews the literature for the reference of oral clinicians.

【Key words】 Denosumab; Jaw; Osteonecrosis; Osteoporosis; Bisphosphonates

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.03.008

2003年,Marx^[1]首次报道双膦酸盐相关性颌骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)。目前,国内外学者对BRONJ研究较多,常见于下颌骨,因地舒单抗(denosumab)在治疗骨质疏松疾病中的突出表现,国内2020年上市,为骨质疏松症的治疗提供一种新药。但是,国内目前尚未报道由地舒单抗导致的颌骨骨坏死病例。笔者临床工作中收治1例由地舒单抗导致颌骨骨坏死病例,现报道如下。

资料与方法

一、病史

患者,男,70岁,2022年2月16日就诊于杭州美奥口腔。主诉:左上后牙拔除4个月,咨询种植。现

病史:患者4个月前因左侧上颌第二磨牙牙冠脱落,冠折断,于外院拔除。无疼痛不适,来本院种植科咨询就诊。既往史:既往体健、否认高血压、心脏病病史、否认糖尿病病史。否认头颈部放疗史。否认服用双膦酸盐药物史。

二、临床检查

双侧颜面部对称,皮肤色泽正常。开口度约3.7 cm,开口型向下,双侧颞下颌关节无弹响及杂音。口内可见27缺失,创口未见愈合,创面可见骨面暴露。26残根,24、25修复体脱落。上、下颌余留牙均可见烤瓷冠修复体。

三、辅助检查

锥形束CT(cone-beam computed tomography, CBCT)显示27拔牙窝内低密度影像,左侧上颌窦内

密度增高影像。44根尖区阴影。17、16、15、14、13、21、23、24、25、26、42、44、46、47根管内条形高密度影(图1)。



图1 患者27拔除4个月后的锥形束CT(CBCT)影像 可见上颌窦内稍高密度影像、拔牙窝内低密度阴影。

四、诊断

(1)上颌牙列缺损;(2)26残根;(3)44慢性根尖炎。

五、治疗计划

(1)建议拔除26,3个月后进行26、27种植修复;(2)余留牙请全科医生会诊,全面检查与诊治;(3)左侧慢性上颌窦炎专科诊治。

治 疗

患者签署拔牙知情同意书。进行口内局部消毒,φ=4%阿替卡因肾上腺素注射液局部浸润麻醉

下拔除26,搔刮拔牙窝,压迫止血,告知拔牙注意事项。嘱患者不适请随时就诊。

患者拔牙后2周复查见创口无愈合,会诊检查口内情况见26、27拔牙创口周围牙龈轻度红肿。创口区死骨暴露,表面淡黄色坏死物质(图2)。反复追问病史,排除头颈部放疗史,遂怀疑药物相关的颌骨骨坏死(medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ),患者否认服用或者注射双膦酸盐类药物史。再次询问近期是否有注射某些药物,患者告知自2021年6月确诊骨质疏松,接受地舒单抗药物[安加维®, 120 mg (1.7 mL)/瓶, Amgen Manufacturing Limited, 美国]注射治疗。患者第1年每月注射1次,1次剂量1.7 mL(含地舒单抗120 mg)。第2年每2个月1次,1次剂量1.7 mL(含地舒单抗120 mg),直至本次复诊还在用药,共计注射剂量为:840 mg。告知及时停药,诊断为MRONJ第I期。采用保守治疗方法,局部冲洗、搔刮、去除部分骨组织,取死骨组织送病理检查,病理检查结果为符合颌骨骨坏死(图3)。术后使用复方氯己定漱口水(深圳南粤药业有限公司)漱口,建议全身使用抗生素抗感染治疗。2周后复查无不适,可见创面缩小。

讨 论

一、药物相关的颌骨骨坏死

双膦酸盐和地舒单抗目前被认为是破骨细胞

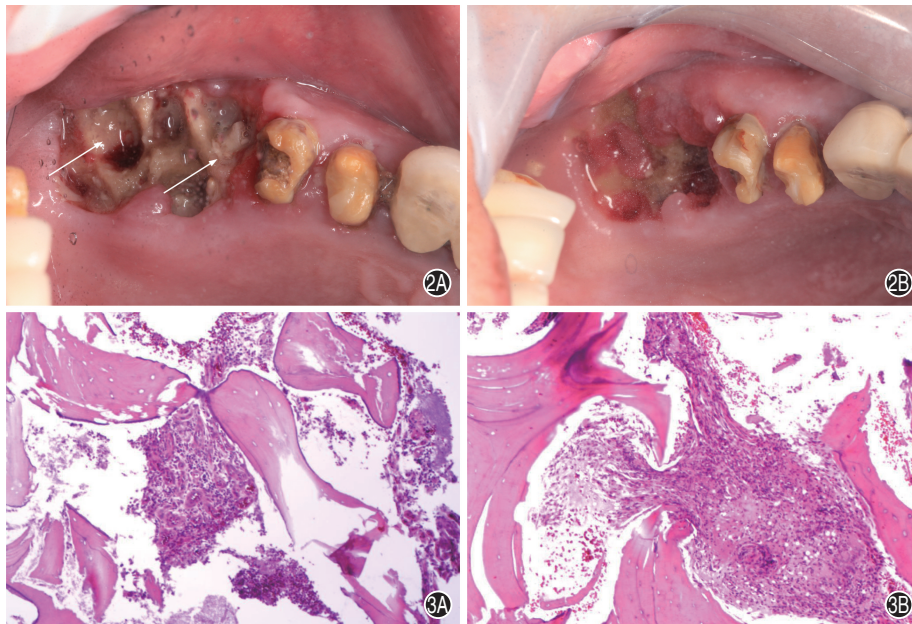


图2 患者27拔除4个月,26拔除2周后口内照片 2A:26和27拔牙窝未愈合,肉眼可见死骨暴露(箭头所示);2B:咬骨钳去除部分尖锐死骨,保守治疗后2周时26拔牙窝渐缩小 图3 患者拔牙窝死骨组织病理切片(苏木精-伊红 低倍放大) 3A:可见骨小梁组织增生伴灶状坏死;3B:可见少量死骨。

性骨病首选治疗药物,均可减少骨损失,提高骨密度,从而改善骨质量^[2]。这些药物通过减缓重塑过程和增加骨密度来抑制破骨细胞活性,被证明可降低骨质疏松性骨折的风险,从而改善大多数患者的生活质量,但存在局部风险因素,由于这些药物的作用而导致的颌骨骨坏死是其显著缺点。2003年,Marx^[1]医生报道双磷酸盐相关性颌骨坏死以来,口腔种植医师及外科医师越来越重视和关注 MRONJ。但是,地舒单抗在国内上市较晚。用药时间过短,临床暂未发现地舒单抗会造成颌骨骨坏死的不良事件。

二、地舒单抗相关的颌骨骨坏死

有研究发现,骨质疏松症患者发生地舒单抗相关颌骨骨坏死(denosumab-related osteonecrosis of the jaw, DRONJ)的风险为0.01%~0.03%,而癌症患者的风险为1%~2%^[3]。与双磷酸盐不同的是,由于核因子κB受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor-κB ligand, RANKL)抑制剂不与骨结合,地舒单抗半衰期较短;因此,地舒单抗对骨骼的影响不会持续很长时间,并且在停止治疗后的6个月内大部分会减弱^[3]。BRONJ和DRONJ的主要区别在于发生的时间;BRONJ可能发生在33个月(口服给药)至48个月(静脉给药)^[3]。然而,DRONJ在给药后早期出现^[3]。本病例也是发生在用地舒单抗期间,拔牙后发生颌骨骨坏死,用药剂量连续3个月以上注射地舒单抗120 mg/月,可能导致颌骨骨坏死和地舒单抗的剂量依赖相关。此外,BRONJ高度依赖于给药的方式、剂量和持续时间^[4]。在癌症患者中,DRONJ的发生频率明显高于BRONJ。DRONJ的患病率可达0.5%~2.1%^[5]。

在2010年,Taylor等^[6]报道了地舒单抗导致的颌骨坏死病例。最初,对第一批病例认为是之前服用了双磷酸盐造成颌骨骨坏死,然而随后发现了在治疗肿瘤过程中,仅大量使用地舒单抗治疗,并未使用双磷酸盐的患者也出现了颌骨骨坏死。地舒单抗导致颌骨骨坏死的致病机制目前还不清楚。在临床上,地舒单抗导致颌骨骨坏死的临床表现与其他药物引起的颌骨骨坏死临床表现并没有区别,在某些情况下,它们可以对治疗有更好的反应。Nakamura等^[7]于2022年研究认为,免疫反应的不平衡是DRONJ的致病机制。尽管DRONJ的病理生理学可能很复杂,并且受许多因素的影响,但胸腺中T细胞发育的破坏在DRONJ中起直接的病因作用。实验研究表明,T细胞群的免疫异常与DRONJ

的致病机制有关。在临床上,应检查DRONJ患者的免疫动力学,存在异常免疫功能的情况下拔牙时,DRONJ的发生率可能会增加。而对于治疗骨质疏松症的患者,风险可能要低得多,约为0.04%^[8]。

三、地舒单抗的治疗建议

地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家,建议剂量为60 mg,每6个月在大腿、腹部或上臂经皮下注射1次^[9]。但是,我国临床工作者对地舒单抗的应用经验不足,用药不规范。本病例中,患者自2021年6月注射地舒单抗药物,1次1.7 mL(120 mg),每月1次,后改2个月1次,直至发生颌骨骨坏死方停止用药,短时间内用药剂量超过专家建议剂量,以及患者在用药期间进行了侵入性牙科治疗,导致DRONJ的发生。因此,在使用地舒单抗药物前患者需要保持良好的口腔卫生,并在给药前进行口腔科常规检查,及时治疗口腔疾患,减少DRONJ的发生风险。

四、地舒单抗引起的药物相关颌骨骨坏死的治疗与预防

发生MRONJ公认的风险因素是口腔本身存在患牙或者牙周感染。感染增加了感染区域的酸性,导致愈合机制受到抑制,从而导致骨坏死^[10]。拔牙是骨坏死最常见的诱发因素。52%~61%的患者报告拔牙是病因^[11]。

目前,对于地舒单抗引起DRONJ的治疗缺乏可靠的前瞻性试验数据。与积极手术治疗相比,保守治疗目前更受欢迎。保守措施包括有限的手术干预、清创和切除坏死组织、口腔卫生综合抗生素冲洗、全身性抗生素和疼痛控制药物,对于难治性颌骨骨坏死对保守治疗无反应的患者,可保留更广泛的手术方法^[12]。较为公认的是分期对症治疗,I期和II期患者可在病灶区局部处理,清理创口、聚乙烯酮碘溶液冲洗创口、氯己定漱口液漱口、消炎抗菌治疗等;III期患者需要对死骨予以摘除,根据术中具体情况可进行死骨切除,彻底清除感染、坏死组织,将周围健康的软组织完全游离覆盖病损区^[13],缺损范围较大时可进行颌骨重建。

有研究报道,在小鼠上试验服用活性维生素D类似物或维生素D补充剂将有效地降低颌骨骨坏死的风险^[14]。目前的治疗方案不足以预防和治疗DRONJ。在地舒单抗应用之前的预防性治疗,以及地舒单抗应用后的定期口腔检查和仔细执行的牙科手术是DRONJ预防的基本要素,需要教育有风险

的患者,良好的牙齿卫生对于减少MRONJ的发展至关重要^[15]。在进行地舒单抗治疗前,建议先处理口腔疾患,用药期间慎重进行拔牙和种植等口腔侵入性操作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(9): 1115-1117. DOI: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- [2] Kendler DL, Cosman F, Stad RK, et al. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: A narrative review[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 58-74. DOI: 10.1007/s12325-021-01936-y.
- [3] Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ[J]. *J Clin Densitom*, 2017, 20(1):8-24. DOI:10.1016/j.jocd.2016.09.005.
- [4] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw: 2014 update [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(10): 1938-1956. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
- [5] Wick A, Bankosegger P, Otto S, et al. Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(3):2839-2852. DOI:10.1007/s00784-021-04261-4.
- [6] Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 48(3):221-223. DOI:10.1016/j.bjoms.2009.08.030.
- [7] Nakamura Y, Kikuri T, Sugiyama T, et al. Anti-RANKL inhibits thymic function and causes DRONJ in mice [J]. *Int J Dent*, 2022;9299602. DOI:10.1155/2022/9299602.
- [8] Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(3): 694-701. DOI: 10.1002/jbmr.1479.
- [9] 牛晓辉,刘巍峰.地舒单抗临床应用安全性的思考[J]. *中国骨与关节杂志*, 2018, 7(9): 641-645. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2018.09.001.
- [10] Aldhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review [J]. *Cureus*, 2020, 12(2): e6944. DOI:10.7759/cureus.6944.
- [11] Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020, 25(1): e71-e83. DOI: 10.4317/medoral.23191.
- [12] Mollica V, Nuvola G, Tassinari E. Bone targeting agents in patients with prostate cancer: General toxicities and osteonecrosis of the jaw [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1709-1722. DOI: 10.3390/curroncol29030142.
- [13] 杨涛,魏建华,雷德林,等.药物相关性颌骨坏死的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 1039-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.06.038.
- [14] Soma T, Iwasaki R, Sato Y, et al. Osteonecrosis development by tooth extraction in zoledronate treated mice is inhibited by active vitamin D analogues, anti-inflammatory agents or antibiotic [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):19. DOI:10.1038/s41598-021-03966-6.
- [15] Ali IE, Sumitaa Y. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prosthodontic considerations [J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2022, 58:9-12. DOI:10.1016/j.jdsr.2021.11.005.

(收稿日期:2022-04-27)

(本文编辑:王嫚)