



Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet

igazgató: Dr. Kivovics Péter egyetemi docens

<http://semmelweis-egyetem.hu/fszoi/>

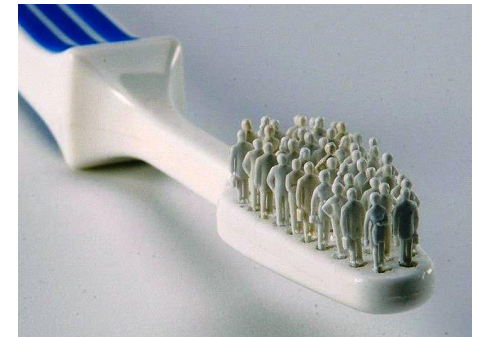
<https://www.facebook.com/fszoi>



Biszfoszfonát kezelésben részesülő betegek fogászati kezelése: a rendelkezésre álló evidencia ma

Varga Klaudia
V/2.

*Témavezető:
Dr. Kivovics Péter
egyetemi docens*



A biszfoszfonátok története

A biszfoszfonátok a 19. század óta ismert vegyületek.

- ❖ Felfedezés - Menschutkin 1865 / Theodore Salzer 1894
- ❖ Első alkalmazás - Textil- és olajipar, műtrágyagyártás
- ❖ Biológiai hatékonyság - Fleisch, 1968
- ❖ Klinikai alkalmazás - 1970



Menschutkin M (1865) Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Ann Chem Pharm* 133:317–320.

Petroianu GA (2011) Pharmacist Theodor Salzer (1833–1900) and the discovery of bisphosphonates. *Pharmazie*. Volume 66: 804-807(4)

Fleisch H , Bisaz S (1962) The inhibitory role of pyrophosphate in calcification. *J Physiol (Paris)* 54:340-341.

Fleisch H , Russell RGG , Bisaz S , Casey P , Mühlbauer R (1968) The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Res* 2:10–10a.

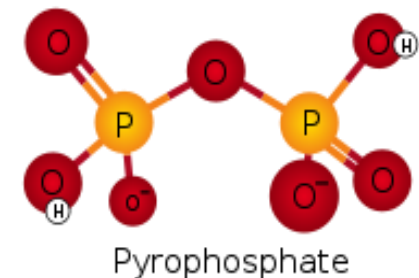
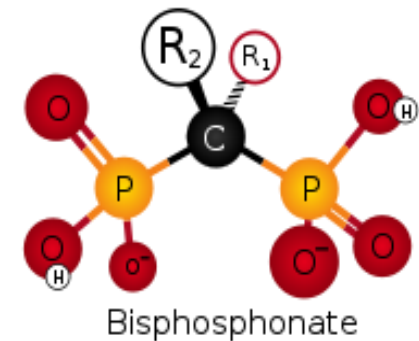
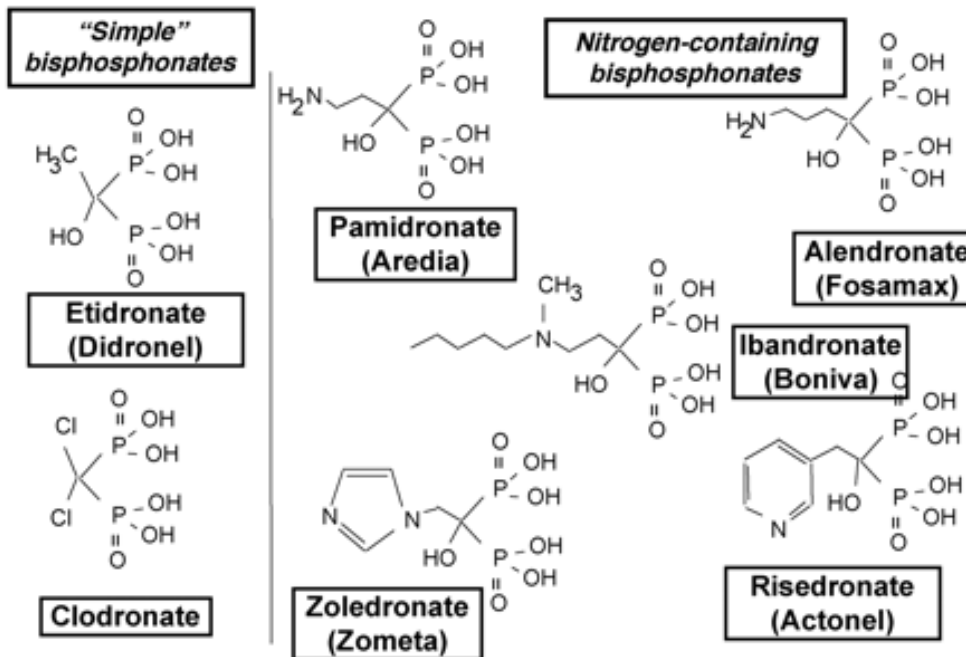
Vaszilkó M. (2011) Az állkapos osteonecrosis: valós és valótlan félelmek. *Lege Artis Medicinæ KID*, 1(3): 5-14.

<http://www.vectorizados.com/muestras/industria-del-petroleo-.jpg>

http://media.hazipatika.com/cikkek/main/79/2079//gyogyszerek_csontok.jpg

Farmakológia

- ❖ P-C-P = biszfoszfonát kötés
- ❖ „Bone hook” – csonthoz való gyors és hatékony kötődésért felel
- ❖ Egyszerű biszfoszfonátok, aminobiszfoszfonátok



Gyires K, Füst Zs (2011) A daganatos megbetegedések gyógyszerei. Antimetasztatikus hatóanyagok és neovascularizációt gátló vegyületek. In: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 990-992.

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8d/BisphosStruct.svg/200px-BisphosStruct.svg.png>

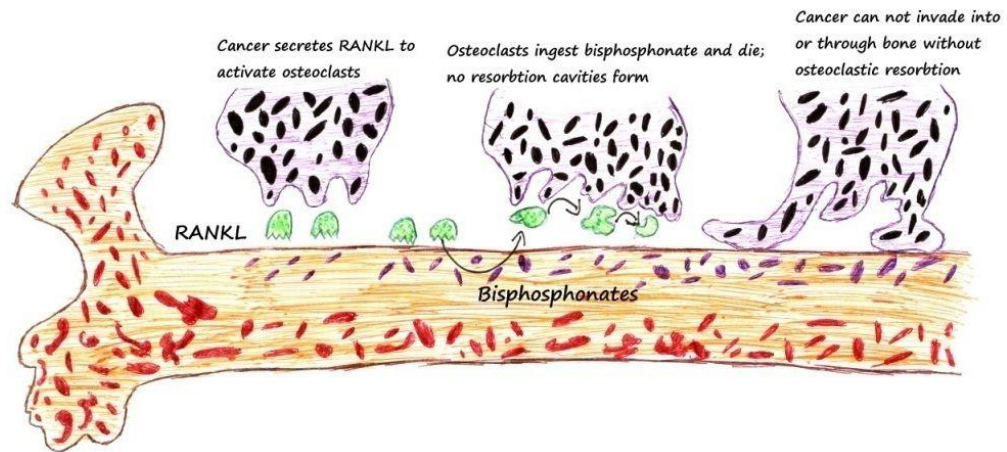
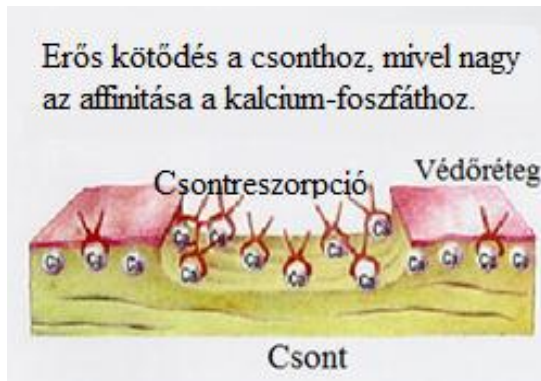
Huber I (2014) Biszfoszfonátok a gyógyászatban In: Gyógyszerészi Bioszervetlen Kémiai Ismeretek, Digitális tananyag Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 110-119.

http://www.omikk.bme.hu/collections/phd/Vegyszermernoki_es_Biomechnoki_Kar/2015/Kovacs_Rita/ertekezes.pdf

http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/119/Supplement_2/S150/F2.large.jpg

Farmakológia

- ❖ Kötődés a csontban lévő kalcium-foszfát kristályokhoz
- ❖ Terápiás koncentráció az aktív csontmetabolizmus helyén
- ❖ Csontmineralizáció befolyásolása, csontreszorpció gátlás, direkt hatás az oszteoklasztokra

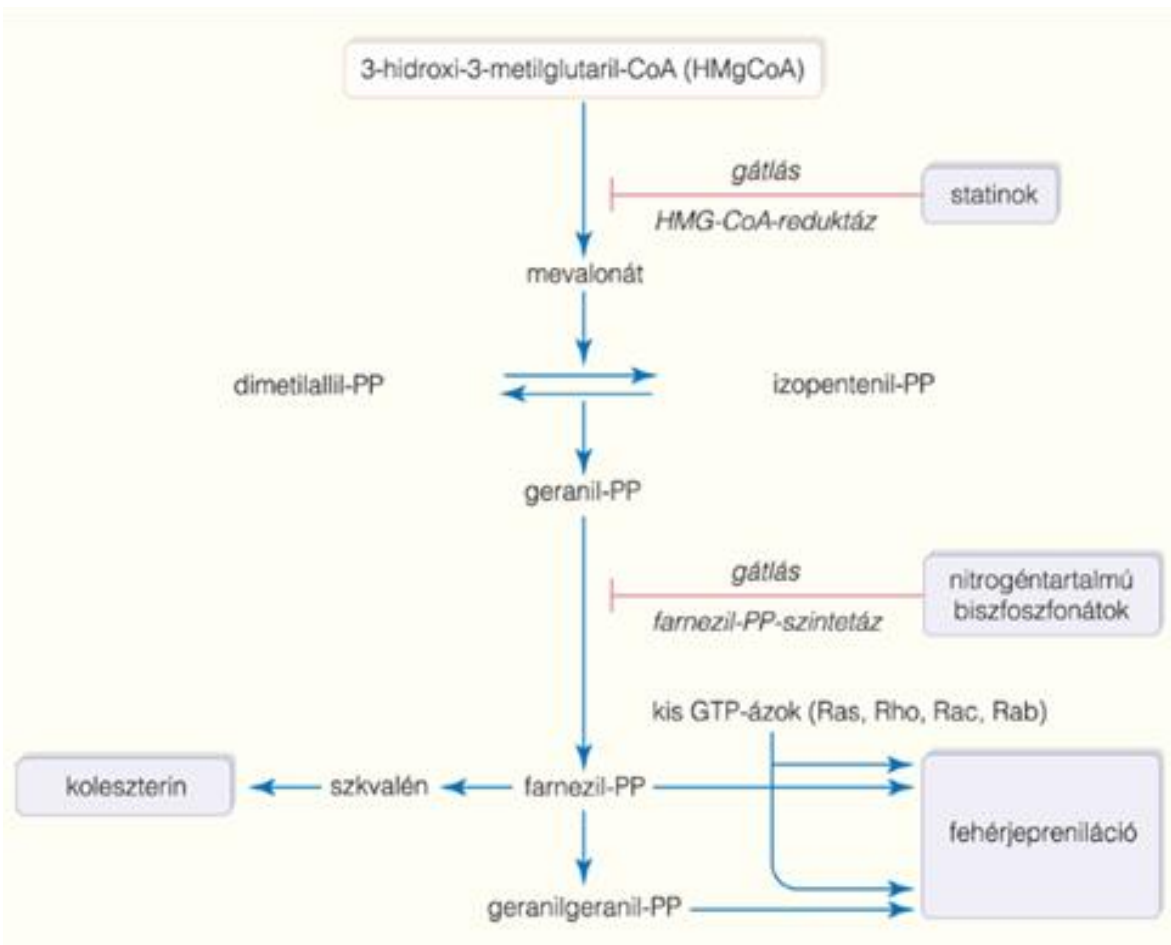


Green JR (2004) Bisphosphonates: Preclinical Review. *The Oncologist*, 9 (Suppl 4): 3-13

Gyires K, Fürst Zs (2011) Az endokrin rendszer gyógyszerterana. A csontanyagcsereére ható nem hormonális vegyületek. In: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 812-814.

http://www.omikk.bme.hu/collections/phd/Vegyeszmernoki_es_Biomernoki_Kar/2015/Kovacs_Rita/ertekezes.pdf

<http://www.intechopen.com/source/html/49544/media/image5.jpeg>



Hatásmechanizmus:

- Citotoxikus ATP-analógok létrehozása
- Mevalonát útvonalon keresztül farnezil-PP-szintetáz gátlása

Indikáció

Fibrodysplasia ossificans progressiva

Csípőprotézis műtét

Bone scanning

Paget-kór

Fibrózus diszplázia

Myeloma multiplex

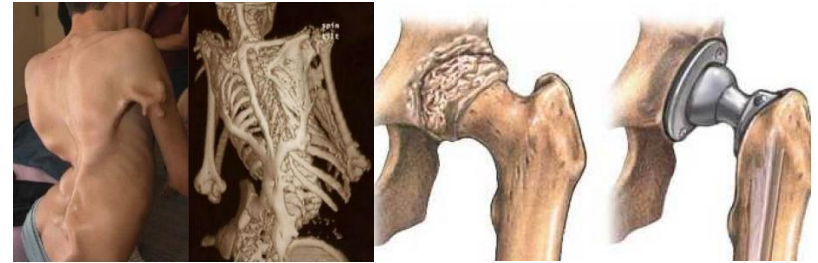
Oszteogenezis imperfekta

Heterotópiás osszifikáció

Malignus hiperkalcémia

Oszteoporózis

Csontmetasztázisok



Graham R, Russell G (2007) Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119 Suppl 2:150-162.

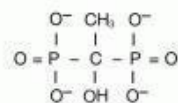
Somogyi P (2011) Biszfoszfonátok alkalmazása nem osteoporotikus eredetű ortopédiai és reumatológiai betegségekben. *Osteol közl* 2011/1 10-14

Coleman RE (2008) Risks and benefits of bisphosphonates. *British J os Cancer*, 98: 1736-1740

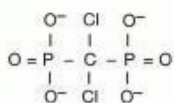
<http://i.imgur.com/QujYXfL.jpg>; http://www.orvosok.hu/hir_kepek/csipoprotezis-mutet-utani-teendok-n-703.jpg

http://img.webmd.com/dtmcms/live/webmd/consumer_assets/site_images/articles/health_tools/osteoporosis_overview_slideshow/web_md_rm_photo_of_porous_bones.jpg; <https://radiologypics.files.wordpress.com/2013/03/unknown-32.png?w=350&h=200&crop=1>

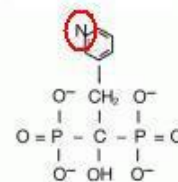
Hatóanyagok, gyártmányok, alkalmazás



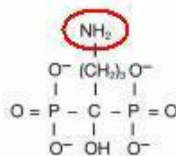
Etidronat



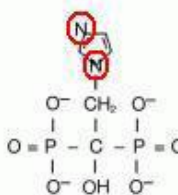
Clodronat



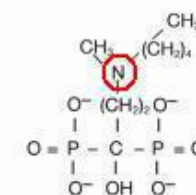
Risedronat



Alendronat



Zoledronat

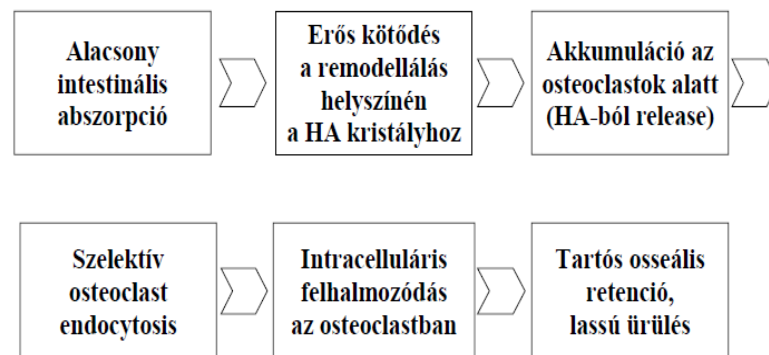


Ibandronat

Gyári név
▶ FORTIMAX TABLETTA
SEDRON 70 MG FILMTABLETTA
MASSIDRON 70 MG TABLETTA
MASSIDRON 70 MG TABLETTA
TRABECAN-TEVA 70 MG TABLETTA
ALENDRON HEXAL 70 MG TABLETTA
EPOLAR 70 MG TABLETTA
ALENDRONAT-RATIOPHARM 70 MG TABLETTA
ALENDROMAX 70 MG TABLETTA
SEDRON 70 MG FILMTABLETTA
FOSAMAX 70 MG TABLETTA
ACTONEL 35 MG FILMTABLETTA
ACTONEL 5 MG FILMTABLETTA
ACTONEL 35 MG FILMTABLETTA
ACTONEL TRIO FILM- ÉS RÁGÓTABLETTA
PROTELOS 2 G GRANULÁTUM BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓHOZ
BONEFOS 400 MG KAPSZULA
BONEFOS 800 MG TABLETTA
BONEFOS 400 MG KAPSZULA
BONDRONAT 6 MG/ 6 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ
SKELID 200 MG TABLETTA
BONDRONAT 50 MG FILMTABLETTA
BONVIVA 150 MG FILMTABLETTA
BONDRONAT 2 MG/2 ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ / INJEKCIÓÜVEG
BONEFOS 60 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ
PAMIDRONATE MAYNE 9 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 10 ML
PAMIDRONATE MAYNE 6 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 10 ML
PAMIDRONAT-TEVA 3 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 30 ML
PAMIDRONAT-TEVA 3 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 20 ML
PAMIDRONATE MAYNE 3 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 10 ML
PAMIDRONAT-TEVA 3 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 10 ML
PAMITOR 90 MG/6 ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ

Per os alkalmazási javaslat:

- ✓ reggel
- ✓ éhgyomorra
- ✓ 2 dl tiszta vízzel
- ✓ utána 30-60 percig kerülni kell egyéb ételek, italok fogyasztását

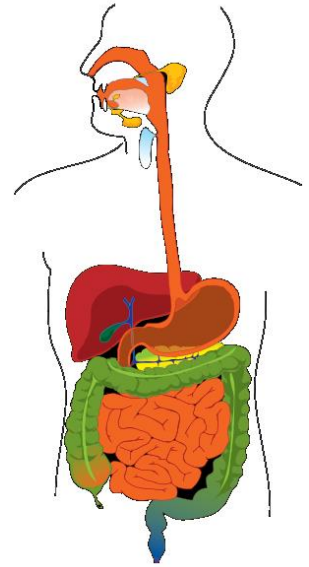


Lakatos P, Takács I. A csontanyagcsere betegségei. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012 180-248.
 Gyires K, Füst Zs (2011) A daganatos megbetegedések gyógyszerei. Antimetasztatikus hatóanyagok és neovascularizációt gátló vegyületek. In: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 990-992.
 Gyires K, Füst Zs (2011) Az endokrin rendszer gyógyszerterapeúti. A csontanyagcsere ható nem hormonális vegyületek. In: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 812-814.
http://www.omikk.bme.hu/collections/phd/Vegyeszmernoki_es_Biomernoki_Kar/2015/Kovacs_Rita/ertekezes.pdf
<http://semmelweis.hu/fszoi/files/2013/08/Dr.-P%C3%A1rk%C3%A1nyi-K.-Dr.-G%C3%B3tai-L.-%C3%A9s-Dr.-Kivovics-P.-Speci%C3%A1lis-szemponatok-figyelemben%C3%A9tele-bisphosphonate-kezel%C3%A9sen-%C3%A1tesett-%C3%A1ciensek-eset%C3%A9n.pdf>

Mellékhatások

Per os terápia - gasztrointesztinális panaszok

- émelygés
- hányinger, hányás
- diszpepszia, teltségérzés, reflux, nyelőcső-irritáció
- hipokalcémia, hátfájás
- influenzaszerű tünetek



Parenteralis terápia

- akut fázis reakció – átmeneti láz, izomfájdalom, ízületi fájdalom
- veseproblémák

Biszfosfonát okozta állcsontnekrózis (BRONJ)



Coleman RE (2008) Risks and benefits of bisphosphonates. *British J os Cancer*, 98: 1736-1740

Gyires K, Füst Zs (2011) A daganatos megbetegedések gyógyszerei. Antimetasztikus hatóanyagok és neovascularizációt gátló vegyületek. In: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 990-992.

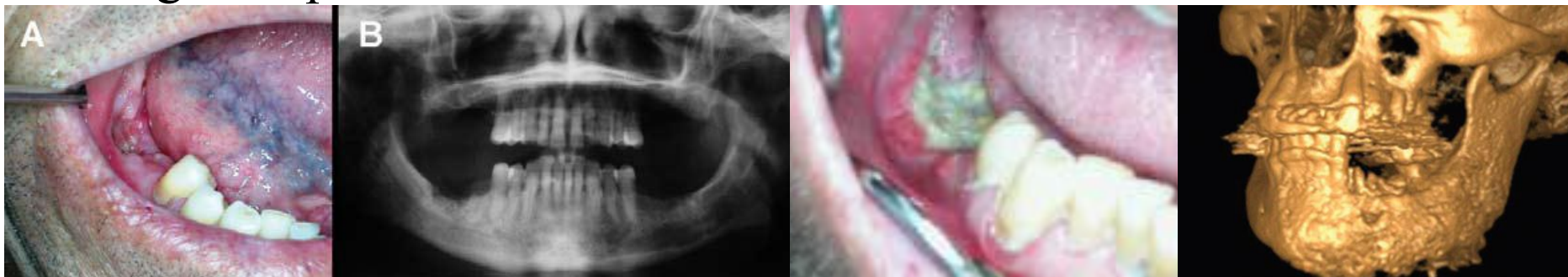
Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF (2005) Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 10: 842 – 848

<http://users.atw.hu/m-anatomia/m-012/masszor-012.html>

<http://www.dental.hu/a-biszfoszfonat-okozta-allcsontnekrozis-sulyos-esetei>

BRONJ diagnózisa valószínűsíthető, ha a következők érvényesülnek:

- ✓ Jelenlegi vagy korábbi biszfoszfonát terápia
- ✓ Több mint 8 hete perzisztáló exponálódott csontfelszín a maxillofaciális régióban
- ✓ Anamnézisben nem szerepel fej-nyak régiót érintő terápiás dózissú sugárterápia



Differenciáldiagnosztika: parodontális elváltozások, osteomyelitis, TMI betegségek, sinusitis, alveolitis, periapikális gyulladások, csont- és metasztatikus daganatok

Hellstein JW, Marek CL (2005) Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*, 63 (5):682-689.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonekrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 67 (5 Suppl):2-12.

<http://semmelweis.hu/fszoj/files/2013/08/Dr.-P%C3%A1rk%C3%A1nyi-K.-Dr.-G%C3%B3tai-L.-%C3%A9s-Dr.-Kivovics-P.-Speci%C3%A1lis-szemponok-figyelemben%C3%A9tele-bisphosphonate-kezel%C3%A9sen-%C3%A1tesett-p%C3%A1ciensek-eset%C3%A9n.pdf>

Vaszilkó M. (2011) Az állkapocs osteonecrosis: valós és valótlán félelmek. *Lege Artis Medicinæ KID*, 1(3): 5-14.

BRONJ - MRONJ

MRONJ „medication-related osteonecrosis of the jaw definíciója:

- ✓ Jelenlegi vagy korábbi antireszorptív vagy antiangiogenetikus terápia
- ✓ Több mint 8 hete fennálló exponálódott csontfelszín a szájüregben vagy szondázható csont extra- vagy intraoralis sipolynnyíláson keresztül
- ✓ Anamnézisben nem szerepel korábbi radioterápia vagy metasztatikus állcsontlézió

Rizikófaktorok:

terápiás indikáció, hatóanyag típusa, terápia ideje, szájüregi gyulladások, fog extrakció, szájsebészeti beavatkozások, anatómia, nem, fogpótlás viselése, kortikoszteroid terápia, dohányzás, genetikai faktorok



American Association of Oral
and Maxillofacial Surgeons

Osztályozás

MRONJ osztályozás		Terápia
Rizikópáciens	Orális vagy iv. BF kezelésben részesült páciensek, akiknél nincs nekrotikus csont a szájüregben	<ul style="list-style-type: none"> nincs terápiás indikáció páciens tájékoztatás, instruálás, motiválás
0. stádium	Klinikailag nem látható nekrotikus csont, de nem specifikus tünetek, röntgen elváltozások tapasztalhatók	<ul style="list-style-type: none"> szisztémás kezelés: fájdalomcsillapító, antibiotikum
1. Stádium	Exponálódott nekrotikus csont vagy fistulázó csont, tünetmentes páciens, infekció nem tapasztalható	<ul style="list-style-type: none"> antibakteriális szájöblögetők negyedéves kontroll betegtájékoztatás, terápiás indikáció felülvizsgálata
2. Stádium	Exponálódott nekrotikus csont vagy fistulázó csont, fájdalmas infekció, erythema és gennyedés előfordulhat a régióban	<ul style="list-style-type: none"> tüneti kezelés orális antibiotikummal antibakteriális szájöblögetők fájdalomcsillapítás nekrotizált szövet excíziója a lágyszövet irritáció megszüntetése és infekciókontroll céljából
3. Stádium	Exponálódott nekrotikus csont vagy fistulázó csont, fájdalom, infekció, és a következő tünetek valamelyike: processus alveolaris területén túlterjedő nekrotikus csontfelszín, patológiás törés, extraorális fistula, orrüreg vagy arcüreg megnyílása a szájüreg felé, a mandibula bázisát vagy a sinus alapját is érintő oszteolízis	<ul style="list-style-type: none"> antibakteriális szájöblögetők antibiotikum és fájdalomcsillapító sebészi excízió/rezekció a hosszútávú infekciókontroll és fájdalomcsillapítás miatt



Biszfoszfonát kezelésben részesülő páciensek általános fogászati ellátása

Prevenció

- Alapos anamnézis, rizikópáciensek kiszűrése
- Páciensek tájékoztatása
- Konzultáció fogszakorvossal a biszfoszfonát terápia megkezdése előtt
- Kezelési terv: szájüregi vizsgálat, radiológiai vizsgálat
- Kötelező szanáció a biszfoszfonát terápia megkezdése előtt vagy után, de nem később, mint a kezelés első 3 hónapja
- Páciens instruálása, motiválása a megfelelő szájhigiénére, fluorid applikáció, klórhexidines öblögetés
- Kontroll

Törekedni kell a konzervatív kezelésekre:

- ✓ tömés, endodontiai kezelés, szupragingivális depurálás



Fogpótlástani vonatkozások

Oszteonekrózis kiváltó tényezői lehetnek nyálkahártya sérülések is.

Cél: mechanikai sérülések elkerülése

Teljes lemezes fogpótlás

bilaterális balansz

alaplemez tükörsimára polírozása

teljes fém alaplemezű fogpótlás készítése

Részleges lemezes fogpótlás

finommechanikai elhorgonyzás

alaplemez kiterjedésének csökkentése

Puhán maradó akrilát alaplemez, hidrogél alábélelés

Visco-Gel (DENTSPLY), Ufi-Gel (VOCO)

Implantáció ? kivehető fogpótlások mobilitása kritikus

lehet ONJ kialakulása szempontjából



Szájsebészeti vonatkozások

Intravénás BF terápiában részesülő rákos betegeknél elektív műtétet végezni tilos !

Néhány esetben mégis invazív beavatkozásra kerülhet sor.

Antibiotikum terápia:

- Beavatkozás előtt 2 nappal elkezdve, a beavatkozás után minimum 1 hétig folytatva
- Amoxillicin-klavulánsav kombináció 2 x 1,0 g/die
- Clindamycin 3 x 400 mg /die



Az antibiotikumok valószínűleg a denudálódott csontfelszínek fertőződését gátolva kontrollálják a BRONJ progresszióját.

Olasz L, Szentirmay Z, Horváth Cs, Poór Gy, Bucsi L; Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság; Magyar Osteoporosis es Osteoartrológiai Társaság; Magyar Onkológusok Társasága; Magyar Reumatológusok Egyesülete; Magyar Ortopéd Társaság. (2009) A Biszfoszfonátok által indukált állcsont-osteonecrosisok megelőzése és kezelése. *Magy onkol* 53:408–409.

http://www0.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/pdf/GL2010_010.pdf

http://www.fogaszatikuon.hu/admin/images/uploads/1384210738_foghuyas.jpg

<http://www.hazipatika.com/gyogyszerkereso/showimage/0458.jpg>

http://www.reviewstream.com/images_items/66426_1.jpg

Magyarországon érvényben lévő protokoll



A legújabb közlemény 2014-ben került kiadásra a **Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság** kezdeményezésére a **Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ)** által.

- **A biszfoszfonátok folyamatos szedése felülmúlja az esetleges szövődményeket.** Tehát az elsődleges indikációk (daganatok, oszteoporózis, patológiás törések stb.) nem kérdésesek.
- **Fogászati vizsgálat, szanáció szükséges** a terápia megkezdése előtt indikációtól függetlenül.
- Foghúzás és szájsebészeti beavatkozások előtt a **biszfoszfonát terápia felfüggesztése nem indikált.**
- Szájsebészeti beavatkozásra kerül a sor, akkor az **antibiotikus védelemben** történjen.
- Biszfoszfonát terápia előtti implantáció nincs hatással a BRONJ kialakulásának kockázatára, azonban a gyógyszeradagolás megkezdése után ilyen invazív műtét kontraindikált a szájüregben.
- **Az alapellátásban dolgozó fogorvosok szerepe nagyon fontos** a biszfoszfonát terápiaiban részesülő páciensek ellátásával, BRONJ korai felismerésével kapcsolatban.
- Irodalmi adatok alapján biszfoszfonátok együttes alkalmazása növeli a BRONJ kialakulását, azonban az alapbetegségekre nincs kedvezőbb hatással, ezért **monoterápia** használata javasolt.
- A vér Beta-Crosslaps szint (Beta-CTx) nem prediktora önmagában az oszteonekrózisnak, tehát olyan magas rizikójú pácienseknél, akiknél elkerülhetetlen a szájsebészeti beavatkozás a Beta-CTx szint meghatározása értelmetlen. Nincs olyan érték, amely alatt oszteonekrózis veszélye nélkül elvégezhető a beavatkozás.
- **Észlelt BRONJ esetén az alapbetegséget kezelő orvost értesíteni kell,** aki ilyen helyzetekben felülvizsgálja a fennálló terápiás indikációt vagy lehetséges esetben áttér más alternatív terápiára.
- **Kialakult BRONJ ellátása mindig arc-állcsont-szájsebész feladata.** Műtét során lágy- és keményszöveti mintavétel szükséges az alapbetegség terjedésének kizárása. Mivel a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis nem gyógyítható teljes mértékben, így **szigorú kontroll** javasolt és újbóli kezelésekre lehet szükség.



Köszönöm a figyelmet!

