Biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis prognózisát befolyásoló tényezők

Doktori értekezés

Dr. Vaszilkó Mihály Tamás

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Lakatos Péter, DsC, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Fent Zoltán, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Oberna Ferenc, PhD, főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Hermann Péter, PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Seres László, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Mészáros Szilvia, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2015

Tartalomjegyzék

1. **Rövidítések jegyzéke** ... 4
2. **Bevezető** ... 5
   2.1. Általános bevezető ... 5
   2.2. A biszfoszfonát, mint gyógyszer ... 6
      2.2.1. Előtörténet ... 6
      2.2.2. Molekulastuktúra ... 6
      2.2.3. Hatásmechanizmus ... 7
      2.2.4. Biszfoszfonátok daganatgátló potenciálja ... 11
      2.2.5. Hatóanyagok ... 11
   2.3. Állcsontnekrózisok ... 13
      2.3.1. Fizikai ártalom következtében létrejött állcsontnekrózis ... 14
      2.3.2. Gyógyszer okozta állcsontnekrózis ... 16
   2.4. Biszfoszfonátok mellékhatásai ... 17
   2.5. A biszfoszfonát okozta oszteonekrózis ... 19
      2.5.1. A kórkép definíciója ... 19
      2.5.2. Klinikai tünetek, osztályozás ... 20
      2.5.3. Patomechanizmus ... 22
      2.5.4. Képalkotó diagnosztika ... 24
      2.5.5. Kezelés ... 27
         2.5.5.1. AAOMS ajánlás a tünetek kezelésére ... 27
         2.5.5.2. Lézer alkalmazása a gyógyításban ... 29
         2.5.5.3. Hiperbárikus oxigénnel történő BRONJ gyógyítás ... 29
         2.5.5.4. Pluripotens őssejt használata ... 30
      2.5.6. Prevenció ... 30
      2.5.7. Drug holiday a biszfoszfonát terápiában ... 31
3. **Célkitűzések** ... 32
4. **Módszerek** ... 33
   4.1. Betegek ... 33
   4.2. Csontmetabolizmus vizsgálata ... 34
   4.3. Genetikai háttér vizsgálata ... 34
   4.4. Utánkövetés ... 35
   4.5. Statisztikai analízis ... 35
5. **Eredmények** ... 37

5.1. A nemek aránya, átlagéletkor ... 37
5.2. Alapbetegségek szerinti megoszlás ... 38
5.3. A felvételkori stádiumok ... 39
5.4. Hatóanyagok ... 42
5.5. Biszfoszfonát alkalmazás időtartama BRONJ-t megelőzően ... 45
5.6. A nekrózis lokalizációja ... 48
5.7. Nekrózist megelőző beavatkozások ... 52
5.7.1. Szteroid terápia ... 54
5.7.2. Kemoterápia ... 55
5.7.3. Diabetes mellitus ... 55
5.7.4. Antiangiogén, EGFR ellenes kezelés ... 56
5.8. Műtéti beavatkozás ... 57
5.9. Hormonkezelés ... 57
5.10. Laboratóriumi vizsgálat készült 65 beteg esetén ... 60
5.11. A csontsűrűség mérése ... 61
5.12. Genetikai eredmények elemzése ... 61
5.12.1. Betegek ... 61
5.12.2. CYP2C8 genotípus vizsgálata ... 61
6. **Megbeszélés** ... 64
6.1. A kor, a nem és az alapbetegség típusa ... 64
6.2. Stádiumok ... 66
6.3. A gyógyszerhatással összefüggő kockázati tényező ... 67
6.4. Lokalizáció ... 70
6.5. Kockázati tényezők ... 71
6.5.1. Beavatkozással összefüggő kockázati tényező ... 71
6.5.2. Anatómiai adottságok ... 72
6.5.3. Egyéb gyógyszerek az anamnézisben, mint kockázati tényezők ... 72
6.5.3.1. Szteroid ... 72
6.5.3.2. Kemoterápia ... 74
6.5.3.3. Antiangiogén terápia ... 74
6.5.4. Diabetes mellitus, mint kockázati tényező ... 75
6.5.5. Parathormon ... 76
6.5.6. Genetika, mint kockázati tényező ... 77
6.5.7. Csontreszorpciós biokémiai markerek ... 79
6.6. Kezelés ... 81
6.6.1. Sebészi és konzervatív terápia ... 81

6.6.2. Ösztrogénellenes hormonterápia 84
7. **Következtetések** 91
8. **Összefoglalás** 93
9. **Summary** 94
10. **Irodalomjegyzék** 95
11. **Saját publikációk jegyzéke** 118
12. **Köszönetnyilvánítás** 121

1. Rövidítések jegyzéke

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Amerikai Arc-Állcsont és Szájsebészeti Társaság

ATP: adenozin-trifoszfát

BMD: bone mineral density, csontdenzitás

BP: bisphosphonate, biszfoszfonát

BRONJ: bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, biszfoszfonát kiváltotta állcsontelhalás

BTM: Bone Turnover Marker, csontátépülési marker

CBCT: Cone bean computer tomography

CTX: C-terminal telopeptide of type 1 collagen

CD8: „Cluster of differentiation 8" transmembrane glycoprotein, „Cluster of differentiation 8" transzmembrán glikoprotein

FDA: Food and Drug Administration, Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Ellenőrző Hatóság

GFR: glomerulus filtrációs ráta

GTPáz: guanozin-trifoszfatáz

HBO: hiperbárikus oxigén

IL-1: Interleukin-1

NTX: N-terminal telopeptide of type 1 collagen

OP: orthopantomogram

ORN: oszteoradionekrózis

PTH: parathormon

Ras: rat sarcoma GTP-áz

TNFα: tumor necrosis factor α, tumor nekrózis faktor α

VEGF: vascular endothelial groth factor, ér eredetű növekedési faktor

2. Bevezető

2.1. Általános bevezető

A témaválasztás indoklása

A biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis 2003 óta ismert, viszonylag új betegség. A korábban már ismert állcsontnekrózisokhoz csak hasonlít, sem a betegség kialakulása, sem a lefolyása nem azonos az eddig ismert kórképekkel. Nem alkalmazhatóak egyértelműen a bevált nekrózis gyógyító protokollok, az új ajánlások ellenére sem tökéletes minden esetben a gyógyulás. Így a patomechanizmus teljes tisztázása és a betegség gyógyításában elért hatékony terápiás eljárások az utóbbi években a figyelem középpontjába kerültek.

2005 óta, mikor először állítottuk fel a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis diagnózisát Magyarországon, követjük az irodalomban megjelenő új információkat a betegségről és annak kezeléséről (Vaszilkó 2007). Alkalmunk nyílt arra, hogy a saját betegeinknél elért eredményeket összevessük a nemzetközi publikációkkal és új megfigyeléseinket be tudjuk építeni a már elfogadott gyógyítási protokollba (Vaszilkó 2009, Vaszilkó 2011, Vaszilkó 2013). Az Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika oszteológiai munkacsoportjával hasznos munkakapcsolatot építettünk ki, ami nagyban segítette a betegség szélesebb alapokon való kutatását és a betegek sokrétűbb követését (Balla, Vaszilkó 2011).

Jelen munkában összefoglalom a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózisról eddig megjelent legfontosabb adatokat illetve az elmúlt években a kórkép kialakulásáról és kezelését befolyásoló tényezőkről nyert saját új eredményeinket.

2.2. A biszfoszfonát, mint gyógyszer

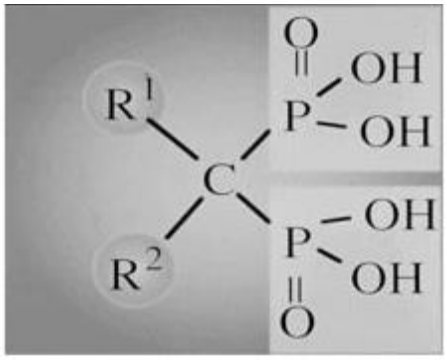
2.2.1. Előtörténet

A biszfoszfonátokat a 19. század közepe óta ismerjük. Az első vegyület szintézise 1865-ben Németországban történt, akkor még diszfoszfonátnak hívták (Menschutkin 1865). Elsősorban az ipar használta, a textil- és olajiparban, valamint a műtrágyagyártásban. Alkalmazásuk a kálciumkarbonát kicsapódását akadályozta, így megelőzve a vízkövesedést. Biológiai hatásáról 1968-ban jelent meg az első közlemény (Feisch 1968). Felfedezték, hogy ha a vérplazma, vagy a vizelet, anorganikus pirofoszfátot tartalmazott, akkor ezekben a folyadékokban csökkent a kalcium-foszfát mennyisége (Fleisch 1966). Később rájöttek, hogy a pirofoszfát a kalcium-foszfát oldódását is csökkenti in vitro. Élő szervezetben a vegyület megelőzte az ektópiás kalcifikációt, azonban nem volt hatása a normál mineralizációra és csont reszorpcióra, valószínűleg azért, mert ezek a biszfoszfonátszármazékok még gyorsan eliminálódtak a helyi foszfatáz emzimek segítségével (Fleisch 1968). Ez arra serkentette a kutatókat, hogy enzimatikus úton, nehezen lebontható pirofoszfát-analógot keressenek. A biszfoszfonát vegyületcsoport teljesítette először ezt a feltételt (Francis 1969, Fleisch 1969). Adagolásuk fejlődő patkányok metafízisét deformálta és a csont radiológiailag denzebb lett (Schenk 1973). Állatkísérletek során fedezték fel a hiperkalcémia elleni hatásukat is, valamint, hogy gátolják a csontfelszívódást az oszteolitikus góc környékén (Gasser 1972, Jung 1981, Martodam 1983). Gyógyszerként azonban csupán az 1990-es években terjedtek el széleskörűen. Manapság az új és hatékony szerek kifejlesztésével a legelterjedtebb és egyik legerősebb csontfelszívódás elleni hatóanyagcsoportot képezik (Cynthia 2013). A modern szerek az oszteoporózisban elszenvedett vertebrális törések rizikóját 40-70%-kal, a csípőtáji törésekét pedig 40-50%-kal csökkentik (Chesnut 2004, Papaioannou 2010, Dhanwal 2011).

2.2.2. Molekulastuktúra

Alapstruktúrájukat a P-C-P kötés alkotja, ami a természetes pirofoszfát P-O-P szerkezetét utánozza (Gyires 2011). Ez az alapvegyületi felépítés felelős az általános fizikai tulajdonságaikért, mint például a rossz oldékonyságért, vagy a gyenge membránpenetrációs képességért. A központi szénatomot két oldallánc fogja közre,

melyből az egyik a hidroxi-apatithez való kötődésért, a másik pedig a biokémiai hatásért felelős [1. ábra].

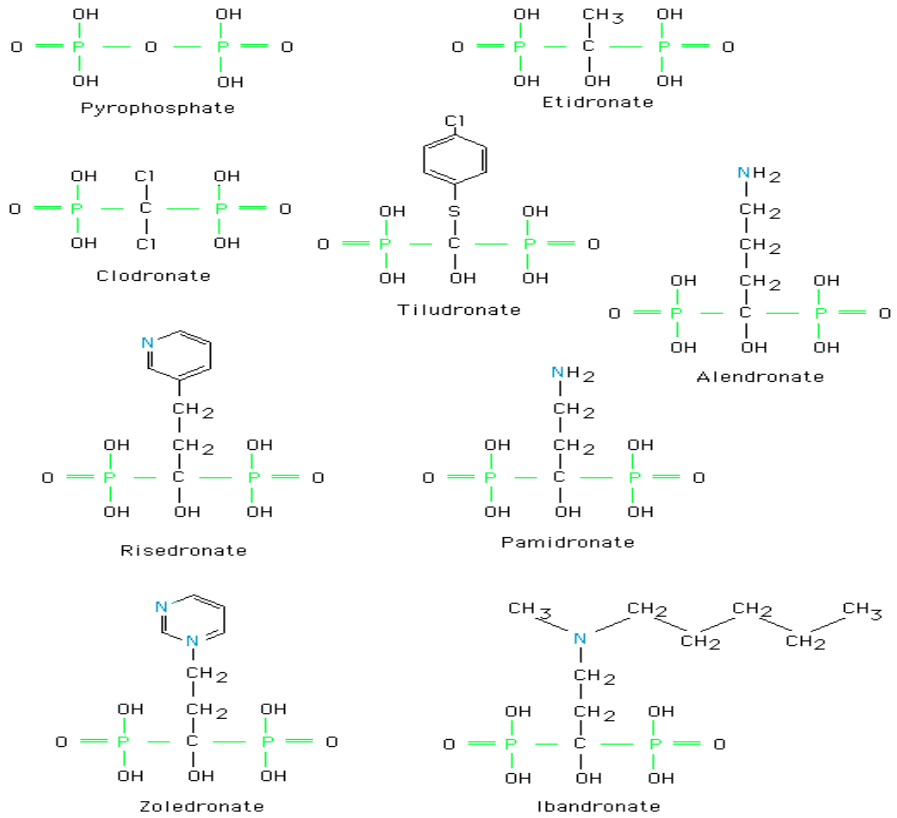


1. ábra: A biszfoszfonátok általános képlete (Gyires 2011)
R1− amennyiben az R1 -OH csoport, erősebb a kötődés a csonthoz
R2 – meghatározza az antireszorptív potenciált, beleértve a hidroxiapatithoz való kötődést is

Az antireszorptív hatás erősségét tehát az oldallánc kémiai struktúrája határozza meg, ami vegyületenként eltérő [2. ábra]. Két alapcsoportot különítünk el: a nitrogént tartalmazó aminobiszfoszfonátokat és a nitrogént nem tartalmazó biszfoszfonátokat (Gyires 2011).

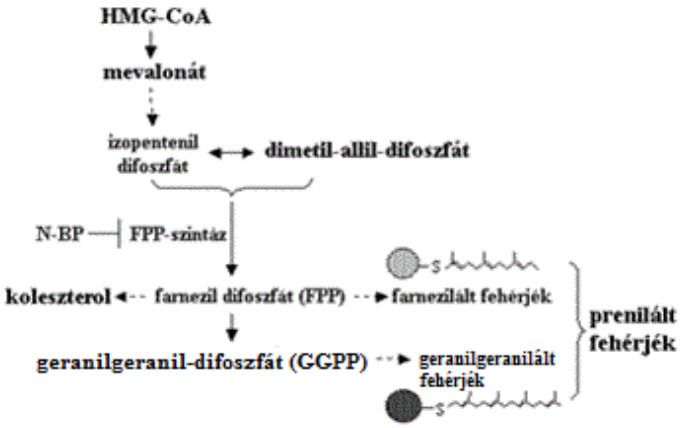
2.2.3. Hatásmechanizmus

Az eredeti alapvegyületnél, a nitrogént nem tartalmazó etidronátnál a modern készítmények, mint például a zoledronát, közel százezerszer erősebb csontfelszívódást gátló tulajdonsággal bírnak. Ez egyben a hatásos dózis radikális csökkentését is eredményezte, aminek következtében az adagolás egyszerűbbé vált és bizonyos, addig észlelt mellékhatások lecsökkentek vagy eltűntek, mint például az oszteomaláciás vagy gasztrointesztinális mellékhatás (Lakatos 2012). A két csoport különböző hatásmechanizmussal dolgozik. A nitrogént nem tartalmazó vegyületek a sejt energiafolyamataiban kulcsfontosságú ATP molekulákba épülnek be, a pirofoszfát analógjaként. A P-C-P kötés erős kovalens kötéseit a P-O-P kötést hagyományosan bontani képes enzimek oldani nem tudják, így az ATP hidrolízis gátlásán keresztül blokkolódnak a sejt energiafolyamatai, gátlódnak az oszteoklaszt létfontosságú enzimműködései (Hughes 1995, Frith 1997).



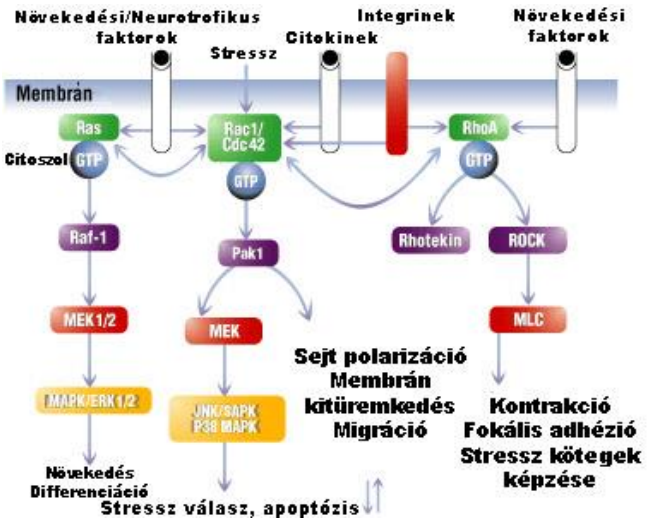
2. ábra: A biszfoszfonátok szerkezeti képletei
Forrás: http://courses.washington.edu/bonephys/Gallery/bisstructure.gif

A nitrogént tartalmazó biszfoszfonátok a mevalonát útvonalat gátolják a citrátkörben, a farnezil-difoszfát-szintetáz gátlásával csökkentik a farnezil-difoszfát és az ebből keletkező geranilgeranil-difoszfát mennyiségét [3. ábra] (Shipman 1998, van Beek 1999).



3. ábra: A mevalonát-út, a N-BP-ok támadáspontja (Shipman 1998)

Ezáltal zavart szenved a citoszkeleton szerveződéséhez szükséges fehérjék prenilációja, így az oszteoklaszt a környezetéhez nem tud kitapadni (Luckman 1998). Csökken az úgynevezett kis GTPázok (Rho, Ras, Rab, Rac) működése, melyek a sejtproliferációhoz, apoptózishoz, vezikulum transzporthoz, oszteoklaszt hullámos reszorpciós felszínének kialakulásához szükségesek, illetve romlik a csontbontáshoz nélkülözhetetlen protonpumpa és a foszfatázok aktivitása (Timár 2007) [4. ábra].

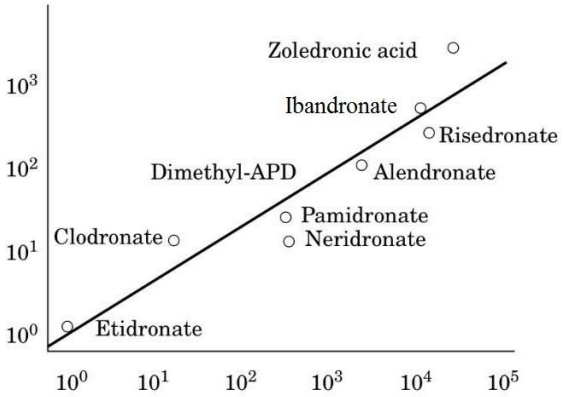


4. ábra: A kis GTP-ázok (Ras, Rac 1, RhoA) működése (Timár 2007)

Így az aminobiszfoszfonátok hatására az oszteoklaszt összegömbölyödik és csontreszorpciós tevékenysége szinte megszűnik.

A biszfoszfonátok az aktív átépülésben lévő csontfelszínhez kötődnek a hidroxi-apatithoz való affinitásuk révén, ez elsősorban a reszorpciós területeket érinti (Masarachia 1996). A gyógyszer tehát szelektíven lokalizálódik a csontban és elsősorban ott alakul ki belőle nagyobb koncentráció, ahol épp a csontfelszívódás gátlását leginkább ki kell fejtenie. A szisztémás koncentrációjuk minimális, mert felszívódás után a keringésből néhány órán belül eltűnnek: vagy a csontban kötődnek le, vagy változatlan formában, metabolizáció nélkül ürülnek ki a vizelettel a vesén keresztül (Lakatos 2012). A felszívódásuk a gastrointestinális rendszerből az esetek jelentős részében kisebb, mint 1%, de ideális esetben sem több 10%-nál, azaz igen rossz effektivitással történik (Guay 2005). A biológiai hatásukat a hidroxiapatithoz való affinitásuk és a másik oldallánc kémiai szerkezete együtt határozza meg. A csonthoz való kötődésben sem egyformák a hatóanyagok, ebben a tekintetben a zoledronát a legerősebb, ezt követi az alendronát majd az ibandronát és a rizedronát. Az erősebben

kötődő készítmények lassabban ürülnek ki, azaz hatásuk tovább tart, még azt követően is, hogy adagolásukat felfüggesztették (Black 2006, Black 2012). A csontátépülés során ennek ellenére szabadulnak fel a hidroxi-apatithoz való kötésből molekulák, ezek jó része azonban recirkulálódik és ismét kötődik egy reszorpciós üreg aktívan remodelláló csontfelszínéhez (Gibaldi 1982). Az aminobiszfoszfonátok hatását meghatározza továbbá, hogy milyen mértékben képesek gátolni a farnezil-difoszfát-szintetázt. Ebben a tekintetben az alendronát a leggyengébb, feleannyi mennyiség is elég hasonló válasz eléréséhez az ibandronátból, de egytizednyi a rizedronátból és egytizenötödnyi a zoledronátból [5. ábra] (Fleisch 2002). Ezek az értékek önmagukban nem tükrözik a klinikai hatékonyságot egyértelműen, de a dozírozást meghatározhatják.



5. ábra: BP enzimgátló potenciál: in vitro a függőleges, in vivo a vízszintes tengelyen (Fleisch 2002)

A biszfoszfonátok alapvetően a csontbontást gátolják, direkt hatásuk a csontképzésre nincs. Az angiogenezist gátolják, az endothel eredetű növekedési faktor felszabadulását pedig fékezik (Green 2002). A biszfoszfonátok az oszteoblasztok apoptózisát fokozzák (Abe 2000). Az oszteoblaszt prekurzorok számát növelik (Giuliani 1998), a prosztaglandin E szintjét csökkentik (Igarashi 1997), az alkalikus foszfatáz szintjét emelik, az interleukin-6 szintézisét pedig fékezik (Green 2002). Az alkalmazás során észlelt csontsűrűség-fokozódás annak köszönhető, hogy a hatásukra gyorsan csökkenő reszorpciót csak lassan, hónapokkal később követi a csontképzés csökkenése, így a remodelling eltolódása miatt átmenetileg a csontmennyiség növekedhet is (Fleisch 2002).

A vegyületcsoportot alkalmazzák a korral járó és a glükokortikoidok okozta oszteoporózis kezelésében, illetve a fokozott csontanyagcserével járó betegségekben,

mint a Paget-kór, oszteogenezis imperfekta, myeloma multiplex, fibrózus diszplázia, heterotópiás osszifikáció. Alapvető gyógyszere a csontmetasztázissal járó rosszindulatú daganatkezelésnek, mint az emlőtumor, hormon refrakter prosztata daganat, vesekarcinóma (Rosen 2004, Body 2006). A tumoros eredetű hiperkalcémiában is használják. A csontban lévő tumor-, illetve metasztázis eredetű fájdalmat enyhítik, így növelik a beteg életminőségét (Small 2003, Heidenreich 2004).

A terápiás hatékonysághoz magától értetődően szükséges a hatóanyag csonthoz jutása. Tekintettel a gyenge gasztrointesztinális felszívódási rátára és a rossz complience-re, súlyosabb csontvesztő állapotokban az ajánlások az intravénás adagolást preferálják. Az orális biszfoszfonátokat mindig reggel, éhgyomorra, 2 dl tiszta vízzel javasolt bevenni, mert minden egyéb folyadék (tea, ásványvíz, kávé) gátolja a felszívódást, és közel egy órát érdemes várni más gyógyszerek bevételével, illetve az étkezéssel (Lakatos 2012).

2.2.4. Biszfoszfonátok daganatgátló potenciálja

Az in vitro kutatások szerint a biszfoszfonátok gátolják a daganatsejtek áttétképzését, apoptózist indukálnak és gátolják a tumorsejtek szaporodását (Green 2002, Santini 2003). A mamma tumoros betegeknél a biszfoszfonátok endokrin terápia alkalmazása mellett csökkentették az ösztrogén receptor pozitív emlőrák progresszióját (Mystakidou 2005, Gnant 2009). Fékezik egy új csontmetasztázis létrejöttét, és a már meglévő csontlítikus folyamat növekedését (Clézardin 2002). Továbbá a „b típusú transzformáló növekedési faktor” és az „I. típusú inzulinszerű növekedési faktor” felszabadulásának megelőzésével megbontják in vitro a daganatsejtek és az oszteoklasztok közötti bonyolult kapcsolatrendszert is (Chirgwin 2004).

2.2.5. Hatóanyagok

A jelenleg használt készítmények közül gyakoriságban kiemelkedik az alendronát, a rizedronát, az ibandronát és a zoledronát.

Alendronát: az alendronát volt az első biszfoszfonát, amit az oszteoporózis kezelésére alkalmaztak hivatalosan (Orwoll 2000). Amennyiben heti 70 mg-os kiszerelését alkalmazzák, a csontanyagcsere biokémiai markereit 50-70 %-kal csökkenti, a lumbális gerinc BMD-t 9%-kal emeli (Stoch 2009). A vertebrális csigolyatörések számát már 1 évvel a kezelés kezdete után szignifikánsan csökkenti és összességében mind férfiakban

mind nőkben 50%-kal mérsékli (Black 1996, Black 2000, Stoch 2009, Orwoll 2010). Több vizsgálatban is kimutatták, hogy az alendronát alkalmazása csökkenti a kórházban, illetve az ágyban töltött időt, azaz csökkenti az egészségügyi költségeket (Pazianas 2010, Watts 2010). A gyógyszer abbahagyása után 5 évvel is hasonlóak maradtak a biokémiai markerek (CTX, NTX, csontspecifikus alkalikus foszfatáz) a továbbra is kezelt csoportéhoz képest, mutatva ezzel a gyógyszer további működését (Black 2006).

Rizedronát: a rizedronát 40-60%-kal csökkenti a csontanyagcsere laboratóriumi paramétereit napi 5 mg-os adagolás mellett, a lumbális gerinc területén 4-5%-kal növeli a BMD-t (Lakatos 2012). A csigolyatörés kockázatát 50%-kal csökkenti és a törések számának mérséklődése már 6 hónap alkalmazás után is kimutatható (Reid 2009, Zhong 2009). Oszteoporotikus, posztmenopauzális nőkben, egy randomizált kontrollált vizsgálat a vertebrális és nonvertebrális törések számának jelentős mérséklődését találta a rizedronát használata mellett (Harris 1999). A csípőtáji törések rizikóját idősebb női betegeken vizsgálva 40-50%-os csökkenést tapasztaltak (McClung 2001).

Ibandronát: az ibandronát napi 2,5 mg-os alkalmazás mellett hasonlóan effektív, mint a rizedronát. 3 éves alkalmazás alatt a lumbális gerincen 5% BMD növekedést eredményezett és a gyógyszerhatás már 1 évvel a terápia indítása után észlelhető volt. Ha ezt a napi kiszerelést havi 150 mg-os intravénás alkalmazásra váltjuk, még jobb eredményt kapunk a biokémiai markerek csökkenésének és a BMD növekedésnek tekinetében, ezért napjainkban ezt a kezelési formát részesítik előnyben (Sambrook 2001, Chesnut 2004).

Zoledronát: A zoledronát az eddig ismert legerősebb antireszorptív tulajdonsággal rendelkező biszfoszfonát. A zoledronsav 850-szer hatékonyabban gátolja az oszteoklaszt tevékenységet, mint a pamidronát. Már az évente egyszer parenterálisan alkalmazott 5 mg zoledronát is 75%-kal csökkenti a reszorpciós biomarkerek szérumszintjét, a csigolyatöréseket az első két évben 70%-kal redukálja. Csontbiopsziás eredmények alapján kimutatható, hogy a trabekuláris volumen jelentősen nő az alkalmazás hatására (Reid 2009). A zoledronsavnak daganatellenes hatása is van, amely ugyancsak indokolja alkalmazását daganatok okozta csontlízisben (Tímár 2010, Ingunn 2010). A zoledronát növeli a túlélést myeloma multiplex esetén (Avilés 2007, Gnant 2009). A

csontáttétes tumoros megbetegedésekben a túlélést önmagában nem befolyásolja, de az életminőségben jelentős javulást eredményez. A mamma tumoros betegeknél a zoledronát endokrin terápia alkalmazása mellett csökkenti az ösztrogén receptor pozitív emlőrák progresszióját (Mystakidou 2005, Gnant 2009). 2011-ben Gnant az emlőrákról szóló publikációjában kiemelte a csontáttétek terápiájában gyakran alkalmazott zoledronát daganat progressziót gátló hatását. A biszfoszfonátok e típusa a csontvelői ún. mikrokörnyezetben fejti ki a hatását. Gátolja a csontmetasztázisok kialakulását azáltal, hogy a csontvelőt kevésbé átjárhatóvá teszi a daganatos sejtek túlélése és proliferációja szempontjából (Gnant 2011). Valószínűleg direkt és indirekt kölcsönhatásban is áll a daganat progressziójáért és a tumor növekedéséért felelős folyamatokkal. A zoledronát közvetett hatásai közé tartozik, hogy aktiválja az antitumor immunválaszt, gátolja az angiogenezist és a mesenchymális őssejtekkel kölcsönhatásba kerülve visszaszorítja azok működését (Gnant 2011). A zoledronát az új erek sarjadzásának gátlásával, az endothelproliferáció és a keringő vaszkuláris endotheliális növekedési faktor szint csökkentésével az angiogenezist is gátolja (Wood 2002, Santini 2003). Csökkenti a keringő és szétszóródott daganatsejtek számát és az angiogén növekedési faktor szintjét. A zoledronát közvetlen daganatellenes hatása, hogy gátolja a tumorsejtek növekedését, csökkenti azok túlélését, valamint szinergista hatást fejt ki más daganatellenes terápiákkal (Ingunn 2010, Tímár 2010, Gnant 2011). Oszteoporotikus betegeken 3 év gyógyszerelhagyás után is magasabb BMD értékeket, és ugyan elmozduló, de továbbra is a kezelt csoporthoz közelálló biokémiai markereket észleltek, a zoledronát működése még évekkel a kezelés abbahagyása után is detektálható (Black 2012).

2.3. Állcsontnekrózisok

A csont nekrózisáról beszélünk, ha a csont szerves állománya - a csontsejtek - elpusztulnak, ezért a továbbiakban a szerv nem képes reagálni az őt érő ingerekre. Később a nekrotikus terület, mint halott, élettelen csontszilánk a szervezetből kilökődik szekveszter formájában.

Az állcsontnekrózisokról fontos pár szót ejteni a teljesség igénye nélkül, mert úgy gondoljuk, hogy a differenciáldiagnózis szempontjából fontos lehet, illetve a korábban már ismert, a patomechanizmusában feltárt és kidolgozott protokollal rendelkező

állcsontnekrózis (oszteoradionekrózis) ismerete jó összehasonlítási alapot ad a biszfoszfonát okozta állcsontelhalással kapcsolatban. Segít megérteni, hogy az oszteoradionekrózisban szerzett tapasztalatok alapján a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis terápiájában elsőként miért a széles reszekció vagy hiperbárikus terápiát alkalmazták. Másrészről a jóval ritkább, más gyógyszerek okozta nekrózisok kórlefolyásának ismerete támpontot adhat a kutatásunk tárgyát képező betegség patomechanizmusának jobb megértéséhez. Az állcsontelhalások két alaptípusát részletezzük, a gyógyszer kiváltotta nekrózist és a fizikai ártalmak következtében létrejövő állcsontszekvesztrációt.

2.3.1. Fizikai ártalom következtében létrejött állcsontnekrózis

Nagyfrekvenciás ultrahangos gyökértisztító készülék által kiváltott fogmeder elhalás (Gluskin 2005, Walters 2007). A készülék működése során hőt termel, mely nem megfelelő hűtés esetén károsítja a fogat körülvevő képleteket. Esetismertetésben a készülék használatát követően a beteg fájdalmat jelzett, 2 héttel később a területen a nyálkahártya levált. A fog eltávolítása után a gyógyulás elmaradt, az érintett területen a denudált nekrotikus csontrészt eltávolították. A lágyrészek 10 hónappal a beavatkozást követően sem fedték teljesen a sebhelyet (Walters 2007).

Formokrezolt 1904-ben alkalmaztak gyökércsatorna fertőtlenítőszerként először. Alkotórésze a formaldehid, amely antimikrobiális hatású, és a krezol, amely fehérje koagulációt vált ki. Erős kémiai fertőtlenítő hatása mellett citotoxikus hatását is kimutatták. Egy esetismertetésben a gyökérkezelés során a beteg gyökércsatornájába formokrezollal átitatott vattagombócot helyeztek és ideiglenes töméssel látták el a fogat. Az ideiglenes tömés azonban már másnapra kiesett, a labiális gingiva barnára színeződött, majd másnapra levált, és az alveolaris csont láthatóvá vált. A 6. napra a fog exfoliálódott. 3 héttel a gyökérkezelés után az érintett területen az alveolaris csont mozgathatóvá vált, a röntgen vizsgálat 10 x 20 mm-es radiolucens területet mutatott ki az üreg körül. Az érintett területen szekvesztrektómiát hajtottak végre helyi érzéstelenítésben (Kawakami 2003).

Az *arzén trioxid* endodonciai beavatkozások során alkalmazott pulpa devitalizáló vegyület. Több esetismertetés is beszámol használatát követő fájdalomról, majd csont

szekvesztrációról. A szerzők egyetértenek, hogy csak az elhalt csont sebészi eltávolítása lehetett a megoldás a betegség kezelésére (Yavuz 2008; Giudice 2013).

A fogászatban alkalmazott savazó és adhezív anyagok citotoxicus hatása a periodontális szövetekre ismert. Egy kóreset olvasható az alkalmazott *foszforsav* nem megfelelő leöblítése után kiváltott nekrózisról is. Egy nappal a kezelés után a gingiva elfehéredett majd exponálódott csont vált láthatóvá. Csak a nekrotikus terület eltávolítása szüntette meg a panaszokat (Akman 2005).

Oszteoradionekrózis (ORN) a fej-nyak területének daganatos betegségeinél használatos *besugárzás* szövődménye. Az első leírás a kórképről 1922-ből származik (Regaud 1922). Az ORN szabaddá vált csontfelszínnel jelentkezik a besugárzási zónában, ami semmiféle gyógyulási hajlamot nem mutat és nincs összefüggésben egy meglévő vagy recidiváló tumoros folyamattal (Marx 1983, Marx 1987, London 1998, Mucke 2011). Az irradiáció technikáját érintő minden módosítás ellenére az ORN ma is sajnos létező komplikációja a terápiának (Mucke 2011). A mandibula jóval denzebb és kevésbé vaszkularizált csont, mint a maxilla, ráadásul a nagyobb denzitás nagyobb sugárelnyelést is jelent egyben (Mucke 2011). Ez magyarázhatja, hogy miért van kitüntetett szerepben az alsó állcsont a oszteoradionekrotikus szövődmények létrejöttében. A besugárzás toxikus komponense a lágyrészekben és a csontban a hypoxia, hypovaszkularitás és a sejthalál (Marx 1983, Marx 1987). A besugárzás direkt sejthalált okoz az osteoblasztok, osteocyták között. Az erek intimájának fibrotikus megvastagodásán keresztül és a kialakuló mikrotrombusoknak köszönhetően a vérátáramlás csökken, a hypoxia pedig újabb sejtpusztuláshoz vezet. Így a károsító ágensek, gyulladásos folyamatokkal szemben nagyon leszűkül a javító, védekező mechanizmus. A leggyakoribb korai irradiációs komplikáció a nyálkahártya gyulladása (Chrcanovic 2010). Hosszútávú problémák a xerosztómia, fogszuvasodás, szájzár, progresszív parodontális tapadásveszteség, illetve a lágyszövetek nekrózisa (Marx 1987, Chrcanovic 2010, Mucke 2011). Az ORN létrejötte csökken, ha frakcionáltan adják a sugárkezelést, illetve szinte eltűnik, ha kevesebb, mint 60 Gy-t adnak (Gill 2004). Rizikófaktor a tumor mérete, illetve lokalizációja (a sugárzónába esik-e a mandibula teste), a bakteriális infekció, a dentális státusz, bármilyen sebészi beavatkozás az állkapcson, a dohányzás és az alkoholizmus (Chrcanovic 2010). A betegség tünetei, mint a diszfágia, arcdeformitás, krónikus fájdalom, komolyan rontják az életminőséget

(Mucke 2011, Chrcanovic 2010). Goldwaser és munkatársai 2007-ben publikálták eredményüket, miszerint az alkalmazott antikoaguláns és szteroid terápia a besugárzásos kezelés előtt és után csökkenti az ORN létrejöttének rizikóját (Goldwaser 2007). A szteroid gyulladásgátló hatása blokkolja a besugárzás során létrejövő korai gyulladásos folyamatokat, amik végül az erek károsodásához vezetnének, az antikoaguláns terápia pedig a mikrotrombusok létrejöttét akadályozza meg, ezáltal védve a hypoxia ellen a szöveteket (Delanian 2005, Goldwaser 2007). A kialakult ORN kezelése konzervatívan történhet lokális vagy szisztémás antibiotikum adásával, hyperbárikus oxigén terápiával és fluoros fogpasztával (Nemeth 2000). A sebészi terápiában az excochleációtól a szekvesztrektómián át egészen az állcsontreszekcióig beszélhetünk, a rekonstrukció pedig alloplasztikus anyagokkal illetve mikrovaszkuláris módszerrel is történhet. A kialakult ORN gyógyítása nehéz, ezért a megelőzés döntő fontosságú, amiben a kellő felvilágosításnak és a társszakmák jó kooperációjának a szerepe elsőrangú (Nemeth 2000).

2.3.2. Gyógyszer okozta állcsontnekrózis

VEGF gátlók esetén a sunitinib és a bevacizumab kapcsán írnak le nekrózist.

Sunitinib: 2006-ban került forgalomba a USA-ban, a tirozin-kináz receptor inhibitora. Ez az új generációja a daganatellenes kezelésre alkalmazott gyógyszereknek a „vascular endothelial growth factor receptorokat" (VEGFRs), a „platelet-derived growth factor receptorokat" (PDGFR-α and PDGFR-β) valamint a kolónia stimuláló faktor 1-et (CSF-1) is gátolja (Mendel 2003, Arora 2005, Chow 2007, Haas 2007). A VEGF és PDGF signal útvonalon keresztül a sunitinib hatással van az angiogenezisen és tumor progresszió gátlásán túl a fibroblasztokra és az endothel sejtekre is (Sundberg 1993). Egy 59 éves férfinál észleltek a mandibula bal moláris régiójában, a két hónappal azelőtt eltávolított 36-os fog helyén, egy 10 mm-es denudált csontfelszínt, melynek sebészi eltávolítására volt szükség, a szövettan nekrózist igazolt. A beteg anamnézisében vesedaganat miatti veseeltávolítás, ezt követően interferon, vinblastin kezelés, majd két évvel később sorafenib gyógyszer adása és 2007-től sunitinib alkalmazása szerepel. Biszfoszfonát alkalmazása nem jelent meg a kórelőzményben (Koch 2011).

Egy 58 éves férfi, 12 évvel a daganat miatti veseműtét után, egy év sunitinib alkalmazását követően, bal alsó bölcsességfog eltávolítása utáni, két hónapos

panaszaival fordult szájsebészhez. A korábbi foghúzás helyén kialakult oszteonekrózist állapítottak meg. A beteg anamnézisében sem biszfoszfonát terápia, sem besugárzás, sem kortikoszteroid terápia nem szerepel. A sunitinib elhagyása és konzervatív terápia mellett teljes gyógyulás történt (Fleissig 2012).

Bevacizumab: több esettanulmány is leír bevacizumabhoz köthető állcsontnekrózist (Estilo 2008, Greuter 2008, Umut Dişel 2012). Két esetleírásban a melldaganat kezelésére alkalmaztak antiangiogén terápiát és doxorubicin kezelést, a nekrózis létrejöttét nem előzte meg foghúzás és konzervatívan nem sikerült megoldani a csontelhalás gyógyítását (Estilo 2008, Greuter 2008). Egyik esetben sem szerepelt besugárzás vagy biszfoszfonát kezelés az anamnézisben. Az egyik betegnél találtak a denudált csontterületen Actinomyces fertőzést, de ezt nem kóroknak, csupán másodlagos fertőzésnek tekintik (Umut Dişel 2012).

Feltételezhető, hogy az angiogenezis gátlása a sebgyógyulást befolyásolja, a csont így hosszabb ideig nyitott a szájüregi fertőzésekre, ezáltal könnyebben alakulhat ki lokális csontfertőzés.

2.4. Biszfoszfonátok mellékhatásai

Állatkísérletekben alacsony toxicitásúnak bizonyultak, néhány esetben jelentkezett csupán gyomor-, illetve nyelőcsőfekély, esetleg akut tubuláris nekrózis a vesében (Groen 1996).

Ember esetén a *nyelőcső irritáció* egy gyakori kísérője lehet az orális alkalmazásnak, így a tabletta bevételénél ajánlják a függőleges testhelyzetet, illetve akiknél a nyelőcső ürülése akadályozott (motilitászavarok, szűkületek, achalasia), az orális készítmény alkalmazása meggondolandó (Lakatos 2012).

Több tanulmány is foglalkozik a biszfoszfonátok nyelőcsődaganatot potencírozó hatásával (Haber 2012, Green 2010, Cardwell 2010). A megbetegedési esély növekedését találták Haber és munkatársai 2012-ben (Haber 2012). Egy angliai vizsgálat pedig úgy találta, hogy azoknak az orális biszfoszfonátszármazékot szedő betegeknek, akik több mint 3 éve kapják a szert, 2,24-re nő a relatív rizikója a nyelőcsődaganat kialakulásának tekintetében (Green 2010). Azonban egy másik nagy esetszámú vizsgálat, szintén Angliában, ezt az összefüggést nem igazolta (Cardwell 2010).

A zolendronát esetén mutatkoznak meg leginkább az úgynevezett *postdose szindróma* tünetei, ami megfelelhet egy akut fázis reakciónak. Az adagolás után az első 3 napban hyperpyrexia, myalgia, arthralgia, influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek. A limfopénia, a hypocalcaemia ritka és elsősorban a laborparaméterekben jelentkezik, klinikai tünetek nem kísérik. Néhány esetben beszámolnak átmeneti szérum kreatinin emelkedésről, illetve tranziens uveitisről, conjunctivitisről, scleritisről (Lakatos 2012).

Vesekárosodott beteg esetében óvatosan kell eljárni, mert a hatóanyag a vizelettel távozik. Nem javasolt biszfoszfonát alkalmazása, ha a GFR <30 ml/min (Watts 2010).

Atípusos szubtrochanterikus töréseknél felmerül a biszfoszfonát potencírozó szerepe. Egy svéd országos felmérés 59 beteget talált atipikus töréssel, 47%-os relatív rizikó növekedést találtak a biszfoszfonátot nem szedő csoporthoz képest. Akik 2 évnél hosszabb ideig kapták a készítményt, azoknak 67%-ra nőtt ugyanezen értékük, szemben azokkal, akik rövidebb ideig használták a BP-ot (17%). Amennyiben abbahagyták a hatóanyag alkalmazását, a rizikó 70%-kal csökkent a törés tekintetében (Schilcher 2011). Az Egyesült Államokban 1,8 millió betegből 142 páciens szenvedett atipusos femurtörést, ezek 90%-ában szerepelt biszfoszfonát-szedés az anamnézisben. Úgy találták, hogy akik kevesebb, mint 2 évig kaptak BP-ot, azoknál 1,78/100000 személy/év a betegség incidenciája, akiket 8-10 évig gyógyszereztek, azoknál 113/100000 személy/év (Dell 2012). A szövődmény előfordulása tehát bár ritkának mondható, de összekapcsolható a biszfoszfonát tartalmú készítmény alkalmazásával, a mellékhatás okára jelenleg biztos magyarázatunk nincs.

Zoledronát használat mellett *pitvarfibrillációt* okozó hatásról számoltak be, valamint a placebo csoporthoz viszonyítva nagyobb incidenciában észleltek arrhytmiát egy posztmenopauzális nőket vizsgáló tanulmányban, ahol a készítményt évente egyszer intravénásan kapták (Black 2007). Más vizsgálat is talált ilyen eltérést, azonban ez nem volt szignifikáns (Black 2000). Több nagy esetszámú metaanalízis, illetve kiterjesztett vizsgálat azonban nem talált ilyen összefüggést (Reid 2009, Orwoll 2010). Az FDA 2007-es ajánlásában a biszfoszfonátok alternáló használatát nem ajánlja, pont erre az esetleges mellékhatásra hívva fel a figyelmet.

Az ismert mellékhatások miatt 2013-ban az oszteoporotikus betegekre egy ajánlást dolgoztak ki, miszerint a T score érték (-2,5 alatt vagy -2 felett) illetve a vertebrális törés, szteroid terápia az anamnézisben meghatározza, hogy tartsanak-e „drug holiday”-t. Szüneteltetés esetén évente DEXA csontvizsgálatot tartanak és ennek ismeretében ismételten mérlegelik a gyógyszer alkalmazásának folytatását (Cynthia 2013).

2.5. A biszfoszfonát okozta oszteonekrózis

6. ábra: A maxillán, az extrakció helyén kialakult biszfoszfonát okozta nekrózis

2.5.1. A kórkép definíciója

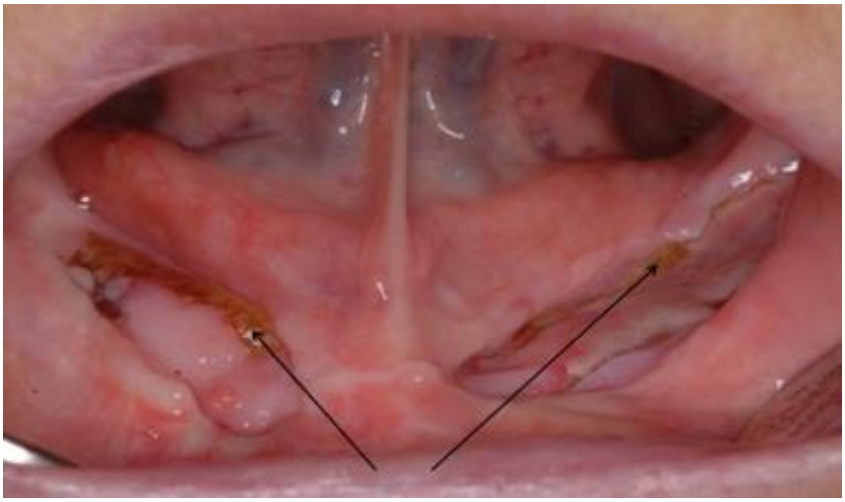
A daganatos betegeknél észlelt állcsontelhalást eredetileg oszteomyelitisnek vélték és a daganatterápia mellékhatásának találták, a biszfoszfonátok szerepéről ebben a kórképben csupán 2003-ban esett először szó (Wang 2003, Marx 2003). Önálló kórképként, egyéni, új névvel 2005-ben írták le először a biszfoszfonát kezelést követően jelentkező, csupasszá váló csontfelszínekkel jellemzett elváltozást, a Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ)-t (Hellstein 2005). Az irodalomban találkozhatunk még a BIONJ (Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws) vagy a BON (Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws) kifejezésekkel is. Használatos még az egyszerűsített ONJ név is. Az American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) 2006-ban megfogalmazott egy ajánlást (position paper) a tudomány aktuális helyzetéről a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózissal kapcsolatban (AAOMS 2007). Ezt a kiadványt 2009-ben újították fel (Ruggiero 2009). A definíciót az új kiadvány meghagyta az eredeti formájában: a BRONJ diagnózisa bizonyított abban az esetben, ha a maxillofaciális régióban szabaddá vált csontállomány található, ami nem gyógyul az orvos általi felismeréstől számított 8 héten belül, olyan

betegek esetében, akik biszfoszfonát kezelésben részesültek, és nem kaptak a fej-, nyaki régiót érintő terápiás dózisú sugárkezelést. További panaszok és tünetek is jelen lehetnek a BRONJ feltételezett és bizonyított eseteiben, mint a fájdalom, duzzanat, paresztézia, gennyes váladékozás, lágy szövetek kifekélyesedése, intra- vagy extraorális sipolyképződés, fogak elvesztése vagy radiológiai elváltozások.

2.5.2. Klinikai tünetek, osztályozás

A biszfoszfonátok által okozott oszteonekrózis differenciáldiagnosztikájában fontos, hogy kizárjuk azokat a gyakori kórképeket, amelyek hasonló tüneteket okozhatnak a szájüregben. Ilyenek lehetnek a parodontális elváltozások, ínygyulladás, foghúzás utáni alveolitis, oszteomyelitis, temporomandibuláris ízületi betegségek, arcüreggyulladás, szuvas fogak által okozott periapikális gyulladások és ezek következményei, valamint a csontdaganatok és -metasztázisok. A különböző szakmai szervezetek 2007 óta sorra jelentettek meg különféle ajánlásokat a betegség osztályozásával, felismerésével kapcsolatban. Magyarországon, az egyik elsőként megjelent AAOMS kritériumrendszer terjedt el, ennek alapján osztályozzuk a betegeket. A betegséget először (2007-ben) 3 stádiumra osztották fel, majd ezt 2009-ben kiegészítettek egy nulladik stádiummal. *Nulladik stádiumba* sorolhatók azok a betegek, akiknél nem észlelhető szabaddá vált nekrotikus csontfelszín, de nem specifikus panaszokkal vagy tünetekkel, illetve radiológiai eltérésekkel jelentkeznek. A panasz lehet például a dentális eltéréssel nem alátámasztható fogfájás, a tompa csontfájdalom, szenzoros eltérések, paresztéziák, krónikus parodontális gyulladással nem magyarázható foglazulás. A radiológiai eltérések közé tartoznak az alveoláris csontveszteség vagy felszívódás parodontális betegség nélkül, eltérések a trabekuláris rajzolatban, a canalis mandibulae beszűkülése. Fontos ismerni ezt a stádiumot, mert nem egy esetben klinikai beteganyagunkban felmerült, hogy a beteg a bizonytalan tüneteivel fogorvoshoz fordult és a – mintegy terápiás ötletként – bekövetkezett foghúzás sajnos, a nekrózis egzakt megjelenését jelentette az érintett területen.

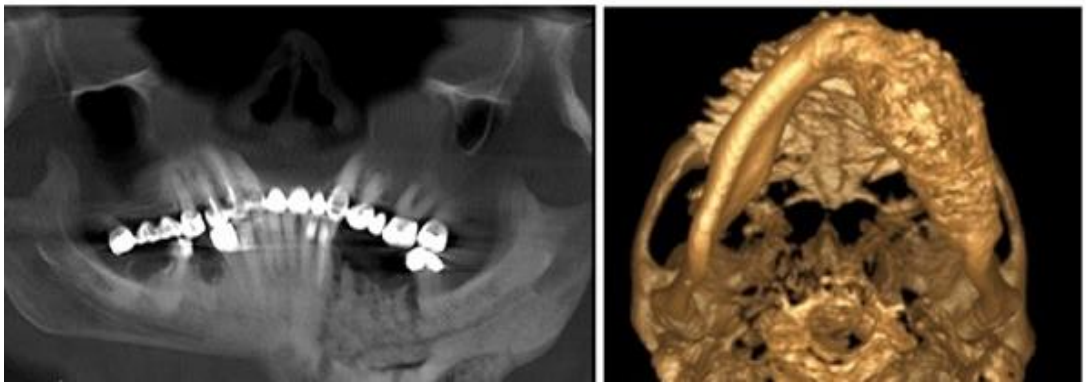
Egyes stádiumúként tartjuk számon azt az elváltozást, amikor szabaddá vált, nekrotikus csontfelszín jelenik meg olyan betegeknél, akik egyébként panasz- és tünetmentesek, fertőzésre utaló jel esetükben nem észlelhető [7. ábra].



7. ábra: 1-es stádium az AAOMS felosztás szerint: denudált csontfelszín, gyulladás nélkül

Második stádiumot jelent a panaszokat okozó, szabaddá vált nekrotikus csontállomány, amelyet a fertőzés klinikai jelei és fájdalom kísérnek.

A *harmadik stádiumban* az előző stádium tünetei kiegészülnek legalább egy tünettel a következők közül: a processus alveolaris területén túlterjedő, szabaddá vált nekrotikus csontfelszín (például a mandibula ramusa vagy bázisa, a sinus maxillaris vagy az os zygomaticum területén), patológiás törés, extraorális fisztula, az orrüreg vagy az arcüreg megnyílása a szájüreg felé, oszteolízis, amely a mandibula bázisát vagy a sinus alapját is érinti [8-10. ábra].

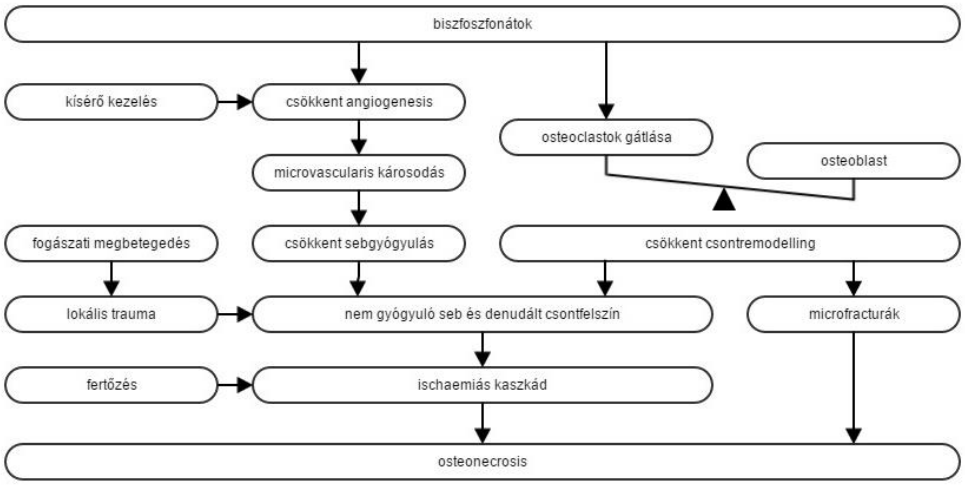


8. ábra: A teljes bal mandibulatestet magába foglaló kiterjedt oszteonekrózis egy betegünkön

9-10. ábra: A korábbi CBCT felvételen látható kiterjedt nekrózis, mely extraorális fisztulával jár: 3-as stádiumú BRONJ

2.5.3. Patomechanizmus

A BRONJ feltételezett kialakulását mutatja egy 2007-ben megjelent ábra [11. ábra] (Wyngaert 2007). A biszfoszfonátok hatására a VEGF termelése és ennek következtében az angiogenezis mértéke csökken. A fogeltávolítást megelőző gyulladás, illetve az azt követően szabaddá vált csontfelszín nyílt kapuvá válik a szájüregben található kórokozók számára. Erre a behatásra a BP terápia következtében csökkent remodellinggel és vérellátással bíró csont és nyálkahártya nem tud kellő védekezést kifejteni, így elindulhat a csontelhalás folyamata. Ezt a teóriát újabb kutatások egészítették ki, miszerint a nitrogént tartalmazó biszfoszfonátok az epithel sejtekre (Landesberg 2008) és a fibroblasztokra is negatívan hatnak (Reid 2009), ezzel hátráltatva a nyálkahártyaseb gyógyulását. A biszfoszfonátoknak immunmoduláns hatásuk is van, beavatkoznak a TNFα, T-sejtek, makrofágok működésébe IL-1 modulálta folyamaton keresztül (Deng 2007). A felhalmozódott biszfoszfonát pedig direkt toxikus hatást fejt ki a lágyszövetekre, epitheliumra (Reid 2007, Bauss 2008). Szignifikáns összefüggést találtak a BP adagolás és a posztextrakciós gingivagyógyulás ideje között. A gyógyulás idejét nem befolyásolja a BP adagolásának módja, a beteg életkora, neme, a CTX értéke, illetve az alkalmazás hossza sem (Cesar 2013). Otto és munkatársai úgy vélik, hogy a lokális pH a kulcsa a betegségnek, a gyulladás során létrejövő lokális savas milliő oldja és egyben aktiválja a BP molekulákat, ami aztán a csontszerkezet helyi felborulásához, nekrózishoz vezet (Otto 2010, Otto 2012).



11. ábra: Az oszteonekrózis létrejöttének egy modellje: Wyngaert 2007

A BRONJ és a fertőzött oszteoradionekrózis szövettani összehasonlításakor néhány érdekes különbséget figyeltek meg. Míg az oszteoradionekrotikus elváltozásokat a homogén megjelenésű, teljes csontnekrózis jellemezte, addig BRONJ-ben a többgócú, részben összefüggő nekrotikus csontállományt élő csontszövetet tartalmazó fészkek szőtték át. Ami az érhálózatot illeti, a kapillárisok számának csökkenése egyik betegségben sem volt kimutatható, az érelzáródás a BRONJ-ben szenvedő betegek kisebb részénél (13%) volt jelen, szemben a radionekrózisban szenvedő betegekkel (30%). Ugyanakkor BRONJ-ben az arteriális intimában és mediában fokozott cellularitás volt megfigyelhető, amely ellentétben áll az osteoradionekrózisra jellemző képpel (Hansen 2006, Wyngaert 2007).

Irodalmi ritkaság, ha a nekrózis az állcsontokon kívül jelenik meg, így fordult már elő oszteonekrózis a femuron, a tibián (Gupta 2009), valamint a koponyaalapon (Khan 2009) is. Felmerül a kérdés, hogy miért alakul ki az oszteonekrózis szinte kizárólag csak az állcsontokon, hiszen a biszfoszfonát a szervezet minden csontjába beépül alkalmazása során. Erre két elmélet is létrejött: az állcsontok különlegessége, hogy az egyetlen terület a szervezetben, ahol a mucoperiosteum néhány millimétere választja el csupán a csontot a külvilágtól, ráadásul ez a vékony barrier sok mikrotraumának van kitéve a fogak és a rágás mechanikai hatása miatt. Így az állcsontok a szervezet direkt csontfertőzésnek leginkább kitett területei, nem is beszélve a fogakban, vagy fogakból kiinduló gyulladások direkt állcsontba terjedéséről, illetve a foghúzás során megnyílt csontablakról. Másrészről viszont állatkísérleti modellben rámutattak, hogy a csont-

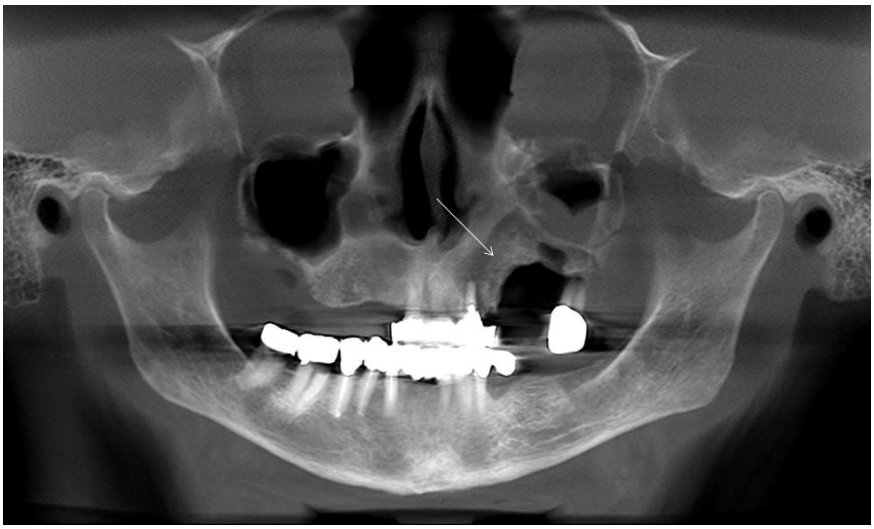
turnover tízszer nagyobb az állkapocs processus alveolaris-ának területén, mint a hosszú csöves csontokban (Tricker 2002). Egyéb adatok szerint a mandibulában a csontanyagcsere még magasabb fokú, mint a maxillában, az anyagcsere a csontok elülső részében a legnagyobb (Huja 2008). A biszfoszfonát adása ezt a turnovert csökkenti, aminek szerepe lehet a nekrózis kialakulásában.

A fertőzés – a kórokozók iniciáló és fenntartó szerepén keresztül – további fontos patogenetikai tényezőnek tekinthető a BRONJ kialakulásában. Elsősorban Actinomyces telepeket lehetett izolálni az BRONJ-ben szenvedő betegek – elsősorban az erózió jeleit mutató nekrotikus csontrészeiből származó – mintáiból (Lugassy 2004; Melo 2005; Thakkar 2006, Wyngaert 2007). Ezek az alacsony virulenciájú Gram-pozitív bacillusok csak sérült nyálkahártya-barrier esetén képesek krónikus, lassan terjedő fertőzések kialakítására. A fentiek mellett az oszteoklasztok és a baktériumok közötti kölcsönhatások fokozott csontdestrukciót eredményezhetnek (Nair 1996). Klinikai szempontból az említett folyamatok magyarázhatják a gennyes váladékozással járó, krónikus, nem gyógyuló gyulladásos folyamatot, és indokolnak tartós antibiotikum kezelést. Azonban van szerző, aki csupán 46%-ban találta meg a kórokozót a szövettani feldolgozás során és felteszi a kérdést, hogy a baktériumok jelenléte valóban kóroki szereppel bír-e a nekrózis létrejöttében, vagy csupán szekunder fertőzésként, egyszerű szájüregi kontaminációval van dolgunk (Mücke 2011). Mindemellett a szájüreg bőséges együtt élő flórát és más kórokozókat is tartalmaz (például sarjadzó és egyéb gombákat), amelyek szintén részt vehetnek a kórfolyamatban (Wyngaert 2007).

2.5.4. Képalkotó diagnosztika

Annak ellenére, hogy a BRONJ diagnózisa egyértelműen felállítható klinikai vizsgálat alapján, képalkotó diagnosztikai eljárások használatára is szükség van. Kifejezetten hasznosak lehetnek a betegség korai felismerésében és a betegek állapotának követésében. A legegyszerűbb és leggyakrabban alkalmazott képalkotó vizsgálat a röntgen. A fogászatban jól használható az orthopantomogram (OP), amely jó áttekintést ad az állcsontokról és dokumentációként felhasználható a páciensek követésében. A röntgenvizsgálattal egyértelműen elkülöníthető az oszteonekrózis a metasztatikus lézióktól, amennyiben radiopaque csontszekveszterek találhatók az elváltozásban, de oszteolítikus csonteltérések esetén kevéssé megbízható [12. ábra] (Store 1999, Bedogni

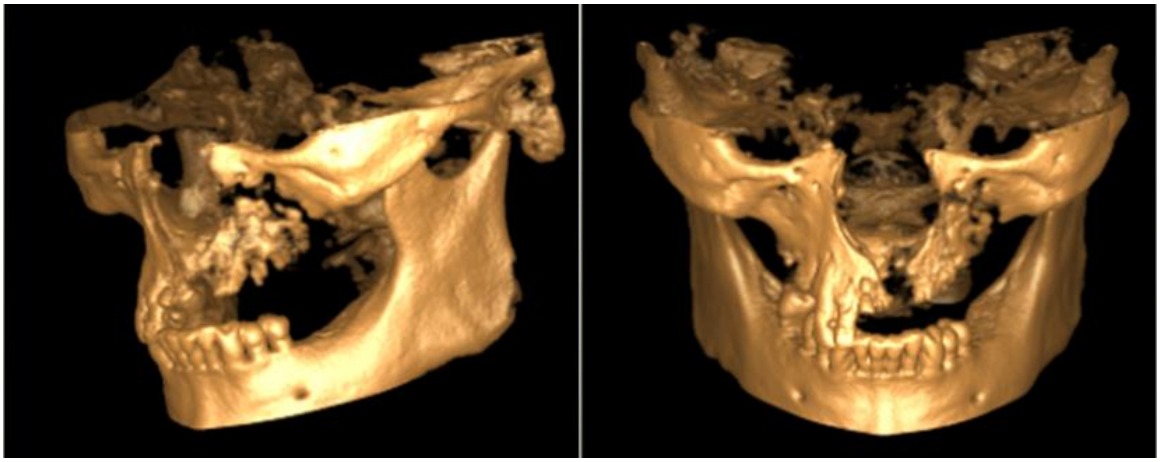
2008, Stockmann 2010a). Különösen hasznos lehet, amennyiben oszteolízis és oszteoszklerózis egyaránt előfordul, de ahhoz, hogy az elváltozás jól felismerhető legyen, igen jelentős (30-50%-os) ásványi anyag veszteség szükséges. Ez azonban valószínűtlen az elváltozás klinikai megjelenését megelőzően (Chiandussi 2006). Hátránya továbbá a hagyományos röntgenvizsgálatnak, hogy kétdimenziós, szummációs képet ad, így az elváltozások egymásra vetülhetnek, vagy az anatómiai képletek elfedhetik az eltéréseket. A kép felbontása gyenge, az egészséges és elhalt csont nehezen különíthető el. A korai elváltozások nehezen felismerhetők. Mindazonáltal, hátrányai ellenére is javasolt az OP elvégzése első radiológiai vizsgálatként (Store 1999).



12. ábra: OP felvételen fehér nyíl mutatja a szekvesztrálódott maxillaterületet betegünknél

A computer tomográfia (CT) vizsgálat előnye a hagyományos röntgenhez képest, hogy három dimenzióban képes leképezni a vizsgált területet és a felbontása, érzékenysége is nagyobb. Egyaránt megállapítható a csont kortikális és spongiózus területének érintettsége, jól láthatók az oszteolítikus és szklerotikus elváltozások előrehaladott állapotú BRONJ esetén. Sajnos tünetmentes esetben nem ad többletinformációt az OP felvételhez képest, de hasznos lehet a bizonytalan esetek differenciáldiagnózisában (Store 1999). A cone beam CT (CBCT) viszonylag új technika, mely jóval kisebb sugárterhelést jelent a páciens számára (a spirál CT-nek mindössze 1/15-öd része). Az állcsontnekrózisok esetében kiválóan használható, a hagyományos CT-vel

összehasonlítva is, információgazdag képet ad a csontállományról [13. ábra] (Schulze 2006).

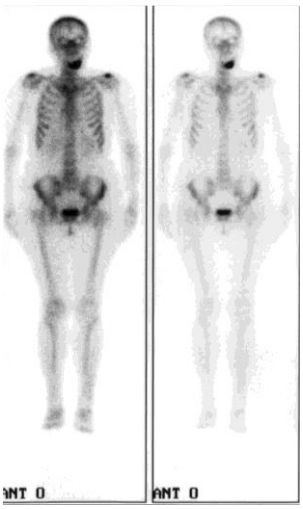


13. ábra: CBCT képen 3D-ben ábrázolt maxilla szekvesztráció betegünknél

A lágyszövetek leképezési lehetősége viszont korlátozott. A mágneses rezonancia (MR) vizsgálat a fentiekkel összehasonlítva érzékenyebb módszer az oszteonekrózis korai értékelésére (Khosla 2007, Bedogni 2008, Stockmann 2010a). Segítségével leképezhetők már a nulladik stádiumú betegség eltérései is, a látható elváltozásokat a sejthalál és a szöveti reakció (ödéma) okozza. Az ischémiás területek kontrasztanyagot nem halmozó foltként felismerhetők az MR felvételeken, különösen a T1 súlyozott képeken. Krónikus esetekben a fibrózis és a szklerotikus csont csökkent jelintenzitást okozhat mind a T1, mind a T2 súlyozott felvételeken (Bedogni 2008, Stockmann 2010a). A szcintigráfiás vizsgálat a methyltechnécium-99-foszfonát (^{99m}Tc-MDP) radioizotóp segítségével messze a legérzékenyebb képalkotó vizsgálat a BRONJ-ben, mert az izotóp az aktívan reagáló csontszövet területén dúsul, nem a lágyszövetben. A fertőzött területen a normálishoz képest megváltozik a vérellátás és az oszteoblaszt aktivitás − ezzel együtt a radioaktív dúsulás is −, így az osteomyelitis már viszonylag korán (48 óra után) felismerhető (O'Ryan 2009). Természetesen ennek feltétele az aktív oszteoblaszt tevékenység, ami a technécium scan-en is leolvasható [14. ábra]. A szcintigráfiás vizsgálat hasznos lehet a szubklinikai esetek diagnosztizálására. Szintén segítséget nyújthat a vizsgálat a betegek követésében (Store 1999, O'Ryan 2009). Az eljárás hátránya a sugárterhelés, és az, hogy meglehetősen időigényes. Felbontása alacsony, továbbá mivel szummációs képet ad, a gyulladt területek elfedhetik az avaszkuláris területeket. A lágyrész- és csontfolyamatok nem különíthetők el teljes

mértékben egymástól, tumoros betegeknél nehézséget okozhat a gyulladás, illetve a metasztatikus területek megkülönböztetése. Jelenleg hazánkban a nekrózis követésére nem használjuk ezt a vizsgálatot. A csontáttéttel járó tumorok követése során azonban az állcsontoknál jelzett dúsulás nem egy esetben segített a korai vagy esetleg definitív, de panaszmentes nekrózis diagnosztizálásában az onkológusnak, aki terápiára küldte hozzánk a beteget.

Szerzők véleménye alapján a BRONJ képalkotó diagnosztikájának „gold standard”-je a CT és az MR vizsgálat (Bedogni 2008, Stockmann 2010a).



14. ábra: Szcintigráfiás vizsgálattal felismerhető a mandibula bal felén az aktív gyulladásos folyamat a BRONJ-ben szenvedő betegen

2.5.5. Kezelés

A betegség gyógyítása a mai napig nem megoldott. Ajánlásokat találunk, ezek közül a legismertebb és itthon is követett protokoll a korábban már említett AAOMS által került kidolgozásra (AAOMS 2007, Ruggiero 2009).

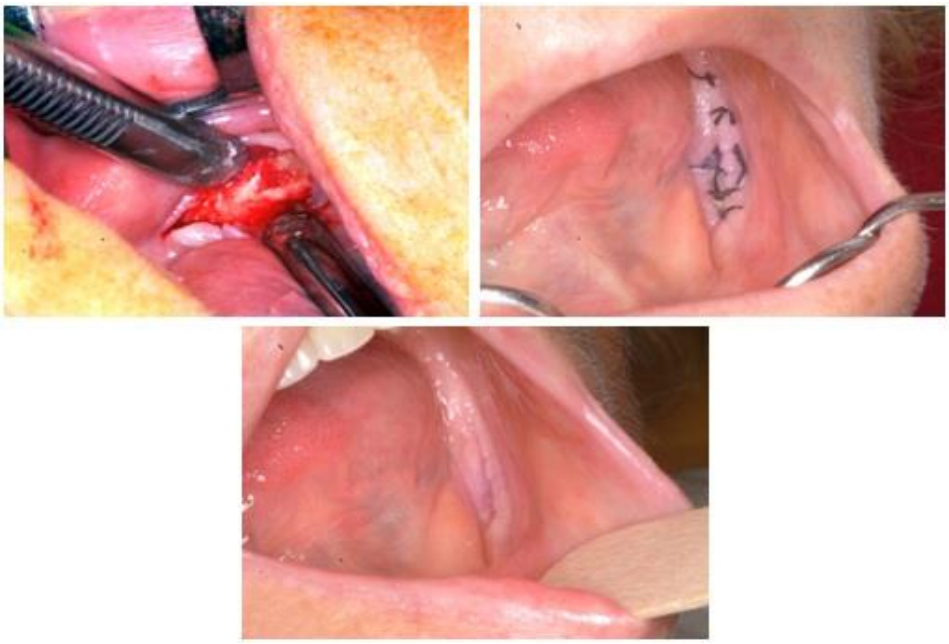
2.5.5.1. AAOMS ajánlás a tünetek kezelésére

A *nulladik stádium* esetén tüneti kezelés, valamint az egyéb lokális faktorok konzervatív kezelése, így például a caries vagy parodontális betegségek ellátása javasolt. Szisztémás kezelés részeként a krónikus fájdalom csillapítása a legfontosabb, valamint - amennyiben indikált - infekciókontroll antibiotikumokkal. A betegség *első stádiumában* is hasznosak az orális antimikrobiális oldatok, mint például a 0.12%-os klórhexidin. Sebészi kezelés ekkor nem javasolt. *Második stádiumban* a korábbi

klórhexidines öblögetés kiegészítendő antibiotikus kezeléssel. A legtöbb izolált kórokozó érzékenynek bizonyult a penicillin csoportba tartozó antibiotikumokra (amoxicillin+klavulánsav). Kinolonok, metronidazol, clindamycin és erythromycin alkalmazható sikerrel penicillin allergiás betegeknél, elsőként ezek közül a clindamycin választandó. Mikrobiológiai mintavétel indokolt lehet az Actinomyces faj jelenlétének igazolására. Amennyiben az Actinomyces tenyészik ki a mintából, meg kell határozni a törzs antibiotikum-érzékenységét. Néhány relapszussal járó esetben a pácienseknél antibiotikum-kombinációk alkalmazása, valamint hosszú távú antibiotikum kezelés, esetleg egy ciklus intravénás antibiotikum terápia lehet célravezető. *Harmadik stádiumban* a debridement a legfontosabb, ami alatt antibiotikum védelemben végrehajtott reszekciót, szekvesztrektómiát értünk, ez sajnos kiterjedt esetben állcsontreszekcióval is járhat [15. ábra]. Ez hosszú távú palliációt jelenthet, amit az akut infekciók és a fájdalom kontrollja kell, hogy kiegészítsen.

15. ábra: Kiterjedt nekrózis miatt végzett mandibulareszekció

A betegség stádiumától függetlenül a mobilis csontszekveszterek eltávolítása minden esetben javasolt, az ép csontfelszín expozíciójának elkerülésével, minimál feltárásból, a sebszélek gondos egyeztetésével [16. ábra]. A panaszokat okozó fogak eltávolítása a denudált, nekrotikus csontfelszínek esetében megfontolás tárgya, ugyanis az extrakció elősegítheti a nekrotikus folyamat fellángolását.



16. ábra: Nekrózis minimálinvazív feltárása, egysoros csomós öltések

2.5.5.2. Lézer alkalmazása a gyógyításban

Több tanulmányban beszámoltak eredményekről a BRONJ gyógyításában használt lézerrel kapcsolatban. Elsősorban Low Level Laser Therapy (LLLT) vagy más néven soft lézerek voltak, melyeket a gyógyulás, regenerálódás serkentésére használtak, de voltak kísérletek a lézerasszisztált sebészi beavatkozással is (Vescovi 2010, Scoletta 2010, Romeo 2011). A közlemények pozitív eredményei mellett mégis ma legfeljebb hasznos kiegészítő kezelésnek tarthatjuk a soft laser alkalmazását BRONJ-ben.

2.5.5.3. Hiperbárikus oxigénnel történő BRONJ gyógyítás

Tekintettel arra, hogy a magas nyomású oxigénnel (hiperbárikus oxigén - HBO) való kezelés sikeresnek bizonyult az elhúzódó sebgyógyulással, refrakter osteomyelitissel, nekrotizáló fertőzésekkel járó esetekben, felmerült, hogy hatásos lehet BRONJ fennállásakor is. Feltételezik, hogy a hatásmechanizmusban szerepe lehet a reaktív oxigén és nitrogén módosulatoknak, melyek befolyásolhatják a redox érzékeny szignálmolekulákat, melyek részt vesznek a csont átépülési folyamataiban, mivel az oszteoklasztok differenciálódását, működését és élettartamát reaktív oxigénre érzékeny szignálmolekulák irányítják. A HBO hatásosságát BRONJ fennállása esetén jelenleg is ellenőrzik randomizált kontrollált vizsgálatokban, és az előzetes eredmények bizakodásra adnak okot (Freiberger 2009). Az eddig megjelent beszámolók kisszámú

beteg kezeléséről tudósítottak, és nem egyértelmű, hogy az észlelt javulás valóban a HBO terápiának vagy a BP kezelés felfüggesztésének köszönhető-e (Freiberger 2007). Más közlések a javulást az antibiotikummal kombinált HBO kezelésnek tulajdonították (Shimura 2006). Japán kutatók PET vizsgálattal követtek egy 80 éves, orális BP-ot és kortikoszteroidot szedő beteg állcsontjában kialakult nekrotikus elváltozást HBO kezelés során és jelentős javulásról számoltak be, továbbá a fluorodeoxyglükóz (FDG) - PET vizsgálatot alkalmasnak tartják a betegség követésére (Yamazaki 2010). Természetesen további jól kontrollált vizsgálatok szükségesek annak megítéléséhez, hogy a magas nyomású oxigén kezelés valóban segíti-e a kialakult BRONJ kezelését.

2.5.5.4. Pluripotens őssejt használata

Egy 2011-ben megjelent esettanulmány szerint autológ csontvelő őssejt transzplantáció az állcsontnekrózis gyógyulását eredményezheti. Csontvelő mesenchymalis őssejtek szolgálhatnak forrásul a csontszerkezet regenerációjához. A csontvelőből származó őssejtek, vagy azok növekedési faktorokkal való kombinációja nagy mennyiségben transzplantálható közvetlenül a csontlézióba. Az autológ mesenchymalis őssejt beültetés a BRONJ 3. stádiumából teljes gyógyulást eredményezett (Cella 2011).

2.5.6. Prevenció

A biszfoszfonátterápia megkezdése előtt a meglévő lokális fertőzések, valamint a beavatkozást igénylő fogak kiszűrése végett alapos fogászati ellenőrzés szükséges (Wyngaert 2007, Ruggiero 2009). A szájüreg képalkotó vizsgálata és a panorámafelvétel segítséget jelent a caries és a parodontitis felismerésében, a bölcsességfogak vizsgálatában, valamint a metasztázisok vagy más kóros csonteltérések kimutatásában (Migliorati 2005). Ha a biszfoszfonátkezelés halasztható, a potenciálisan gyulladásos helyek preventív sebészi ellátása szükséges. A biszfoszfonátterápiát csak a sebek maradéktalan gyógyulását követően szabad elkezdeni. Ezután lehet a fogpótlást elkészíteni vagy korrigálni úgy, hogy a nyálkahártyafelszínek nyomása elkerülhető legyen (Wyngaert 2007).

A BP kezelés alatt alapvető fontosságú az optimális fogazati státusz fenntartása, valamint minden beteget tájékoztatni kell a jó szájhigiéné fontosságáról, hiszen ezek következtében kerülhető el, hogy extrakció, dentoalveolaris beavatkozás váljon szükségessé. Legalább évente rutinszerű fogorvosi ellenőrzés is szükséges. Célszerű

azon beavatkozások elkerülése, amelyek a csont direkt sérülését okozhatják. Amennyiben mégis kezelés válik szükségessé, a teljes fogeltávolítás helyett inkább a foggyökér megtartására irányuló, kevésbé invazív fogászati technikákat kell előnyben részesíteni. Azokban az esetekben, amikor a fog koronája nem restaurálható, javasolt a dekoronálást követően az állkapocsban maradó radixok endodonciai kezelését elvégezni (Ruggiero 2006). A nagyobb dózisú (évi 4-12 alkalom) biszfoszfonátterápiában (zolendronat, pamidronat) részesülő onkológiai betegek esetén nem tanácsos implantátumok beültetése fogpótlás céljából (Wyngaert 2007, Ruggiero 2009, Olasz 2009). A fogeltávolítást akkor kell mérlegelni, ha a fogak mobilitási pontértéke 3 vagy több, és a beavatkozást a lehető legkíméletesebben kell elvégezni (Migliorati 2005).

2.5.7. Drug holiday a biszfoszfonát terápiában

A biszfoszfonát kezelés felfüggesztése az intravénás biszfoszfonátok esetén rövid távon értelmetlen**.** Egyértelműen bizonyított, hogy az onkológiai betegek életminőségét jelentősen javítja az intravénás BP adagolás, mivel csökkenti a csontfájdalmat és a patológiás törések gyakoriságát. Azonban − amennyiben a beteg általános állapota lehetővé teszi − a kezelés hosszú távú felfüggesztése segíthet a kialakult BRONJ stabilizálásában, a folyamat kiterjedésének megakadályozásában és a panaszok csökkentésében (Ruggiero 2009). A kezelés esetleges ismételt megkezdéséhez a kezelő szájsebész, onkológus és természetesen a beteg egyetértése szükséges. Orális biszfoszfonátok esetén van olyan irodalmi adat, amely szerint a BRONJ-ben szenvedő betegek körében a biszfoszfonát kezelés abbahagyása fokozatos javulást eredményezett. A kezelés 6-12 hónapos felfüggesztése spontán szekvesztrációhoz vagy sebészi debridement-et követően gyógyuláshoz vezetett (Marx 2007). Ezt az eredményt mások nem erősítették meg, és tekintettel az igen hosszú BP felezési időre - a csontból való eltávozásukhoz 10 év is kellhet- és a készítmény abbahagyása után még évekig észlelhető a gyógyszerhatásra, a pár hónapos felfüggesztésnek gyakorlati haszna nincs (Gibaldi 1982, Black 2006, Black 2012). Amennyiben lehetséges, az orális BP adagolás elhagyása mellett más alternatív, nem biszfoszfonátszármazék csonterősítő gyógyszerre való átállás - a kezelőorvossal történő konzultáció alapján - lehet a megoldás.

3. Célkitűzések

A kutatás során és az elkészített értekezésben célul tűztük ki, hogy a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján kezelt, BRONJ-ben szenvedő betegek sokoldalú vizsgálata, illetve a kezelése kapcsán szerzett tapasztalatok alapján, a lehető legtöbbet megtudjunk a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis patomechanizmusáról, a rizikótényezőiről, továbbá, hogy a megelőzés és kezelés eredményes formáit megtaláljuk.

Konkrét vizsgálandó kérdések:

1. Van-e genetikai háttere a BRONJ-nek és ez hatással van-e a betegség prognózisára?
2. A csont hormonális környezete befolyással bír-e a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózisra: például az ösztrogénhiányos állapot (vizsgáltunkban ösztrogénellenes gyógyszeres kezelés) vagy a parathormon hiánya hatással van-e a betegség lefolyására?
3. Vérből nyerhető csontmarkerek segítségével előrejelezhető-e a betegség, illetve megjósolható-e a prognózisa?
4. Az állcsontnekrózis lefolyását mi módon befolyásolja az, ha a betegnek diabetes mellitusa van?
5. A BRONJ elhelyezkedése a szájüregben, valamint az első észleléskori stádiuma kihatással van-e a betegség eredményes gyógyítására?
6. A biszfoszfonát hatóanyaga és adagolási formája hatással van-e a BRONJ kialakulására és a betegség lefolyására?

4. Módszerek

4.1. Betegek

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján 2006. júniusa és 2013. novembere közötti biszfoszfonát okozta állcsontnekrózissal jelentkező betegeket vettük bele, minden egyéb szelekció nélkül. A BRONJ diagnózisát az AAOMS állásfoglalása alapján határoztuk meg (AAOMS 2007), ami feltételezi minden kritérium egyidejű jelenlétét a betegnél: korábbi vagy még alkalmazott biszfoszfonát terápia az anamnézisben, legalább 8 hete észlelhető denudált csontfelszín a szájüregben, illetve, hogy nem történt a fej-nyak régiót érintő sugárkezelés korábban. Rögzítettük a klinikai adataikat, az ellátásukat az AAOMS állásfoglalását követve végeztük. A diagnózishoz friss panoráma felvételt (OP) minden betegünknél készítettünk, az OP és a klinikai tünetek alapján meghatároztuk a BRONJ felvételkori stádiumát. A beteg szubjektív panaszaival összhangban (fájdalom, nervus alveolaris inferior érintettség) meghatároztuk a kezelési stratégiát. Antibiotikum kezelést 2-es stádiumtól minden esetben alkalmaztunk: amennyiben lehetséges volt, pust nyertünk és leoltást végeztünk a célzott antibiotikus terápia végrehajtásához. Preferáltuk primer antibiotikumként az amoxicillin+klavulánsav készítményeket 1 mg-os kiszerelésben, de használtunk clindamycint (300mg) illetve doxicyclint is, elsősorban penicillinallergia esetén. Az elsőként választandó szernél döntésünket befolyásolta a közeli anamnézisben alkalmazott antibiotikum terápia is. 2-es és 3-as stádiumban mindig sebészi terápiát alkalmaztunk a beteg beleegyezésével. Ezt megelőzően antibiotikum terápia is zajlott, ami legalább 1 nappal a beavatkozás előtt kezdődött és a műtét után 7-10 napig tartott. 1-es stádium esetén is végeztünk műtétet, legalább 2-4 hétig tartó sikertelen konzervatív terápia után. A műtét során a szükséges minimális feltárásból, a csont vitális paramétereinek kontrollja mellett (csontvérzés, a csont színe) végeztük a reszekciót, melynek kiterjedése csupán a nekrotikus zónát érintette. Mikrovaszkuláris megoldás egy betegünknél történt, ahol a kiterjedt reszekciót más intézetben fibula lebennyel rekonstruáltuk. A sebzárást lokális lebenyek használatával feszülésmentesen végeztük, egysoros varrattechnikát alkalmazva. A posztoperatív időszakban a betegeknek hexidin tartalmú öblögető használatát írtuk elő, legalább napi 2-3 alkalommal. A seb dehisztenciájakor jodoformos gézcsíkot

helyeztünk a területre, melyet 3 naponta cseréltünk, míg vagy elértük a per secundam sebgyógyulást, vagy ismételt műtétet hajtottunk végre.

4.2. Csontmetabolizmus vizsgálata

A betegcsoport egy részénél, akik 2010. január és 2013. szeptember között jelentek meg ellátásra klinikánkon, az első vizsgálatkor éhomi vércukorértéket mértünk (Beckman Coulter, Brea, CA, USA), meghatároztuk a szérum 25-OH-vitamin-D, PTH és ß-crosslaps értékeket a Roche E-170 Modular (Roche, Mannheim, Németország) protokollja alapján. A kísérlet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Etikai Bizottsága által engedélyezett: Semmelweis Egyetem (ad.8-101/2009-1018EKU), és minden ebben résztvevő beteg írásbeli tájékoztatást kapott a részletekről.

4.3. Genetikai háttér vizsgálata

46 beteg esetében a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikájának laborjában genetikai vizsgálatot végeztünk a CYP2C8 (rs1934951) gén polimorfizmusára vonatkozóan. A vérből történő genomi DNS kinyerését kit segítségével végeztük: High Pure PCR Template Purification kit (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany). A DNS mennyiségi és minőségi kontrollja NanoDrop B-100 spektrofotométer (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) segítségével történt. Csontsűrűséget (Bone mineral density, BMD) a femur és a lumbális régióban (L2-L4 csigolyák) mértünk kettős röntgen abszorpciometriával (DPX-L, Lunar Corp. Madison, WI, USA). Az oszteoporózist a legutóbbi WHO kritériumok alapján határoztuk meg, azaz oszteoporózis a diagnózis, ha a T-score alacsonyabb, mint -2.5 SD (Czerwinski 2007). A kísérlet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Etikai bizottsága által engedélyezett: Semmelweis Egyetem (ad.8-101/2009-1018EKU), és minden ebben résztvevő beteg írásbeli tájékoztatást kapott a részletekről.

A CYP2C8 gén rs1934951 számú polimorfizmus genetikai analízisét a következő anyagok segítségével végeztük: az előre megtervezett és validált TaqMan próba alapú genotipizáló SNP Assayt használtuk az Applied Biosystems-től (Applied Biosystems Foster City, CA, USA). A PCR mix (végtérfogat 20 µL) tartalmaz 1 µL genomi DNS-t (50 ng/µL), 0.50 µL 40×gén-specifikus TaqMan SNP Genotyping Assay (ID number: C_361409_1, Applied Biosystems), 10 µL-t a TaqMan Universal PCR Assay Mix-ből

(Applied Biosystems), és 8.50 µL ultratiszta PCR vizet. A genotipizálás során a kezdő 60°C-os 1 perces és 95°C-os 10 perces első lépést 55 ciklus követte (92°C 15 másodperces és 60°C 1 perces), a befejező lépés 60°C-on 1 percig tartott. A PCR termékek fluoreszcens intenzitását ABI 7500 RT-PCR System (Applied Biosystems) segítségével mértük. A polimorfizmus tekintetében a TaqMan SNP Genotyping Assay reprodukálhatósága 99.9%-os volt. A CYP2C8 rs1934951 polimorfizmus analíziséhez a kontroll csoportban 224 egészséges magyar páciens vérmintáját használtuk fel. Kizáró kritérium volt, ha valakinek metabolikus vagy endokrin, csontot érintő megbetegedése volt az anamnézisben, bármilyen krónikus betegségben szenvedett, hormon-, szteroid terápiát kapott, vagy olyan gyógyszert szedett, ami befolyásolhatta a csontmetabolizmust, korai menopauzája volt (40 év alatt), illetve ismert alkoholfüggő volt. Kontroll csoportba nem kerülhetett továbbá, akinél emelkedett szérum alkalikus foszfatáz aktivitást, megnőtt parathormon szintet vagy alacsony D-vitamin értéket (25-OH-vitamin D <30 ng/ml) mértünk. A biokémiai értékeket rutin labor metódusokkal határoztuk meg (Roche, Mannheim, Németország).

4.4. Utánkövetés

A konzervatív terápiában részesülő betegeinket legalább heti gyakorisággal visszarendeltük, ellenőriztük. A műtéten átesett betegeink kontrollja 7-10 nappal a műtétet követően mindig megtörtént, javasoltuk az ismételt kontrolt 2 héten belül, vagy az azonnali jelentkezést klinikánkon, ha a gyógyult terület ismételten panaszossá válna. A betegség kezelési módjait, illetve a gyógyulási/relapszus értékeket rögzítettük. Relapszusnak tekintettük a betegség kiújulását, ha dokumentáltan legalább 4 hét klinikai és radiológiai értelemben is gyógyult állapot után tért vissza a betegség ugyanabban a régióban, vagy a BRONJ megjelent más régióban is, minden egyéb fogászati szájsebészeti beavatkozás nélkül.

4.5. Statisztikai analízis

Fisher's exact teszt, Mann-Whitney teszt, ANOVA, Kruskal-Wallis próba és a Chi-négyzet teszt segítségével elemeztük az adatokat. A CYP2C8 genotípus összefüggéseinek analízisekor egy többváltozós logisztikus regressziós modellt

használtunk fel. Szignifikáns eredménynek fogadtuk el ha $p<0.05$. A kiértékeléshez SPSS 15.0, illetve 22.0 programot használtunk.

A főkomponens analízis (Principal Components Analysis) egy standard technika, amely széles körben alkalmazható az orvosbiológiai kutatásokban, különösen microarray és egyéb génexpressziós adattömegek statisztikai kiértékelésében (Jolliffe 1986, Podani 2000). A módszer összegzi a multivariációs adatrendszereket néhány fontos, egymástól független, és az eredeti adatstruktúrát jól tükröző dimenzióba, mely dimenziókat komponenseknek nevezünk. Minden komponens az összvariancia egy töredéke. Az eredmények grafikus ábrázolása kettős szórásdiagramon (biplot) történt. Bármely két komponens grafikus megjelenítésében a megfigyelések (ez esetben a betegek) pontként jelennek meg, míg a változókat a pozíciójuk felé mutató vonalak jelzik. Ez a szimultán (biplot) ábrázolás lehetővé teszi a betegek csoportos értékelését, és rámutat az ezt a konfigurációt befolyásoló változók korrelációira és relatív fontosságára. Az egy csoportba tartozó személyek konvex sokszögekbe zárhatók, amely vizualizációs technika alkalmazása egyértelműbbé teszi a csoportok elkülönülését a diagramon (Podani 2000). A PCA által nyújtott átfogó kép felettébb hasznos az olyan változók kiválasztásában, amelyek a legjobban tükrözik az egyes betegcsoportok közötti trendeket és különbségeket. Annak megállapítására, hogy egy komponens hasznos információkat foglal-e össze, vagy csupán az adatok sztochasztikus variációjának tükröződése, egy egyszerű grafikai megjelenítés, az ún. Scree-diagram használható (Cattell 1966). Scree-diagram segítségével döntöttük el, hogy egy komponens valóban hasznos információkat foglal magában, vagy az csupán véletlenszerű eltérés az adatokban. Így meghatároztuk azt a töréspontot, ahol az eigenértékek nagyon lassan csökkenni kezdenek. A számításokat a SYN-TAX 2000 programcsomag felhasználásával készítettük (Podani 2001).

5. Eredmények

A Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján a 2006. júniusa és 2013. novembere között, biszfoszfonát okozta állcsontnekrózissal kezelt 121 beteget vettünk be a vizsgálatba. Ebből 65 betegnél a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján laborvizsgálat történt, 46 páciensnél pedig genetikai és csontsűrűség vizsgálatot is végeztünk.

Teljes betegcsoportunk adatai 121 betegből:

5.1. A nemek aránya, átlagéletkor

Nemek aránya: Nők: 92/121 (76%), Férfiak: 29/121 (24%).

A BRONJ kezelés utáni recidíváját vizsgálva a nemek viszonyában, nem kapunk szignifikáns eredményt Fisher's exact teszttel: p=0,100 [1. táblázat]. Hasonlóan nincs statisztikai összefüggés a kezelés hatására létrejövő stádiumjavulás és a teljes gyógyulási arány viszonyításában sem (p=0,383; p=0,405).

1. táblázat: A BRONJ recidivája a nemek között vizsgálva

		volt recidíva	nem volt recidíva	összes
Férfi	betegszám	9	20	29
	% Nem	31,0%	69,0%	100,0%
	% recidíva	17,3%	29,0%	24,0%
Nő	betegszám	43	49	92
	% Nem	46,7%	53,3%	100,0%
	% recidíva	82,7%	71,0%	76,0%

Átlagéletkor: 65,18 év (31 - 87). A férfiak átlagéletkora 65,16 év, a nőké pedig 65,55 év.

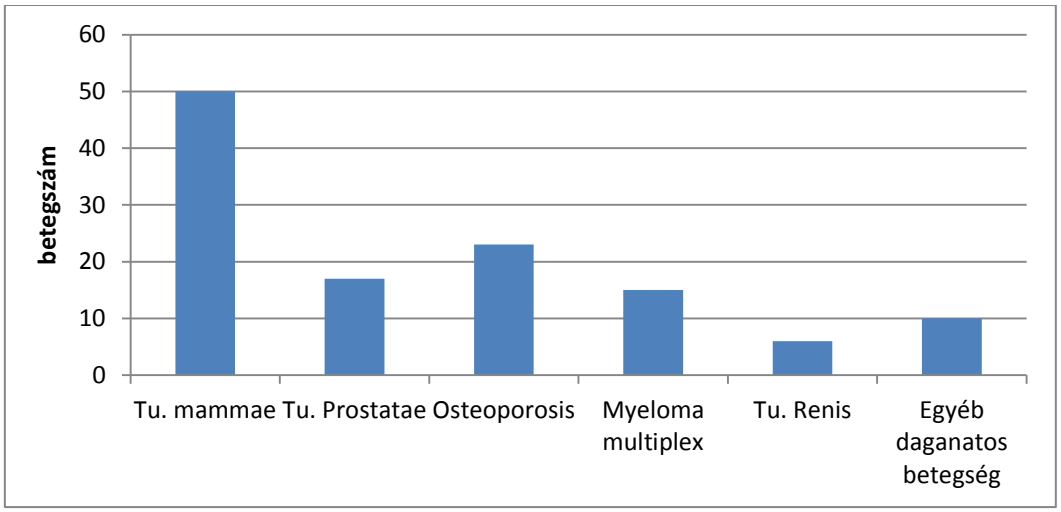
A betegcsoportok között a BRONJ kialakulásakor mért életkor tekintetében szignifikáns összefüggést találtunk: **p=0,022** ANOVA teszttel. Az oszteoporotikus betegeknek idősebb korban lesz állcsontnekrózisuk a többi betegcsoporthoz viszonyítva [2. táblázat].

2. táblázat: Átlagéletkor alapbetegségenként a nekrózis kialakulásakor (p=0,022)

	betegszám	év
Tu. mammae	49	63,57
Tu. prostatae	17	66,88
Oszteoporózis	23	70,39
Myeloma multiplex	15	60,47
Tu. renis	5	58,80
Egyéb daganatos betegség	10	68,40
Összes	119	65,18

5.2. Alapbetegségek szerinti megoszlás

Mamma tumor: 50/121 (41,3%), Prosztata tumor: 17/121 (14%), Oszteoporózis: 23/121 (19%), Myeloma multiplex: 15/121 (12,4%), Vesetumor: 6/121 (0,49%), Krónikus limfoid leukémia: 1/121 (0,08%), Non-Hodgkin limfoma: 1/121 (0,08%), Myelodiszpláziás szindróma: 1/121 (0,08%), Tumor coli: 1/121 (0,08%), Tumor pulmonis: 2/121 (0,16%), Tumor uretri: 2/121 (0,16%), Tumor vesicae urinariae 1/121 (0,08%) [17. ábra].



17. ábra: Alapbetegségek szerinti eloszlás állcsontnekrózisban szenvedő betegeink között

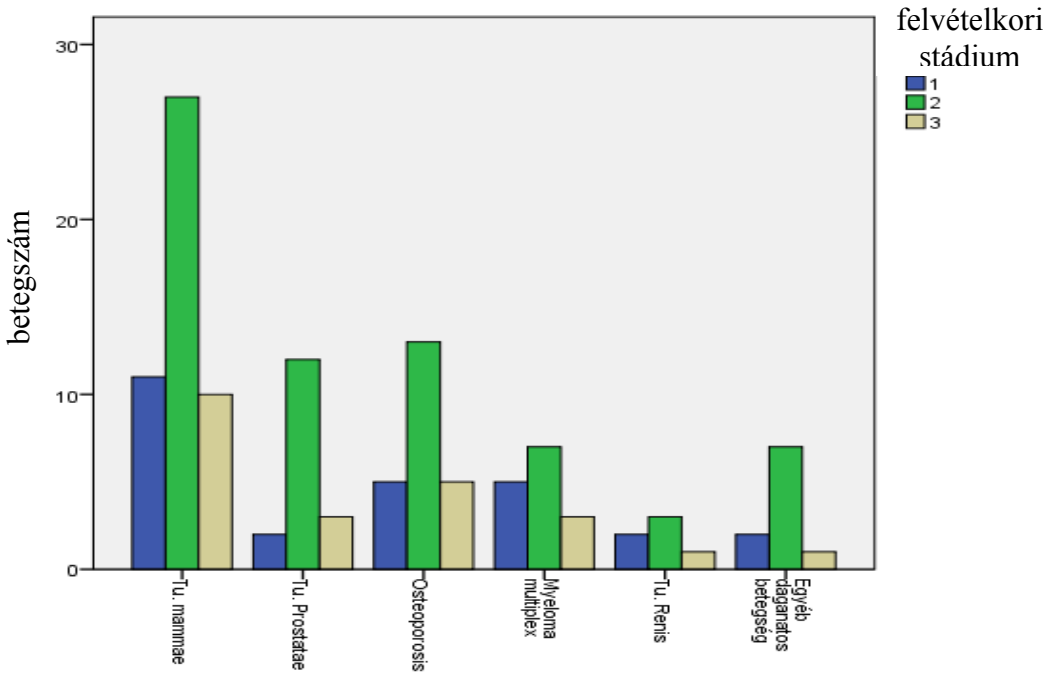
5.3. A felvételkori stádiumok

1-es stádiumú 27 fő (22,3%), 2-es 69 páciens (57%), 3-as pedig 23 beteg (19%) volt, 2 beteg az első észleléskor 0-ás értékkel rendelkezett.

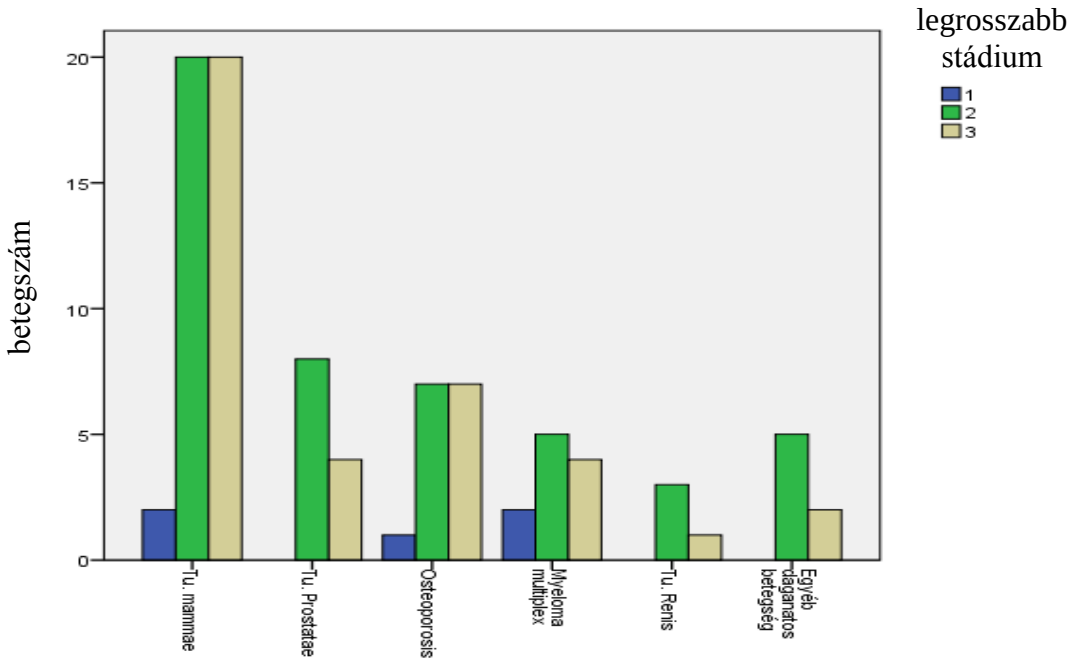
3. táblázat: Az első észleléskor rögzített stádiumok az alapbetegségekre lebontva

			Felvételkori stádium			Összes
			1	2	3	
Alapbetegség	Tu. mammae	Betegszám	11	27	10	48
		% Alapbetegség	22,9%	56,3%	20,8%	100,0%
	Tu. prostatae	Betegszám	2	12	3	17
		% Alapbetegség	11,8%	70,6%	17,6%	100,0%
	Oszteoporózis	Betegszám	5	13	5	23
		% Alapbetegség	21,7%	56,5%	21,7%	100,0%
	Myeloma multiplex	Betegszám	5	7	3	15
		% Alapbetegség	33,3%	46,7%	20,0%	100,0%
	Tu. renis	Betegszám	2	3	1	6
		% Alapbetegség	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%
	Egyéb daganatos betegség	Betegszám	2	7	1	10
		% Alapbetegség	20,0%	70,0%	10,0%	100,0%
Összes		Betegszám	27	69	23	119
		% Alapbetegség	22,7%	58,0%	19,3%	100,0%

Az 2-es és 3-as táblázatban a két darab mamma tumorral rendelkező betegünket, akik első észlelésükkor 0-as stádiummal rendelkeztek, nem tüntettük fel.

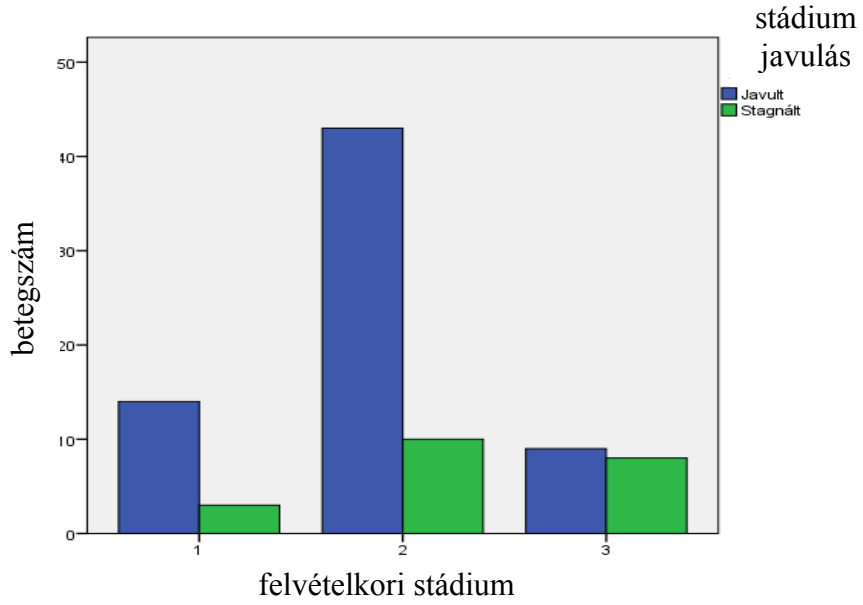


18. ábra: Az első észleléskor rögzített BRONJ stádiumok megoszlása az alapbetegségek függvényében, nincs szignifikáns összefüggés: p=0,958

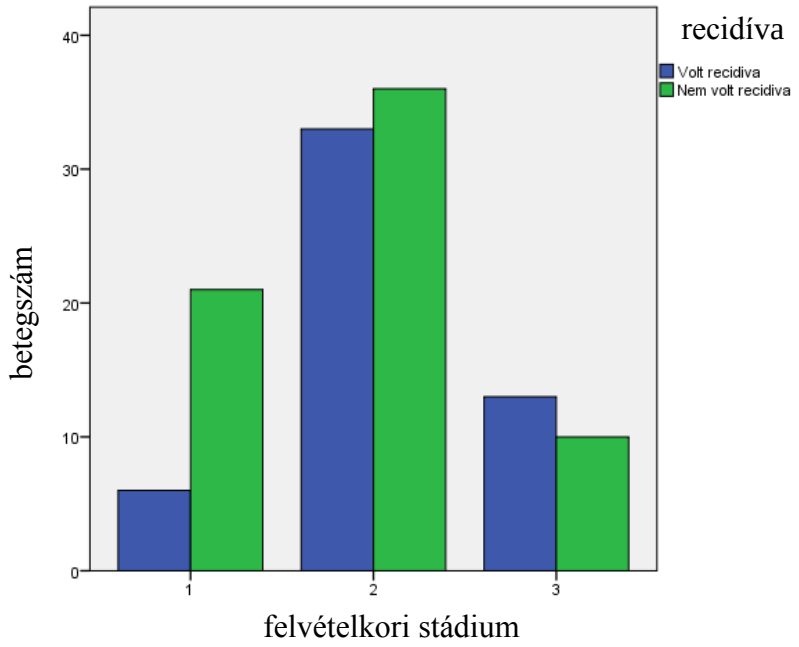


19. ábra: Alapbetegségek és a kezelés során észlelt legmagasabb stádium, p=0,673

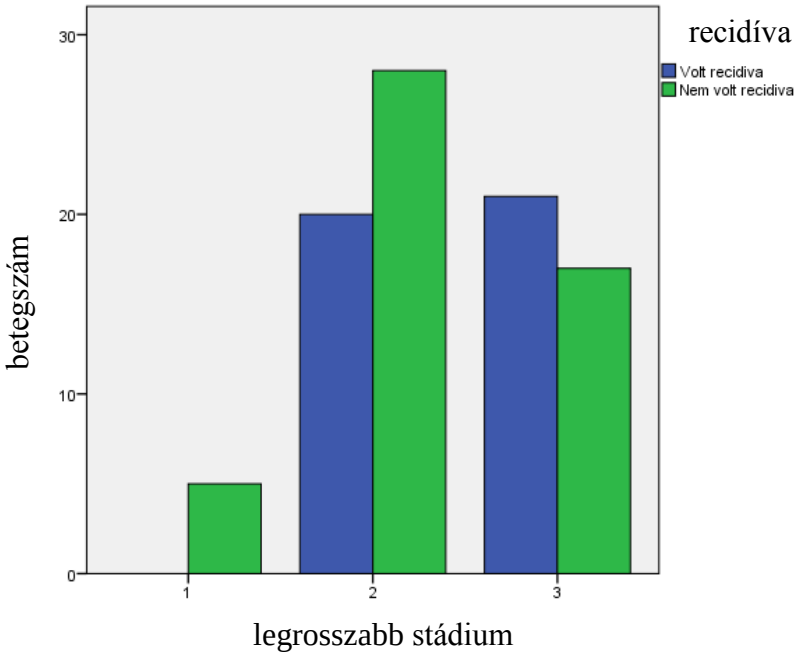
Az alapbetegségekkel sem az első észleléskor rögzített stádium (Chi^2 p=0,958), sem a kezelés alatt észlelt legmagasabb stádium nem mutat statisztikai összefüggést (Chi^2 p=0,673).



20. ábra: Az első találkozáskor rögzített stádium alapján számított kezelési eredményesség, a stádium javulás tekintetében szignifikáns: p=0,048 Chi^2 teszttel



21. ábra: Az első találkozáskor rögzített stádium és a betegség recidívája alapján számított prognózis szignifikáns: p=0,029 Chi^2 teszttel



22. ábra: A kezelés során észlelt legmagasabb stádium alapján következtetünk a BRONJ prognózisára, a relapszusrátából közel szignifikáns eredményt kapunk: p=0,052 Chi^2 teszttel. Ugyanez az eredmény a stádium javulás tekintetében nem szignifikáns: p=0,066

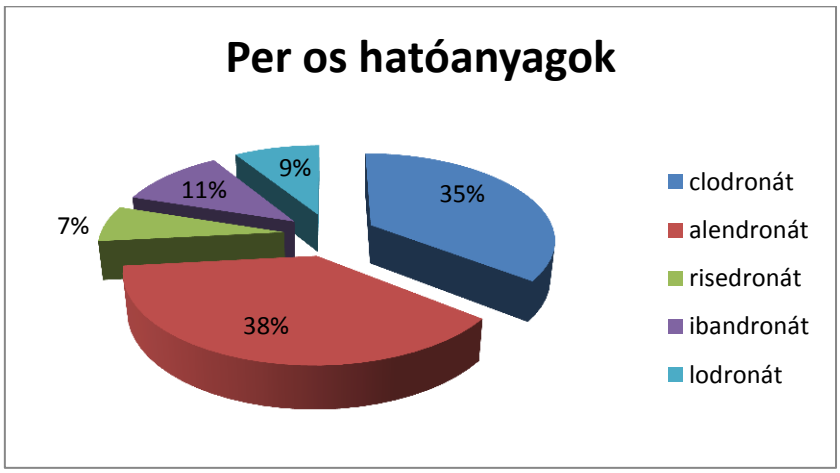
5.4. Hatóanyagok

4. táblázat: A biszfoszfonát hatóanyagok szerinti betegeloszlás

		Előfordulás	Százalék
Valid	Zoledronat i.v.	71	58,7
	Pamidronat i.v.	6	5,0
	Ibandronat i.v.	6	5,0
	Alendronat p. os	13	10,7
	Ibandronat p.os	13	10,7
	Összes	109	90,1
Nem értékelt	Risendronat p.os	3	2,5
	Clodronat p.os	4	3,3
	Adathiány	5	4,1
	Összes	12	9,9
Összes		121	100,0

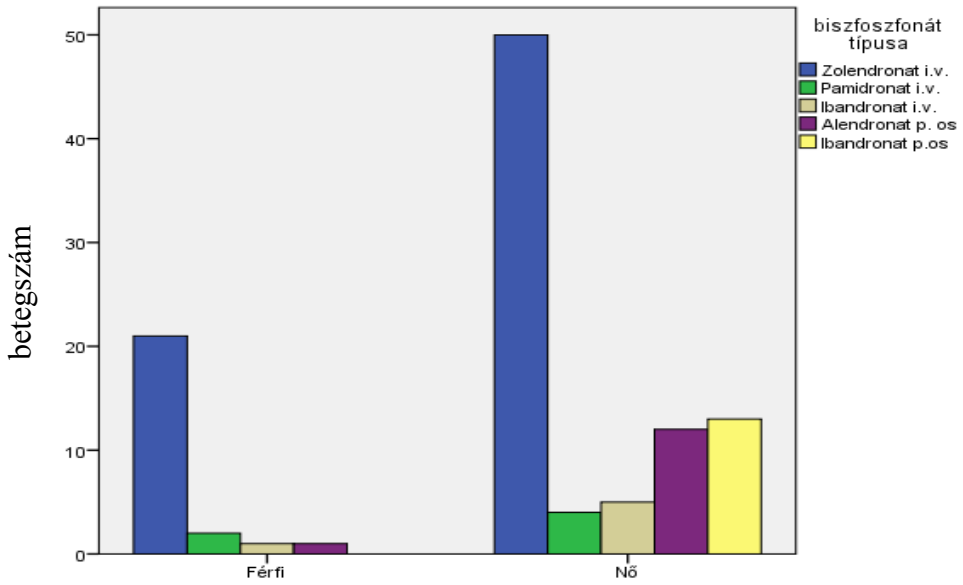
A betegek eloszlásánál a 4. táblázatban csupán egy hatóanyagot tüntettünk fel egy beteghez, ahol párhuzamosan több hatóanyag, kiszerelési forma is szerepelt az anamnézisben, az intravénás formát, illetve az effektívebb készítményt vettük alapul. 35 beteg esetében észleltünk párhuzamos, vagy egymást követő biszfoszfonátkészítmény alkalmazást. Ebből a 35 betegből 29-nél jelentett a különböző készítmény más típusú hatóanyagot (nem csak a kiszerelés változott), több esetben 3

hatóanyag is szerepel a kórtörténetben. Ha ezeket is ábrázoljuk, a 23 a és b ábrán látható eredményt kapjuk.

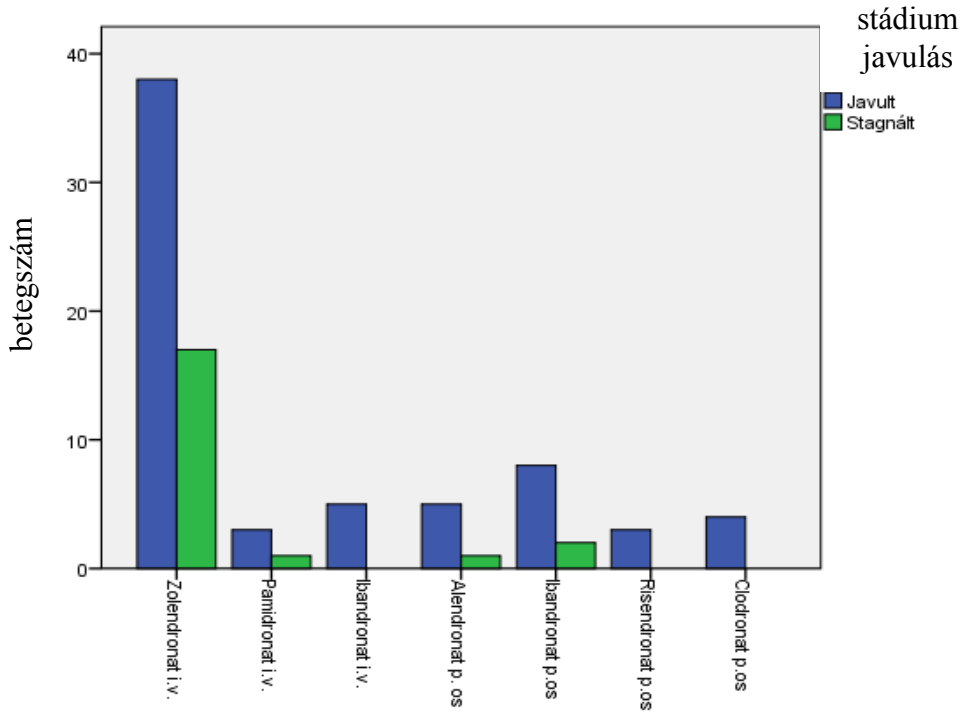


23/a ábra: A betegeinken alkalmazott összes biszfoszfonátkészítmény per os adagolási formákra visszabontva

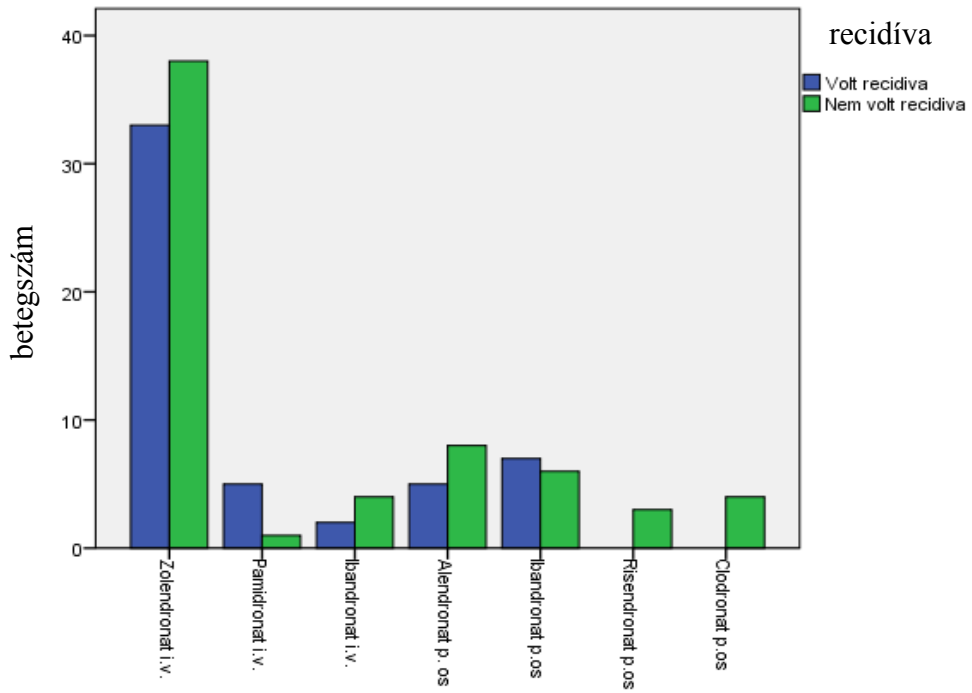
23/b ábra: A betegeinken alkalmazott összes biszfoszfonátkészítmény intravénás adagolási formákra visszabontva



24. ábra: A férfiak és nők biszfoszfonát hatóanyag szerinti megoszlása, p=0,097



25. ábra: A biszfoszfonát típusa és a kezelés alatt észlelt stádium javulás mértéke nem szignifikáns: p=0,485. Ha a teljes gyógyulást tekintjük, ez az érték p=0,270



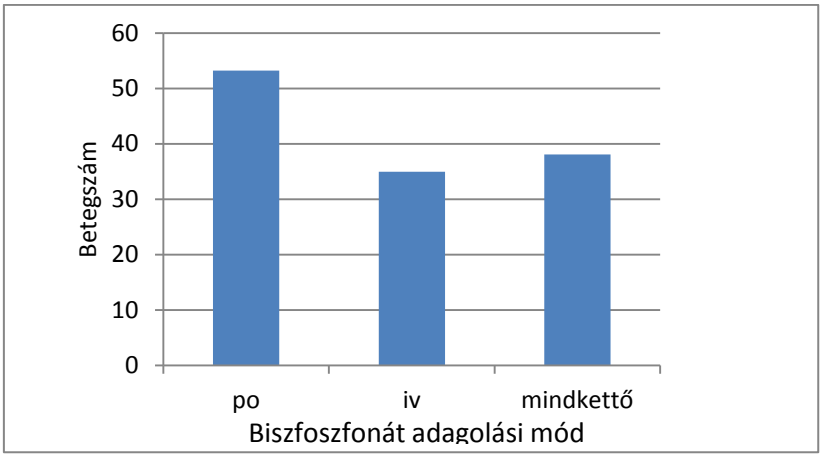
26. ábra: A biszfoszfonát hatóanyaga és a nekrózis relapszusa közötti összefüggés nem szignifikáns: p=0,112 Chi^2 teszttel

Az intravénás és per os kiszerelést kapó betegeket különválasztva sem a BRONJ relapszus rátájában, sem a teljes gyógyulásban, sem a stádium javulás terén nem kapunk szignifikáns eredményt vagy statisztikai értelemben vett együttmozgást (p=0,200; p=0,112; p=0,315).

5.5. Biszfoszfonát alkalmazás időtartama BRONJ-t megelőzően

Ha azt vizsgáljuk, hogy a biszfoszfonátot összesen mennyi ideig alkalmazták a BRONJ megjelenése előtti hónapokban, akkor az átlag: 37,26 hónap (1-185). 11 beteg kapott egy évnél rövidebb ideig BP készítményt, közülük mindenki intravénás készítményt kapott a BRONJ-t megelőzően. A 11-ből 4-en áttétes prosztata-, 4-en pedig áttétes emlődaganatban szenvedtek, 2 fő betegsége myeloma multiplex, 1 páciensé pedig vastagbéltumor volt.

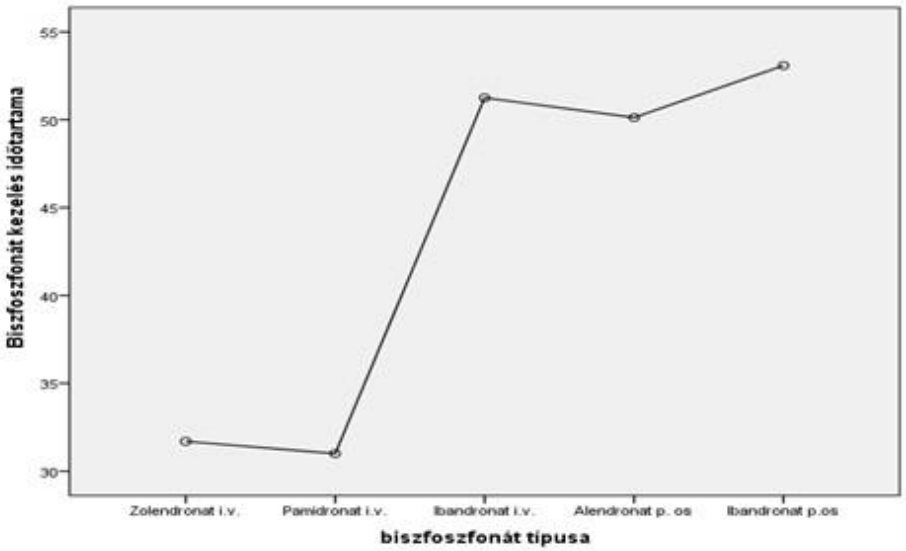
A biszfoszfonátokat összesen a BRONJ fellépése előtt per os tabletta alkalmazása esetén átlagosan 53,2 hónapig (SD:37,1), intravénás származék esetén pedig 34,9 hónapig adagolták (SD:26,9). Ha a beteg intravénás és per os készítményt is kapott, az anamnézisében az érték 38,1 hónap [27 ábra].



27. ábra: Nekrózist megelőző biszfoszfonát alkalmazás hónapokban, adagolási forma szerint

A hatóanyagok alkalmazási hossza hónapokban: alendronát 50,1, ibandronát per os: 53, risedronát 69, pamidronát 31, ibandronát i.v.: 51,2, zoledronát: 31,6 hónap [28 ábra]. Az összefüggés nem szignifikáns p=0,099.

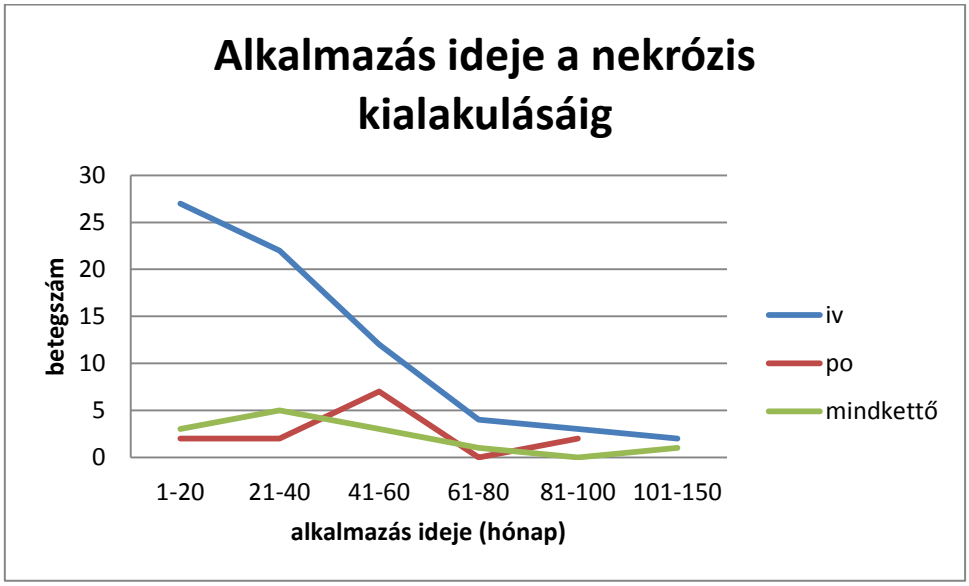
Ha a biszfoszfonát alkalmazási idejét és a beteg nemét korreláltatjuk, nem kapunk szignifikáns eredményt, férfi: 31,04 hónap, nő: 39,33 hónap, p=0,252 Annova teszttel.



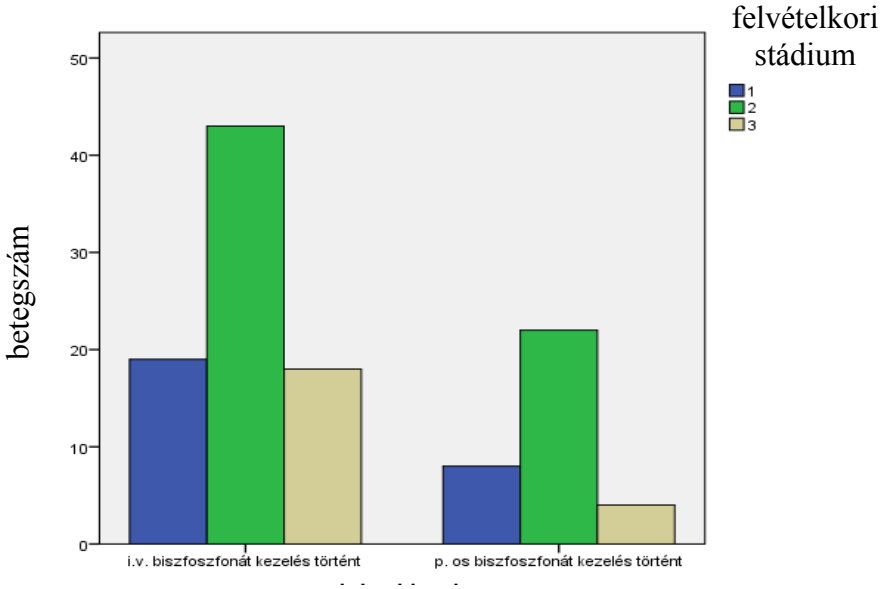
28. ábra: A BP típusa és a nekrózisig eltelt alkalmazási idő hossza hónapokban és átlagban: p=0,099

Csak per os, tablettás kiszerelésben 35 betegünk (28,9%) részesült. A többi beteg vagy csak parenterálisan kapta a biszfoszfonátot, vagy per os és intravénás alkalmazás is szerepelt az anamnézisében.

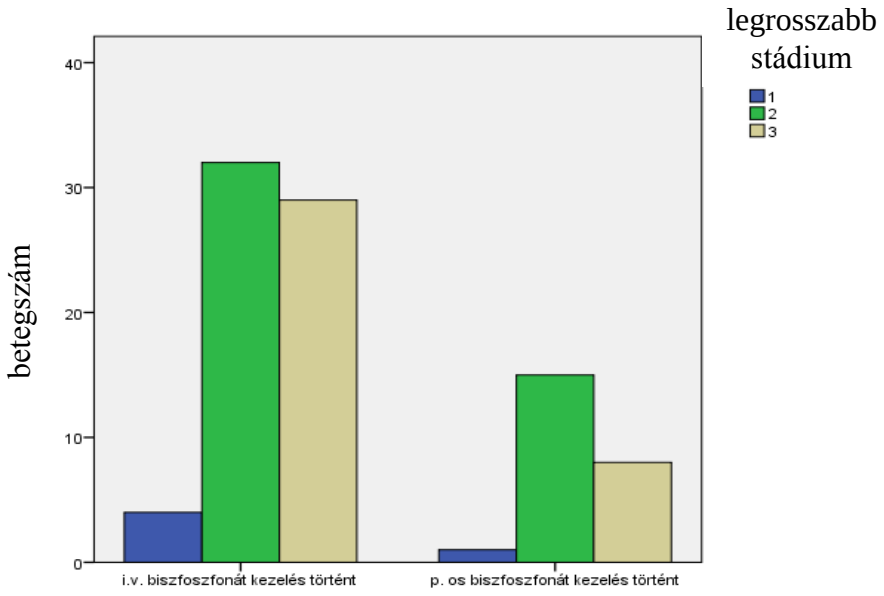
A nekrózist megelőző biszfoszfonát kezelés időtartama szignifikáns összefüggést mutat az adagolási formával, i.v./per os (32,57 hónap / 50,44 hónap): **p=0,007** Mann-Whitney teszttel.



29. ábra: Szignifikáns összefüggés a BP alkalmazási mód és a nekrózist megelőző BP adagolás hossza között: p=0,007



30. ábra: A biszfoszfonát adagolása alapján csoportosított stádiumok az első észleléskor: p=0,381



31. ábra: A kezelés során elért legmagasabb stádiumok a per os illetve intravénás származékot szedők között: p=0,537

Az intravénás kezelés, per os hatóanyag alkalmazás és az első észlelt stádiumok között nincs szignifikáns összefüggés: Chi^2 p=0,381, és ez a kezelés során elért legmagasabb stádiumot illetően is fennáll: Chi^2 p=0,537.

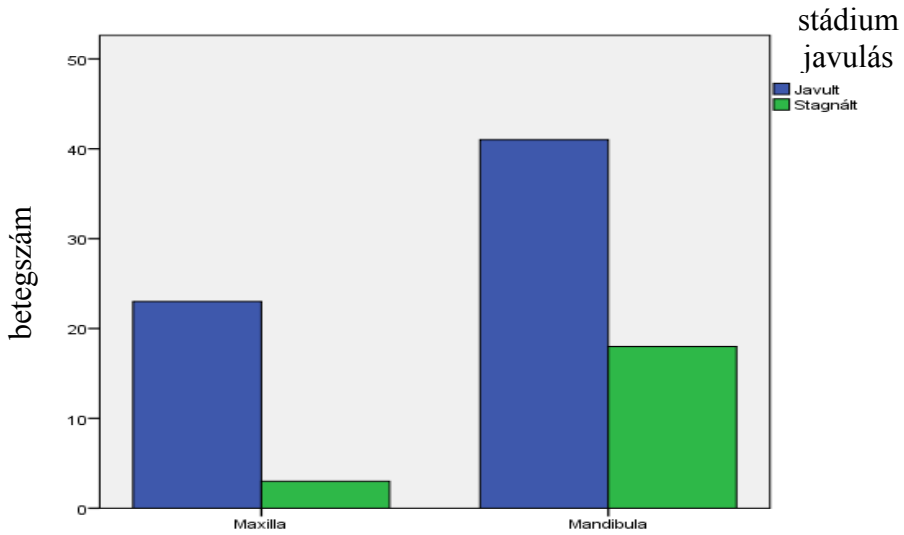
A betegség kialakulása (BRONJ) és az első jelentkezés között átlagban 4,78 hét telt el (0-25, SD:6,5).

A biszfoszfonát kezelés időtartama és a BP hatóanyaga között statisztikai korreláció van, bár az eredmény nem szignifikáns: p=0,070 Kruskal-Wallis teszttel. Ugyanebben az összehasonlításban, a BP adagolásának hossza, és a BRONJ után az első jelentkezésig eltelt idő között nincs összefüggés: p=0,893.

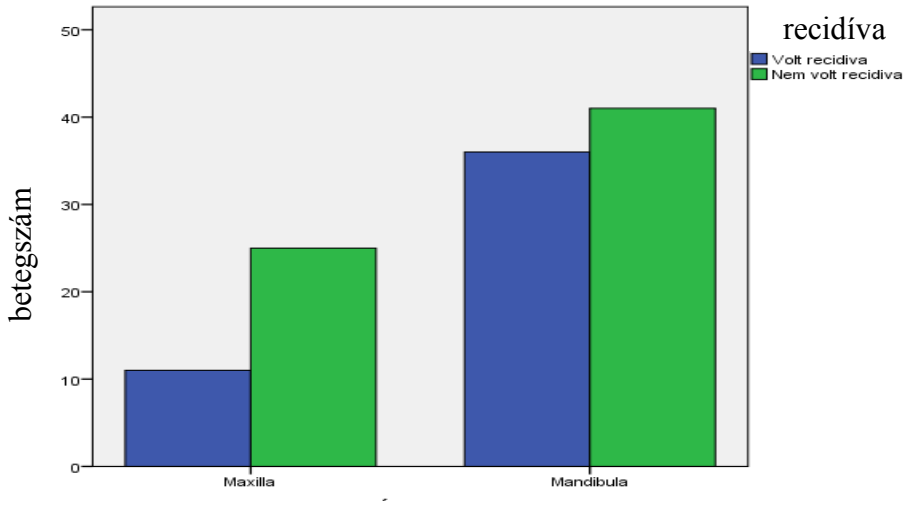
5.6. A nekrózis lokalizációja

Lokalizáció állkapocs szerint:

A nekrózisok 30,25%-ban (36/119) a maxillán, 64,75%-ban a mandibulán (77/119) és 5%-ban (6/119) mindkét állcsonton jelentkeztek priméren. A két 0 stádiumos beteget ebben a felosztásban nem értékeltük.



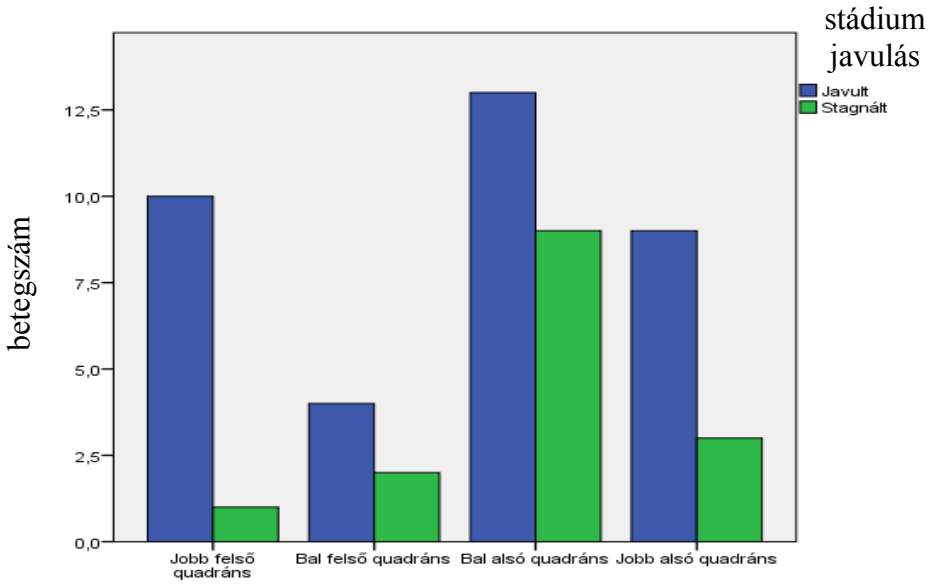
32. ábra: A maxillán közel szignifikánsan jobban javul kezelés hatására a BRONJ stádiuma, mint a mandibulán: p=0,051 (Fisher's exact teszt)



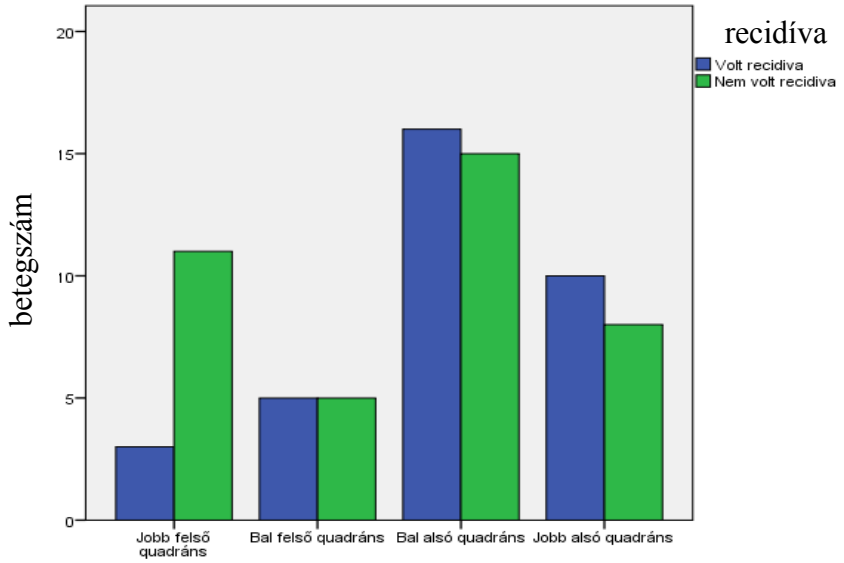
33. ábra: Az állcsontok és a nekrózis relapszusainak viszonya: p=0,076

5. táblázat: Nekrózis lokalizáció kvadránsok szerint

	betegszám	százalék
Jobb felső kvadráns	14	11,6%
Bal felső kvadráns	10	8,3%
Bal alsó kvadráns	31	25,6%
Jobb alsó kvadráns	18	14,9%
Egy kvadránsban összesen	73	60,3%
Maxilla kétoldalt érintett	9	7,4%
Mandibula kétoldalt érintett	8	6,6%
Mindkét állcsont érintett	6	5,0%
Adathiány	25	20,7%
Több kvadránst érintő összes	48	39,7%



34. ábra: Nekrózis a különböző kvadránsokban és a kezelés alatti stádium javulás viszonya: p=0,290



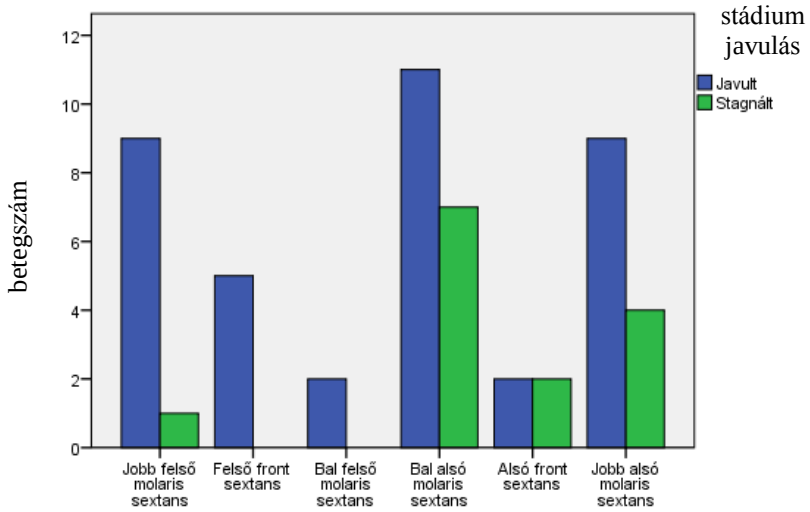
35. ábra: Kvadránsokban jegyzett lokalizáció és a betegség relapszusának létrejötte p=0,212

Lokalizáció szextáns szerint:

A frontrégióban helyezkedik a nekrózisok 18,7 %-a (14/75) és a premoláris-moláris régióban a 81,3 %-a (61/75).

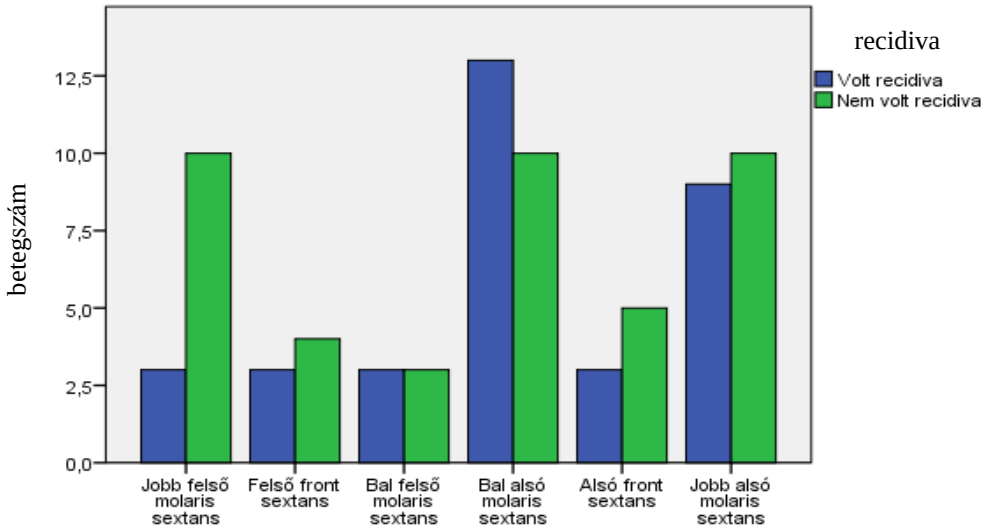
6. táblázat: A nekrózis megjelenése betegszámokban szextánsokra bontva

	betegszám	százalék
Jobb felső molaris szextáns	13	10,7%
Felső front szextáns	7	5,8%
Bal felső molaris szextáns	6	5,0%
Bal alsó molaris szextáns	23	19,0%
Több szextáns érintett maxillán	10	8,3%
Több szextáns érintett mandibulán	20	16,5%
Mindkét állcsont érintett	6	5,0%
Egyéb lokalizáció	1	0,8%



36. ábra: A betegség lokalizációját és a betegség stádiumának változását vizsgáltuk a kezelés hatására, nem találtunk szignifikanciát a szextánsok tekintetében p=0,258 Chi^2 teszttel

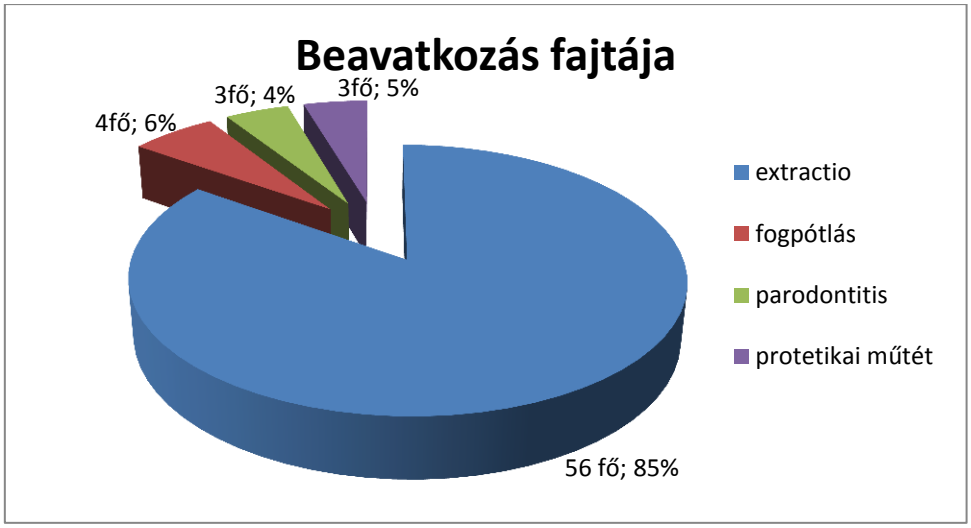
Amennyiben a frontrégióban megjelenő nekrózis recidívák számát hasonlítjuk össze a moláris régióban megjelenő betegségkiújulásokkal, nem kapunk szignifikáns értéket p=0,539.



37. ábra: A szextánsok és a BRONJ relapszusok viszonya nem szignifikáns: p=0,541 Chi^2 próbával

5.7. Nekrózist megelőző beavatkozások

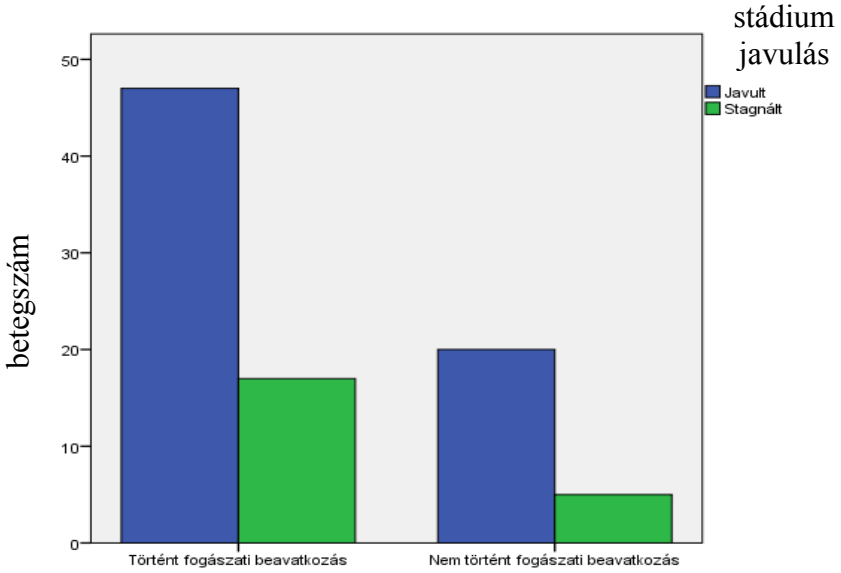
Fogászati beavatkozás, vagy invazív esemény a BRONJ lokalizációjában - a közeli anamnézisben - 82 esetben történt (67,8%).



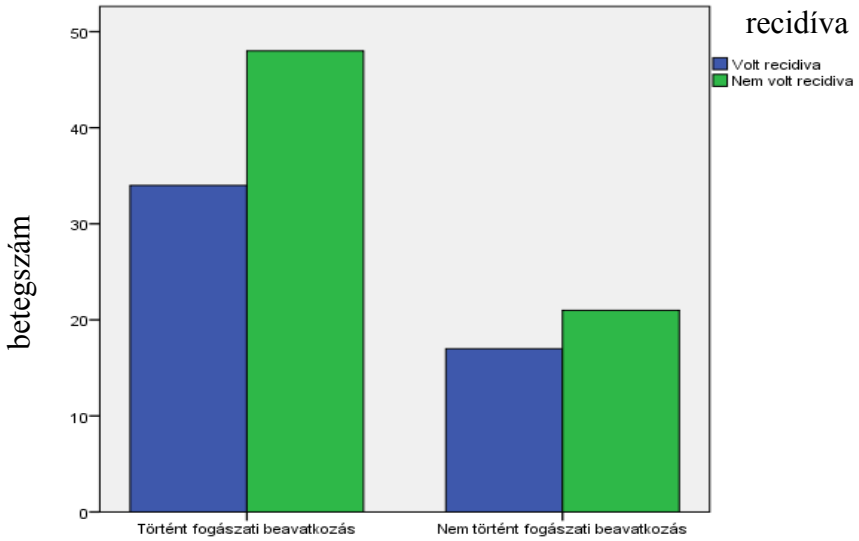
38. ábra: A nekrózist megelőző beavatkozások, betegségek, behatások fajtája betegenként

A beavatkozás a BRONJ észlelése előtt hetekben számolva 0-25 hétig terjedt, azaz míg a beteg eljutott a nekrózis gyanújával vagy egyszerűen a panaszaival klinikánkra. Az átlagosan eltelt idő 4,78 hét.

A fogászati beavatkozás sem a BRONJ relapszus rátájával, sem a nekrózis teljes gyógyulásával, sem a stádiumjavulásával nem mutat szignifikáns összefüggést (p=0,443; p=0,382; p=0,475).



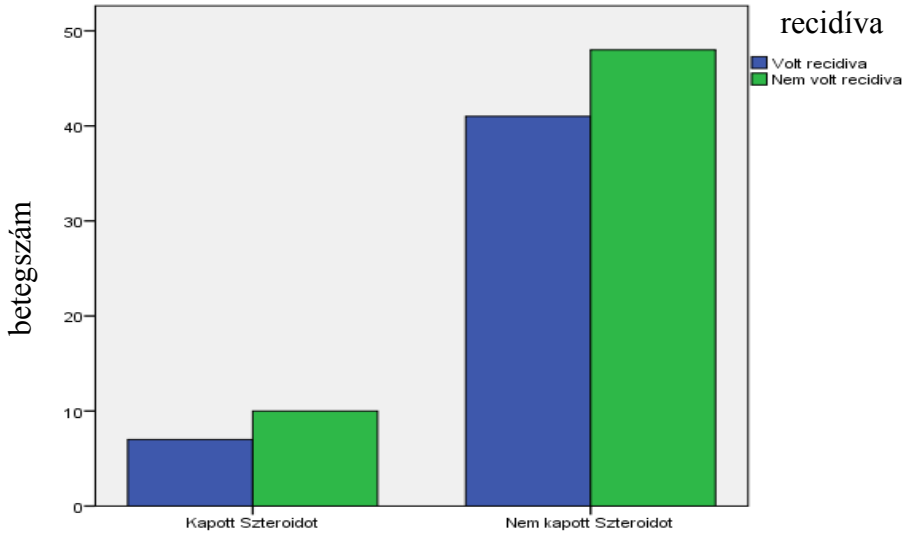
39. ábra: A nekrózist megelőző fogászati beavatkozás és a kezelés során a stádiumban történő javulás viszonya nem szignifikáns: p=0,382



40. ábra: A nekrózist megelőző fogászati beavatkozás és a betegség relapszusának viszonya nem szignifikáns: p=0,443

5.7.1. Szteroid terápia

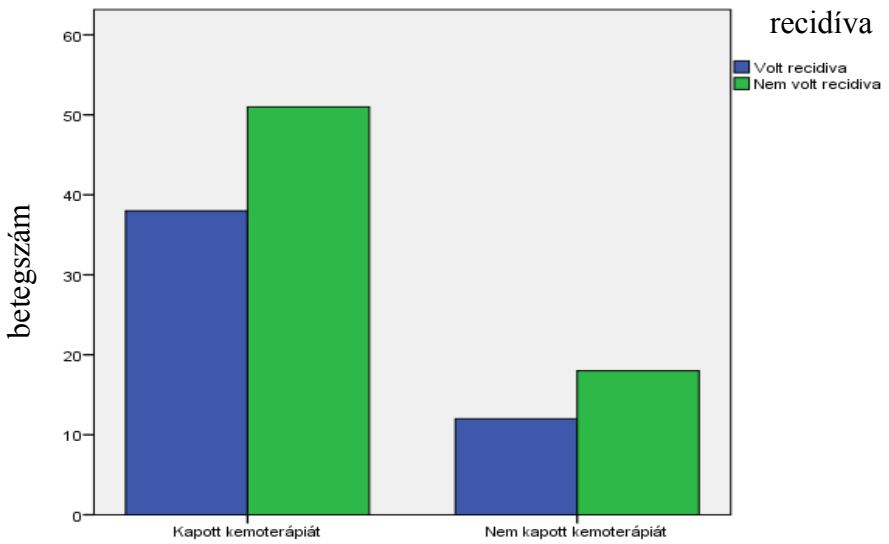
Szteroid alkalmazása a korábbi terápiák során 17 esetben volt bizonyítható (14%), 89 beteg nem kapott szteroidot, 15 betegnél nem volt biztos adatunk a gyógyszeres terápiáról. Sem a kezelés során mutatott stádiumjavulás terén (p=0,440), sem a recidívák előfordulási gyakoriságában (p=0,461) nem változtatott a prognózison az anamnézisben szereplő szteroidkezelés.



41. ábra: Az anamnézisben szereplő szteroidkezelés a BRONJ recidivaarányára nincs hatással: p=0,461

5.7.2. Kemoterápia

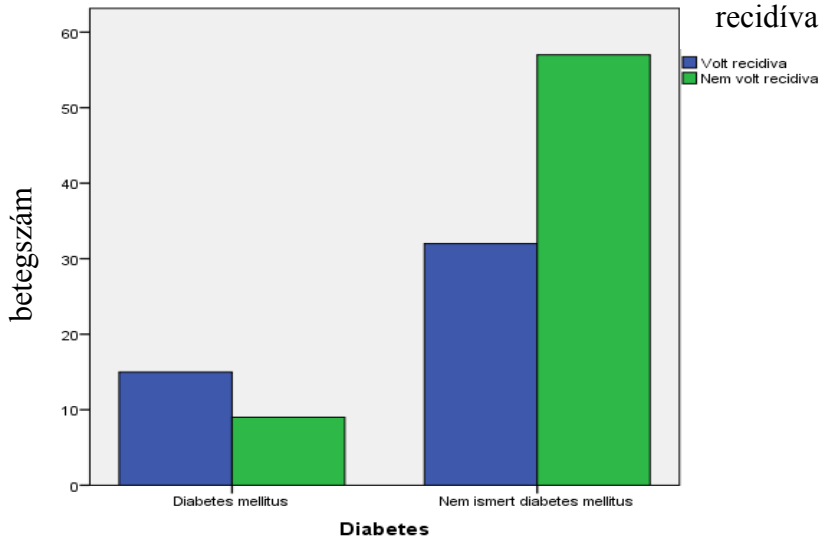
Kemoterápia az anamnézisben 89 esetben fordult elő (73,6%). A kezelés során mutatott stádiumjavulás terén (p=0,278) illetve a BRONJ recidiváiban nem találtunk összefüggést (p=0,484) a kemoterápia és a nekrózis prognózisa között.



42. ábra: A korábbi kemoterápia és a BRONJ relapszusrátája nem függ össze, p=0,484.

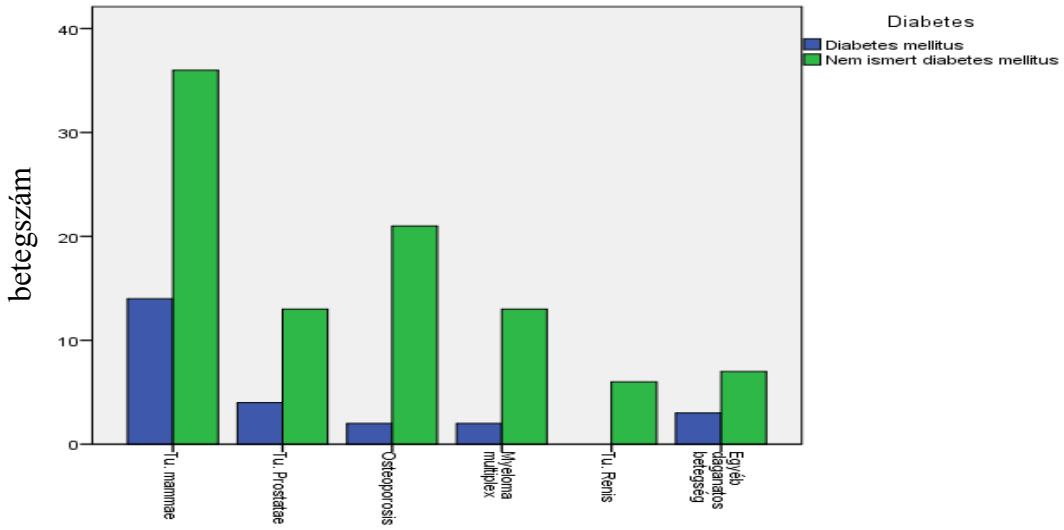
5.7.3. Diabetes mellitus

25 betegről volt pozitív anamnézisünk diabetes mellitus tekintetében. Ebből 5 betegnek volt magasabb éhgyomri vércukorértéke, mint 7 mmol/l. Az 5 betegből 3-nak volt nekrózis recidívája, 2-nek pedig nem, ami a beállított vércukorértékkel rendelkező, többi cukorbetegnél regisztrált értékkel, a 13-mal és 7-tel összehasonlítható, nem kiemelkedően eltérő arány, statisztikai eltérés nincs. Tekintettel erre, illetve a csoportok kis betegszámaira, egyben értékeljük a diabetesszel rendelkező betegeket, függetlenül az aktuálisan mért vércukorszinttől.



43. ábra: A diabetes mellitus betegek és a cukorbetegséggel nem rendelkezők nekrózis recidivája Fisher exact's teszttel szignifikáns: p=0,018

A diabetes mellitusnak a kezelés során mutatott stádiumjavulással nem szignifikáns az összefüggése: p=0,529. Az alapbetegségcsoportok tekintetében sincs aránytalan eloszlás, p=0,276 Chi négyzet próbával [44. ábra].



44. ábra: Diabetes mellitus a betegcsoportokban

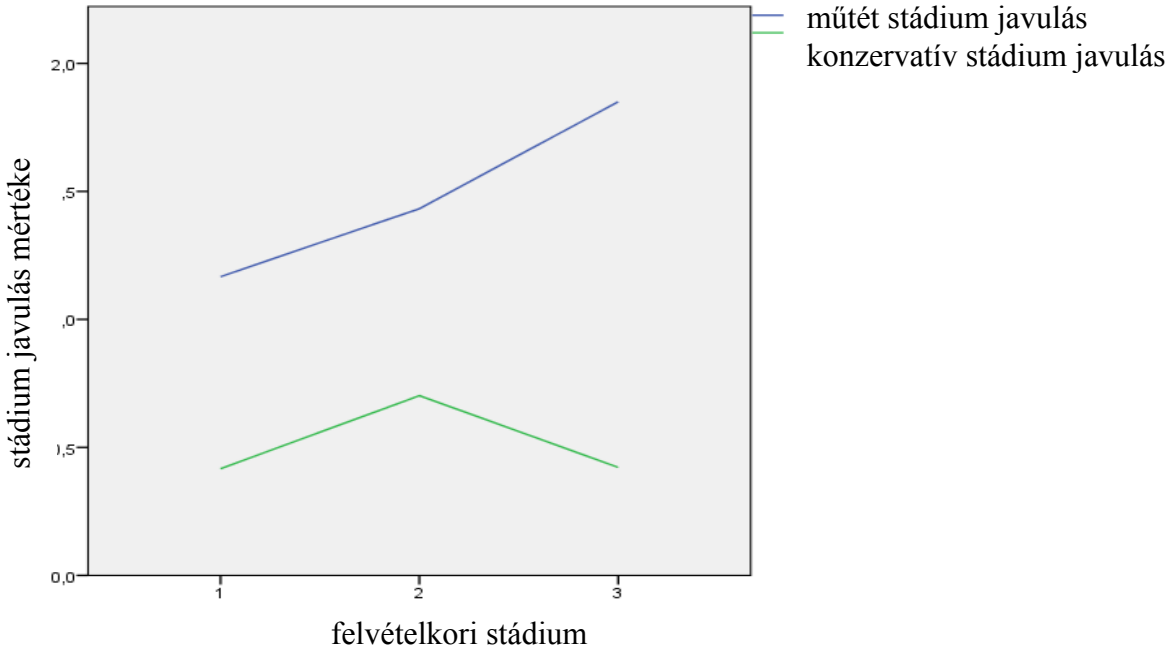
5.7.4. Antiangiogén, EGFR ellenes kezelés

3 betegünk részesült antiangiogén terápiában: 2 thalidomid-ot, 1 bevacizumab-ot kapott, összesen 2 betegnél alkalmaztak EGFR gátló kezelést, statisztikai adatfeldolgozáshoz ez a szám nem elégséges.

5.8. Műtéti beavatkozás

A 121 betegből 106 esetben végeztünk műtétet, a legtöbb műtét, amit valakinél elvégeztünk 9 volt, az átlag opus-szám pedig 1,92. Konzervatív kezelés 98,3%-ban (119/121) szerepel az anamnézisben. A konzervatív kezelésre gyógyult betegeink száma 9/121, azaz 7,4%, a többi betegnél az exitus vagy hosszabb kontroll hiánya miatt a gyógyulást nem jelenthetjük ki. A műtét során észlelt maximális stádiumjavulás 3 volt, a legrosszabb esetben 1-et romlott a besorolás, átlagban 1,48-at javult. A konzervatív terápiával is előfordult a 3-at javuló stádium, de a 3-at romló is, az átlag 0,56 javulást mutatott.

Priméren gyógyult betegeink száma 69, ami 57%, függetlenül a kezelési metódustól.



45. ábra: Az első észleléskori stádium és a kezelés során elért stádiumjavulás a különböző gyógyítási módszerek szerint (sebészi/konzervatív): p=0,0001 Wilcoxon teszttel

5.9. Hormonkezelés

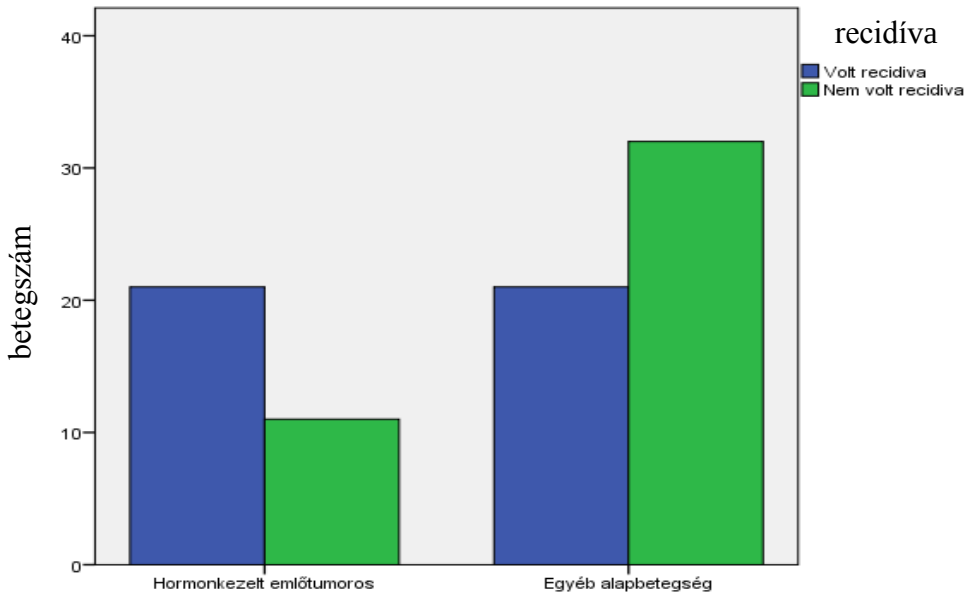
Antiösztrogén terápia:

50 mamma tumoros betegből 40-ről van biztos adatunk hormonterápia vonatkozásában, ahol 32-en (80%) kaptak valamilyen ösztrogénellenes terápiát, 8-an pedig nem (20%). Átlagéletkoruk a hormonterápiában részesültek között 63,27 év az összes többi betegé pedig 66,41 év átlagosan.

7. táblázat: Az ösztrogénellenes kezelésben részesült és nem részesült mamma tumoros betegek BRONJ relapszusrátája. p=0,010 Fisher's exact teszt

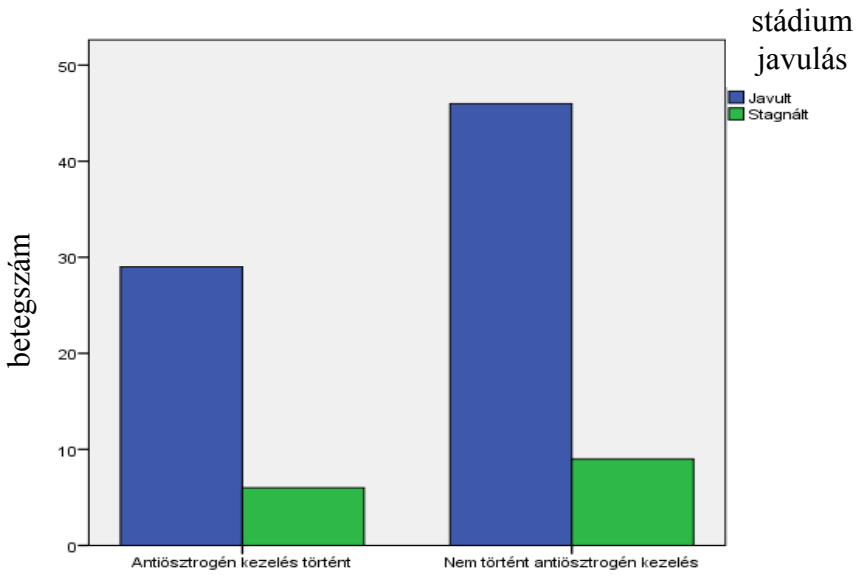
		volt recidíva	nem volt recidíva	összes
Hormonálisan kezelt emlőtumoros	Betegszám	21	11	32
	Hormonkezelt emlőtumoros %	65,6%	34,4%	100,0%
	Recidíva %	95,5%	61,1%	80,0%
Nem hormonkezelt emlőtumoros	Betegszám	1	7	8
	Hormonkezelt emlőtumoros %	12,5%	87,5%	100,0%
	Recidíva %	4,5%	38,9%	20,0%

Az összefüggés az ösztrogénellenes terápiában részesült betegek recidívaszáma és a hormonkezelést nem kapott betegek BRONJ kiújulása között szignifikáns Fisher's exact teszttel: **p<0,018**. [46. ábra].

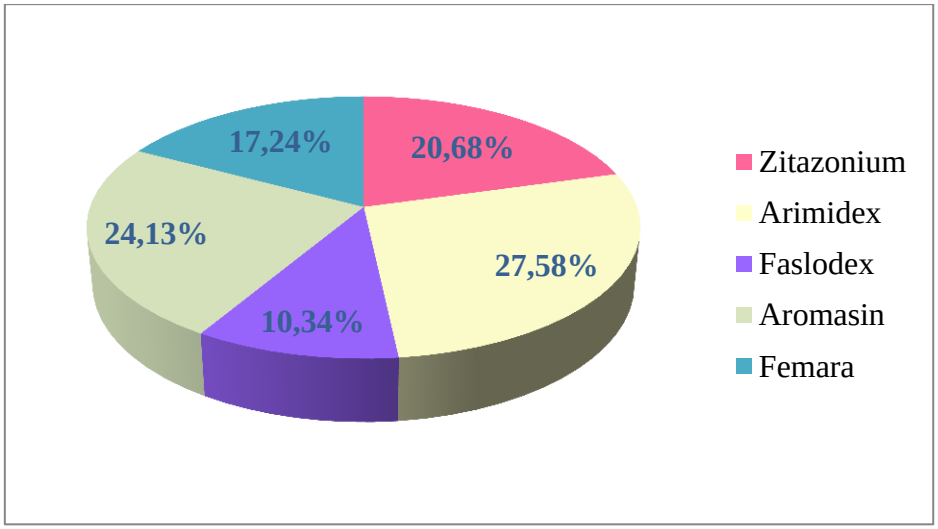


46. ábra: Hormonterápia az anamnézisben és a nekrózis recidivája: p<0,018

Az ösztrogénellenes terápiában részesültek felvételkori átlagos stádiuma 2, míg a hormonterápiában nem részesült betegek átlaga 1,85, ha ugyanezt a kezelés során elért legmagasabb stádium tükrében vizsgáljuk, a számok 2,4 és 2,32. Az eredmények között nincs statisztikai értelemben vett összefüggés.



47. ábra: A hormonkezelés és a stádium javulás összefüggése, p=0,313



48. ábra: Hormonhatású szerek előfordulási aránya mamma tumoros betegeink között

Az ösztrogén elleni hormonterápia és az eredményes kezelés egyik mérőszáma, a stage javulás között nincs szignifikáns összefüggés eredményeinkben: Fisher's exact teszt p=0,313. Ha az emlőtumoros betegek recidíva arányát hasonlítjuk össze minden egyéb más betegségben szenvedővel, nem kapunk szignifikáns eredményt, p=0,083 Fisher's exact teszttel. Az ösztrogénellenes terápiában részesültek csontbiomerkereinek vizsgálata kapcsán a következő összefüggéseket találtuk: a T score a lumbális 2-4-es csigolyán **p=0,034**, ugyanez a femuron p=0,72; a BMD a lumbális 2-4 csigolyán szintén szignifikáns összefüggést mutat a hormonhatású kezeléssel **p=0,022**, ugyanez a femur vonatkozásában **p=0,023**. A ß-crosslaps tekintetében (**p=0,016**) Kruskal-Wallis

teszttel kimutatható, hogy magasabb ß-crosslaps értékek tartoznak az antiösztrogénnel kezelt csoport tagjaihoz más alapbetegségekhez viszonyítva. A PTH kapcsán (p=0,128), a Z score-ban (p=0,102; p=0,132) nem kapunk statisztikai összefüggést a Mann-Whitney teszttel.

5.10. Laboratóriumi vizsgálat készült 65 beteg esetén

A 65 részletes laboratóriumi vizsgálattal rendelkező betegnél [8. táblázat] Mann-Whitney teszttel a következő statisztikai korrelációkat találtuk: a magasabb triglicerid szint statisztikai együttmozgást mutat a BRONJ relapszusrátájával: p=0,096, és a kezelés során mutatott stádiumjavulással: p=0,064. Az összkoleszterin értéknél a stádiumjavulás tekintetében nincs statisztikai összefüggés: p=0,129, mint ahogy az LDL: p=0,111, vagy HDL: p=0,395 szintnél sincs. A kalcium szint közel szignifikánsan függ össze a stádiumjavulással p=0,063 (44 javult, 10 pedig magasabb átlag Ca érték mellett stagnált a stádium terén), azonban a recidívák megjelenésével már nem mutat statisztisztikai korrelációt. A CTX (ß-crosslaps) szint a betegcsoportok között nem homogénen oszlik el (**p=0,054**) Kruskal-Wallis teszttel, a mamma tumoros betegek átlagosan magasabb értékkel bírnak.

A parathormon szintje nem befolyásolta a prognózist sem a recidívák terén (p=0,654), sem a kezelés hatására megmutatkozó stádiumjavulásban (p=0,208 Mann-Whitney teszttel).

8. táblázat: Laborparaméterek szélső- és átlagértékei

		Betegszám	Range	Minimum	Maximum	Átlag
ß-crosslaps	pg/ml	65	4963,00	10,00	4973,00	326,0308
Oszteokalcin	ng/ml	65	177,60	4,40	182,00	18,8906
Parathormon	pg/ml	63	97,00	22,00	119,00	56,1111
D-vitamin	ng/ml	65	46,00	0,00	46,00	20,3846
Kálcium	mmol/l	64	1,37	1,22	2,59	2,3297
HDL	mmol/l	65	3,31	0,00	3,31	1,5552
LDL	mmol/l	65	6,04	1,07	7,11	3,1491
Összkoleszt	mmol/l	65	5,80	3,40	9,20	5,3877
Triglicerid	mmol/l	64	7,72	0,60	8,32	1,7127

5.11. A csontsűrűség mérése

9. táblázat: Denzitometriás értékek a lumbális gerincen és a femuron

	Betegszám	Range	Minimum	Maximum	Átlag
TScoreL2L4	51	10,70	-4,80	5,90	-,2314
ZScoreL2L4	52	12,20	-4,10	8,10	,9327
BMDL2L4 g/cm2	51	1,282	,627	1,909	1,17498
TScoreFemur	51	10,70	-2,80	7,90	-,6667
ZScoreFemur	52	10,10	-1,40	8,70	,4000
BMDFemur g/cm2	52	1,278	,668	1,946	,93640

Nem kaptunk ezen értékekből a BRONJ prognózisát érintő statisztikai összefüggést a korábban már leírtakon kívül.

5.12. Genetikai eredmények elemzése

5.12.1. Betegek

Az átlagéletkor 69,5 év volt a 46 BRONJ-s beteg között (szélsőértékek: 57-78). Nem volt szignifikáns összefüggés a nekrózisban szenvedő és a kontroll csoport között sem a kor, sem a dohányzási, sem az alkohol- és kávéfogyasztási szokások terén, sem az átlagos fizikális aktivitásban.

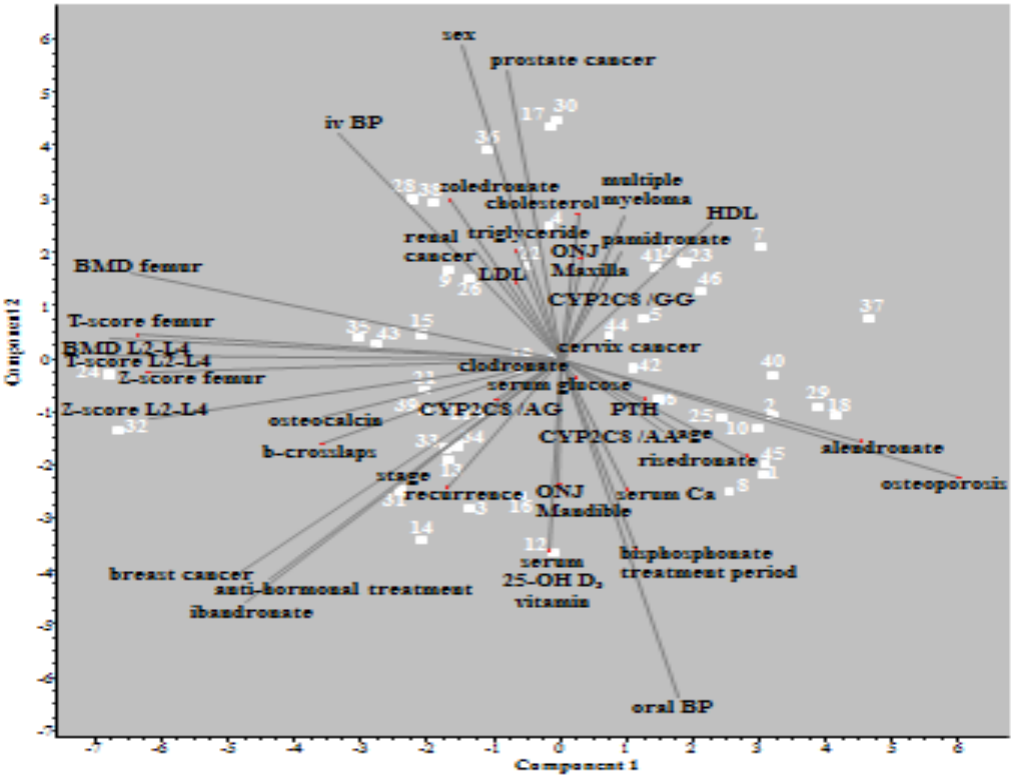
5.12.2. CYP2C8 genotípus vizsgálata

A genotípus eloszlása a BRONJ csoportban: 67.4 % normál GG (n=31), 30.4 % heterozigóta AG (n=14) és 2.2 % homozigóta AA (n=1). A kontroll csoportban 68.7 % (n=154) GG normál, 23.6 % (n=53) heterozigóta AG és 7.6 % (n=17) a homozigóta AA. Chi^2-teszt segítségével nem találtunk szignifikáns különbséget CYP2C8 rs1934951 genotípus vagy az allél eloszlásában a BRONJ és az egészséges csoport között.

Szignifikáns összefüggést találtunk viszont a CYP2C8 genotípus és a nekrózis lokalizációja között. A mandibulán a nekrózis reprezentációja szignifikánsan nagyobb AG típusú betegeink között szemben a homozigóta GG genotípussal rendelkezőkkel (Chi^2=5.447, **p=0.02**). A többváltozós logisztikai regressziós modellben két változó adott szignifikáns eredményt a mandibularis BRONJ lokalizációra: a kezelés hossza (B: 0.623, **p=0.016**) és a CYP2C8 genotípus (B: -2.947, **p=0.015**). Ebben az analízisben, az AG genotípus 19,2-szeres rizikóval bír az alsó állcsonton jelentkező nekrózisra a GG típushoz képest.

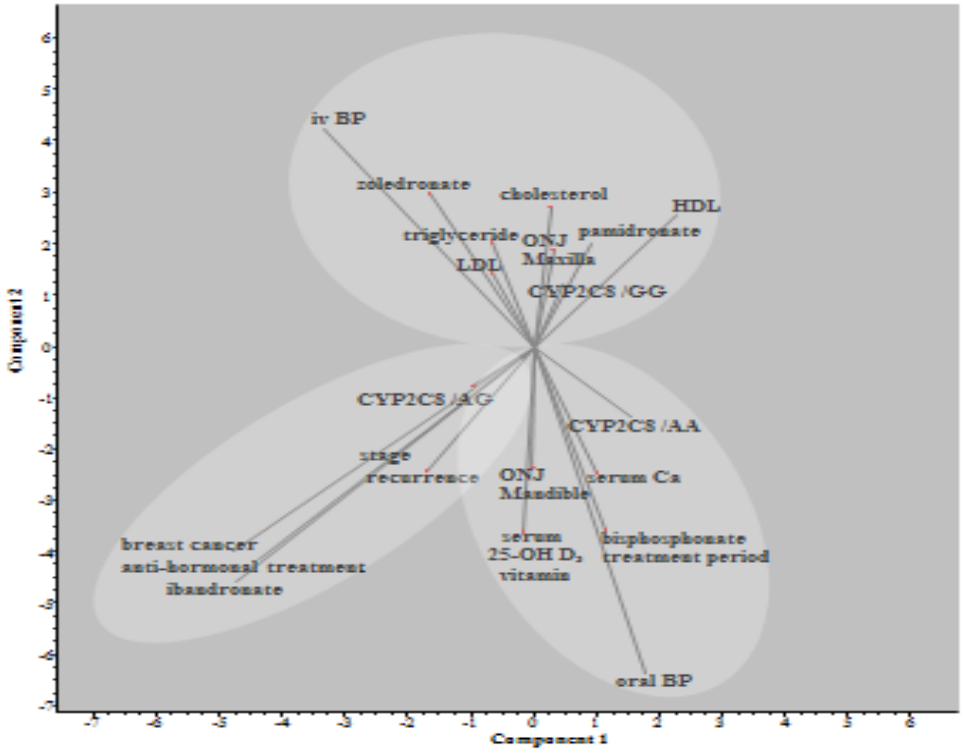
Az AG genotípussal rendelkező BRONJ-s betegeink között tíznek mandibulán, egynek a maxillán és háromnak mindkét állcsonton volt nekrózisa. A GG genotípus esetén 17-szer jelentkezett az elváltozás a mandibulán, 12-szer a maxillán és 2-szer mindkét állcsonton. BRONJ a mandibulán (76%) 3.3-szoros megnövekedett rizikóval bírt a maxillához képest (23%) az AG heterozigóta betegek körében (**$p \leq 0.041$**). Azonban nem volt szignifikáns összefüggés a nekrózis lokalizációban a GG genotípussal rendelkezők között (mandibula 58%: maxilla 42%).

A vizsgált ONJ betegek részletes klinikai és genetikai adatainak összefoglalása a biplot diagramon látható, ami egyszerre mutatja a vizsgált 41 biokémiai, klinikai és genetikai paramétert valamint a 46 ONJ beteg a pozícióját [49. ábra].



49. ábra: Többváltozós statisztikai modell, PCA

A sokparaméteres PCA teszten erős korrelációt észlelhetünk a maxilla területén jelentkező nekrózis és az intravénás biszfoszfonát alkalmazás, illetve néhány szérum lipid érték között (triglicerid, koleszterin, HDL, LDL) [50. ábra].



50. ábra: Összefüggések PCA teszttel

A mandibulára lokalizálódó BRONJ pozitívan korrelál a szérum kalcium és D-vitamin értékkel, az orális biszfoszfonát alkalmazásával és a biszfoszfonát terápia hosszával (átlag: 4.79 ± 3.48 év). A betegség stádiumát és a recidívák számát vizsgáltuk a melldaganatos betegek részére adott hormonterápia viszonylatában, valamint különböző változócsoportokat rendeltünk minden CYP2C8 rs1934951 allélhoz. Az A allél jelenléte (AA és AG genotípus) pozitív összefüggést mutatott nemcsak a nekrózis mandibulán való helyével, hanem a per os gyógyszerhasználattal, a szérum-kalcium szinttel és a D-vitamin szintekkel is. A GG genotípus a maxillán való megjelenéssel, az intravénás alkalmazással és a szérum lipid markerekkel mutatott összefüggést.

10. táblázat: A D-vitamin szintek a genotípusok függvényében: p=0.047 Mann-Whitney teszt

CYP2C8 Genotípus	Átlag	Betegszám	Std. Deviation
GG	18,0571	28	6,78808
GA, AA	25,6467	15	11,13225
Összes	20,7047	43	9,18293

6. Megbeszélés

Elöljáróban meg kell említenünk, hogy az általunk alkalmazott módszer, miszerint a BRONJ-t befolyásoló faktorokat a betegség gyógyításának sikerességén keresztül értékeljük, a nemzetközi irodalomban nem kellően reprezentálódik. Találunk közleményeket, amelyek a sebészi terápia sikerességi rátájáról tesznek említést, azonban ezt nem bontják vissza alapbetegségekre, vagy BP alkalmazási formára, illetve bármilyen egyéb rizikófaktorra (Abu-Id 2006, Montebugnoli 2007, Boonyapakorn 2008, Vescovi 2008, Stockmann 2010, Filleul 2010, Lemound 2011, Mücke 2011, Vescovi 2011, Wilde 2011, Voss 2012). Így az eredményeink összehasonlítása egyéb más közleményekkel e tekintetben nehézségekbe ütközik.

6.1. A kor, a nem és az alapbetegség típusa

Irodalmi adatokhoz csatlakozva rizikófaktornak véljük a kort: minden betöltött évtizeddel 9%-kal nő a BRONJ kialakulásának kockázata az intravénás biszfoszfonát származékkal kezelt myeloma multiplexes betegek esetén (Mcleod 2007). A 121 betegünknél mért átlagéletkor (65 év) más közlésben található adattól nem tér el lényegesen: 66,2 - 68,5 év (Mücke 2011, Otto 2012). A férfiak és nők külön értékelt átlagéletkora sem egymástól, sem az összesített eredménytől nem különbözik (65-65-65 év), ami egyezik más közlésben megjelent értékkel: nők 66,1 év férfiak 66,5 év átlagéletkorúak (Otto 2012). Az értékeket magyarázhatja az előrehaladottabb életkorban inkább jellemző oszteoporózis és malignus betegség előfordulási ráta, de a betegségek közül más közleményben is az oszteoporózis statisztikai értelemben is kiemelkedik a magasabb átlagéletkorral (Otto 2012).

Ismert, hogy jellemzően nőkben fordul elő gyakrabban az állcsontnekrózis -70-80%- (Ruggiero 2006, Hoff 2008). A női dominancia betegeink körében (76%) korrelál az irodalmi megfigyelésekkel, ahol a BRONJ prezentációjában a női betegek 61-80%-ban vesznek részt (Ruggiero 2006; Hoff 2008, Filleul 2010, Otto 2012). A nemi eltérés magyarázatát több szerző az emlőtumoros betegek prosztata daganatosokkal szembeni nagyobb számára, illetve a nők körében észlelhető nagyobb oszteoporózis prevelanciára vezetik vissza (Hoff 2008, Otto 2012). Sajnálatos, hogy ezen összehasonlításkor a malignus betegségben szenvedők számát veszik alapul, nem pedig

a BP terápiában is részesülő daganatos betegeket. Magyarországon például évente kb. 7300 új mamma tumoros, 4300 prosztata tumoros és 400 myeloma multiplexes beteg jelentkezik. Az Országos Onkológiai Intézet statisztikai adatai alapján 2011-ben a 7300 emlődaganatos betegből 2200 szenvedett csontáttétben, a prosztata tumoros betegeknél nem ismert ez az arány, a myeloma multiplexben szenvedők protokollszinten kapják az intravénás biszfoszfonát terápiát. Tehát a BRONJ kockázatának a kb. 2200 emlőtumoros és a 400 myeloma multiplexes beteg van kitéve. Ha a nemzetközi irodalom összehasonlításait nézzük, komoly eltéréseket találunk az arányszámokban. Egyes adatok azt mutatják, hogy a BRONJ prevelanciája alacsonyabb az emlőtumoros betegeknél, mint a prosztata tumor miatt kezelt pácienseknél: 2.9–9% (Bamias 2005, Bujanda 2007) versus 4.9–18.6% (Walter 2008). Más irodalmi adatok alapján a csontáttéttel járó daganatok esetén a nekrózis előfordulási gyakorisága emlődaganatnál 1,2% (Walter 2009) - 11,4% (Bujanda 2007), prosztata daganatnál 2,9% (Saenz 2007) - 11,5% (Ortega 2007). Itt nem egyezik az arány, mint az emlődaganatok esetén, nem látható a prosztata tumoros betegek nagyobb megbetegedési hajlama. Úgy véljük, hogy a betegségenként megjelenő BRONJ prevelancia különbségek oka a csontra ható negatív ionotróp hatások, mint az ösztrogénhiány triggerelte oszteoporózis, a daganatos betegségekben alkalmazott hormonterápia, illetve a diabetes mellitus csonthatásai, mint erre vizsgálatunkban később visszatérünk.

A meglehetősen eltérő nemzetközi eredmények hátterében az is állhat, hogy a vizsgálatok zömét az országban felírt receptek és a bejelentett BRONJ-s betegek hányadosaként számolták ki. Ez egyrészt nem feltétlenül nevezhető pontos módszernek, másrészt a betegség előfordulása egészen eltérő lehet országonként, régiónként. A myeloma multiplexes betegek körében az BRONJ gyakorisága 3,1% (Walter 2009) - 17,2% (Boonyapakorn 2008), a betegség teerápiájában a protokoll része az intravénás biszfoszfonát alkalmazása. A BRONJ gyakorisága tekintetében jellemzően az első helyen a myeloma multiplex áll, ezt követi a mamma tumor, majd jóval lemaradva ezután a prosztata tumor és az oszteoporózis (Marx 2005, Hoff 2008, Reid, 2009, Mücke 2011). Otto és társai viszont ugyanezen csoportosításban az emlőtumort találták 45,2 %-kal az első helyen, és jóval lemaradva a myloma multiplex 25,4%-kal követi ezt csupán, ami közelebb áll a mi eredményeinkhez. Prosztata daganat 9-10%-ban szerepel a BRONJ-s betegek anamnézisében (Filleul 2010, Otto

2012), azonban Mücke adataiban 14,9%, ami a vizsgálatunkban észlelt 14%-tól nem tér el lényegesen (Mücke 2011). Eredményeinkben talált 19% oszteoporotikus beteg azonban egyértelműen több, mint a más szerzők által jelentett 7,1 – 10 % (Grbic 2008, Filluel 2010, Otto 2012), bár eredményünket a Mücke és munkatársai által közölt adatok ismét megközelítik (15,9%), de nem érik el (Mücke 2011). A vizsgálatunkban észlelt magasabb oszteoporotikus beteg arányra teljesen egyértelmű választ adni nem tudunk, de sejthető, hogy az Európán belül Magyarországon észlelt, egyik legmagasabb oszteoporózis incidenciának is szerepe lehet ebben (Lakatos 2003).
Egy amerikai vizsgálat szerint a kaukázusi rasszhoz tartozás magasabb kockázatot jelent, azonban jelen vizsgálatunkkor minden beteg ebbe a csoportba tartozott, így ez nem ad alkalmat az összehasonlításra (Ruggiero 2009).

6.2. Stádiumok

Az AAOMS stádiumok tekintetében kiemelkedő a 2-es stádiummal jelentkezők számaránya (57%). Ez az eredmény azonban így is elmarad a más közleményekben található 65-66%-tól (Filleul 2010, Otto 2012). A betegeinknél észlelt 1,7%-os (2 beteg) 0-as induló stádium szintén kevesebb, mint a több cikk eredményét összefoglaló Filleul 2010-es közleményének adata, ahol a 1694 BRONJ-s betegből 6,1% került ekkor felismerésre (Filleul 2010). Az 1-es stádium 22,3%-a, a 3-as pedig 19%-a enyhén magasabb, mint a más elemzésben közölt 13,6-18%, illetve 15,2-18% (Otto 2012, Filleul 2010). Kiemelkedő a 2-es stádiumban először jelentkező betegek magas aránya. Véleményünk szerint ez a 2-es stádiumban elsőként jelentkező szubjektív panaszok miatt lehet, mert míg az 1-es esetén nincsenek akut gyulladásos tünetek, a 2-esben már gennyes váladékozás és fájdalom is jelentkezik.
Ha a stádiumokat az alapbetegségekre vetítjük vissza, akkor akár az első észleléskor rögzített stádiumot tekintve, akár a kezelés alatt észlelt legmagasabb értéket nézve sem találunk statisztikai összefüggést, azaz nem jellemző, hogy egyes alapbetegséggel rendelkezők a BRONJ-t illetően rosszabb állapotban érkeznének az első ellátásra.

6.3. A gyógyszerhatással összefüggő kockázati tényező

A gyógyszer használatával fellépő kockázati tényezők függnek a készítmény típusától és alkalmazási módjától. A zoledronát kezelés nagyobb kockázattal jár, mint a pamidronát, illetve alendronát terápia (Hoff 2008, Wessel 2008, Ruggiero 2009). A BRONJ-s betegek körében magas az intravénás biszfoszfonát kezelésben részesültek aránya. Az orális biszfoszfonátszedés jelentősen kisebb rizikótényezővel jár, mint az intravénás kezelés (Hoff 2008, Wessel 2008, Ruggiero 2009). A parenterálisan alkalmazott szereknél, tanulmánytól függően, a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis 0,8-12%-ban jelenik meg (Hoff 2006, Mavrokokki 2007, Hoff 2008). Németországban egy 6 év alatt végzett követéses tanulmány 5,3%-ban állapította meg a szövődmény előfordulási rátáját, mindegyik nekrózisban szenvedő beteg részesült zoledronát terápiában, egyikük anamnézisében a pamidronát és ibandronát is szerepelt (Walter 2009). Ausztrál adatok alapján a heti rendszerességgel szedett alendronát esetében kialakult oszteonekrózis rizikója 0.01-0.04% (Mavrokokki 2007). Egy japán országos felmérés eredménye szerint a per os adható biszfoszfonátok esetén 0,01%-os, míg az iv. származékokat tekintve akár 10%-os előfordulási arányt is mutathat az állcsontnekrózis (Urade 2011). Az ismert BRONJ esetek 92%-ában a zoledronát, pamidronát alkalmazása áll a háttérben, a fennmaradó betegeket pedig orális biszfoszfonátokkal, például alendronáttal vagy risedronáttal kezelték (Fresco 2006). Néhány esetben egy újabb szer, az intravénásan alkalmazható ibandronát áll a háttérben, amelyet az oszteoporózis kezelésére törzskönyveztek az Egyesült Államokban, és orális formában is rendelkezésre áll (Morris 2005). Ez az intravénás alkalmazás dominancia feltételezhetően a már említett rossz felszívódási rátára vezethető vissza. Érdekes észrevétel, hogy az évente egyszer adott zoledronát készítmény nekrózis rátája jelentősen alacsonyabb, mint a hagyományosan, havi lebontásban alkalmazott szereké. Az irodalomban találunk esetleírást az ilyen adagolás mellett észlelt nekrózisról, de nincs szó nagyobb esetszámról, betegeink körében sem észleltünk egy esetet sem (Otto 2011). A BRONJ-t megelőzően az alkalmazott biszfoszfonát típusát vizsgálva azt találtuk, hogy a betegek egy része (35 beteg: 28,9%) több készítményt is kapott a kezelés során. Ez nem csak hazánkra jellemző, például Lazarovici és munkatársai a több mint száz betegük közül 23%-ban találtak többfajta biszfoszfonát alkalmazást egy-egy betegre vonatkoztatva (Lazarovici 2009).

Az intravénás BP adagolási forma domináns a BRONJ-s betegek körében (Khosla 2007). Az arány igen magas, másoknál meghaladja a nálunk mért 71,4%-ot (83/116), hiszen a 88-93,6%-ot is megtaláljuk közlésekben (Adu-Id 2008, Filleul 2010). A vizsgálatunkban talált kisebb érték magyarázatát a nálunk mért kiugróan magas oszteoporotikus BRONJ-s betegszámmal tudjuk ismét magyarázni. Míg máshol a malignus betegségek 89-94,9%-ban találhatók meg az alapbetegségek között, nálunk ez a szám egyértelműen szerényebb (81%). Feltűnő, hogy a malignus betegségek százalékos adatai eltérnek az intravénás adagolási formáétól, pedig jellemzően a malignus metasztatikus kórképek biszfoszfonát kezelése intravénás módon zajlik a jobb és hatékonyabb dozírozás miatt. Ehhez még hozzájárul az is, hogy egyes súlyosabb állapotú oszteoporotikus betegeknél parenterális BP adagolást alkalmaztak. Az eltérés oka lehet, hogy a receptor pozitív mamma tumoros betegeknél alkalmazott ösztrogénellenes hormonterápia által kiváltott szekunder oszteoporózist is biszfoszfonáttal kezelik, viszont ilyenkor, miután nem csontmetasztázist kezelnek, nem előírás az intravénás adagolási forma. Egyes általunk is malignus alapbetegségnek tekintett BRONJ-s esetben pedig, nem az eredeti betegség közvetlen kezelésére használják a BP-ot, mint például a krónikus limfoid leukémiában, így itt is megengedőbb a protokoll a BP bevitelét illetően.

A biszfoszfonát hatóanyagok tekintetében a zoledronát előkelő helyet foglal el, nem csak a mi vizsgálatunkban, de más közleményekben is, értéke: 72,2-88% (Filleul 2010, Mücke 2011, Otto 2012). Pamidronáttal együtt a BRONJ-s esetek döntő részében került alkalmazásra a zoledronát: 87,3-93,6% (Abu-Id 2008, Otto 2012). Az ibandronát használatának aránya hasonló a vizsgálatunkban talált 5,1%-os (6/116) értékkel, mások eredményeiben ugyanez 5,6-7,1% (Mücke 2011, Otto 2012). Alendronátot az anamnézisben 3%-tól 7,4%-on át 9,4%-ig írnak le irodalmi adatok, ami elmarad az általunk mért 11,2%-tól (13/116), (Filleul 2010, Mücke 2011, Otto 2012). Az alendronát intraorális készítményekben fordul elő leginkább, így a korábban már elemzett, az eredményeinkben talált magasabb arányú per os adagolási formával függhet ez össze. Alendronát a leggyakrabban alkalmazott szájon át adagolt BP, az esetek 77%-ában megtalálható a BRONJ-s betegek között (Filleul 2010).

A kezelés időtartama összefüggést mutathat a magasabb kockázattal (Hoff 2008).

A biszfoszfonát készítmény BRONJ kialakulása előtti használatának átlagideje 31,8 - 44,4 hónap (6-84 hó) (Abu-Id 2008, Mücke 2011). Máshol a biszfoszfonát alkalmazási hossza a tünetek megjelenéséig átlagban 31,2 hónap, az első definitív kezelésig pedig 38,9 hónap (Otto 2012). Ezek az eredmények jól korreálnak az általunk mért 37,2 hónap átlagos BP használattal.

Vizsgálatunkban 11-en kaptak egy évnél rövidebb ideig BP készítményt, ami 9%, így kevesebb, mint az Abu-Id és munkatársai által közétett 17,9%-os szám (Abu-Id 2008). Mücke és munkatársai is észleltek már 6–12 hónap BP alkalmazási idő után is BRONJ-t (Mücke 2011). Adatainkban ez a 11 beteg intravénás BP kiszerelést kapott, feltételezhető, hogy az eredmény hátterében az áll, hogy a parenterálisan alkalmazott szerek nagyobb hatékonysága kevesebb idő alatt is képes a mellékhatást létrehozni. Ennek alapján is értelmezhető a szignifikáns összefüggés betegeinknél a per os és az intravénás alkalmazás időintervalluma között. Egy közlemény kiemeli, hogy parenterális adagolás után 1 év, per os biszfoszfonát alkalmazás után pedig 3 év az, ami már komoly kockázatnak számít (AAOMS 2007, Ruggiero 2009). A per os adagolás mellett 3 év használati idő után rizikófokozódást látunk grafikonunkon [29. ábra], ami mások adataiban is megjelenik (AAOMS 2007). Az intravénás BP használat időgörbéjét vizsgálatunkban, miszerint az első 3 év után csökken a rizikó, nehéz értelmezni. A myloma multiplex új protokolljában, illetve az oszteoporotikus terápiában is ajánlott 3 év után vizsgálni a csont anabolikus markereket (T-score, CTX). A BP további dozírozását az új eredmények birtokában javasolt meghatározni, azaz megfelelő oszteoklaszt gátlás esetén nem kap újabb BP-ot a beteg (Ro 2013). Megfigyelték, hogy a csont az első pár évben ezekből az igen hatékony modern szerekből olyan mértékben telítődhet, hogy további oszteoklaszt gátlásfokozódás már alig érhető el, viszont a BP esetleges mellékhatásai jobban érvényesülhetnek további adagolás mellett (Corso 2007). Úgy tűnik tehát, hogy az intravénás alkalmazás során a nagyfokú oszteoklaszt gátlás, a remodelling fékezés korán bekövetkezik, és amennyiben a betegnek kellő rizikója is van a BRONJ-re, hamarabb kialakul a betegség, amennyiben viszont nincs prediszponáló tényező, később is kisebb az esély a nekrózis kialakulására. A BRONJ kialakulásában a lokális tényezőkön kívül (foghúzás, nyálkahártya sérülés, gyulladás), valamilyen szisztémás ok is megbújhat, ami hajlamosítja a beteget a nekrózis kialakulására.

A nemzetközi ajánlások alapján megállapítható, hogy az intraorális BP terápia megkezdését követő első 3-6 hónapban végzett fogászati-szájsebészeti beavatkozások esetén a nekrózis kialakulásának rizikója nem növekedett (Ruggiero 2009). Eredményeinkben sem találunk a per os BP adagolás megkezdése utáni 1. évben kialakult oszteonekrózist, amely igazolja a megfigyelést.

A 24. ábrán statisztikai értelemben együttmozgás észlelhető (p=0,097) a nemek és az alkalmazott biszfoszfonát típusa között. Úgy látjuk, hogy a férfi nem inkább csak intravénás származékban részesült, a nőknél található jelentősebb mennyiségben per os adagolás után alakult ki nekrózis. Ez a nem szignifikáns érték adódhat abból, hogy a tablettás kiszerelés indikációs köre inkább az oszteoprózis, és ez az alapbetegség pedig inkább a női populációra jellemző.

6.4. Lokalizáció

Ismert, hogy a BRONJ megjelenése szinte kizárólag csak az állcsontokra lokalizálódik (Gupta 2009). Az állcsontok magas átépülési rátája a processus alveolaris területén a biszfoszfonát nagyobb mérvű akkumulációjához vezet a fogmedernyúlványban (Tricker 2002, Marx 2005, Otto 2010). Egyéb adatok szerint a mandibulában a csontanyagcsere még magasabb fokú, mint a maxillában, illetve a csontok elülső részében a legnagyobb (Huja 2008). A felhalmozódott biszfoszfonát pedig direkt toxikus hatást fejt ki a lágyszövetekre, epitheliumra (Reid 2007, Bauss 2008). A több közleményben is észlelt arány a mandibula és maxilla viszonyában kettő az egyhez, azaz a nekrózisok kétharmada az alsó állcsonton jelenik meg (Marx 2005; Woo 2006, Lazarovici 2009, Filluel 2010, Mücke 2011). Mücke 2011-es, 108 betegből készített összefoglalásában a nekrózisok lokalizációja 21,3%-ban (23 beteg) a maxilla, 72,2%-ban (78 beteg) az alsó állcsont, 6,5%-ban pedig egyszerre mindkettő (Mücke 2011). Filleul több tanulmányt is elemző, nagyszámú esetet feldolgozó adatai szerint a mandibula 65%-ban, a maxilla 27%-ban, illetve 8%-ban mindkét állcsont érintett (Filluel 2010). A mi adataink is hasonló arányokat mutatnak: a nekrózisok 29,8%-ban (36/121) a maxillán, 63,6%-ban a mandibulán (77/121) és 5%-ban (6/121) pedig mindkét állcsonton jelentkeztek priméren.

Egy 101 beteget átfogó tanulmány adataiban 54%-ban (50/92) a mandibulára lokalizálódott a nekrózis, ebből 41 a poszterior szegmentumban, 9 pedig a

frontrégióban helyezkedett el. A betegek 34%-ában (30/92) a maxillán alakult ki az oszteonekrózis, és 2:1 arányban szintén a poszterior régiót érintette a betegség (Lazarovici 2009). Ezek az adatok szintén korrelálnak az általunk megfigyelt, a moláris régiót nagyobb mértékben érintő nekrózisprevelanciával: moláris régióban helyezkedik el a BRONJ-k 81,3 %-a. A korábban már említett, a processus alveolarisokban észlelhető magasabb átépülési ráta, illetve a maxilla és a mandibula viszonyában észlelt különbségeket a nekrózis lokalizációja tekintetében magyarázhatja, azonban az állcsont poszterior és frontrégiója között, a BRONJ elhelyezkedésben talált eltérést, amely ép ellenkező a csontturnoverben megfigyelt differenciával, nem tisztázza (Tricker 2002, Marx 2005, Huja 2008, Otto 2010). Véleményünk szerint a magasabb nekrózis előfordulási ráta a poszterior szegmensben az ott található molaris fogak eltávolítása után visszamaradt nagyobb szabad csontfelszínnek köszönhető, mely nagyobb felületen és hosszabb ideig nyújthat behatolási kaput a baktériumoknak.

6.5. Kockázati tényezők

6.5.1. Beavatkozással összefüggő kockázati tényező

Helyi rizikótényező lehet bármely invazív fogászati terápia, amely lehet (nem kizárólagosan): extrakció, implantátum behelyezés, gyökércsúcs reszekció, csontsérüléssel járó parodontológiai beavatkozás. A beavatkozáson áteső pácienseknek mintegy 7-szer nagyobb az esélye arra, hogy BRONJ alakuljon ki náluk azokhoz a pácienseknek viszonyítva, akiknél nem történt szájsebészeti beavatkozás (AAOMS 2007). A BRONJ-s betegek 67-75%-ában foghúzás szerepel az anamnézisben, a később kialakult nekrózis területén (Marx 2005, Hoff 2008, Filleul 2010). Betegeink között fogászati beavatkozás vagy invazív esemény a BRONJ lokalizációjában 67,8%-ban fordult elő megelőzően, ami egyezik a nemzetközi eredményekkel. Egy izraeli tanulmányban, ami több mint 100 beteget elemzett, 37/47 extrakció (79%), 9/47 implantáció (19%), 1/47 mindkettő (2%) lelhető fel az anamézisben, a spontán megjelenő BRONJ csoportban mindössze 16% vezethető vissza valamilyen lokális gyulladásos kórképre, mint például a parodontitiszre (Lazarovici 2009). Az ismeretlen eredet esetében vagy mikrotraumát (pl.: fogsor okozta) vagy ismeretlen eredetű nyálkahártya sérülést sejtünk a háttérben, ami a későbbi csontinfekció oka is lehet. Tény azonban, hogy néhány esetben a nekrózis kiváltó faktora felderítetlen marad. A korábbi

ajánlásnak megfelelően a BP kezelést megelőzően elvégzett fogászati szűrővizsgálat és a szükséges kezelések elvégzése csökkenti a BRONJ kialakulásának kockázatát (Ruggiero 2009).

6.5.2. Anatómiai adottságok

A lokális anatómiai viszonyok is ide kapcsolhatók kockázati tényezőként, mint például a tóruszok vagy a linea mylohyoidea szájüregbe boltosuló kiemelkedései, az exosztózisok, mert ezeken a területeken nagyon vékony nyálkahártya borítja a csontok kiboltosulásait (Ruggiero 2009, WOO 2006). A korábban már említett, az alsó és felső állcsonton tapasztalt eltérő nekrózisrátának a magasabb csontátépülési rátán kívül anatómiai okai is lehetnek. A háttérben a mandibula kompaktabb csontszerkezete és a gyengébb, sérülékenyebb érellátása, azaz az eltérő anatómiai felépítés állhat. Egyes betegeinknél, akiknek amanézisében nem szerepelt foghúzás a BRONJ lokalizációjában, valóban észleltük a linea mylohyoidea területén a denudált csontfelszínt, ami igazolhatja az elméletet.

6.5.3. Egyéb gyógyszerek az anamnézisben, mint kockázati tényezők

6.5.3.1. Szteroid

Egyes felmérésekben a szteroiddal kezelt BRONJ-s betegek arányszáma más és más. Marx 2005-ös vizsgálatában 60%, így komoly rizikófaktornak véli, míg Lazarovic 2009-ben 27%-kal nem tekinti kockázati tényezőnek (Marx 2005, Lazarovic 2009). BRONJ-re rizikófaktornak véli egy kis esetszámú vizsgálat alapján más szerző is a kortikoszteroidterápiát (Hohnecker 2004). Myeloma multiplexben kockázatot jelent a combfej oszteonekrózis egyik jól ismert kiváltó tényezőjének, a dexamethasonnak az alkalmazása (Zervas 2006). Egy patkánykísérletben ott találtak csupán definitív oszteonekrózist BP adagolást és foghúzást követően, ahol dexamethasont is adtak a pamidronát mellé (Lopez-Jornet 2010). Az állatkísérlet kivételével, a BRONJ-s betegcsoportokban, a szteroiddal kezeltek részaránya volt a mérés alapja. A legtöbb, nemzetközi irodalomban megjelent cikkben, a myeloma multiplex a leggyakoribb BRONJ-s alapbetegség, amely betegségben viszont igen gyakran alkalmaznak szteroidterápiát. Vizsgálatunkban a szteroiddal kezeltek aránya nem kiemelkedő és a gyógyszer használata az anamnézisben nem befolyásolta a BRONJ prognózisát. A

combfej steril nekrózisának hátterében sokat kutatott és elismert ok a szteroidterápia, méltán gondolhatjuk, hogy kofaktora lehet a BRONJ-nek. A kortikoszteroid indukált oszteonekrózis pontos hatásmechaizmusa nehezen megfogható, hisz a kortikoszteroid számos útvonalon befolyásolja a csontanyagcserét, érintve az oszteoblaszt differenciálódást, az oszteoblaszt és oszteoklaszt apoptózist, a lipid metabolizmust, a koaguláció menetét, és a kalcium metabolizmust. Ezek az útvonalak ráadásul számos ponton érintkeznek egymással, befolyásolják egymást, ezzel igen bonyolulttá téve az összefüggéseket. A kortikoszteroid szerepe az oszteonekrózis keletkezésében egyértelmű faktornak tűnik (Powell 2010). Glükokortikoid receptorral rendelkezik a porcszövet, az oszteoblaszt, az oszteoklaszt és az oszteocyta (Liesegang 1994, Dempster 1997, Silvestrini 1999). A glükokortikoid receptorhoz kötődés antiinflammatorikus folyamatokat indít el, használva a sejtek apoptotikus potenciálját (Kerachian 2009). Az oszteoklaszt és az oszteoblaszt is hasonlóan viselkedik hosszútávú glükokortikoid terápia alatt, nő az apoptotikus sejtek aránya in vivo (Calder 2004, Weinstein 2000). Ez az oszteoklasztok számának és életidejének mérséklődése miatt csökkent csont turnoverrel, csökkent csont denzitással és kisebb trabekuláris csontvastagsággal jár együtt, ami a mérséklődött oszteoblaszt aktivitás következménye (Weinstein 1998, Wang 2000). Az oszteocyták apoptózisa lehet felelős a glükokortikoid indukálta oszteonekrotikus folyamatokért, amit a femur fej nekrózisoknál figyeltek meg (Calder 2004, Kogianni 2004). A szteroid indukálta csontbetegségek fordított arányban vannak a csont és az immunsejtek számával és aktivitásával (Assouline-Dayan 2002). Másrészt viszont a glükokortikoidoknak az oszteoklasztok életidejét növelő hatásuk is van, ennek segítségével csökken a csonttömeg (Weinstein 2002). A receptor aktiválás a RANKL ligandon, a tumor nekrózis faktoron (TNF) és a makrofág kolónia stimuláló faktoron keresztül hat az oszteoklaszt differenciálódásra. Nem minden részlete ismert az oszteoklasztokat érintő apoptotikus és életidő növelő hatások kompetíciójának. A legtöbb közlemény az oszteocytákra fókuszál, hiszen az alkohol és a kortikoszteroid direkt hat a sejtekre, a lipidek számának emeélkedését hozva létre bennük. A lipidmolekulák megnövekedve, direkt hatást kifejtve elnyomják a sejtmagot és a csökkentik a sejtmembrán integritását is, ezzel okozva végül a sejt halálát (Kawai 1985, 1983). A glükokortikoidok csonthatása tehát multifaktoriális. Egyszerre nyomják le az oszteoblaszt és oszteoklaszt sejtszámot, növelve azok apoptotikus aktivitását, és növelik

számos oszteoklaszt életidejét, mindeközben pedig közvetlenül negatívan hatnak az oszteocytákra.

6.5.3.2. Kemoterápia

A BRONJ kialakulásának nagyobb esélyét találták egyes kemoterápiás szerek (pl.: ciklofoszfamid) adása esetén (Hohnecker 2004, Khamaisi 2007). Betegeink között is jelentős a korábban kemoterápiában részesültek száma, azonban ez, a BRONJ-ben szenvedő betegek között nagy számban előforduló, multiplex áttéttel rendelkező, tumoros betegek miatt nem meglepő. A tumoros megbetegedések jó része 3 jól elkülöníthető csoportba osztható, mint az emlőtumor, a prosztatatumor és a myeloma multiplex, ahol protokollszerűen a daganatnak megfelelő kemoterápiás szert alkalmaznak. A hasonló kemoterápiás szerek megjelenése a BRONJ-s csoportban, véleményünk szerint, nem feltétlenül jelenti, hogy a hatóanyag rizikófaktor lenne a nekrózisra nézve.

6.5.3.3. Antiangiogén terápia

Myeloma multiplexben kockázatot jelent az angiogenezis ismert inhibitorának, a thalidomidnak az alkalmazása (Zervas 2006). Több közleményben úgy vélik, hogy az antiangiogén terápia növeli a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis létrejöttének esélyét (Aragon-Ching 2009, Christodoulou 2009). Egy görög kutatásba 116 beteg adatait építették be és értékelték retrospektíven. A mell, colon és vesedaganat áttéteiben szenvedő, biszfoszfonát terápiában részesülő betegek közül 25-en részesültek antiangiogén terápiában (bevacizumab, sunitidin). A VEGF gátlásban részesülő betegeknél 16 % (4/25) volt a BRONJ ráta (Christodoulou 2009). A metasztatikus hormonrezisztens prosztata daganattal rendelkező betegeknél 18%-os BRONJ incidenciát találtak. Ezen betegek a bevacizumabon kívül részesültek docetaxel, thalidomid, prednison terápiában is, tehát a kemoterápia és szteroid is, mint kofaktor befolyásolja az eredményt (Aragon-Ching 2009). Azonban egy több ezer beteget feldolgozó tanulmány nem talált szignifikáns összefüggést a megnőtt BRONJ rizikó és az antiangiogén terápia között (Guarneri 2010). A három nagy randomizált vizsgálatot összefoglaló közleményben emlő-, colon- és vesetumoros, áttéttel rendelkező betegek adatait dolgozták fel. Az összefoglalásból kapott eredmény alapján az antiangiogén terápia és a biszfoszfonát együttes adása következtében a BRONJ gyakorisága 0,9-2,4%

között volt, ami nem tér el az ilyen alapbetegségek során használt intravénás biszfoszfonát származékok nekrózist kiváltó arányszámától (Guarneri 2010). Betegeink körében csupán három esetben fordult elő a gyógyszercsoport használata, statisztikai értékeléshez ez kevés, de a betegek alacsony számából kiindulva úgy véljük, hogy az antiangiogén terápia szerepe nem kulcsfontosságú a betegség prognózisa szempontjából.

6.5.4. Diabetes mellitus, mint kockázati tényező

Megfigyelték, hogy az azonos életkori csoporttal összevetve a BRONJ-ben szenvedő betegek körében lényegesen magasabb a diabetes vagy a csökkent glükóztolerancia előfordulása (Hoff 2006, Khamaisi 2007, Favus 2007, Wessel 2008). Khamaisi vizsgálatában a 31 beteg közül 58%-ban (18/31) észleli a betegséget (Khamaisi 2007). Azonban egy másik tanulmány épp ugyanabban a Khamaisi által vizsgált országban nem talál összefüggést a BRONJ és a diabetes mellitus között több mint 100 BRONJ-s beteg adatainak összegyűjtését követően (Lazarovici 2009). Az eredmények úgy születtek, hogy megvizsgálták, hogy az általuk észlelt, egyébként nem túl nagyszámú, nekrózissal rendelkező betegcsoportban hány fő diabéteszes, illetve észlelhető nála emelkedett vércukorérték. Természetes, hogy egy 31 főt befoglaló tanulmányból országos statisztikákra visszavetíteni eredményeket kétséges, mint például Khamaisi adatainál. Vizsgálatunkban nem országos statisztikákra vetítjük vissza- az egyébként nagyobb esetszámú- vizsgálatunkat, hanem arra keressük a választ, hogy a BRONJ eredményes gyógyításában van-e szerepe annak, ha a beteg diabetes mellitusban szenved. Az alapbetegségek viszgálatával nem találunk egyik betegségben sem több cukorbetegséggel rendelkezőt. Ha különválasztjuk a kezelt, tehát jó cukorértékekkel rendelkező betegeket az emelkedett vércukorértékkel rendelkezőktől, nem kapunk jelentősen eltérő eredményt, sőt az emelkedett vércukorértékkel rendelkezők relapszusrátája még kedvezőbb is. Így az általunk észlelt statisztikai összefüggésért nem az aktuálisan mért magasabb vércukorérték és annak másodlagos fertőzésveszélyt növelő hatása a felelős. A diabetes mellitus az általa létrehozott szervi elváltozásokon keresztül okozza a rosszabb prognózist, ami így a betegség alapvető patomechanizmusához is, mint kofaktor, hozzájárulhat. Az inzulin is központi szerepet játszik a csontanyagcsere egyensúlyának fenntartásában. Ezt bizonyítja, hogy diabetes

mellitusban növekszik a csonttörések száma, gyakrabban fordul elő oszteoporózis (Koh 2010). Az inzulin közvetlenül hat az oszteoblasztokra, fokozza azok proliferációját, elősegítve az IGF-1 képződést. Ugyancsak az oszteoblasztokra gyakorolt direkt hatása, hogy növeli az alapállomány szintézisét és a mineralizációt. A glükozuria következményeként alacsonyabb lesz a kalcium szint, fokozódik a csontfelszívódás és az inzulin hiány pedig csökkent csontképzéshez vezet (Koh 2010). A diabétesz renyhébb sebgyógyulással, szöveti hypoxiával, valamint csökkent csont turnoverrel és újraépüléssel társul. Továbbá a diabétesz elősegíti az oszteoblasztok és oszteocyták apoptózisát is (Hill 1999, Carnevale 2004). Gyanítható tehát, hogy eredményeink hátterében a diabetes mellitus a csontsejtekre gyakorolt hatásán kersztül okoz rosszabb prognózist.

6.5.5. Parathormon

Egy retrospektív vizsgálat felveti, hogy a 6% veseelégtelenségben szenvedő és 13% diuretikumot szedő beteg esetében a BRONJ hátterében nem lehet-e kofaktor a szekunder hiperparatireózis (Lazarovici 2009). Egy 2010-ben ismertetésre került publikációban szekunder oszteoporózis kezelésére alkalmazott alendronat indukálta állcsontnekrózis terápiájában 8 héten át tartó, napi 20μg-ban történő adagolással teriparatidot alkalmaztak, amely a tünetek megszűnését, az oszteonekrózis gyógyulását eredményezte (Cheung 2010). Felmerült tehát a parathormon szerepe a BRONJ-ben.

A krónikus veseelégtelenség okozhat szekunder hiperparatireózist, amely befolyásolja a csontmetabolizmust. A biszfoszfonátok a vesén keresztül ürülve fokozott megterhelést jelenthetnek a diurézisben (Szeto 2005). A mellékpajzsmirigy által termelt parathormon (PTH) a megfelelő szérum kalciumion szint fő szabályozója. A parathireoidea sejtek ún. „kalciumszenzor” receptorokkal rendelkeznek, amelyek az extracelluláris kalcium már kismértékű csökkenését is érzékelik, melynek hatására növelik a PTH elválasztást. Az emelkedett parathormon szint serkenti az oszteoklasztok működését és kalciumot mobilizál a csontokból (Rankin 2011). Az oszteklasztok azonban nem rendelkeznek PTH receptorral, így a parathormon az oszteoblasztokon keresztül, közvetve hat. Hatására nő az oszteoblasztokon a RANKL expressziója, amely az oszteoklasztok aktivitását fokozza (Rankin 2011).

A teriparatid a csont remodellációs folyamatait állítja helyre, amely elősegíti a csont gyógyulását, növelve a csontképzést és az elpusztult csontszerkezet abszorpcióját. Emellett a csontnekrózis és a fertőzés T-sejtes immunválaszt indukál, amely stimulálja a Wnt10b szekrécióját és a Wnt mediálta lokális csontképzést. A teriparatid felgyorsítja ezt a folyamatot azáltal, hogy a csontvelőben a CD8+ T-sejtekre serkentőleg hat, megnövelve azok Wnt10b termelését. Így a Wnt jelátviteli úton hatva a teriparatid megnöveli a csont helyreállító mechanizmusainak hatékonyságát (Cheung 2010). A teriparatid azonban kontraindikált oszteoszarkomában és minden olyan daganatos betegségben, amely multiplex csontáttétet képzett. Utóbbi sajnos a biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis hátterében a leggyakoribb alapbetegség (Koh 2010). Betegeink között nem észleltünk a parathormon szintjében általánosan jelentkező eltérést, a BRONJ prognózisát pedig nem határozta meg a parathormon vérszintje. A teriparatidot két betegünknél alkalmaztuk, egyiküknél az oszteonekrózis gyógyulása után a súlyos oszteoporózisa miatt, nála nem észleltünk később recidívát. A második betegünk viszont az igen súlyos oszteoporózisára kapott teriparatid kezelést követően másfél évvel jelentkezett kiterjedt, alsó állcsonton elhelyezkedő biszfoszfonát indukálta oszteonekrózissal, természetesen ismételt teriparatid terápia nem jött szóba. Amint az utóbbi példa is mutatja, sajnos csak kevés betegünkön alkalmazható az alapbetegség miatt ez az igen drága kezelési módszer, és a hosszútávú eredménye sajnos a BRONJ tekintetében kétséges.

6.5.6. Genetika, mint kockázati tényező

Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a BRONJ genetikai hátteréről. Egyes genetikai eltérések, mint akár egyetlen nukleotid eltérése (single nucleotid polymorphysm, SNP) a citokróm P450-2C génben (CYP2C8) emelheti a BRONJ kockázatát (Sarasquete 2008, Such 2011). Ez a gén felelős számos hatóanyag metabolizmusáért. Azonban a biszfoszfonát semmilyen átalakuláson nem megy keresztül a szervezetben. Ebből következtetve, ha a CYP2C8 gén hatással van a BRONJ kialakulására, egyéb regulációs működése lehet a háttérben, hisz hatással van az értónusra, a kardiovaszkuláris homeosztázisra és módosítja az oszteoblaszt, oszteoklaszt funkciót a koleszterin szintézis metabolikus kaszkádján keresztül (Capdevila 2000, Viccica 2007, Sarasquete 2009). Ellentmondásos adatok láttak napvilágot a CYP2C8-nek a BRONJ-ben játszott szerepéről (Sarasquete 2008, English 2010, Such 2011). Míg Sarasquete és munkatársai

pozitív összefüggést találtak a CYP2C8 rs1934951 SNP és a BRONJ között intravénás biszfoszfonáttal kezelt myleoma multiplexes betegeknél, addig English közleményében azt olvashatjuk, hogy a prosztata daganatos betegek és a nekrózisráta között nincs genetikai statisztikai kapcsolat (Sarasquete 2008, English 2010). A mi eredményeinkben a CYP2C8 rs1934951 polimorfizmus a nekrózis lokalizációjával függ össze. A CYP2C8 AG genotípus 19,2-szer nagyobb rizikóval bír az alsó állcsonton megjelenő nekrózisra, mint a GG genotípus esetén.

Az AG alléllel rendelkezők esetében a mandibulán lokalizálódó elhalás szignifikánsan többször fordul elő, tehát a CYP2C8 rs1934951 polimorfizmus szignifikánsan függ össze a lokalizációval. A mandibula kétszer gyakrabban érintett a nekrózis terén, mint a maxilla (Marx 2005, WOO 2006, Otto 2010). Ez önmagában azonban nem magyarázza különböző allélek közötti eltérést, hisz a GG genotípusú betegekre is igaz ez a megállapítás. A heterozigóta AG genotípus az európai populációban csupán 28.3%-ban található meg (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1934951). Úgy tűnik tehát eredményeinkből, hogy a nekrózis jelentősebb expressziója a mandibulán, több egyéb anatómiai és metabolikus faktor mellett, bizonyos genotípus esetén genetikai háttérrel is magyarázható.

Pozitív korrelációt találtunk néhány klinikai paraméter és a nekrózis lokalizációja között a többváltozós PCA (főkomponens analízis) teszttel. A maxillán megjelenő nekrózis összefüggésben van az intravénás adagolási formával és az emelkedett szérum lipid értékekkel. Maurer és munkatársai is úgy vélik adataik alapján, hogy a felső állcsontra lokalizálódó elhalás gyakoribb azoknál, akiknek az anamnézisében intravénás biszfoszfonát adagolás szerepel (Maurer 2011). Kevés adat érhető el a biszfoszfonátok lipidekre gyakorolt hatásairól, a lipidháztartás terén inkább csak a teljes koleszterin és triglicerid tekintetében találhatóak adatok. Az aminobiszfoszfonátok ismertek a koleszterin szintézist befolyásoló hatásukról (Montagnani 2003). Montagnani és munkatársai megfigyelték, hogy Paget kóros betegeknél emelkedett szérum HDL-koleszterin értékek mérhetőek intravénás pamidronát adagolás után. Emelkedett lipoprotein szintet mértek idiopatikus oszteoporózisra adott intravénás aminobiszfoszfonát használatát követően (Lippi 1998). Betegeink között a BRONJ lefolyását rontja, ha magasabb a triglicerid értéke. Vélményünk szerint a hipertrigliceridémia a fokozott ateroszklerózison és a következményes emelkedett

mikrotrombusképződésen keresztül hatva is ronthatja a lokális vérkeringést, ezzel befolyásolva a nekrózis prognózisát.

A hosszútávú per os biszfoszfonát adagolás mellett az állkapcson elhelyezkedő nekrózisráta magasabb. A mandibulán lokalizálodó BRONJ továbbá pozitív korrelációt mutat a szérum kalcium és 25-OH- D vitamin szinttel. Singer és munkatársai észleltek orálisan alkalmazott rizendronát terápát követően emelkedett szérum 1,25-$(OH)_2$- D vitamin szintet. A biszfoszfonátok antireszorptív hatásuknál fogva mérséklik a csontból történő kálcium mobilizációt az és ezáltal csökkentik a vérben a kalcium szintet (Singer 1998). A feedback regulációban szerepet játszó D-vitamin szérum koncentációja pedig ennek következtében lesz magasabb a biszfoszfonát terápia után.

Adataink szerint a BRONJ relapszusrátája összefüggést mutat az anamnézisben szereplő hormonellenes terápiával. Aromatáz inhibitorok csökkentik az ösztrogén szintet az aromatáz enzim (CYP19) gátlásával, ami katalizálja az androgén-ösztrogén átalakulást. Ez a hatóanyag még képes a CYP2C8 funkciót is ugyan kis hatékonysággal, de módosítani (Walsky 2005, Jeong 2009). A CYP2C8 részt vesz a nem szteroid típusú aromatáz inhibitor, az anasztrozol oxidatív metabolizmusában (Kamdem 2010). Ezekből az adatokból arra következtethetünk, hogy a CYP2C8 befolyásolt működése miatt is lehet a mamma tumoros betegek aromatáz terápiája negatív hatással a BRONJ kialakulására és gyógyulási hajlamára.

6.5.7. Csontreszorpciós biokémiai markerek

Egy vizsgálat azt sugallja, hogy a BP dózisának csökkentése olyan mértékben, ami még hatékony a csonttörések megelőzésében, minimalizálhatja a BRONJ előfordulási gyakoriságát (Corso 2007).

A csontátépülést jellemző markerek vizsgálata során felmerült, hogy az eredményből következtethetünk a BRONJ létrejöttének kockázatára (Marx 2007). A csontátépülés ütemét a csont élettanával foglalkozó szakemberek különböző módszerekkel vizsgálják, mivel ezek értékelése rendkívül hasznos lehet a töréskockázat előrejelzésében. A csontanyagcsere markerek (Bone Turnover Marker, BTM) magas szintjeihez a csonttörés fokozott kockázata társul, míg a csontanyagcsere lelassulása a csontfelszívódás-gátlók terápiás hatékonyságát tükrözi. A BTM-eket eredetüktől függően a csontreszorpciós, vagy a csontképződési markerek közé sorolják, bár

normális körülmények között – amikor a csontátépülés két ellentétes folyamata egyidejűleg zajlik – párhuzamosan változnak. Csontreszorpciós markerként használják az I-es típusú kollagén lebontásakor keletkező N-terminális (NTX) és C-terminális (CTX) keresztkötésű telopeptidek kimutatását. Szintén a csont felszívódását ellenőrzik a tartarát-rezisztens savanyú foszfatáz, illetve a vizelet hidroxiprolin szintjének meghatározásával. A csontképződés markerei a szérum oszteokalcin, alkalikus foszfatáz (ALP) és csontspecifikus alkalikus foszfatáz, illetve a prokollagén N- és C-terminális propeptidjei. A gyakorlatban a BTM-eket felhasználják a töréskockázat becslésére (csontsűrűség méréssel kombinálva), a csontrezorpció-gátló kezelés terápiás hatékonyságának mérésére illetve a betegek terápiás fegyelmének monitorozására (Civitelli 2009). A mindennapi gyakorlatban Magyarországon ezek közül a CTX (ß-crosslaps), az ALP és az oszteokalcin szint meghatározás könnyen hozzáférhető.

A biszfoszfonát kezeléssel és a BRONJ-vel kapcsolatban az éhgyomri szérum CTX meghatározást, mint az oszteoklasztok működőképességének markerét vizsgálták. Az egyes vizsgálatok során különböző eredményre jutottak. Marx és munkatársai 2007-ben közölt adatai szerint amennyiben az éhgyomri CTX 100 pg/mL alatti volt, a BRONJ kialakulásának veszélye magas, 100-150 pg/mL közötti értékek esetén közepes, míg 150 pg/mL minimális volt. Amennyiben a BP adagolást szüneteltették, a CTX szint havonta 25.9 - 26.4 pg/mL-rel nőtt, jelezve, hogy a csont remodeling újra megkezdődött. A CTX szint ellenőrzése segíthet annak meghatározásában, hogy mikor végezhető el a szükséges szájsebészeti beavatkozás a legalacsonyabb kockázattal. Azt találták továbbá, hogy amennyiben a „drug holiday" folyamán a CTX értéke 150 pg/mL fölé emelkedett, spontán, illetve a szükséges debridement elvégzését követő teljes gyógyulás következett be (Marx 2007). Véleményük szerint a CTX szint ellenőrzése segíthet annak meghatározásában, hogy mikor végezhető el a szükséges szájsebészeti beavatkozás a legalacsonyabb kockázattal (Marx 2007). Azóta született közlemények azonban ezeket a kis esetszámon végzett megfigyeléseket a saját kutatásaikban nem tudták megerősíteni, nem találtak összefüggést a szérum CTX szint és a BRONJ kialakulása között (Don-Wauchope 2009, Lee 2010). Ausztrál szerzők eredményei szerint az éhgyomri CTX szint nem jelzi előre a BRONJ előfordulását, de segíthet a rizikópáciensek kiszűrésében, akiknek a CTX szintje alacsonyabb, mint 150-200 pg/mL (Kunchur 2009). Vizsgálatunkban a CTX (ß-crosslaps) értékekben igen nagy szórást találtunk, az értékek

nem jelezték előre a BRONJ-t, hiszen akkor minden betegünknél igen alacsony szintet kellett volna észlelnünk. Statisztikai adataink alapján a nekrózis prognózisa és a CTX között sincs összefüggés. Véleményünk szerint az egyéb lokákis faktorok, mint a fogeltávolítás vagy a csont és nyálkahártya gyógyulását befolyásoló faktorok potencírozó szerepe nagyobb, mint a CTX kofaktor szerepe, így monitorozása a BRONJ szempontjából szerintünk nem szükséges.

6.6. Kezelés

6.6.1. Sebészi és konzervatív terápia

Egy olaszországi 2011-es átfogó tanulmány 567 beteg sebészi és konzervatív terápiáját hasonlította össze (Vescovi 2011). Vizsgálták az AAOMS stage beosztás szerint a kezelések utáni javulást vagy romlást, és úgy találták, hogy minden stage-re vonatkozóan szignifikánsan jobb a sebészi eljárás. Az eredményt befolyásolja viszont, hogy erős szignifikanciával, alacsonyabb stádiummal rendelkeztek a konzervatívan kezelt csoport tagjai, ami az összehasonlítást nem teszi homogénné (Vescovi 2011). Más szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között, igaz, jóval kisebb esetszámmal dolgoztak, ők az eredményeik alapján a konzervatív kezelést javasolják (Montebugnoli 2007). A nem sebészi megoldást támogatják mások is (Badros 2008, Boonyapakorn 2008). 108 betegük elemzése után német szerzők úgy vélik, hogy a „nagyobb reszekció” szignifikánsan jobb eredményt ér el, mint a „kisebb”, azaz a műtét során a radikalitást szorgalmazzák, épp ellentétben az AAOMS ajánlásával (Mücke 2011). Saját betegeink körében is erős szignifikanciával a sebészi terápia a hatékonyabb. A nekrózis előrehaladása egyértelműen negatív faktor: vizsgálták, hogy ha a nekrózis 1 cm-nél kisebb, szignifikánsan eredményesebb volt a gyógyítás ($p=0.0009$), illetve az antibiotikummal kiegészített terápia is növeli a sikerességi rátát ($p=0.02$) (Filluel 2010). A nekrózis kiterjedtségét külön nem vizsgálatuk a prognózis tekintetében, de az elhalás nagysága sok esetben összefügg az általunk is elemzett stádiummal, ami vizsgálatunkban is szignifikáns eredményt hozott. Mi, az ajánlásoknak megfelelően, a BRONJ bakteriális érintettsége miatt mindig antibiotikum védelemben operáltunk, minden betegünk részesült ilyen terápiában, tehát az összehasonlítás nem kivitelezhető.

A kezelési metódusok sajnos nem tökéletesen eredményesek, nincs sok számadat az irodalomban a recidívák arányáról, de amit találunk, az összesítve kb. 70%-os sikerességet bizonyít csupán, az értékek 50-89%-ig terjednek (Abu-Id 2006, Boonyapakorn 2008, Vescovi 2008, Stockmann 2010, Mücke 2011). A recidívák emelkedő számával pedig nő a komplikációk száma is (Wutzl 2006). Hoff betegeik körében nem sebészi úton 23%-os sikerességi rátáról számol be (Hoff 2008). Olyan konzervatív kezelés hatására meggyógyult BRONJ-s beteg, akinél később recidíva nem fordult elő a továbbiakban sem, alacsony számban található: 5,6% (Mücke 2011). Betegeink körében a konzervatív kezelésre véglegesen gyógyult betegek száma 7,4%, amihez hozzátartozik, hogy ebbe a csoportba került a 2 darab 0 stádiumos betegünk is. Az általunk mért 57%-os gyógyulási arány úgy értelmezhető, hogy mi ebbe az adatba csak a recidíva nélküli, tehát első kezelésre gyógyult betegeket vettük bele más cikkek rövidtávú utánkövetésével szemben, ahol az esetleg később kialakult recidívák már nem kerültek rögzítésre, a beteg gyógyultként szerepel. Filleul összefogaló cikkében 984 páciensről talál irodalmi adatot e tekintetben, közülük csupán 35% gyógyult (nem észleltek többet denudált csontfelszínt), azonban az utánkövetés csak 366 betegnél történt meg 10.48 hónapos átlaggal (6.06–20.24 hó) (Filleul 2010). A sebészi megoldás alapja, hogy precízen illeszkedő sebzárást hozzunk létre, de a nekrotikus csont és az ép csont határának megtalálása sokszor nehézséget jelent (Pautke 2009, Stockmann 2010). A vérzés az élő csont jele. Ha ezt elérjük a műtéti reszekció során, a nekrózist eltávolítottnak tekinthetjük. Ennek ellenére a módszer mégsem teljesen biztos, maradhatnak kicsi, elhalt csontrészletek, amikből könnyen kialakul a relapszus. Pautke és munkatársai kifejlesztettek egy módszert, miszerint a műtéti időpont előtt 10 napig adtak doxycyclint (vagy tertacyclint), majd az opus alatt fluoreszcens lámpával megvilágítva a területet látványossá tették az elhalt és élő csont határát. 15 betegükből 3 (15%) sebe nyílt szét a postoperatív időszakban és így relapszus jött létre (Pautke 2009, Pautke 2011). Vannak szerzők, akik a valóban radikális műtéti megoldás hívei, minden recidívás esetüknél állcsont szegment reszekciót végeznek. A közölt eredmény ténylegesen magas sikerességi arányról beszél (91,6%), azonban a betegeik kirívóan magas száma (52,6%) egyes stádiumú, és csupán 13,6%-uk tartozik a nehezen kezelhető harmadik stádiumba (Carlson 2009). Másrészről az életminőség tekintetében kérdések merülnek fel a viszonylag korán végzett csonkoló műtétekkel kapcsolatban, különösen

úgy, hogy a betegek egy részének a kiterjedt csontmetasztázisok miatti életkilátása rossz, a csonkoló műtétek komolyabb megterheléssel járnak. Betegeink körében az AAOMS ajánlás alapján mindig igyekeztünk csak az elhalt területet eltávolítani, így a nagyobb csonttömeg eltávolításával járó műtétek döntően csak 3. stádiumú esetekben jöttek szóba. Természetesen vannak nekrózisok, amikor a kiterjedt csonkolás elkerülhetetlen, ilyenkor felmerül a mikrovaszkuláris lebennyel történő rekonstrukció, ami elsősorban fibulalebenyt, vagy alkarlebenyt jelent (Engroff 2007, Mücke 2009, Nocini 2009). Egy betegünknél történt csupán fibulalebeny rekonstrukció, más intézettel közreműködve (KMK, dr. Oberna), azonban a mandibulacsonkban később ismét megjelent a nekrózis, illetve maga az átültetett, jó keringést mutató és élő fibula is, a szájjal érintkező felszíneken vékony, lemezes elhalásokat produkált. Többszörös műtét után ma a beteg jól van, tünet és panaszmentes, de esetünk is mutatja, hogy az igen radikális megoldások sem jelentenek biztonságot a BRONJ-ben a későbbi recidívák ellen. A BRONJ-ben szenvedő, sok esetben multiplex áttétekkel rendelkező betegek sokszor igen rossz általános állapotban vannak, nem alkalmasak a rekonstrukció ezen módjára. A sebészi eltávolításkor a gond egy része csupán a nekrózis pontos elvétele, a per primam nyálkahártyafedés sokszor nem könnyű és sajnos nem egyszer tapasztaljuk a posztoperatív szakban a varratsor dehiszcenciáját. A varrattechnika tehát nem mellékes. Egysoros varrattechnika során van, aki horizontális matracöltéseket használ, van, aki tovafutó öltést alkalmaz, de lényegesnek tartják a szerzők a feszülés nélküli sebegyeztetést (Abu-Id 2008, Markose 2009). Lemound-ék munkacsoportja a musculus mylohyoideusból csinál lokális lebenyt, majd azt varrja a csontfelszínre fedőrétegként. Igaz, hogy a hosszútávú eredménye 90%-os, de csak 1-es és 2-es stádiumú betegeken alkalmazták (Lemound 2011). Ismert a kétsoros varrattechnika (Wilde 2011), illetve a három rétegben történő egyeztetés, ahol két, csomós öltésekkel ellátott sor mellé egy tovafutó is kerül a felszínre (Voss 2012). Sajnos a varrattechnika sem csodaszer, az eredmények 88 %-os illetve 80%-os sikerességről beszélnek (Wilde 2011, Voss 2012). Betegeinknél kevés kivétellel az egysoros varrattechnikát használtuk. Tekintve az amúgy is vékony, sokszor gyulladt és szakadékony nyálkahártyát, az esetek többségét nem is lehet két rétegben zárni, illetve félő, hogy az csupán tovább rontja a sebszél vérellátását. Megfigyelésünk, hogy a feszülésmentes zárás a legjobb biztosítéka a sebgyógyulásnak.

6.6.2. Ösztrogénellenes hormonterápia

Az ösztrogénellenes terápiát negatív prognosztikai faktornak találtuk a betegség lefolyása tekintetében. Nem találtunk más összefüggést sem az életkor, sem a felvételkori magasabb stádiumok tekintetében sem: nem volt magasabb a diabeteses betegek aránya, mint más betegcsoportokban, ami így esetleg magyarázhatná a szignifikáns eltérést.

A női dominanciára, mint említettük nincs megnyugtató válasz. A női betegek szinte mindegyike posztmenopauzában volt, illetve a fiatalabb betegek mindegyike antiösztrogént szedő emlő tumoros beteg volt.

Ezért véleményünk szerint a háttérben a szöveti ösztrogénhiány, mint a BRONJ-t potencírozó hatás állhat, ami kiemelkedő az ösztrogénellenes hormonterápiában részesülőknél.

A fejlett országokban a nők körében az emlőtumor a leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés. Kialakulásának hátterében számos okot feltételeznek. A megbetegedések kb. 10%-ában genetikai faktorok játszanak szerepet (Kahán 2006, Roger 2009). A BRCA-1 és BRCA-2 gének öröklött kóroki mutációi felelősek az emlőrákos (és petefészekrákos) megbetegedések kialakulásáért. Az esetek többségében azonban hormonális háttérrel magyarázható az emlődaganat kifejlődése. Így lehetséges, hogy ha fokozott ösztrogén, progeszteron, inzulin, vagy inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) termelődésnek van kitéve az emlő, a mirigyhám teljes differenciálódásához szükséges mikrokörnyezet romlik, daganat alakulhat ki (Pesic 2007). A korai stádiumok kezelésében a sebészi terápiának meghatározó szerepe van. A posztoperatív kezelésben, valamint az előrehaladottabb emlőtumorok esetében viszont elengedhetetlen a sugár-, kemo- és hormonterápia. Az adjuvánsan alkalmazott gyógyszeres kezelés célja a szóródott daganatos sejtek elpusztítása. A hormonterápia kiemelt szerepét hangsúlyozza, hogy míg a kemoterápia vagy sugárkezelés esetén fokozott a toxicitás veszélye, addig a hormonkezelés kevesebb irreverzibilis károsodást okoz a szervezetben. A hormonkezelés célja, típusától függetlenül, hogy megszűnjön a daganatos sejtek ösztrogén stimulációja. A tumorok hormon dependenciája az

ösztrogén-, progeszteron receptor expressziójuk függvénye (Moskovits 2002, Pesic 2007). Az antiösztrogén kezelésben használt hatóanyagok kötődhetnek közvetlenül az ösztrogénre reagáló sejtekben intracellulárisan elhelyezkedő receptorokhoz, ezek a SERM: szelektív ösztrogén receptor modulátorok és SERD: szelektív ösztrogén receptor downregulátorok (Gyires 2011). A hormon receptorok szintjén fejti ki hatását az emlőrák kezelésében első vonalbeli hatóanyag, a tamoxifen, amely a szelektív ösztrogén receptor modulátorokhoz (SERM) tartozik. A toremifen a tamoxifenhez hasonló hatásspektrumú szer, a SERM családba tartozik és eredményesen alkalmazzák az előrehaladott emlődaganat terápiájában. Gyengébb ösztrogén agonista, az emlőrák terápiájában azonban hasonló hatékonyságot mutat, mint a tamoxifen. Az emlőben kompetitíven gátolják az ösztradiolt a receptorhoz való kötődésben. A SERM csoportba sorolhatjuk még a raloxifent, droloxifent és az idoxifent. A raloxifen szintén antagonistaként viselkedik az emlő szövetében, viszont sokkal erősebb agonistaként hat a csontokban, mint a tamoxifen. Ezért elsősorban a primer oszteoporózis kezelésében kerül alkalmazásra (Lakatos 2011).

A SERM-hez hasonló csoportot alkotnak a SERD-ek, a szelektív ösztrogén receptor downregulátorok, szteroidderivátumok. Hatásmechanizmusukat tekintve tiszta ösztrogén antagonisták. Az ösztrogén receptorhoz kötődve azt károsítják, így az ösztrogének nem tudnak kötődni. E csoportba sorolható a fulvestrant (Boér 2010), amelyet a tamoxifen rezisztens emlő daganat terápiájában alkalmaznak posztmenopauzális nőkben. Intramuszkulárisan használatos hatóanyag, ugyanis a bélből nem szívódik fel. Gátolja az ösztrogén receptor transzlokációját és dimerizációját. A SERM és SERD gyógyszerek között nem alakul ki keresztrezisztencia (Gyires 2011).

Az onkológiai protokollban elsőként alkalmazott gyógyszer a tamoxifen volt. Az aromatázgátlók elterjedését megelőzően a posztmenopauzális emlőrák arany standardját képezte (Boér 2010). Hatását egy nemzetközi tanulmányban vizsgálták, ahol 15 éves követés után a halálozást 34%-kal csökkentette ösztrogén receptor pozitív emlőtumorban szenvedő betegek esetében (Kulak 2010). A jelenleg érvényben lévő ajánlások szerint 5 évig tartó tamoxifen kezelés indikált a tumor tulajdonságaitól, a menopauzális állapottól, az életkortól függetlenül. Kis rizikójú, posztmenopauzális emlődaganatos betegek kezelésére javasolt, valamint azon esetekben, mikor aromatáz inhibitor intolerancia alakul ki (Kulak 2010).

A mamma tumor hormonterápiájában használt gyógyszerek az aromatázgátlók (Pesic 2007). Az ösztrogén szintézisében kulcssszerepet játszó enzimet gátolják, mely az utolsó lépésért, az androgén ösztrogén átalakulásért felelős (Gyires 2011). Posztmenopauzában, a petefészek hormontermelésének megszűntével az androgénekből a májban, bőrben, izomban, az emlőszövetben, és ha van, a malignus daganatban történik az ösztrogén képződés (Kulak 2010). Az aromatáz koncentrációja az egészséges emlő állományában a menopauzát követően 4-6-szorosa a széruménak. Az enzim bizonyítottan nagyobb arányban expresszálódik a rosszindulatú daganatos szövetben, mint az azt körülvevő zsírban, valamint a tumor által nem érintett emlőben (Kulak 2010). Szerkezetük alapján két csoportba oszthatók: szteroid szerkezetű anyagokra, amelyek irreverzibilisen bénítják az enzimet, és nem szteroid szerkezetű aromatázgátlókra. Az irreverzibilis aromatázgátlókhoz tartozik a formestan és az exemestan - Aromasin. Nem szteroid szerkezetű az anastrasol - Arimidex, a letrozol - Femara és a vorozol (Gyires 2011). A jelenlegi álláspont szerint az aromatáz inhibitorok jóval hatékonyabb szernek minősülnek a SERM csoporttal szemben. Mellékhatásaik azonban gyakran kellemetlenek, mint pédául az oszteoporózis, muszkuloszkeletális tünetek és a csontfraktúrák növekvő száma (Hirbe 2006, Brufsky 2008). Az ösztrogénszintben 90%-os csökkenést eredményeznek. Mivel posztmenopauzális nőkben az ösztrogén termeléséért túlnyomóan az aromatáz enzim a felelős, esetükben az anastrozol 2,6%-kal növeli az éves csontvesztést (Hirbe 2006). Egyes vizsgálatok, mint az ATAC eredményei szerint az aromatáz inhibitorok alkalmazása 40-50%-kal emelte az évente jelentkező törések rizikóját a tamoxifennel kezelt betegekhez képest (Brufsky 2008). Azonban jelenleg a posztmenopauzális emlőrák standard kezelése az aromatázgátló terápia. Az általuk indukált oszteoporózis kezelésére biszfoszfonátok adhatók. Az ARIBON vizsgálat során havonta alkalmazott 150 mg per os ibandronát kezelés szignifikáns BMD emelkedést eredményezett (Chesnut 2004). Egy 2009-es vizsgálatban kombinációjuk zoledronáttal javította az emlődaganatos betegek túlélési esélyeit (Gnant 2009). Premenopauzában ugyanis a szérum androgén szintje magas, valamint a hipothalamo-hipofizeális rendszerben a negatív feedback hatás miatt az alacsony ösztrogén szint stimulálóan hat az agyalapi mirigyre, amely a petefészekben aromatáz enzimszintemelkedést indukál (Pesic 2007). Így az aromatázgátlók monoterápiában történő alkalmazása hatástalan lenne. Premenopauzalis mamma

tumoros betegek műtétet megelőző kezelése a petefészek gyógyszeres vagy sebészeti úton történő gátlásával végezhető (Pesic 2007). A luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH)-analógok közé tartozik a goserelin - Zoladex, amely időlegesen felfüggeszti a petefészek hormontermelését. Hatását úgy fejti ki, hogy a hipothalamusz-adenohipofizis-petefészek tengely lineáris kapcsolatába avatkozik be. Az LHRH-analógok az FSH és az LH elválasztásának felfüggesztésével befolyásolják a hormonális feedback rendszert, így reverzibilis kasztrációt hoznak létre. Hatékonyságuk megegyezik a sebészi eljárással vagy radioterápiával létrehozott kasztrációval, azonban előnyük, hogy hatásuk visszafordítható (Gyires 2011). Adatainkban meglehetős kiegyensúlyozottságot találunk a hormonhatású készítmények arányában. Ez jelentheti azt, hogy a BRONJ prognózisában észlelt negatív hatás nem köthető egy készítményhez, hanem a kiváltott szöveti ösztrogénhiányos állapot önmaga a felelős a hatásért. A hatóanyagok arányát a nem BRONJ-s hormonkezelt betegekhez lenne ideális mérni, azonban miután a betegek hormonkezelése időben eltér (van, aki 12 évvel ezelőtt kapta és van, aki még mindig használja), és időközben a protokoll is változott, ez sajnos nehézségbe ütközik.

Nemzetközi adatok szerint a mamma tumoros betegek kétharmadában, 66-70%-ban mutatható ki ösztrogén receptor pozitivitás (Boér 2010, Hoff 2008). Fontos elkülöníteni, hogy az emlő daganatos szövetében nemcsak ösztrogén-, hanem progeszteron receptorok is előfordulhatnak. Egy 2007-ben megjelent külföldi publikáció alapján mindkét receptorra pozitivitást mutattak ki a betegek 54,7%-ában, csak ösztrogénre 14,5%-ban volt érzékeny a tumor, progeszteronra pedig 4,5%-ban, azaz az ösztrogén szenzitív emlődaganat összesen 69,2%-ban fordult elő (Pesic 2007). Egy emlődaganat akkor hormonszenzitív, ha a hormon receptor >10%-ban mutatható ki. Erős hormonérzékenység állapítható meg >50%-os hormon receptor expresszió esetén (Pesic 2007). A 2001-es St. Gallen-i konszenzus konferencia szerint, mely mélyreható változást eredményezett az emlő daganatok kezelését illetően, ha az immunhisztokémia a sejtek 1%-ában hormon receptort igazol, a mamma tumor hormon szenzitív (Moskovits 2002).

Vizsgálatunkban a hormonterápiában részesültek száma 74% volt. Akadtak olyan BRONJ-vel foglalkozó közlemények is, amelyekben az ösztrogén receptor pozitívak aránya közel 100% volt (Hoff 2008). Ugyan a mi vizsgálatunk eredménye ezt az értéket

nem éri el, de az emlőtumorosok között általánosan észlelt százaléknál magasabb (Pesic 2007, Walter 2009). Az ösztrogénellenes terápia a receptor pozitív betegekben hatékony tumorellenes kezelés, ezáltal feltételezhetjük, hogy növeli a túlélést, és így a biszfoszfonát adagolást is hosszabb ideig lehet alkalmazni, ami egy magyarázata lehetne ezen betegek nagyobb reprezentációjának a BRONJ-ben, illetve a nekrózis relapszusainak terén. Azonban adatainkban nem találunk statisztikai összefüggést a receptor pozitív, illetve nem pozitív betegeink között a biszfoszfonát adagolás hosszát nézve. Az ösztrogén receptor státuszt ráadásul a teljes túlélés tekintetében független faktornak tartja egy vizsgálat (Berry 2006). Egy amerikai vizsgálat a melldaganat relapszusát és a halálozási rátáját szignifikánsan alacsonyabbnak találja azoknál az ösztrogén receptor negatív tumorral rendelkező betegeknél, akik nem részesültek ösztrogénellenes terápiában, viszont kaptak zolendronátot, mint azoknál, akik nem kaptak zolendronát kezelést (Aft 2012). Úgy tűnik, hogy a hosszabb ideig alkalmazott biszfoszfonát tehát önmagában nem magyarázhatja az ösztrogénellenes kezelésben részesült receptor pozitív betegek rosszabb BRONJ prognózisát. A kemoterápia, mint rizikófaktor pedig nem receptor specifikus, mindkét csoportban megtalálható (Marx 2005, Hoff 2008). Más szerzők magyarázatot keresvén erre a feltűnő adatra, az aromatázgátlók csonttömegre kifejtett negatív hatása mellett érvelnek (Hoff 2008), azonban ezt nem terjesztik ki a receptor antagonista csoportra. Az aromatázgátlók és ösztrogén receptort gátlók - a tamoxifen kivételével - mind erős antiösztrogén hatással bírnak a csontban. A tamoxifen enyhe agonista a csontban, azonban betegeink körében egyetlen esetben sem alkalmazták monoterápiaként. Érdekes lenne összehasonlítani a csak tamoxifent kapó betegek körében az BRONJ előfordulását az egyéb antiösztrogént kapókéival.

Az ösztrogénellenes hormonterápiában részesült betegek relapszus rátáját összehasonlítva az egyéb alapbetegségekben szenvedőkével szignifikánsan magasabb számot kapunk, ezzel ellentétben, ha csak az emlőtumoros betegeket vetjük össze az összes többivel, nem kapunk szignifikáns eltérést. Ha a hormondeprivációs kezelésben nem részesülő emlőtumoros betegek relapszus rátáját hasonlítjuk össze a hormonterápiát korábban megkapott mamma tumoros betegekkel, szignifikáns különbséget kapunk a BRONJ recidívák számát illetően. Azaz az antiösztrogén kezelés

rossz hatással van a betegség prognózisa szempontjából, és nem önmagában az emlőtumor a kockázati tényező.

Az BRONJ stádiumait vizsgálva a hormonterápiában részesültek előrehaladottabb stádiumban kerültek diagnózisra, mint az ilyen kezelésben nem részesült emlőtumoros betegek, de ez az átlag 0,15-ös stádiumbeli különbség nem lehet oka a rosszabb prognózisnak. Ráadásul ez a rosszabb átlagos stádium nem tér el jelentősen az egyéb alapbetegségek összesített stádiumaitól. A kezelés során észlelt legmagasabb átlagos stádiumokat vizsgálva sem találunk értékelhető különbséget. Így ez sem magyarázza az emlőtumoros betegek magasabb relapszus rátáját. Az intravénás biszfoszfonátok fokozták a relapszusok számát, az antiösztrogén kezelés viszont szintúgy negatívan befolyásolta a gyógyulási esélyeket.

Az ABCSG-12 randomizált vizsgálat (Coleman 2012) és a ZOFAST vizsgálat (Gnant 2011) nagy esetszámai alapján úgy vélik a szerzők, hogy a zoledronát hatékonysága nagyobb alacsony ösztrogén szint mellett, szöveti ösztrogénhiányos állapotban. Ez alátámasztja a teóriánkat: a zoledronát nagyobb hatékonysága ösztrogénhiányos állapotban egyben emeli is a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát, mint például a BRONJ-t.

Az oszteoklasztok működését mind a biszfoszfonátok, mind az ösztrogének direkt módon befolyásolják. Ismert, hogy az ösztrogénhiány a citokineken keresztül, illetve génregulációval növeli az oszteoklasztok számát és életidejét, így serkenti a csontreszorpciót. A biszfoszfonátok beavatkoznak a T-sejtek és a makrofágok működésébe IL-1 modulálta folyamaton keresztül (Deng 2007). Másrészt, az ösztrogénhiányban fokozódó IL-1 szekréció a legfőbb stimulátora az oszteoklasztoknak, és így a csontbomlásnak (Syed 2005). Az oszteoblasztok vonatkozásában az ösztrogéneknek proliferációt serkentő és apoptosist gátló hatásúk van, azaz hiányuk gátolja az oszteoblasztok működését (Syed 2005).

Károsító (fertőző) ágens a csontban - mint minden szövetben - reakciót vált ki. Ennek a reakciónak köszönhetjük a gyógyulást. A csont reaktív tényezői között meghatározó tényező a csont bontó-építő mechanizmusa, amely segít a krónikus folyamatok elhatárolásában, az elhalt, sérült területek reparációjában. Feltételezhető, hogy amennyiben ez a mechanizmus nem működik, a csont könnyebben nekrotizál. Az ösztrogénhiányos állapotban az oszteoblasztok oszteoklaszthoz mért működése, relatív

száma csökken. A biszfoszfonáttal kezelt csontban az oszteoklasztok száma csökken, működésük elégtelenné válik. Feltételezhető tehát, hogy az (mesterséges vagy posztmenopauzális) ösztrogénhiányos és egyben biszfoszfonátot szedő betegek hajlamosabbak lesznek a csont fertőzés hatására bekövetkező elhalásra.

7. Következtetések

1. A nekrózis kezelési sikeressége az első találkozáskor rögzített stádium viszonylatában szignifikáns.
2. A biszfoszfonát kezelés időtartama a nekrózis létrejöttéig, szignifikáns összefüggést mutat az intravénás/per os adagolási formával, mert az intravénás adagolás átlagosan hamarabb hoz létre csontelhalást. A hatóanyag fajtája azonban önmagában nincs statisztikai korrelációban a biszfoszfonát alkalmazási hosszával.
3. Az adagolási forma szerint, intravénás és per os kiszerelést kapó betegeket különválasztva, sem a BRONJ relapszusrátájában, sem a teljes gyógyulásban, sem pedig a stádium javulás terén nem kapunk szignifikáns eredményt.
4. A maxillán szignifikánsan eredményesebb a BRONJ kezelése, mint a mandibulán. A moláris régióban mindkét állcsonton gyakrabban alakul ki nekrózis, mint a frontterületen, azonban ez nem befolyásolja a prognózist.
5. A parathormon szintje, a megelőző szteroid kezelés, illetve a korábbi kemoterápia nincs kihatással a BRONJ prognózisára.
6. A diabetes mellitus betegek és a cukorbetegségben nem szenvedők nekrózis recidívája szignifikánsan eltér egymástól, a diabetes rosszabb prognózist jelent.
7. A műtéti kezelés erős szignifikanciával hatékonyabb, mint a konzervatív terápia.
8. A mamma tumoros betegek között az anamnézisben szereplő ösztrogénellenes kezelés szignifikánsan rontja a nekrózis gyógyulási esélyét, mind a többi alapbetegséggel, mind a hormonterápiában nem részesült emlőtumoros betegekkel szemben.
9. A kalcium- és a trigliceridszint korrelál a gyógyítás során kialakult stádium javulással. Az összkoleszterin szint az LDL és a HDL értékei a kezelés eredményességét nem befolyásolják. A CTX (ß-crosslaps) szint a mamma tumoros betegek között statisztikailag magasabb, de az értéke nincs kihatással a BRONJ prognózisára.
10. A single nucleotid polimorfizmust (SNP) a citokróm P450-2C génen (CYP2C8) értékelve úgy találjuk, hogy a mandibulán a nekrózis reprezentációja

szignifikánsan nagyobb az AG, AA genotípusú betegek között szemben a GG genotípussal rendelkezőkkel. A BRONJ mandibuláris lokalizációval szignifikánsan függ össze a kezelés hossza, a per os gyógyszerhasználat, a szérum-kalcium és a D-vitamin szint is.

Új eredmények:

1. Elsőként vizsgáltuk széleskörűen a BRONJ-ben az állcsontnekrózis prognózisát befolyásoló faktorokat.
2. Elsőként állapítottuk meg a korai ellátás fontosságát: az első vizsgálat alatt észlelt stádium foka szignifikáns összefüggésben van a gyógyítás sikerességével.
3. Elsőként állapítottunk meg szignifikáns összefüggést a BRONJ kezelésének eredményessége és a korábbi ösztrogén ellenes hormonterápia között, mely rontja a nekrózis gyógyulási esélyét.
4. Megállapítottuk, hogy a BRONJ relapszusrátáját szignifikánsan rontja, ha a betegnek diabetes mellitusa van.
5. Elsőként észleltük, hogy a single nucleotid polimorfizmust (SNP) a citokróm P450-2C génen (CYP2C8) vizsgálva az A allél jelenléte (AA és AG genotípus) pozitív összefüggést mutatott nemcsak a nekrózis mandibulán való helyével, hanem a per os gyógyszerhasználattal, a szérum-kalcium szinttel és a D-vitamin szintekkel is.

8. Összefoglalás

A biszfoszfonát alapvegyülete ugyan már 150 éve ismert, de hatékony gyógyszerré csak a 90-es évek közepére vált, azóta alkalmazott széleskörben az oszteoporózisban, myloma multiplexben és a csontmetasztázisok terápiájában. A mellékhatásukat, az állcsontelhalást, először 2003-ban írták le, Magyarországon 2005-ben észleltük az első ilyen beteget. A betegek száma azóta jelentős, azonban a betegség patomechanizmusa és a teljes gyógyulás protokollja még mindig nem kellően tisztázott. 2006-2013 között, állcsontnekrózissal kezelt, 121 beteg adatait gyűjtöttük össze, végeztünk genetikai analízist (citokróm P450-2C gén polimorfizmusa), vizsgáltuk a csontsűrűséget denzitometriával, a csontmarkereket (CTX, oszteokalcin), a csont hormonális környezetét (parathormon, D-vitamin, diabetes mellitus, hormonterápia), illetve a lipidparamétereket (HDL, LDL, összkoleszterin, triglicerid), és a vérképet. A nekrózis gyógyításának sikerességével, azaz a betegség prognózisával vetettük össze az adatokat, továbbá vizsgáltuk az állcsontelhalás lokalizációjával, a biszfoszfonát hatóanyagával, az adagolásával, a gyógyszer alkalmazási hosszával, a kezdeti illetve a legrosszabb stádiummal, és a kezelés módjával az összefüggést. Eredményeink szerint a korai ellátás fontos, hiszen az első találkozáskor rögzített, illetve a kezelés során elért legmagasabb stádium, szignifikánsan összefügg a prognózissal. Az intravénás biszfoszfonát kezelés során szignifikánsan korábban alakul ki a nekrózis, mint per os adagolás mellett. A maxillán szignifikánsan eredményesebb a BRONJ kezelése, mint a mandibulán. A diabetes mellitus-szal rendelkező betegek nekrózis recidívarátája szignifikánsan magasabb. A műtéti kezelés szignifikánsan hatékonyabb, mint a konzervatív terápia. A mamma tumoros betegek között az anamnézisben szereplő ösztrogénellenes kezelés szignifikánsan rontja a nekrózis gyógyulási esélyét. A single nucleotid polimorfizmust (SNP) a citokróm P450-2C génen (CYP2C8) értékelve úgy találjuk, hogy a mandibulán a nekrózis reprezentációja szignifikánsan nagyobb az A allél jelenléte (AA és AG genotípus) esetén, összefüggésben van a per os gyógyszerhasználattal, a szérum-kalcium és a D-vitamin szintekkel is, szignifikánsan összefügg a kezelés hosszával. Feltételezzük, hogy a prognózist befolyásoló tényezők ismerete nem csupán a betegség hatékony gyógyításában, de a patomechanizmus jobb megértésében is segít.

9. Summary

However, the basic compound of bisphophonates has been known for 150 years, it became efficient medicine only in the middle of 90s; since that time it has been used widely in osteoporosis, multiple myeloma and in the therapy of bone metastases. Their adverse effect, the necrosis of the jaws has been published first in 2003; we detected the first patient with this disease in Hungary in 2005. The number of patients had raised significantly since that time, but the pathomechanism of the disease and the protocol of recovery are not well understood. We collected data of 121 patients treated with osteonecrosis between 2006 and 2013, performed genetic analysis (cytochrome P450-2C gene polymorphism), and examined bone density with densitometry, bone markers (CTX, osteocalcin), hormonal environment (parathyroid hormone, vitamin D, diabetes mellitus, hormone therapy), lipid parameters (HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride) and full blood count. Data were compared with the degree of healing, i.e. with the prognosis of the disease; the correlation with the localization of the necrosis of the jaw, the active agent of bisphosphonate, the dosage, the length of medical treatment, the initial and the worst stage, and the type of treatment were examined as well. According to our results the early treatment is important, because the stage observed at the first visit and the worst stage reached during the treatment significantly correlates with the prognosis. Intravenous bisphosphonate therapy causes necrosis significantly earlier, than oral medication. The treatment of BRONJ is significantly more efficient on the maxilla than on the mandible. The recurrence rate of the necrosis is significantly higher in patients suffering from diabetes mellitus. Surgery is significantly more effective than conservative treatment. The anti-estrogen therapy among patients with breast cancer significantly worsens the chance of necrosis healing. Evaluation of the single nucleotide polymorphism (SP) on the cytochrome P450-C2 gene (CYP2C8), shows higher significance of representation of the necrosis on the mandible in the presence of allele A (genotype AA and AG), it correlates with the oral medication, with the level of serum calcium and vitamin D, and it is significantly connected to the length of the treatment. We suppose that the knowledge of the factors influencing the prognosis is not only helpful in the effective healing, but also in the better understanding of the pathomechanism.

10. Irodalomjegyzék

Abe Y, Kawakami A, Nakashima T, Ejima E, Fujiyama K, Kiriyama T, Ide A, Sera N, Usa T, Tominaga T, Ashizawa K, Yokoyama N, Eguchi K. (2000) Etidronate inhibits human osteoblast apoptosis by inhibition of pro-apoptotic factor(s) produced by activated T cells. J Lab Clin Med, 136 (5):344-354.

Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T. (2006) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Mund Kiefer Gesichtschir, 10:73.

Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T. (2008) "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg, 36 (2):95-103.

Ada Cheung, Ego Seeman. (2010) Teriparatide Therapy for Alendronate-AssociatedOsteonecrosis of the Jaw. New England Journal of Medicine, 363 (25):2473-2474.

Aft RL, Naughton M, Trinkaus K, Weilbaecher K. (2012) Effect of (Neo)adjuvant zoledronic acid on disease-free and overall survival in clinical stage II/III breast cancer. Br J Cancer, 107 (1):7-11.

Akman AC, Demiralp B, Guncu G. N., Kiremitci A. (2005) Sengun D. Necrosis of gingiva and alveolar bone caused by acid etching and its treatment with subepithelial connective tissue graft. J Can Dent Assoc, 71 (7):477-479.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphophonate-related osteonecrosis of the jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws. (2007) J Oral Maxillofac Surg, 65 (3):369-376.

American Society for Bone and Mineral Research Task force on osteonecrosis of the jaw. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. (2008) J Oral Maxillofac Surg 66 (6):1321-1322.

Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. (2009) Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. Cancer Invest, 27 (2):221–226.

Arora A, Scholar EM. (2005) Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. J Pharmacol Exp Ther, 315 (3):971–979.

Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. (2002) Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum, (32):94–124.

Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Castaéeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J.(2007) Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. Med Oncol, 24 (2):227-230.

Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA. (2008) Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. J Clin Oncol, 26 (36):5904-5909.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol, 23 (34):8580-8587.

Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, Bone HG, Liberman UA, Papapoulos S, Wang H, de Papp A, Santora AC. (2012) Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Osteoporos Int, 23 (1):233–245.

Bauss F, Pfister T, Pappapoulos S. (2008) Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. J Bone Miner Metab, 26 (4):406-408.

Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. (2008) Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 105 (3):358-364.

Beek VE, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. (1999) Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophys Res Commun, 264 (1):108–111.

Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, Martino S, Perez EA, Muss HB, Norton L, Hudis C, Winer EP. (2006) Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA, 295 (14):1658-1667.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet, 348 (9041):1535-1541.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab, 85 (11):4118–4124.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA, 296 (24):2927-2938.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 356 (18):1809-1822.

Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzycky ME, Su G, Eastell R. (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) J Bone Miner Res, 27 (2):243-254.

Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. (2006) Clin Cancer Res, 12 (20 Pt 2):6258-6263.

Boér K. (2010) A gyógyszeres kezelés szerepe a korai emlőrák kezelésében. Orvosi Hetilap, 151 (9):344–353.

Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. (2008) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol, 44 (9):857-869.

Boskey AL, Raggio CL, Bullough PG, Kinnett JG. (1983) Changes in the bone tissue lipids in persons with steroid- and alcohol- induced osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res, 172:289-295.

Brufsky A, Bundred N., Coleman R., Lambert-Falls Rosemary, Mena Raul. (2008) Integrated Analysis of Zoledronic Acid for Prevention of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole. Oncologist, 13 (5):503-514.

Bujanda AD, Sarmiento BU, Suarez CMA, Morales AJ. (2007) Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. Ann Oncol, 18:556-560.

Calder JD, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. (2004) Apoptosis—a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br, 86 (8):1209-1213.

Capdevila JH, Falck JR, Harris RC. (2000) Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation. Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. J Lipid Res, 41 (2):163-181.

Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. (2010) Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA, 304 (6):657-663.

Carlson ER, Basile JD. (2009) The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws J Oral Maxillofac Surg, 67 (5):85-95.

Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmo E. (2004) Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev, 20 (3):196-204.

Cattell R. (1966) The scree test for the number of factors. Multivar Behavioral Res, 1: 140-161.

Caulfield MP, Rosenblatt M. (1990) Parathyroid hormone- receptor interactions. Trends Endocrinol Metab, 1 (3):164-168.

Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, Zangrandi A, Nunzio CD, Cavanna L. (2011) Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Head Face Med, 7:16.

Chesnut III. CH, Skag A, Christiansen, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res, 19 (8):1241-1249.

Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova M, Lenarda R. (2006) Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonateassociated osteonecrosis of the jaws. Dentomaxillofac Radiol, 35 (4):236-243.

Chirgwin JM, Mohammad KS, Guise TA. (2004) Tumor–bone cellular interactions in skeletal metastases. J Musculoskelet Neuronal Interact, 4 (3):308-318.

Chow LQ, Eckhardt SG. (2007) Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. J Clin Oncol, 25 (7):884-896.

Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. (2010) Osteoradionecrosis of the jaws-a current overview-part1: Physiopathology and risk and predisposing factors. Oral Maxillofac Surg, 14 (1):3-16.

Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Kara- panagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV. (2009) Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology, 76 (3):209-211.

Christos Markopoulos, Evagelos Tzoracoleftherakis, Athanassios Polychronis, Basileios Venizelos, Urania Dafni, Grigorios Xepapadakis (2010) Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Res, 12 (2):24.

Civitelli R, Armamento-Villareal, R, Napoli N. (2009) A csontanyagcsere-markerek jelentősége klinikai vizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban Osteoporosis Int, 20:843-851.

Clézardin P. (2002) The antitumor potential of bisphosphonates. Semin Oncol, 29 (6 Suppl 21):33-42.

Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, von Minckwitz G, Sleeboom HP, Forbes J, Barrios C, Frassoldati A, Campbell I, Paija O, Martin N, Modi A, Bundred N. (2013) Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Ann Oncol, 24 (2):398-405.

Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. (2007) A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Leukemia, 21 (7):1545-1548.

Czerwinski E, Badurski JE, Marcinowska-Suchowierska E, Osieleniec J. (2007) Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. Ortop Traumatol Rehabil, 9 (4):337-356.

Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. (2005) Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. Head Neck, 27 (2):114-123.

Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, Zhou H, Burchette RJ, Ott SM. (2012) Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. J Bone Miner Res, 27 (12):2544-2550.

DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. (1990) The vitamin D system. Kidney Int, 29:2-8.

Dempster DW, Moonga BS, Stein LS, Horbert WR, Antakly T. (1997) Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis. J Endocrinol, 154 (3):397-406.

Deng X, Yu Z, Funayama H, Yamaguchi K, Sasano T, Sugawara S, Endo Y. (2007) Histidine decarboxylase-stimulating and inflammatory effects of alendronate in mice: involvement of mevalonate pathway, TNFalpha, macrophages, and T-cells. Int Immunopharmacol, 7 (2):152-161.

Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. (2011) Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation.Indian J Orthop, 45 (1):15-22.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. (2009) Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol, 20 (1):117-120.

Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T. (2012) A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: Old problem, new culprit. Oral Oncol, 48 (2):2-3.

Don-Wauchope AC, Cole DE. (2009) The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw. Clin Biochem, 42 (10-11):1194-1196.

Engroff SL, Kim DD. (2007) Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? J Oral Maxillofac Surg, 65 (11):2374-2385.

English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, Price DK, Figg WD. (2010) A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. Ther Clin Risk Manag, 6:579-583.

Estilo Cl, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle 3rd G, Huryn JM. (2008) Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. J Clin Oncol, 26 (24):4037-4038.

Favus MJ. (2007) Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw. J Clin Endocrinol Metab, 92 (3):817-818.

Filleul O, Crompot E, Saussez S. (2010) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol, 136 (8):1117-1124.

Fleisch H, Russell RGG, Straumann F. (1966) Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature, 212 (5065):901-903.

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

Fleisch H, Russell RGG, Francis MD. (1969) Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. Science, 165 (3899):1262-1264.

Fleisch H. (2002) Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res, 4 (1):30-34.

Fleissig Y, Regev E, Lehman H. (2012) Sunitinib related ostenecrosis of jaw: case report Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 113 (3):1-3.

Francis MD, Russell RGG, Fleisch H. (1969) Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science, 165 (3899):1264-1266.

Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. (2007) Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series J Oral Maxillofac Surg, 65 (7):1321-1327.

Freiberger JJ. (2009) Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 67 (5):96-106.

Fresco R, Ponte Fernandez R, Aguirre Urizar JM. (2006) Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 11 (6): 456-461.

Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RGG, Rogers MJ. (1997) Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolised to a toxic ATP analog, adenosine 5' (β,γ-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. J Bone Miner Res, 12:1358–1367.

Gasser AB, Morgan DB, Fleisch HA, Richelle LJ. (1972) The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat. Clin Sci, 43 (1):31-45.

Gibaldi M, Perrier D. Clinical Pharmacology of Alendronate Sodium. In: Gibaldi M, Perrier D, editors. Pharmacokinetics. New York, Marcel Dekker, 1982:145–198.

Gill AL, Bell CN. (2004) Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. QJM, 97 (7):385-395.

Giudice A, Cristofaro M. G, Barca I, Novembre D, Giudice M. (2013) Mandibular bone and soft tissues necrosis caused by an arsenical endodontic preparation treated with piezoelectric device. Case Rep Dent, 2013:723-753.

Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G. (1998) Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. Bone, 22 (5):455-461.

Gluskin AH, Ruddle CJ, Zinman EJ. (2005) Thermal injury through intraradicular heat transfer using ultrasonic devices: precautions and practical preventive strategies. J Am Dent Assoc, 136 (9):1286-1293.

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S. (2009) Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med, 360 (7):679-691.

Gnant M. (2011) Zoledronic acid in breast cancer: latest findings and interpretations. Ther Adv Med Oncol, 3 (6):293-301.

Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Pristauz G, Bauernhofer T, Eidtmann H, Eiermann W, Steger G, Kwasny W, Dubsky P, Hochreiner G, Forsthuber EP, Fesl C, Greil R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. (2011) Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Lancet Oncol, 12 (7):631-641.

Goldwaser, B. R., Chuang SK, Kaban LB, August M. (2007) Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg, 65 (11):2311-2316.

Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF; Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. (2008) Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. J Am Dent Assoc, 139 (1):32-40.

Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. (2010) Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ, 341:4444.

Green JR, Clezardin P. (2002) Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. Am J Clin Oncol, 25 (6 Suppl 1):3-9.

Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. (2008) Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. Ann Oncol, 19 (12):2091-2092.

Groen DPC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. (1996) Esophagitis associated with the use of aledronate. N Engl J Med, 335 (14):1016-1021.

Guarneri V, Miles D, Robert N, Die ´ras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. (2010) Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 122 (1):181-188.

Guay DR. (2005) Ibandronate: a new oral bisphosphonate for postmenopausal osteoporosis. Consult Pharm, 20 (12):1036-1055.

Gupta S, Jain P, Kumar P, Parikh PM. (2009) Zoledronic acid induced osteonecrosis of tibia and femur. Indian J Cancer, 46 (3):249-250.

Gyires K, Fürst Zs. (szerk.) Az endokrin rendszer gyógyszertana. In: A farmakológia alapjai: Egyetemi tankönyv Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011:812-814, 990-991.

Haas NB, Uzzo RG. (2007) Tyrosine kinase inhibitors and anti-angiogenic therapies in kidney cancer. Curr Treat Options Oncol, 8 (3):211-226.

Haber SL, McNatty D. (2012) An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. Ann Pharmacother, 46 (3):419-423.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. (2006) Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med, 35 (3):155-160.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group JAMA, 282 (14):1344-1352.

Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. (2004) Ibandronate in metastatic bone pain. Semin Oncol, 31 (5 Suppl 10):67-72.

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.

Hill SL, Holtzman GI, Buse R. (1999) The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. Am J Surg, 177 (4):282-286.

Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, Sullivan MA. (2013) Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. Oral Oncol, 49 (9):878-886.

Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weilbaecher K. (2006) Skeletal Complications of Breast Cancer Therapies. Clin Cancer Res, 12 (20 Pt 2):6309-6314.

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, Sayegh G. G, Johnson MM, Gagel RF, Hortobagyi GN. (2006) Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition). 24:8528.

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res, 23 (6):826-836.

Hohnecker JA. (2004) Novartis „dear doctor" precautions added to label of Aredia and Zometa. September 24, Available from URL: http://www.fda.gov

Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I. (2010) Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. Journal of Bone and Mineral Research, 25 (6): 1337–1349.

Holen I, Coleman RE. (2010) Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. Breast Cancer Res, 12 (6):214.

Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. (1995) Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res, 10 (10):1478-1487.

Huja SS, Beck FM. Bone remodeling in maxilla, mandible, and femur of young dogs. The Anatomical Record Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology 2008; 291(1):1-5.

Igarashi K, Hirafuji M, Adachi H, Shinoda H, Mitani H. (1997) Effects of bisphosphonates on alkaline phosphatase activity, mineralization, and prostaglandin E2 synthesis in the clonal osteoblast-like cell line MC3T3-E1. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 56 (2):121-125.

Jeong S, Woo MM, Flockhart DA, Desta Z. (2009) Inhibition of drug metabolizing cytochrome P450s by the aromatase inhibitor drug letrozole and its major oxidative metabolite 4,4'-methanol-bisbenzonitrile in vitro. Cancer Chemother Pharmacol, 64 (5):867-875.

Jolliffe I. Principal Component Analysis. Springer, New York. 1986.

Jung A, Mermillod B, Barras C, Baud M, Courvoisier B. (1981) Inhibition by two diphosphonates of bone lysis in tumor conditioned media. Cancer Res, 41 (8):3233-3237.

Kahán Zs. (2006) Emlőrák az onkológiai gyakorlatban- A megelőzéstől a gondozásig. LAM, 16 (8–9):739–746.

Kamdem LK, Liu Y, Stearns V, Kadlubar SA, Ramirez J, Jeter S, Shahverdi K, Ward BA, Ogburn E, Ratain MJ, Flockhart DA, Desta Z. (2010) In vitro and in vivo oxidative metabolism and glucuronidation of anastrozole. Br J Clin Pharmacol, 70 (6):854-869.

Kawai K, Tamaki A, Hirohata K. (1985) Steroid-induced accumu- lation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. A histochemical and electron microscopic study. J Bone Joint Surg Am, 67 (5):755-763

Kawakami J, Muto T, Shigeo K, Takeda S, Kanazawa M. (2003) Tooth exfoliation and necrosis of the crestal bone caused by the use of formocresol. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 95 (6):736-738.

Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ. (2009) Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. J Steroid Biochem Mol Biol, 114 (3-5):121-128.

Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. (2007) Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab, 92 (3):1172-1175.

Khan AM, Sindwani R. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the skull base. Laryngoscope, 119:449–452.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research J Bone Miner Res, 22 (10):1479-1491.

Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. (2011) Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. Oral Maxillofac Surg, 15 (1):63-66.

Kogianni G, Mann V, Ebetino F, Nuttall M, Nijweide P, Simpson H, Noble B. (2004) Fas/CD95 is associated with glucocorticoid- induced osteocyte apoptosis. Life Sci, 75 (24):2879-2895.

Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Iwase T. (2010) An open cohort study of bone metastasis incidence following surgery in breast cancer patients. BMC Cancer, 10:381.

Koh WP, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, Yu MC. (2010) Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. Diabetes Care, 33 (8):1766-1770.

Kopper L, Nagy Zs. (2007) Biszfoszfonátok hatása a csontokra és a csontokon kívül. Pathol Oncol Res, Különszám 1:2-5.

Kulak Júnior J, Kulak CA, Taylor HS. (2010) SERMs in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: an update. Arq Bras Endocrinol Metabol, 54 (2):200-205

Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. (2009) Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 67 (6):1167-1173.

Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. (2006) Mayo Clinic Consensus Statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc, 81 (8):1047-1053.

Lakatos P, Horváth C, Marton I, Poór G, Holló I és a MOOT vezetősége (2003) Ajánlás az életkorral járó osteoporozis gyógyszeres kezelésére. Ca és Csont, 6:88-93.

Lakatos P. (2011) Az osteoporosis gyógyszeres kezelése. Orvosi Hetilap, (152) 33:1320–1326.

Lakatos P, Takács I. A csontanyagcsere betegségei. Semmelweis Kiadó Budapest, 2012 180-248.

Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. (2008) Inhibition of oral mucosa cell wound healing by bisphophonates. J Oral Maxillofac Surg, 66 (5):839-847.

Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: single-center study of 101 patients. J Oral Maxillofac Surg, 67 (4):850-855.

Lee CY, Suzuki JB. (2010) CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. Implant Dent, 19 (1):29-38.

Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, Rücker M, Rana M, Gellrich NC. (2012) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap.Clin Oral Investig, 16 (4):1143-1152.

Liesegang P, Romalo G, Sudmann M, Wolf L, Schweikert HU. (1994) Human osteoblast-like cells contain specific, saturable, high-affinity glucocorticoid, androgen, estrogen, and 1 alpha, 25- dihydroxycholecalciferol receptors. J Androl, 15 (3):194-199.

Lippi G, Braga V, Adami S, Guidi G. (1998) Modification of serum apolipoprotein A-I, apolipoprotein B and lipoprotein(a) levels after bisphosphonates-induced acute phase response. Clin Chim Acta, 271 (1):79-87.

London SD, Park SS, Gampper TJ, Hoard MA. (1998) Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. Laryngoscope, 108 (9):1291-1296.

Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Minano F, Gómez-García F, Vicente-Ortega V. (2010) An experimental study of bisphosphonate-induced jaws osteonecrosis in Sprague-Dawley rats. J Oral Pathol Med, 39 (9):697-702.

Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MG. (1998) Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of gtp-binding proteins, including ras. J Bone Miner Res, 13 (4):581-589.

Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. (2004) Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. Am J Med, 117 (6):440-441.

Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. (2009) Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. Br J Oral Maxillofac Surg, 47 (4):294-297.

Martodam RR, Thornton KS, Sica DA, d'Souza F, Flora L, Mundy GR. (1983) The effects of dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia and other parameters of the humoral hypercalcemia of malignancy in the rat Leydig cell tumor. Calcif Tissue Int, 35 (4-5):512-519.

Marx RE. (1983) Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology J Oral Maxillofac Surg, 41 (5):283-288.

Marx RE, Johnson RP. (1987) Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 64 (4):379-390.

Marx RE. (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic J Oral Maxillofac Surg, 61 (9):1115-1117.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg, 63 (11):1567-1575.

Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. (2007) Oral Bisphosphonates Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg, 65 (12):2397-2410

Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. (1996) Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. Bone, 19 (3):281-290.

Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, Rashad A, Hollstein S, Stricker I, Hölzle F, Kunkel M. (2011) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. Int J Oral Maxillofac Surg, 40 (3):285-291

Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. (2007) Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg, 65 (3):415-423.

Mcleod NM, Davies BJ, Brennan PA. (2007) Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for dental practitioner. Br Dent J, 203 (11):641-644.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med, 344 (5):333-340.

Melo MD, Obeid G. (2005) Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. J Can Dent Assoc, 71 (2):111-113.

Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, Schreck RE, Abrams TJ, Ngai TJ, Lee LB, Murray LJ, Carver J, Chan E, Moss KG, Haznedar JO, Sukbuntherng J, Blake RA, Sun L, Tang C, Miller T, Shirazian S, McMahon G, Cherrington JM. (2003) In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. Clin Cancer Res, 9 (1):327-337.

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

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. (2005) Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc, 136 (12):1658-1668.

Migliorati CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, Herlofson BB. (2013) Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. J Am Dent Assoc, 144 (4):406-414.

Milne RL, Benítez J, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K. (2009) Risk of Estrogen Receptor – Positive and – Negative Breast Cancer and Single – Nucleotide Polymorphism 2q35-rs13387042 J Natl Cancer Inst, 101 (14):1012-1018.

Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Campagna MS, Franci MB, Pacini S, Gennari C. (2003) Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's bone disease treated with pamidronate. Bone, 32 (1):15-19

Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. (2007) Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 104 (4):473-477.

Morris M. (2005) Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: experience with ibandronate. Eur J Cancer, Suppl 3:372–373

Moskovits K. (2002) Változások az emlőrák hormonterápiájában. LAM, 12 (8):481–487.

Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F. (2009) Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. J Craniomaxillofac Surg, 37 (5):291-297.

Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Hölzle F. (2011) Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Cancer Res Clin Oncol, 137 (5):907-913.

Mücke T, Konen M, Wagenpfeil S, Kesting MR, Wolff KD, Hölzle F. (2011) Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. Ann Surg Oncol, 18 (10):2739-2747.

Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Kelekis A, Galanos A, Vlahos L. (2005) Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. Med Oncol, 22 (2):195-201.

Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. (1996) Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immun, 64 (7):2371-2380.

Nemeth Z, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Barabás J, Németh G, Szabó G. (2000) Possibilities of preventing osteoradionecrosis during complex therapy of tumors of the oral cavity. Pathol Oncol Res, 6 (1):53-58.

Nikodimopoulou M, Liakos S. (2011) Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease. Hippokratia, 15 (1):33-38.

Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, Bedogni A. (2009) Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. Eur J Surg Oncol, 35 (4):373-379.

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

Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, Gilardino MO, Aglietta M. (2007) Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. Acta Oncol, 46 (5):664-668.

O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. (2009) Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg, 67 (7):1363-1372.

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med, 343 (9):604-610.

Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, Bucci-Rechtweg C, Readie A, Mesenbrink P, Weinstein RS. (2010) Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronata int he treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J Bone Miner Res, 25 (10):2239-2250.

Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, Stürzenbaum SR, von Tresckow E, Kolk A, Ehrenfeld M, Pautke C. (2010a) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? J Oral Maxillofac Surg, 68 (5):1158-1161.

Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M. (2010) Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. J Oral Maxillofac Surg, 68 (11):2837-2845.

Otto S, Sotlar K, Ehrenfeld M, Pautke C. (2011) Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. J Med Case Rep, 5:477.

Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. (2012) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. J Craniomaxillofac Surg, 40 (4):303-309.

Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. (2009) Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. Oncologist, 14 (11):1154-1166.

Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD. (2010) 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ, 182 (17):1864-1873.

Patel V, Mcleod MH, Rogers SN, Brennan PA. (2011) Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw- a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. Br J Oral Maxillofac Surg, 49 (4):251-257.

Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, Holzle F, Kolk A, Sturzenbaum SR, Wolff KD. (2009) Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 67 (3):471-476.

Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Kolk A. (2011) Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospectiv pilot study. J Oral Maxillofac Surg, 69 (1):84-89.

Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russel RG. (2010) Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. Ther Clin Risk Manag, 6:325-343.

Pesic I, Krstic M, Pavlovic M, Ilic D, Dimitrios K. (2007) Hormone sensitivity of tumor in women with breast cancer. Acta Medica Medianae, 46:25-30.

Podani J. Introduction to the Exploration of Multivariate Biological Data. Backhuys, Leiden. 2000.

Podani J. SYN-TAX 2000. User's manual. Scientia, Budapest, 2001.

Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. (2010) Steroid induced osteonecrosis: an analysis of steroid dosing risk. Autoimmun Rev, 9 (11):721-743.

Rankin W. (2011) Primary hyperparathyroidism: Is vitamin D supplementation safe? Aust Fam Physician, 40 (11):881-884.

Regaude C. (1922) Sur la necrose des os attente par un processus cancereux et traits par les radiations. Compt Rend Soc Bio, 87:629.

Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators. (2009) Zoledronic acid and risedronate int he prevention and reatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet, 373 (9671):1253-1263.

Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. (2007) Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone, 41 (3):318-320.

Reid IR. (2009) Osteonecrosis of the jaw. Who gets it and why? Bone, 44 (1):4-10.

Restár L, Újpál M, Vaszilkó M. (2013) A biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis súlyos esetei. Dentál Hirek, 6:32-35.

Rhee CW, Lee J, Oh S, Choi NK, Park BJ. (2012) Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis. Osteoporos Int, 23 (1):247-254.

Ro C, Cooper O. (2013) Bisphosphonate drug holiday: choosing appropiate candidates. Curr Osteoporos Rep, 11 (1):45-51.

Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, Vescovi P, Polimeni A. (2011) Observation of Pain Control in Patients with Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis Using Low Level Laser Therapy: Preliminary Results. Photomed Laser Surg, 29 (7):447-452.

Rosen LS, Gordon DH, Dugan W JR, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, Kaminski M, Simeone J, Seaman J, Chen BL, Coleman RE. (2004) Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer, 100 (1):36-43.

Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V. (2006) Practical guidlines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract, 2 (1):7-14.

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 osteonecrosis of the jaws-2009 update. J Oral Maxillofac Surg, 67 (5 Suppl):2-12.

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

Saenz GJA, Tarruella LS, Paredes GB, Lajusticia RL, Villalobos L, Rubio DE. (2007) Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: 3 cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 12 (5):351-356.

Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. (2010) Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. Curr Med Res Opin, 26 (3):599-604

Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M, Tonini G. (2003) Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Clin Cancer Res, 9 (8):2893-2897.

Santini D, Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, Onori N, Scarpa S, Tonini G. (2003) The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. Ann Oncol, 14 (10):1468-1476.

Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosinol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, Gonzalez M, San Miguel JF. (2008) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. Blood, 112 (7):2709-2712.

Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. Oral Dis, 15 (6):382-387.

Schenk R, Merz WA, Mühlbauer R, Russell RGG, Fleisch H. (1973) Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl2MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. Calcif Tissue Res, 11 (3):196-214.

Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. (2011) Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med, 364 (18):1728–1737.

Schulze D, Blessman M, Pohlenz P, Wagner KW, Heiland M. (2006) Diagnostic criteria for the detection of mandibular osteomyelitis using cone-beam computed tomography. Dentomaxillofac Radiol, 35 (4):232-235.

Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmasso P, Mozzati M. (2010) Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. Photomed Laser Surg, 28 (2):179-184.

Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, Nomura K, Inaba T, Horiike S, Kanamura N, Taniwaki M. (2006) Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. Int J Hematol, 84 (4):343-345.

Shipman CM, Croucher PI, Russell RGG, Hlfrich MH, Rogers MJ. (1998) The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway. Cancer Res, 58 (23):5294-5297.

Silvestrini G, Mocetti P, Ballanti P, Di Grezia R, Bonucci E. (1999) Cytochemical demonstration of the glucocorticoid receptor in skeletal cells of the rat. Endocr Res, 25 (1):117-128.

Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, Bekker PJ. (1998) Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. J Clin Endocrinol Metab, 83 (6):1906-1910.

Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. (2003) Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostata cancer. J Clin Oncol, 21 (23):4277-4284.

Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, Giezek H, West J, Schnitzer TJ. (2009) Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. J Rheumatol, 36 (8):1705-1714.

Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. (2010a) Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. Clin Oral Investig, 14 (3):311-317.

Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E. (2010) Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up Support Care Cancer, 18 (4):449-460.

Store G, Larheim T. (1999) Mandibular osteoradionecrosis: A comparison of computed tomography with panoramic radiography. Dentomaxillofac Radiol, 28 (5):295-300.

Such E, Cervera J, Terpos E, Bagan JV, Avaria A, Gómez I, Margaix M, Ibañez M, Luna I, Cordón L, Roig M, Sanz MA, Dimopoulos MA, de la Rubia J. (2011) CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Haematologica, 96 (10):1557-1559.

Sundberg C, Ljungstrom M, Lindmark G, Gerdin B, Rubin C. (1993) Microvascular pericytes express platelet-derived growth factor-beta receptors in human healing wounds and colorectal adenocarcinoma. Am J Pathol, 143 (5):1377-1388.

Syed F, Khosla S. (2005) Mechanisms of sex steroid effects on bone. Biochem Biophys Res Commun, 328 (3):688-696.

Szeto CC, Chow KM. (2005) Nephrotoxicity related to new therapeutic compounds. Ren Fail, 27 (3):329-333.

Thakkar SG, Isada C, Smith J, Karam MA, Reed J, Tomford JW, Englund K, Richmond M, Licata A, Hatch C, Hussein MA. (2006) Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias. Med Oncol, 23 (1):51-56.

Tímár J. (2007) Biszfoszfonátok antitumorális hatásainak molekuláris háttere. Pathol Oncol Res, Különszám 1:6-9.

Tímár J. (2010) A csontáttétképződés molekuláris alapjai és célzott terápiája. Magyar Onkológia, 54:59-64.

Tricker N, Dixon R, Garetto L. Cortical bone turnover and mineral apposition in dentate bone mandible. In: Garetto L, Turner C, Duncan R, Burr D. (editors), Bridging the gap between dental and orthopaedic implants. Indianapolis, In: Indiana University School of Dentistry; 2002:226–227.

Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, Yamamoto T, Ikebe T, Kitagawa Y, Fukuta J (2011) Nationwide Survey for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg, 69 (11):364-367.

Vaszilkó M, Barabás J, Szabó Gy, Velich N, Cséplő K, Ujpál M. (2007) Biszfoszfonátok alkalmazása következtében kialakuló osteonecrosis az állcsontokban Fogorvosi Szemle, 100 (3):115-119.

Vaszilkó M, Cséplő K, Németh Zs, Barabás J, Ujpál M. (2009) Gyógyszeres kezelés okozta csontelhalás az állcsontokban Lege Artis Medicinae, 19 (1):47-49.

Vaszilkó M. (2011) Az állkapocs osteonecrosisa: valós és valótlan félelmek. LAM KID, 1 (3):5-14.

Vaszilkó M. (2013) Biszfoszfonát indukálta állcsontnekrózis Magyar Orvos, 21 (5):14-17.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. (2008) Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 66 (4):831-832.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S. (2010) Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). Lasers Med Sci, 25 (1):101-113.

Vescovi P, Campisi G, Fuscu V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, Favia G, Peluso F, Colella G. (2011) Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. Oral Oncol, 47 (3):191-194.

Viccica G, Vignali E, Marcocci C. (2007) Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation. J Endocrinol Invest, 30 (6):8-12.

Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. (2012) Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. J Craniomaxillofac Surg, 40 (8):719-725.

Walsky RL, Gaman EA, Obach RS. (2005) Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. J Clin Pharmacol, 45 (1):68-78.

Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. (2009) Incidence of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaws in Breast Cancer Patients. Cancer, 115 (8):1631-1637.

Walters JD, Rawal SY. (2007) Severe periodontal damage by an ultrasonic endodontic device: a case report. Dent Traumatol, 23 (2):123-127.

Wang GJ, Cui Q, Balian G. (2000) The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res, (370):295-310.

Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. (2003) Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg, 61 (9):1104-1107.

Watts NB, Diab DL. (2010) Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 95 (4):1555-1565.

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. (1998) Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest, 102 (2):274-82.

Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. (2000) Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. J Clin Endocrinol Metab, 85 (8):2907-2912.

Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. (2002) Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. J Clin Invest, 109 (8):1041-1048.

Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. (2008) Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. J Oral Maxillofac Surg, 66 (4):625-631.

Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A. (2011) The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 111 (2):153-163.

Wyngaert VDT, Huizing MT, Vermorken JB. (2007) Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. Curr Opin Oncol, 19 (4):315-322.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. (2002) Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther, 302 (3):1055-1061.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. (2006) Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med, 144 (10):753-761.

Wutzl A, Eisenmenger G, Hoffmann M, Czerny C, Moser D, Pietschmann P, Ewers R, Baumann A. (2006) Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. Wien Klin Wochenschr, 118 (15-16):473-478.

Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, Tamaki N. (2010) Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Clin Nucl Med, 35 (8):590-591.

Yavuz MS, Kaya GS, Yalcin E, Aras MH. (2008) Mandibular bone necrosis caused by use of arsenic paste during endodontic treatment: two case reports. Int Endod J, 41(7):633-637.

Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. (2006) Incidence, risk factors and manage- ment of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a sing- le-centre experience in 303 patients. Br J Haematol, 134 (6):620-623.

Zhong ZM, Chen JT. (2009) Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Drug Investig, 29 (5):349-357.

11. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációval összefüggő közlemény:

Idegen nyelvű:

1. Balla B*, Vaszilko M*, Kósa J, Podani J, Takács I, Tóbiás B, Nagy Z, Lazáry A, Lakatos P. (2012) New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. Oral Diseases, 18(6): 580-585. *: társelsőszerző

2. Cséplő K, Vaszilkó M, Sandra S, Csáki G, Sidó L, Szmrtyka Á, Suri Cs. (2009) The use of magnetic resonance therapy. Medical Corps International Forum, 3: 38-41.

3. Vaszilko M, Kovacs E, Restar L, Balla B, Cseplo K, Kosa J, Lakatos P. (2014) Potential significance of antiestrogen therapy in the development of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Journal of Cranio-maxillofacial Surgery, 42(8): 1932-1936.

Magyar nyelvű:

1. Vaszilkó M, Németh Zs, Cséplő K, Barabás J, Szabó Gy, Ujpál M. (2007) Állhatnak a gyulladások hátterében biszfoszfonát származékok a nehezen kezelhető állcsontnekrózisok esetében? Dental Hírek: A fogászati szakma információs magazinja, 3: 34-36.

2. Vaszilkó M, Barabás J, Szabó Gy, Velich N, Cséplő K, Ujpál M. (2007) Biszfoszfonátok alkalmazása következtében kialakuló osteonecrosis az állcsontokban Fogorvosi Szemle, 100(3): 115-119.

3. Vaszilkó M, Cséplő K, Németh Zs, Barabás J, Ujpál M. (2009) Gyógyszeres kezelés okozta csontelhalás az állcsontokban. Lege Artis Medicinae, 19(1): 47-49.

4. Vaszilkó M. (2011) Az állkapocs osteonecrosisa: valós és valótlan félelmek. Lege Artis Medicinae KID, 1(3): 5-14.

5. Vaszilkó M. (2013) Biszfoszfonátok indukálta állcsontnekrózis. Magyar Orvos, 21(5): 14-17.

6. Restár L, Újpál M, Vaszilkó M. (2013) A biszfoszfonát okozta állcsontnekrózis súlyos esetei. Dentál Hirek: a fogászati szakma információs magazinja, 17(6): 32-35.

Könyvfejezet:

1. Vaszilkó M, Cséplő K. A magnetoterápia szerepe a biszfoszfonátok okozta állcsontnekrózisok kezelésében. In: Sandra Sándor (szerk.), Magnetoterápia. San-Ergonomia Kft, Budapest 2013: 335-338. ISBN: 978-963-08-6435-0.

A disszertációval nem összefüggő közlemény:

Idegen nyelvű:

1. Velich N, Vaszilkó M, Németh Z, Szigeti K, Bogdán S, Barabás J, Szabó G. (2007) Overall survival of oropharyngeal cancer patients treated with different treatment modalities. Journal of Craniofacial Surgery, 18(1): 133-136.

Magyar nyelvű:

1. Velich N, Vaszilkó M, Cséplo K, Szigeti K, Németh Z, Barabás J, Szabó G. (2006) Elsődlegesen intraarteriális kemotherápiával kezelt mesopharynx-carcinomás betegek túlélési kilátásai. Retrospektív vizsgálat. Orvosi Hetilap, 147(3): 127-131.

2. Ruszin T, Vaszilkó M, Rásonyi-Kovács O, Ujpál M. (2009) Kiterjedt arcsérüléssel járó, halálos kimenetelű kutyatámadás ritka esete. Fogorvosi Szemle, 102(5): 187-190.

3. Vaszilkó M. (2013) Új fájdalomcsillapító a fogászatban. Dental Hirek: a fogászati szakma információs magazinja, 17(3): 48-49.

4. Restár L, Újpál M, Vaszilkó M, Golopencza P, Németh Zs. (2014) Súlyos dentális eredetű gyulladások a maxillofaciális régióban. Dental Hirek: a fogászati szakma információs magazinja, 18(1): 28-30.

Könyvfejezet:

1 Cséplő K, Vaszilkó M. A magnetoterápia lehetősége a szájsebészetben. In: Sandra Sándor (szerk.), Magnetoterápia. San-Ergonomia Kft, Budapest 2013: 315-321. ISBN: 978-963-08-6435-0

12. Köszönetnyilvánítás

A köszönetnyilvánítás hálás dolog, mert a sok támogatásra, bíztatásra visszagondolni jó, és jó érzés is egyben, hogy ha eddig nem tettem volna, most van lehetőségem ezért köszönetet mondani.

A köszönetnyilvánítás hálátlan dolog is, mert a sok támogatást mind, hiánytalanul felidézni, és leírni ide lehetetlen. Így kényszerűség szelektálni, de a kimaradt események, szereplők értékét ez nem csökkentheti. Időrendi sorrendben szeretném pár szóban a tudományos munkámat közvetve vagy közvetlenül segítőknek megköszönni a hozzáállásuk.

- Köszönöm a szüleimnek, nagyszüleimnek, testvéremnek, akik emberi tartásukkal és szakmai munkájukkal példát, és anyagi, lelki értelemben pedig támogatást nyújtottak egészen mostanáig, az életem és a munkám során.
- Köszönöm egyes tanáraimnak, akik megkülönböztető szeretettel és bátorítással segítettek a hivatásom megtalálásában és elérésében.
- Köszönöm Szabó Professzor Úrnak, hogy elősegítette a szakmaváltásomat, lehetővé tette, hogy a klinikán dolgozhassak, a kezdetektől fogva támogatást nyújtott mind az emberi, mind a szakmai vonalon.
- Köszönöm a klinikai közvetlen munkatársaimnak a rugalmas hozzáállást, amivel a mindennapok kisebb vagy nagyobb gyakorlati problémájában segítségemre voltak és a külföldi útjaimban illetve második szakvizsgámban elvi hozzáállásukkal és többletmunkájukkal támogattak.
- Köszönöm Barabás Professzor Úrnak, hogy az elmúlt 10 év alatt, amíg a klinika vezetője volt, alatta a szakmai és tudományos fejlődésemet végezhettem.
- Köszönöm dr. Németh Zsolt-nak külön, hogy két alkalommal is megszervezte a BRONJ konszenzus konferenciát, mely több szempontból is hasznos és fontos is volt.
- Köszönöm Lakatos Péter Professzor Úrnak, aki nélkül így ez a munkám nem tudott volna létrejönni, köszönöm bíztatását és komoly gyakorlati segítségét ebben.

- Köszönöm dr. Balla Bernadett együttműködését a genetikai háttér meghatározásában és a közös közlemény megírásában nyújtott segítségét.
- Köszönöm a TDK munka során a mellettem dolgozóknak az adatgyűjtésben való segítséget, külön köszönöm dr. Restár Lászlónak az ezen felül a statisztikai kiértékelésben nyújtott fontos munkáját.
- Nem utolsó sorban köszönöm feleségemnek, gyermekeim anyjának, aki nem csak társként a családnak szentelve magát hátteret adott, hanem szakemberként megértette a nehézségeimet és a sikereimet is, így támogatva ha kell, és örülve velem ha lehet, fontos lelki alapot adva ehhez a munkához is.