



Szegedi Tudományegyetem
Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika
igazgató: Prof. Dr. Dr. Piffkó József
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.



A gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

- klinikai és kutatási aspektusok -

Prof. Dr. Dr. Piffkó József



Állcsontnekrózisok

Differenciáldiagnózis

- **Sugárterápia (radionecrosis)**
- **Fogorvosi-szájsebészeti beavatkozások (ostitis alveolaris)**
- **Parodontális folyamatok**
- **Pontatlan protézis (mechanonecrosis)**
- **Gyógyszer (chemonecrosis)**
 - **antireszorptív, antiangiogén szerek**

Chemonecrosisok

Antireszorptív és antiangiogén szerek

Antireszorptív szerek

- **biszfoszfonátok** : zoledronsav, alendronsav
- **monoklonális antitestek** : denosumab

Antiangiogén szerek (VEGF-gátlók)

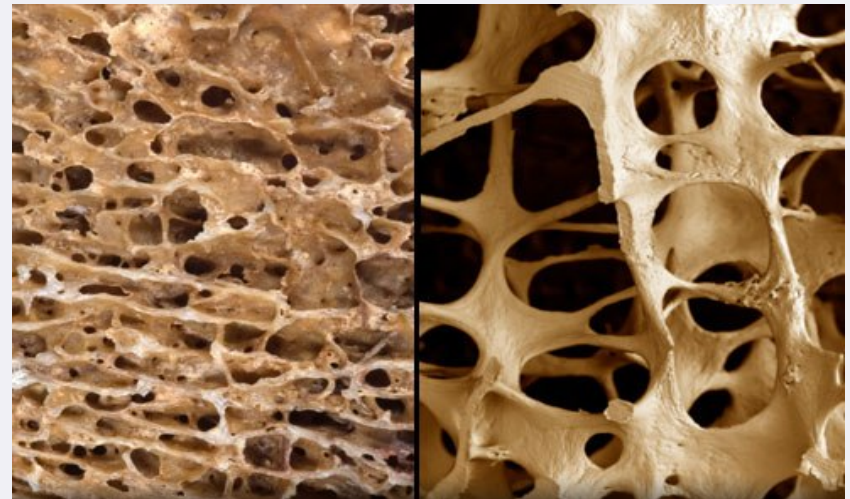
- **monoklonális antitestek** : bevacizumab
- **tirozin-kináz inhibitorok** : sunitinib, sorafenib

Biszfosfonátok

Antireszorptív szerek

Osteolysissel járó **malignus** és **benignus** kórképek terápiájában (kemoterápiás protokoll)

- Osteoporosis
- Mell-, tüdő-, vese-, prosztaták csontáttétei
- Myeloma multiplex
- Paget-kór
- Fibrosus dysplasia
- Rheumatoid arthritis



Biszfoszfonát terápia

az onkológiában

Bizonyítottan csökkenti :

- **SRE (skeletal-related events)** gyakoriságát /**pathológiás törés, csigolyatest kompresszió, hypercalcemia, sugárkezelés, csontfájdalom/**



Bizonyítottan növeli :

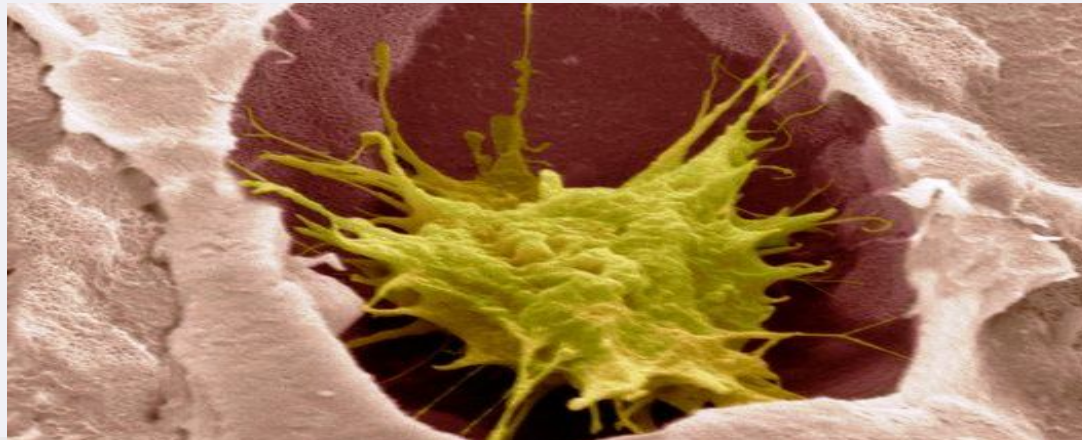
- **életminőséget**
- **élettartamot (myeloma multiplex)**

(Saad et al. Seminars in Oncology 2007, 34: 17-23)

Biszfoszfonátok

Hatásmechanizmus

- Szintetikus pirofoszfátok analógok
- Természetes pirofoszfátok
 - Csontmátrixban találhatóak
 - Csontanyagcsere szabályozásában vesznek részt
 - Gátolják az osteoclast differenciálódást



Biszfoszfonátok

Hatáserősség vs. mellékhatások

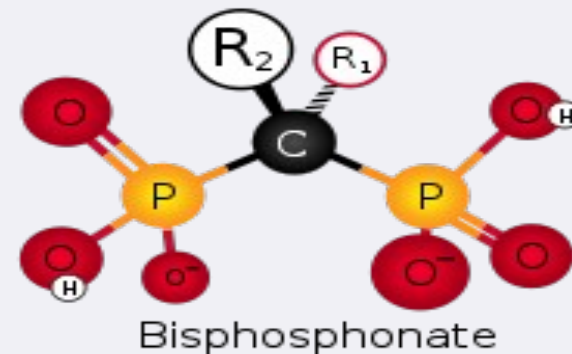
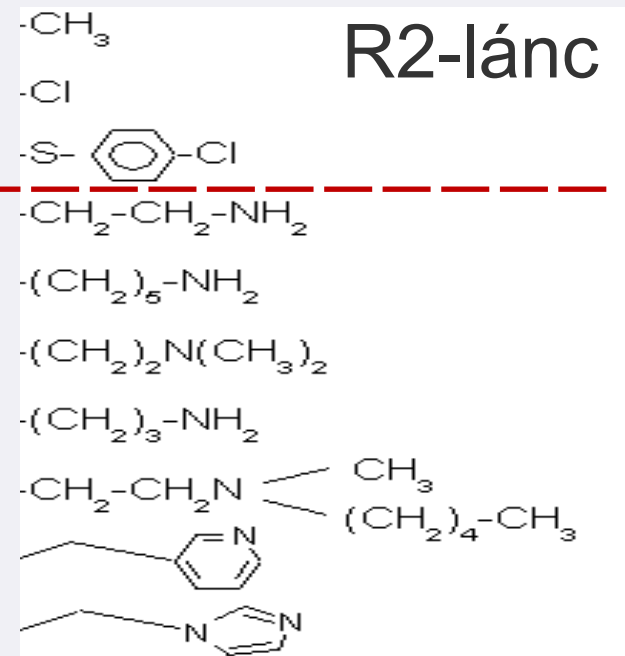
1. generációs



2. generációs (N-tartalmú)



3. generációs (N-tartalmú)



Biszfoszfonátok

Alkalmazás

- **Per os**
 - **Enyhébb esetekben (osteoporosis)**
- **Intravénás**
 - **Nagyobb hatás érdekében**
 - **Malignus elváltozásokban**
 - **Általában 3-4 hetente**



Szövődmények

- Nem gyakoriak
- Akut szisztémás gyulladásoos reakció
- Szemészeti gyulladásoos
- Veseelégtelenség
- Elektrolitzavar
- **Állcsontnekrózis**

Chemonecrosisok

Antireszorptív és antiangiogén szerek

Antireszorptív szerek

- ~~biszfoszfonátok~~ : zoledronsav, alendronsav
- monoklonális antitestek : denosumab

Antiangiogén szerek (VEGF-gátlók)

- monoklonális antitestek : bevacizumab
- tirozin-kináz inhibitorok : sunitinib, sorafenib

„Target terápia az onkológiában”

új hatóanyagok

2006. SRE csökkentő, új hatóanyagok az onkoterápiában

- monoklonális antitestek (Mab)
bevacizumab
denosumab
- tirozin-kináz inhibitorok (TKI)
sunitinib
sorafenib



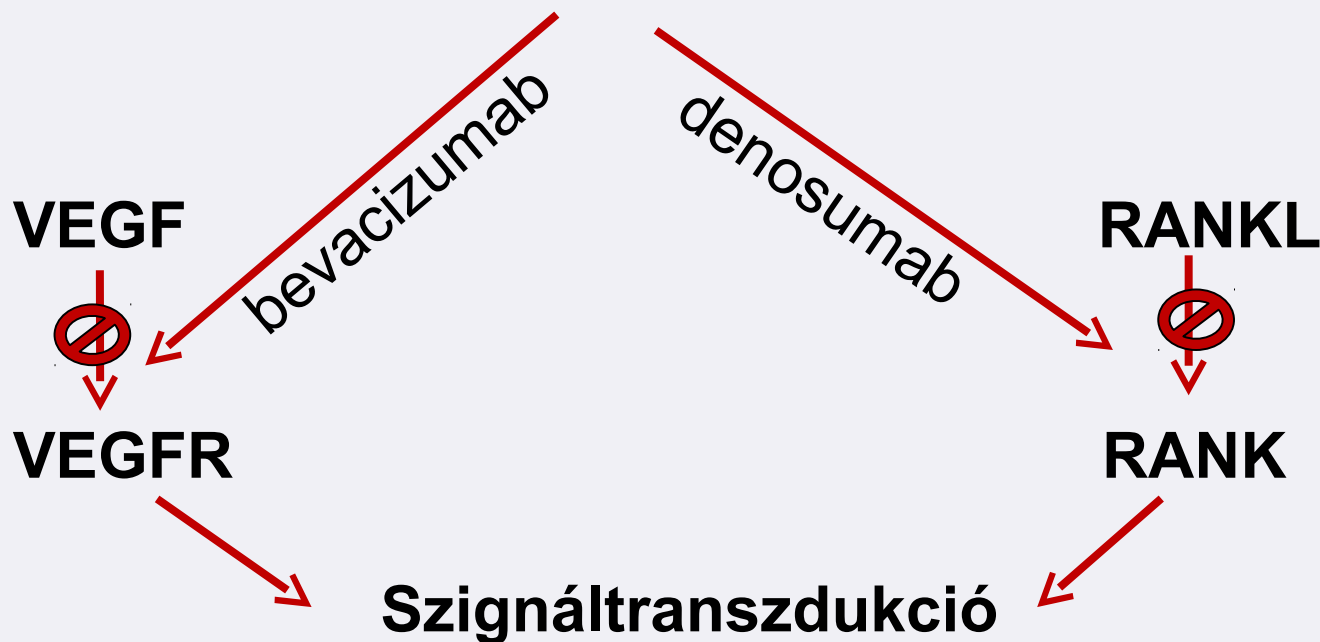
2008. CTIBL (cancer treatment-induced bone loss) közlemények megjelenése az irodalomban

Antireszorptív és antiangiogén szerek



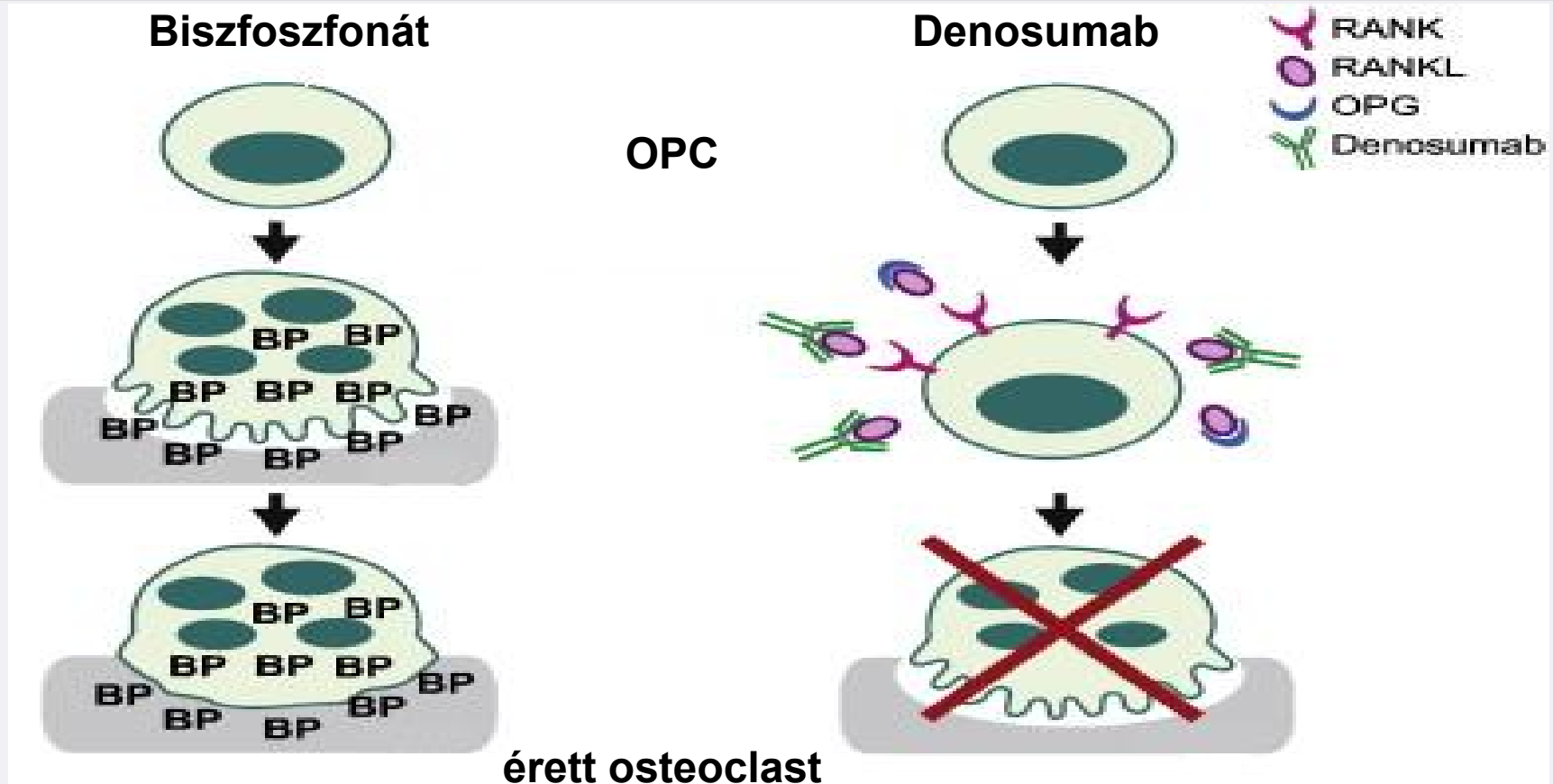
denosumab, bevacizumab

Humán monoklonális IgG antitestek



Biszfoszfonát vs. RANKL-gátlók

Antireszorptív szerek



Antiangiogén szer

VEGF-gátló: sunitinib

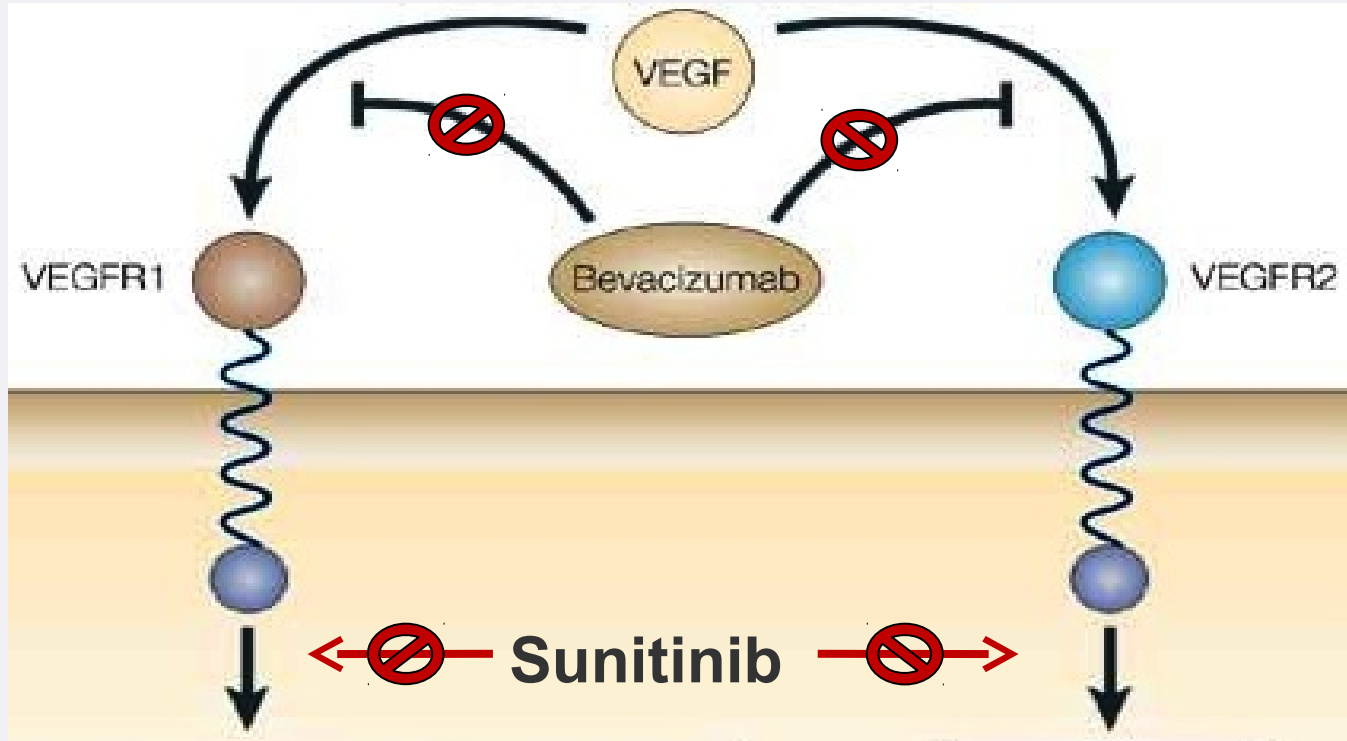
- Multiplex tirozin-kináz receptor inhibitor, mely több sejtvonal funkcióját gátolja
- Kompetitíven gátolja az ATP kötődést a VEGF receptor TK domainjéhez
- Egészséges endothelsejtekre hat, gátolva az angio(neo)genezist



VEGF-gátlók: sunitinib és bevacizumab

Antiangiogén szerek

EC tér



proliferáció, migráció, permeabilitás,
angio(neo)genesis, túlélés

MRONJ vs. BRONJ

Definíciók változásai

2003. BRONJ első leírása (Marx, Ruggiero)

2006. AAOMS létrehozta a **BRONJ definícióját**

2008. Target terápia okozta osteonecrosisok

2009. AAOMS update - BRONJ aktualizálása

2014. AAOMS kidolgozza a **MRONJ definícióját**

Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok



AAOMS kritériumok (BRONJ 2009 → **MRONJ 2014**)

- Több, mint 8 hete nem gyógyuló exponált, nekrotizált csont ***vagy intra/extraoralis fistula***
- Megelőző vagy fennálló biszfoszfonát ***vagy egyéb antireszorptív/antiangiogén*** kezelés
- Nem volt megelőző sugárterápia a fej-nyaki régióban ***vagy nem igazolható egyértelmű metastasis az állcsontokban***



American Association of Oral
and Maxillofacial Surgeons

Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok



Incidencia (szakirodalom)

- 0,00038 % → per os BP esetén (Felsenberg – 2006.)
- 0,007 % → per os alendronate esetén (Bone – 2004.)
- 0,01-0,04 % → per os alendronate esetén (Mavrokokki-2007.)
- 0,06 % → per os alendronate esetén (Ault – 2008.)
- 0,09-0,34 % → per os alendronate+extractio (Mavrokokki-2007.)

Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok



Incidencia MRONJ 2014

„The **risk for ONJ** among cancer patients enrolled in **clinical trials** and assigned to placebo groups ranges from **0% to 0.019%**”

„The **risk of ONJ** among cancer patients exposed to **zolendronate** ranges between **50-100 times higher than** cancer patients treated with **placebo.**”

„The **risk for ONJ** among cancer patient exposed to **denosumab** is **comparable to** the risk of ONJ in patients exposed to **zolendronate**”

Kombinált BP + VEGF-gátló terápia



Fokozott MRONJ rizikó tényező

Intravénás biszfoszfonát (pl. Zometa)



Angiogenezis gátlókkal (bevacizumab, sunitinib)
történő együttes, vagy egymás utáni
alkalmazása növeli a MRONJ incidenciáját



AKÁR 20-25 % !!!

Kiváltó okok

- **Antireszorptív vagy antiangiogén kezelés alatti és utáni fogeltávolítás antibiotikus profilaxis nélkül**
- **Nyálkahártya sérülések (rossz protézis)**
- **Csonthártyát érintő szájsebészeti műtétek**
- **Spontán**

Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok



Kialakulás valószínűségét befolyásolja

- **Hatóanyag típusa**
- **Intravénás vagy per os kezelés**
- **Kezelés időtartama**
 - **Oralis biszfoszfonát ~ 54 hónap**
 - **Iv. Pamidronat ~ 34 hónap**
 - **Iv. Zoledronat ~ 16 hónap**
- **Alapbetegség (myeloma multiplex)**

Stádiumbeosztás

- **Rizikóbeteg** (at risk)
- **0. stádium** (Stage 0.)
- **I. stádium** (Stage I.)
- **II. stádium** (Stage II.)
- **III. stádium** (Stage III.)

Stádiumbeosztás

➤ Rizikóbeteg

**Iv. vagy orális antireszorptív vagy antiangiogén
szerrel kezelt beteg**

Csontnekrózis nem mutatható ki

Panasz-, és tünetmentes

Kezelés - Rizikóbeteg

- **Nincs szükség aktív kezelésre**

- **Felvilágosítás**
 - **Nekrózis kialakulhat**

 - **Tünetek**

 - **Panaszok**

Stádiumbeosztás



0. stádium

Csontnekrózis klinikailag nem mutatható ki

Radiológiai eltérések

- „molyrágás”, csontremodelláció
- alveolaris csont veszteség
- osteoscleroticus régiók az állcsontokon

Nem specifikus klinikai tünetek

- odontogén ok nélküli fogfájdalom, fogvesztés
- tompa, vándorló fájdalom az állcsontokban
- sinus fájdalom
- periapicalis/parodontalis fistula dentalis ok nélkül

Kezelés – 0. stádium

- **Tüneti kezelés**
 - **Fájdalomcsillapítók**
 - **Antibiotikumok (sz. e.)**

- **Helyi tényezők konzervatív kezelése**
 - **Caries**
 - **Parodontális folyamatok**

Stádiumok – I. stádium

➤ 1. stádium



Tünetmentes denudált csont

+/- Intraoralis fistula

Nincs lágyrészfertőzés

+/- 0.stádium radiológiai jelei

(az alveolaris régióban)

Kezelés – I. stádium

- **Antiszeptikus öblítés
(Chlorhexidine)**
- **Rendszeres ellenőrzés**
- **Betegfelvilágosítás**
- **Protézisek revíziója (max. nappali viselés)**



Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok



Stádiumok – II. stádium

➤ **2. Stádium** Fájdalom és denudált csont



intraoralis fistula

Lágyrészfertőzés

csontfertőzöttség

(c.alveolaris szintjéig)

Kezelés – II. stádium

- **Célzott antibiotikus kezelés**
- **Penicillin-származékok**
- **Penicillin-allergia:**
 - **Metronidazole**
 - **Clindamycin**
 - **Doxycycline**
 - **Erythromycin**



Kezelés – II. stádium

- **Refrakter esetekben szükség lehet:**
 - **Antibiotikum kombinációkra**
 - **Iv. bevételre**
 - **Hosszan fenntartott kezelésre**
- **Mobilis sequesterek eltávolítása**
- **Antimikotikus kezelés (ha actinomyces törzsek)**
- **Adekvát fájdalomcsillapítás**
- **Szájöblögetők (chlorhexidine)**



Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

Stádiumok – III. stádium

➤ 3. Stádium



2. stádium + legalább egy

az alábbiak közül:

Patológiás törés

A processus alveolarist

meghaladó nekrozis

Extraoralis fistula

Oro-antralis vagy oro-nasalis

kommunikáció

Kezelés – III. stádium

- **Sebészi debridement**
- **Csont rezekció**
- **Iv. antibiotikum +
Lokális antiseptikum**
- **Adekvát fájdalomkontroll**



Esetismertetés

- **58 éves férfi**
- **2001. prostata cc.**
- **2001-2006. Zometa havonta 1x iv.**
- **2006. kemoterápia**
- **másfél év alatt több fogeltávolítás**
- **antibiotikum védelem nem volt**
- **ínye visszahúzódott, állcsontja
megreccsent**



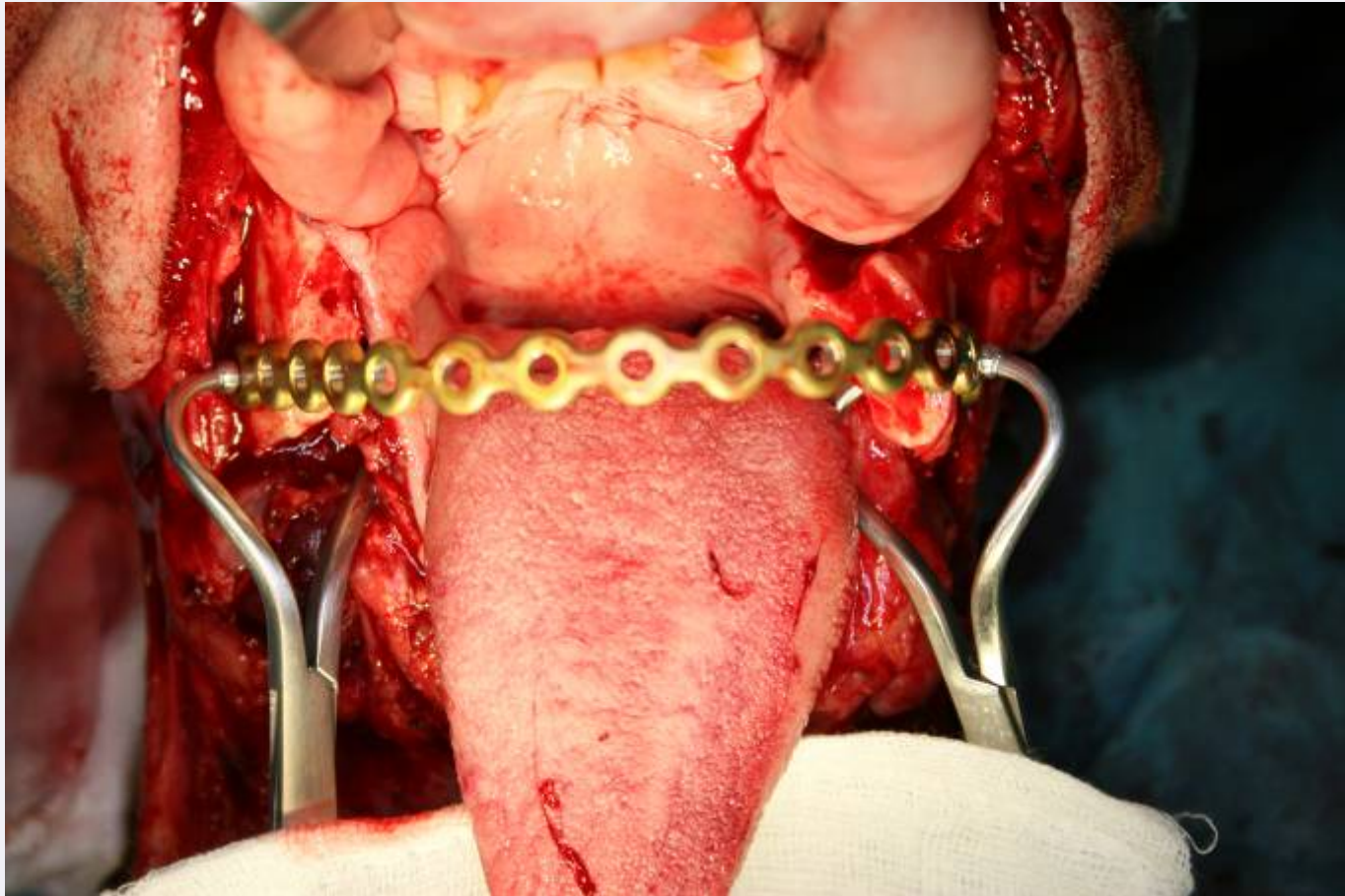
Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

Esetismertetés



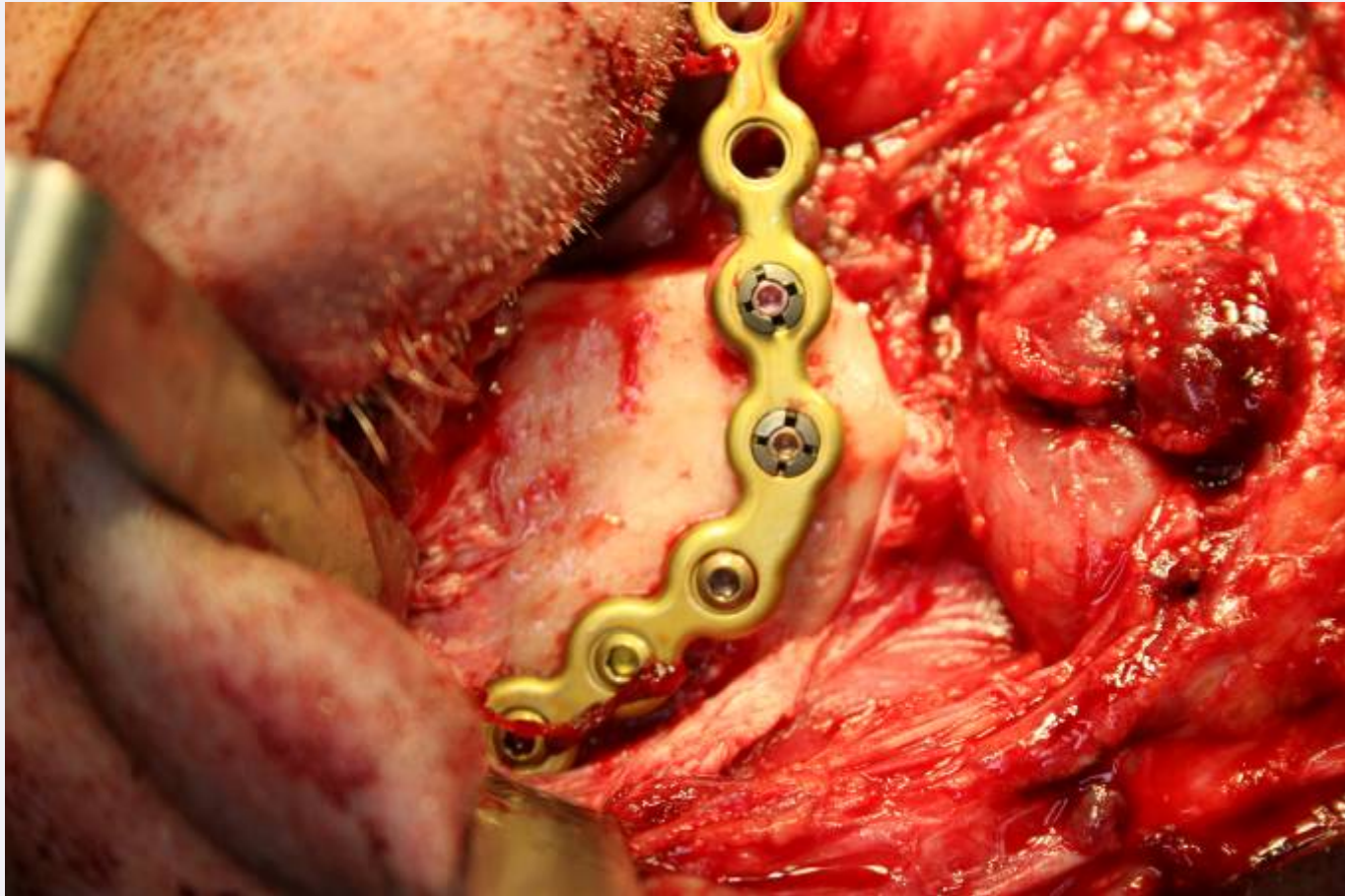
Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

Esetismertetés



Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

Esetismertetés



Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

Esetismertetés



Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok

Esetismertetés



Prevenció

- 1) Biszfoszfonát kezelés előtt**
- 2) Per os / iv. biszfoszfonát kezelésben részesülő tünetmentes beteg**

1) Prevenció biszfoszfonát kezelés előtt

- **Cél: minimalizálni a nekrózis kialakulásának veszélyét**
 - **Fogászati szanálás (caries)**
 - **Nem restaurálható fogak**
 - **Rossz prognózisú fogak**
 - **Lehetőleg rögzített fogsor**
 - **Szájhigiéne (parodontológiai kezelés)**

2) Prevenció iv./p.o. biszfoszfonát kezelés alatt

- Gondos szájhigiéne (chlorhexidine-s öblítés)
- Akut fogeltávolítások, szájsebészeti beavatkozások kerülendők
- Nem restaurálható fogak: korona eltávolítás, gyökér endodontiai kezelés
- **Elektív szájsebészeti beavatkozás:**
- **Iv. BP esetén → iv. antibiotikus védelemben**
- **P.o. BP esetén → p.o. antibiotikus védelemben**

KÉTELY ESETÉN FEKVŐ OSZTÁLYRA UTALNI

Összefoglalás

- **Az antireszorptív és antiangiogén szerek használata és hatékonysága növekszik**
- **A mellékhatások gyakorisága és súlyossága növekszik**
- **Fokozott interdiszciplináris együttműködés szükséges**

A LEGJOBB TERÁPIA A PREVENCIÓ !

Aktuális irányelvek



AAOMS MRONJ guideline 2014



http://www.aaoms.org/docs/position_papers/mronj_position_paper.pdf?pdf=MRONJ-Position-Paper

Gyógyszer okozta állcsontnekrózisok



MAÁSZT Konszenzus Konferencia 2014

FOGORVOSI SZEMLE
Stomatologia Hungarica



107. évfolyam 3. szám 2014. szeptember

<http://www.mfe-hda.hu/szemle/>



University of Szeged
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
director: Prof. József Piffkó DMD, MD
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.



A góc és a gócbetegség



Definíció

Góc: Olyan krónikus gyulladás, mely nyugalomban van, az immunrendszer számára nem hozzáférhető, ezért belőle időről- időre baktériumok, illetve azok toxinjai juthatnak a keringésbe és távoli hatások kiváltására képesek.

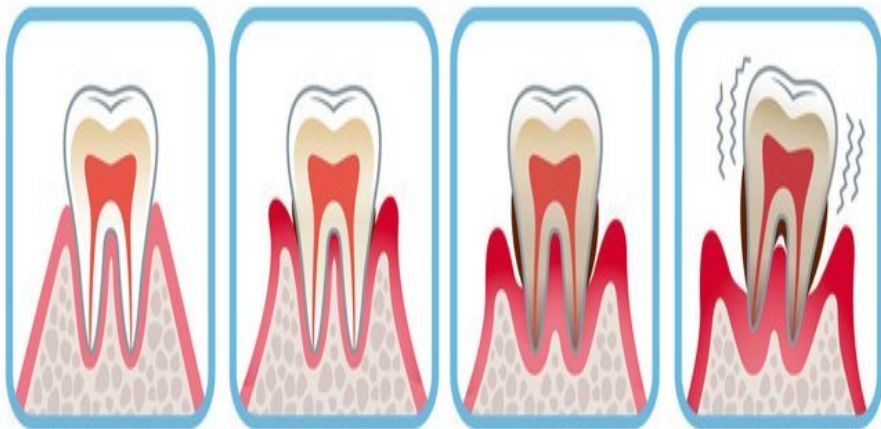
Gócbetegség: olyan kórfolyamat, amelynek során egy adott szerv vagy szervrendszer megbetegedése a szervezet egy távolabbi pontján kialakult fertőzőes eredetű, krónikus gyulladásából származik.

Odontogén forrásai

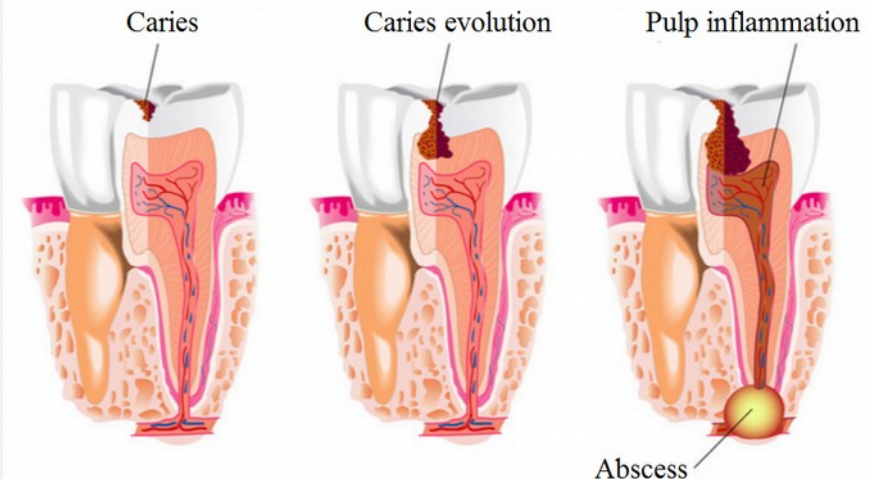
- A fogágybetegség és a fogszuvasodás **népbetegség**.
Oka a fogakat borító bakteriális lepedék → biofilm
A biofilm 99%-a mikroorganizmus, egy részük pathogén.

Szisztémás betegségek okai, fő forrásai:

a parodontális tasak



periapicalis gyulladás



A fogászati góc

- Sokszor tünetmentes, nem fáj, nem érzékeny, nem látható.
- A gócban felszaporodnak a baktériumok, amelyek **bakteriális invázió** folyamán a véráramba kerülnek
- szervezet **csökkent ellenállóképességű** területein megtapadnak, és tüneteket hoznak létre.
- Nem feltétel a baktériumok jelenléte, a betegség kialakulásához az is elegendő, ha a kórokozók toxinjai érik el a "gyengébb" szöveteket.

Gócbetegségekre utalhat

- ismeretlen okú ízületi fájdalmak
- foltos hajhullás, arcszörzet vesztés
- bőrön jelentkező kiütések
- endocarditis, coronaria elváltozások rizikója nő
- repetitív urogenitalis fertőzések kialakulása
- oralis baktérium az amnionfolyadékot is elérheti
- koraszülés valószínűsége 2x!

Diagnózis és terápia

Gócbetegség gyanúja esetén **góckutatás** javasolt!

Fogászati góc gyanúja esetén:

- radiológiai vizsgálat (OPT, periapicalis felvételek)
- részletes fogászati vizsgálat
- * cariológiai és parodontológiai szemszögből

Gócgyanú esetén → fogászati szanáció!

A gócbetegség diagnózisa mindig retrospektív lehet.



Szegedi Tudományegyetem
Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika
igazgató: **Prof. Dr. Dr. Piffkó József**
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.



Köszönöm a figyelmet!

www.szote.u-szeged.hu/maxillo