



A biszfoszfonát

Dr. Szalma József

PTE ÁOK Fogászati és Szájsebészeti Klinikája,
Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Tanszék
Pécs

Csontnekrózis okai

1. Osteoradionekrózis
2. Kortikoszteroid indukálta nekrózis
3. BRONJ/MRONJ
4. Ismeretlen (oral ulceration with bone sequestration = OUBS)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery

journal homepage: www.jcmfs.com



Systematic review of oral ulceration with bone sequestration

Benjamin Palla ^a, Egon Burian ^{c,*}, John Richard Klecker ^a, Riham Fliefel ^{b,c,d}, Sven Otto ^{b,**}



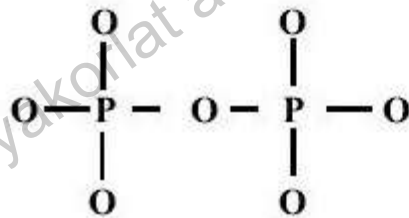
Infekció (bakteriális: szifilisz, TBC, vírusos: HCV, HIV, EBV, gombás és paraziták eredetű)
Gyógyszeres kezelés mh. (BP, RANKL, VEGF, Ca antag., immunszuppresszánsok, k.szteroid)
Mérgeзések (arzén, formokrezol, nehézfém, kokain)
Besugárzás
Trauma (fogkefe, fogsor, impakt. fog, rágási trauma, intubáció, krón. hányás, idegentest)
Neoplázia (sarcomák, leukémia, lymphoma, adenocarcinoma)
Immun eredet (DM, Crohn, arthritis, SLE, Behcet)
Csontosodási zavarok (Syst. szklerózis, osteopetrosis)
Örökletes v. genetikai hajlam (Gorham, Paget, cherubismus)
Más egyéb (anémia, túlzó alkohol + dohányzás, malnutríción)

BISZFOSZFONÁT NEKRÓZIS

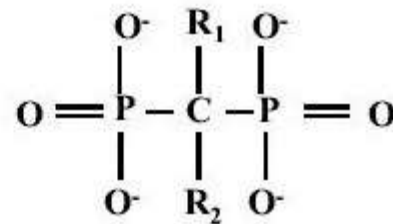
A napi praxisgondorlat aktuális kérdései (Pécs, 2016. dec. 14-16.)

BisP_{hosponate}

- A pirofoszfát szerkezeti analógja
- Pirofoszfát= csont turnover endogén szabályozója
- P-C-P kötés a vér foszfatázoknak ellenáll
- R1 felelős a csont hidroxilapatithoz kötésért
- R2 miért felelős?



pirofoszfát



biszfoszfonátok

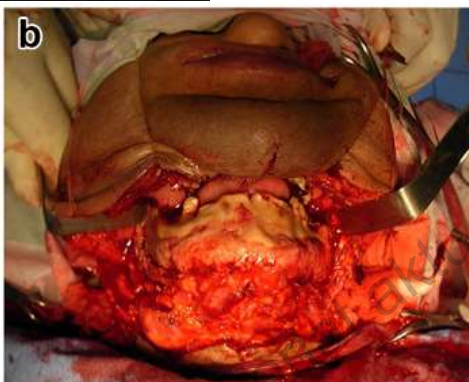
A biszfoszfónátok

Agent	R ₁ side chain	R ₂ side chain
Etidronate	-OH	-CH ₃
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S-  -Cl
Pamidronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Neridronate	-OH	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
Olpadronate	-OH	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
Alendronate	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Ibandronate	-OH	-CH ₂ -CH ₂ N    (CH ₂) ₄ -CH ₃
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

R2: N-t tartalmaz

- Nagyobb effektivitás, de
- Több nekrozis!!

„Krokodil” drog



Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 42 (2014) 1639–1643



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery

journal homepage: www.jcmfs.com



Surgical treatment of jaw osteonecrosis in “Krokodil” drug addicted patients

Yuri M. Poghosyan^a, Koryun A. Hakobyan^a, Anna Yu Poghosyan^{b,*}, Eduard K. Avetisyan^b

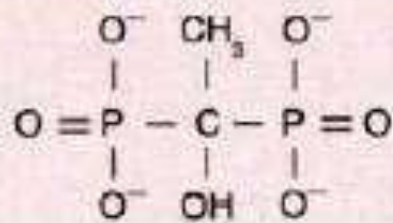
^a Chair of Postgraduate Maxillofacial Surgery of YSMU (Head: Prof. Yuri M. Poghosyan D.Sc.), 2 Koryun Str, Yerevan 0025, Armenia

^b Department of Maxillofacial and ENT Surgery (Head: Prof. Anna Yu Poghosyan D.Sc.), “Herasty” N°1 University Hospital, 60 Abovyan Str, Yerevan 0025, Armenia



Codeine containing analgesics (“Sedalgin”, “Pentalgin” etc), iodine, soda, red phosphorus (from match boxes), hydrochloric acid, petrol

Hatáserősségek



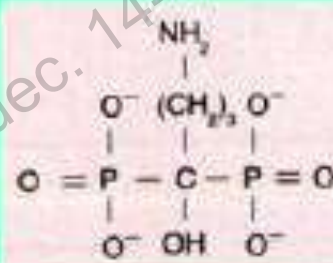
etidronát



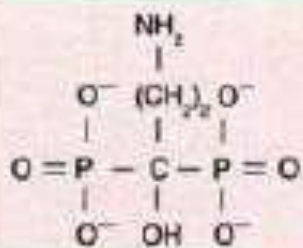
clodronát



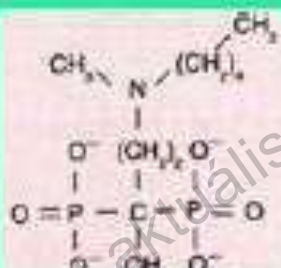
tiludronát



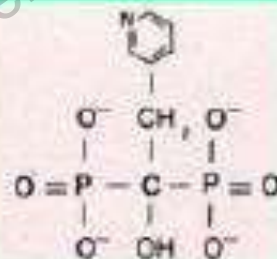
pamidronát



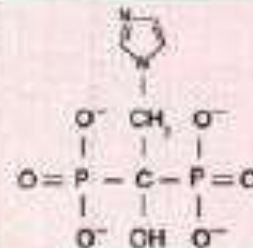
alendronát



ibandronát



risedronát



zoledronát

~1 x	< 10 x	~ 100 x	>100-<1.000 x	<1.000-<10.000 x	<10.000 x
etidronát	clodronát tiludronát	neridronát pamidronát	alendronát EB-1053 incadronát olpadronát	ibandronát risedronát	minodronát zoledronát

Gyanús nevek (Mo.)

Aclasta, Actonel, Alendromax, Alendron Hexa, Alendronat-Ratiopharm, Aredia, Bondronat, Bonefos, Bonviva, Calcisedron-D, Epolar, Fortimax, Fosamax, Lodronat, Massidron, Pamidronat, Pamitor, Protelos, Sedron, Skelid, Trabecan, Zometa

BP áldásos hatásai

- Csontreszorptió gátlása
- Ízületi gyulladás mérséklése
- Csont-metasztázisokban angiogenezist gátol
- Fájdalmat csökkent csontáttétekben

BION patofiziológia (AAOMS 2014)

1. Osteoclast gátlás és csont remodelláció gátlás
2. Gyulladás (bakteriális szerepkör, Actinomyces stb...)
3. Angiogenesis gátlás
4. Lágyrész toxicitás
5. Szerzett immun diszfunkció

A napi praxisgyakorlat aktuális kérdései (Pécs 2016 dec. 14-16.)

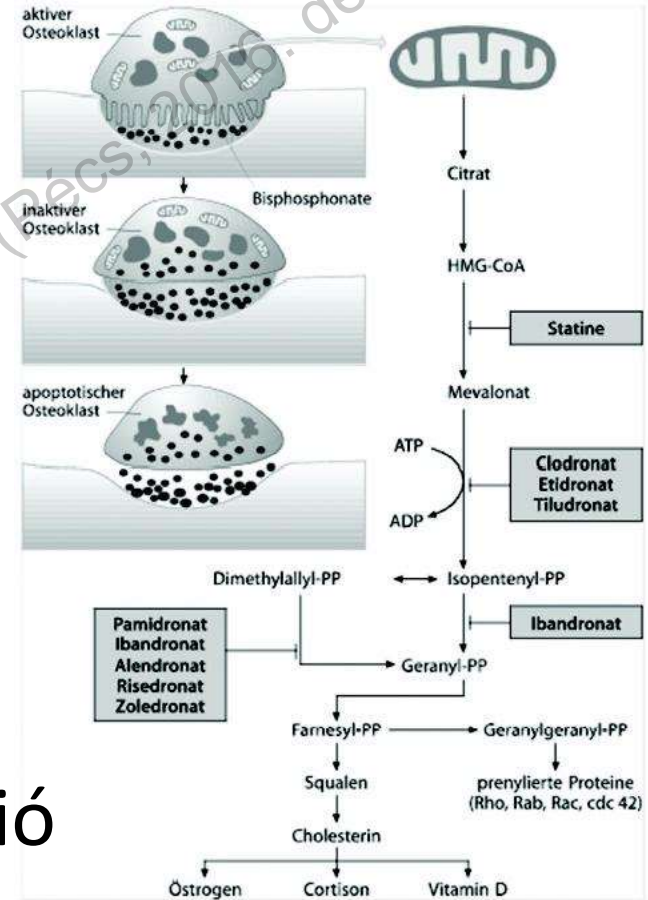
Hatásmechanizmus 1.

Az oszteoblasztot inhibitor termelésre serkentik



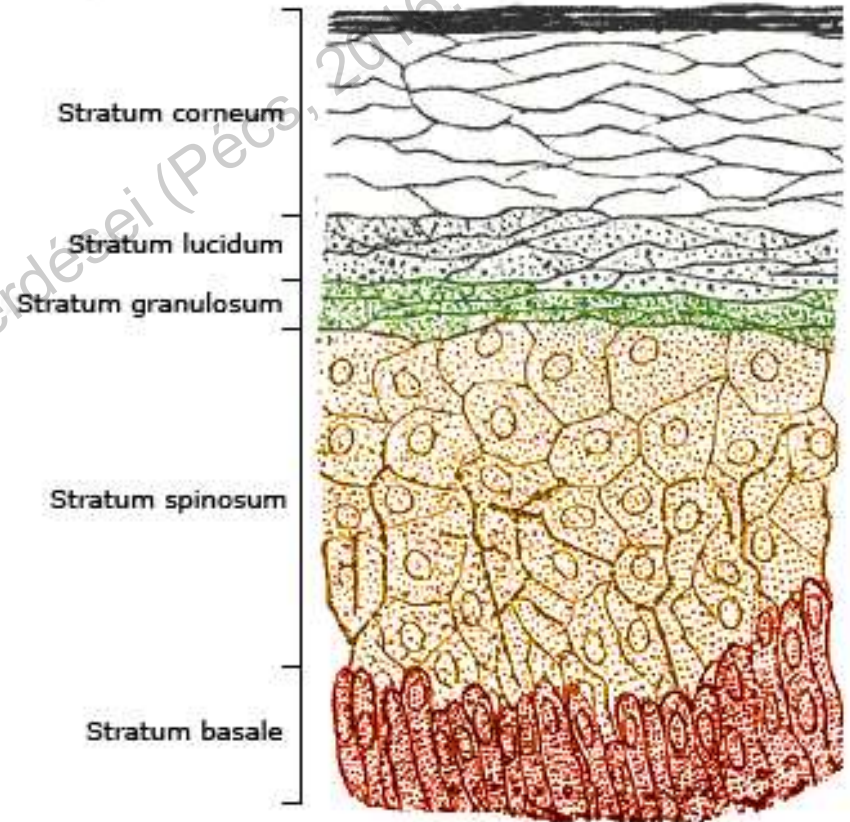
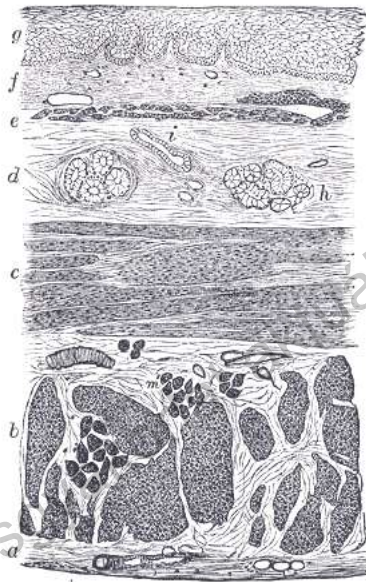
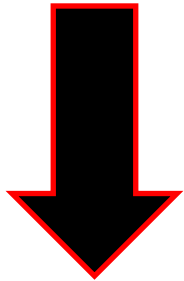
Oszteoklaszt és csontreszorptió

gátlás valósul meg illetve oszteokl. pusztulás



Hatásmechanizmus 2.

- Nyálkahártya keratinociták turnoverének lassítása, blokkolása

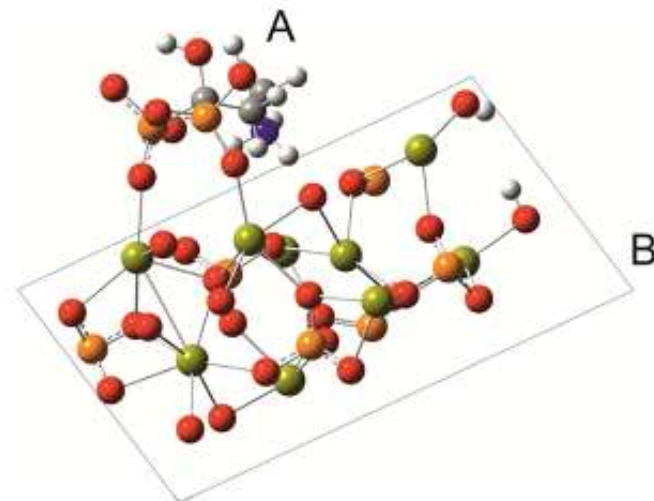


Nyálkahártya védtelen
a rágóerőknek, mikrotraumáknak



Hatásmechanizmus 3.

- A nitrogén tartalmú BP-ok savanyú pH-n direkt citotoxikusak !!!
- A zolendronát direkt fibroblaszt toxikus!
- Pamidronát NH₃ csoportjai direkt bakteriális kötésre adnak lehetőséget (Kos et al, 2013 JOMS)



A biszfoszfonátok alkalmazása

- Paget-kór
- Osteogenesis imperfecta
- Fibrosus dysplasia
- Myeloma multiplex
- Malignus daganatok csontmetasztázisa
- Rheumatoid arthritis
- Osteoporosis



A BION/BRONJ klinikai képe

- Állcsont fájdalma
- Arc duzzanata
- Purulens váladék ürülése
- Érzéskiesés
- Gyorsan progrediáló gingivavesztés

Bármelyik tünet hiányozhat is akár!

A BION klinikai képe

Súlyosabb esetekben

- Denudált csontfelszínek
- Barnás-sárgás sequestrálódott csontrészek
- Fistulanyílás és váladékozás
- Sepsis
- Mandibulában 2x gyakoribb

BION/BRONJ definíciója

Az AAOMS 2009 :

- Exponált csontfelszín nyolc héten keresztül
- Biszfoszfonát terápia az anamnézisben
- Kizárható radioterápia

A napi praxisgyakorlat aktualitás kérdései (Pécs, 2016. dec. 14-16.)

M_{edication} **RONJ** mint új definíció

Az AAOMS 2014 :

- Exponált csontfelszín nyolc héten keresztül
- Biszfoszfonát terápia az anamnézisben
- Antiresorptív (denosumab) vagy antiangiogén terápia
- Kizárható radioterápia

Angiogenezis inhibitorok

- az angiogenezis jelátviteli kaszkádot blokkolják
- angiogenezis: endothel *növekedés, migráció és differenciáció*
- leginkább a **VEGF** gátlók

sunitinib (SUTENT[®]), sorafenib (Nexavar[®]),
bevacizumab (AVASTIN[®]), sirolimus (RAPAMUNE[®])

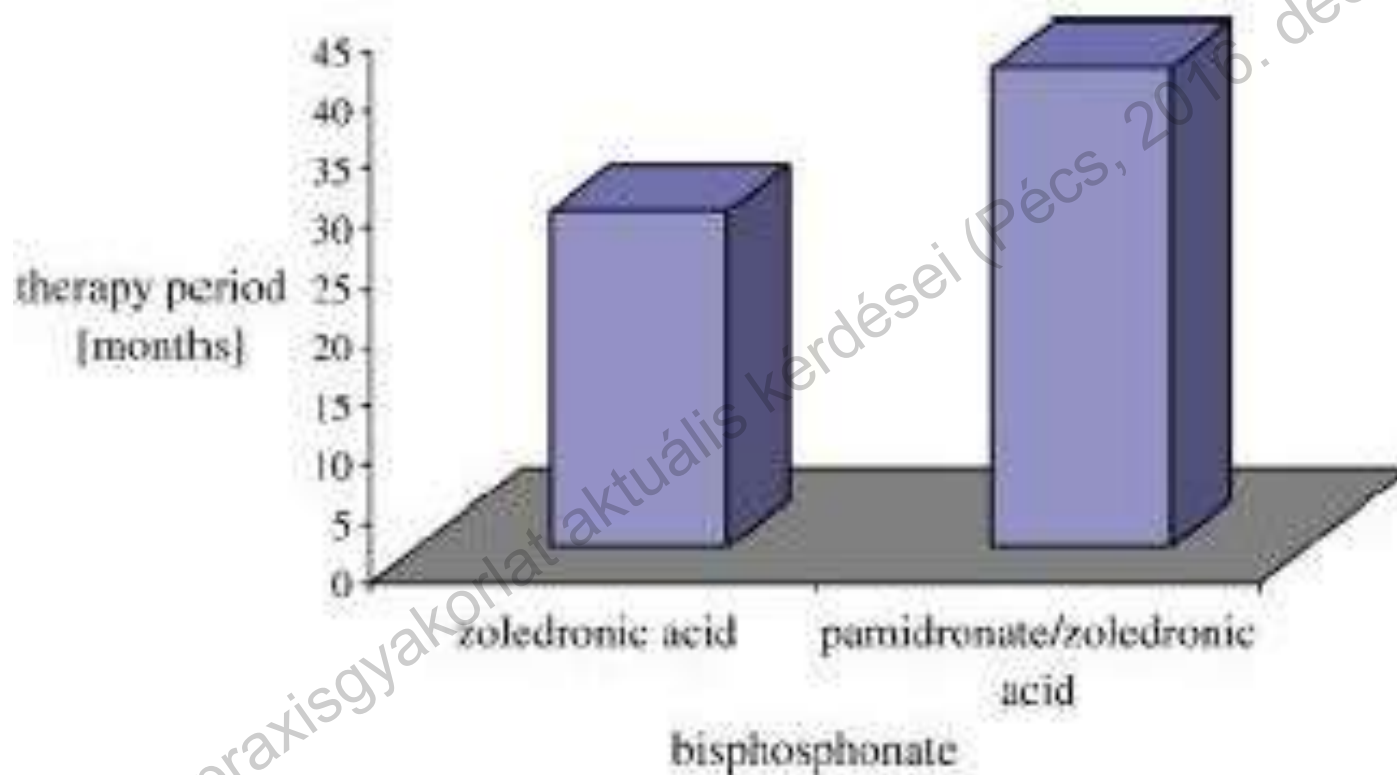
Indikációk ahol adják:

GI tumor, vese cc., pancreas neuroendocrin tu., hepatocell. tu.,
metasztatikus colorectális cc., nem kissejtes tüdő cc., glioblastoma,

MRONJ előfordulás bizonyos szereknél (AAOMS)

- *Guarneri et al. 2010*- bevacizumab és ZOL: 0,9%
 - *Qi et al. 2013*- ZOL: 1,1%; denosumab: 1,9%
 - *Scagliotti et al. 2012* – *ua.* 0,8% 0,7%
 - *Vahtsevanos et al. 2009*- ZOL: 6,7%
- } TU.
-
- *Grbic et al. 2010*- ZOL: 0,017%
 - *Papapoulos et al. 2012*- denosumab: 0,04%
- } Osteoporozis

BION terápia időtartama



Átlagosan eltelt idő bizonyos szereknél a BION kialakulásáig.

Orális adagolásnál ~ 4-5 év

Intravénás adagolásnál általában **1,5 év (vs. élet kilátások!)**

BION rizikóját növelő tényezők

- Női nem
- Sebészeti beavatkozás
- Diabetes
- Dohányzás
- Alkohol
- Egyéb kemoterápiás szerek+
- Kortikoszteroidok+
- Intravénás adagolás (biszfoszfonát)
- Idős beteg
- Rossz szájhigiéne

Rizikófaktorok (AAOMS 2007-9)

I. Gyógyszer asszociált rizikófaktorok

- A. Biszfoszfonát potencia (zoledronát > pamidronát > etidronát)
- B. Terápia ideje (hosszabb időtartam növeli a BION-t)

II. Lokális rizikófaktorok

- A. Dento-alveolaris beavatkozások
- B. Anatómiai sajátosságok (torus, exostosis, linea)
- C. Fekély, abscessus

III. Demográfiai rizikófaktorok

- A. Életkor (idősek)
- B. Rasz (kaukázusi)
- C. Daganatos megbetegedés
- D. Osteopenia/osteoporosis

Otto Swen: J Cranio-Maxillofac Surg 2012

- per os << intravénás adagolás
- N nem tart << N tartalmazó szerek
- dózis, időtartam, kezelési gyakoriság!!!
- legrosszabb prognózis
 - mellrák, prosztatarák, myeloma multiplex a
 - rossz szájhygiéné és parodontológiai státusz
 - implantáció, extractio, nyálkahártya feltörés

A pácienseknek csak a 10%-a esett át fogorvosi góctalanításon!!!!

BION staging (AAOMS)

Stage 0

Nincs nekrotikus csont ugyan, de nem specifikus panaszok vannak:

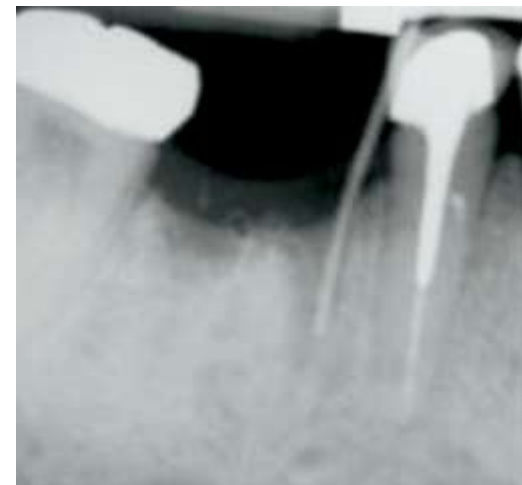
- fogfájdalom, melynek okát nem találjuk
- TM ízületbe sugárzó, lüktető fájdalom a mandibulában
- Arcüregi panaszok az elvékonyodó maxilla csont vagy valódi gyulladásos háttér miatt
- Váltakozó neurológiai (érző funkció) panaszok

BION staging

Stage 0

Klinikai és röntgen jelek

- Fogmeglazulás (nem parodontitis miatt!)
- Fogbél elhaláshoz nem köthető fistula
- alveolaris csontvesztés
- Trabekuláris csontszerkezet megváltozik
- Lamina dura megvastagodott
(kiszélesedett gykhártyarés)
- IAN csatorna beszűkülése



BION staging

Stage 1

Denudált csontfelszín, fájdalom és gyulladás
nélkül

Stage 2

Denudált nekrotikus csontfelszín fájdalommal és
gyulladásos környezettel

BION staging

Stage 3

Denudált nekrotikus csont+fájdalom+gyulladás+

- A denudáció ráterjed a ramusra vagy a zygomaticoalveolaris cristára
- Patológiás fraktúra
- Extra-orális fistula
- Oro-antralis vagy oro-nasalis kommunikáció
- Osteolízis a mandibula bázisáig vagy a sinus alapjáig



KÉPALKOTÁS

A napi praxis gyakorlat aktuális kérdései (Pécs, 2016. dec. 14-16.)

2016.12.15. csütörtök



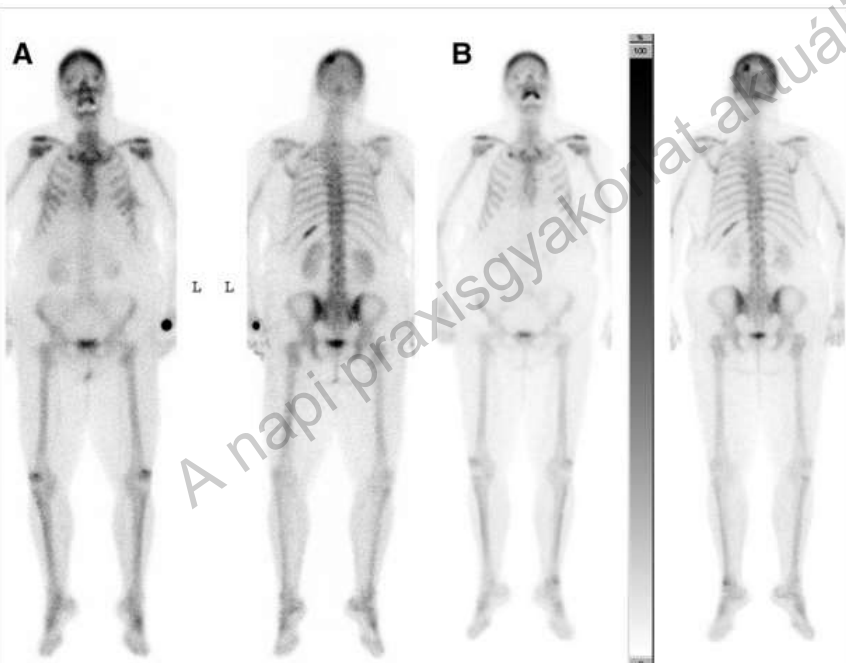
Szcintigráfia

Basic and patient-oriented research

Intravenous Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Bone Scintigraphy as an Early Indicator

Felice S. O'Ryan, DDS^{*}, Sam Khoury, DMD[†], Wendy Liao, DDS[‡], Myo M. Han, MD[§], Rita L. Hui, PharmD, MS[¶], David Baer, MD[¶], Daniel Martin, DDS[¶], Donald Liberty, DDS^{**}, Joan C. Lo, MD^{††}

Tc99m dúsulást mutató
területek világítanak a
teljes test szkennelt
képen



MRONJ TERÁPIA

A napi praxisgyakorlat aktuális kérdései (Pécs, 2016. dec. 14-16.)

Terápia

Stage 0.

- Fájdalomcsillapítás
- Caries szanálás, gyökérkezelés, fogkőeltávolítás
- Antibiotikum, ha szükséges (sinusitis..)



saving faces | changing lives®

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

Position Paper

Medication-Related Osteonecrosis
of the Jaw—2014 Update

Terápia

Stage 1.

- Orális klórhexidin (CHX) 0.12%
- Sebészi lépés megfontolandó **általában nem javasolt!**



Terápia

Stage 2.

- Öblögetés és antibiotikum (széles spektrum, hosszú ideig)
- sebészi lépés alaposan megfontolandó!

PENICILLIN (Augmentin Duo 1g, Aktil Duo 1g 2x1 vagy 675mg 3x1)

QUINOLON (Ciprobay, Ciproxin, Avelox, Cifran)

METRONIDAZOL (Klion 3x1)

CLINDAMYCIN (Klimicin, Dalacin C 300mg, 3/4x1)

DOXYCYCLINE

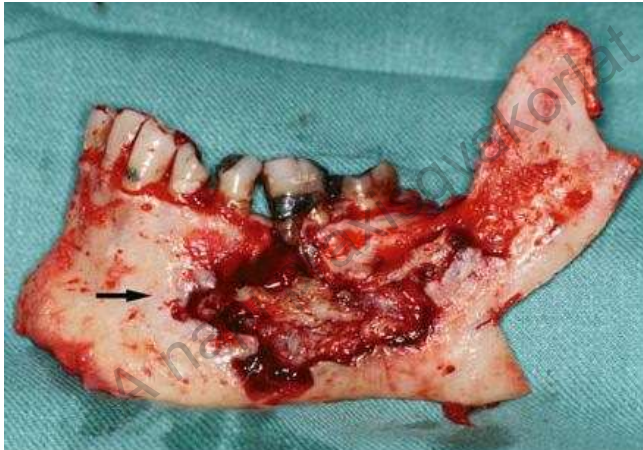
MAKROLIDEK (Klacid, Rulid, Sumamed 250mg 2x1)



Terápia

Stage 3.

Debridement, rezekció + antibiotikum+CHX



Terápia +

- A mobilizálódott sequestereket stádiumtól függetlenül javasolt eltávolítani
- Az exponált csonttal körülvett fog eltávolítása nem javasolt esetleges fellángolás miatt! (panasz esetén sem = **extractio tilos**)



MRONJ mennyire gyógyítható? **Megéri „sebészkedni”?**

Klingelhöffer: JCMFS 2016

Csak az esetek 27,6%-ban érhető el mukózális zárás hosszútávon!

Stage II –t stage I-be az esetek 81%-ban sikerült elvinni!

Stage III-ban 83%-ban sikerült javítani a beteg állapotán!

Stage I betegek viszont csak 38%-ban profitáltak a sebészi kezelésből!

MRONJ időtartam: ≤ 14 hónapnál kevesebb ideje **vs.** $\geq 18,4$ hónap ($p=0,015$)

Egy „átlagos betegút”

Stage II



operáció



Stage I

Ristow O, Sven O: **Treatment perspectives** for medication-related osteonecrosis of the jaw (**MRONJ**)
J Cranio-Maxillofac Surg November 2014.

- **terápia lényege:** „resect as much as necessary but as little as possible”

rezekció

debridement= kürett

- a nekrosis határainak pontos ismerete nélkülözhetetlen
- autofluoreszcens technika (tetracyclin csont jelöléssel) „VELscope fluorescence” lámpával
- csontszéleket simítani
- gyulladást (pH!) maradéktalanul eliminálni (granuloma, cysta)
- mukóza széleket kimetszeni, eltávolítani
- antiresorptív terápiát (denosumab) felfüggeszteni (min. 3 hónappal beav. előtt)
- csont fertőtlenítés: ózon, lézer, AB-ok
- ígéretes lehet: őssejt, PRP, parathyroid hormon alkalmazása
- bukkális, feszülés mentes muko-perioszteális lebenyes, primer zárás

Lézer abláció és biostimuláció mp. lebeny nélkül, másodlagos hámosodással

- Er:YAG lézer abláció 3x (continuous mode, 2490 nm, 250 mJ, 20 Hz, 5 W, folyamatos fizsó hűtéssel)
- aztán 26x LLLT, azaz Nd:YAG lézer (pulsed mode: 80 ms off és 20 ms on; 2.5 W) folyamatos H₂O₂ hűtéssel heti 3x1 perc
- UV fény kontrollja, doxycyclin per os 2x1

Porcaro et al. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

[Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology](#)
2015; 119: e6-e12.

BP hatásakor extractio kérdése

- 38 extractió (23 páciens) nulla BION szövődmény

- Antibiotikum és öblögető mellett

(1g amoxicillin 3 nappal előtte és 17 napig utána
és 0.2% klórhexidin napi 1x extractió előtt,
utána 3x naponta a sebre CHX gélt)

Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 107-10.

Beta crosslaps teszt értéke vitatható!!! Elfogadottsága kérdéses!!!

CTX= C-terminal telopeptid teszt. Használható?

Dal Prá: IJOMS 2016 (syst.rev.)

- csont reszorpciókor 1.típusú kollagén bomlik és CTX képződik
- BP hatásra a csont anyagcsere lassul, romlik, ezért alacsonyabb CTX értékek kórjelző hatása felmerül
- éhgyomri vérvétel reggel!
 - 150 pg/l=> OK;
 - 100-150 pg/l=> közepes rizikó;
 - <100 pg/l=> nagy rizikó BRONJ-ra

„In conclusion, this systematic review indicates that the CTX test has **no predictive value** in **determining** the **risk of osteonecrosis** in patients taking bisphosphonates.”

Implantáció és a BP

3 éves után követésben nem lépett fel nekrózis implantáció után!

- Rasmussen sikeresen implantált iv. adagolás mellett (**AAOMS nem javasolja**)

Grant, Amenedo, Freeman, Kraut: Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 223-230.

Dental implants

Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws

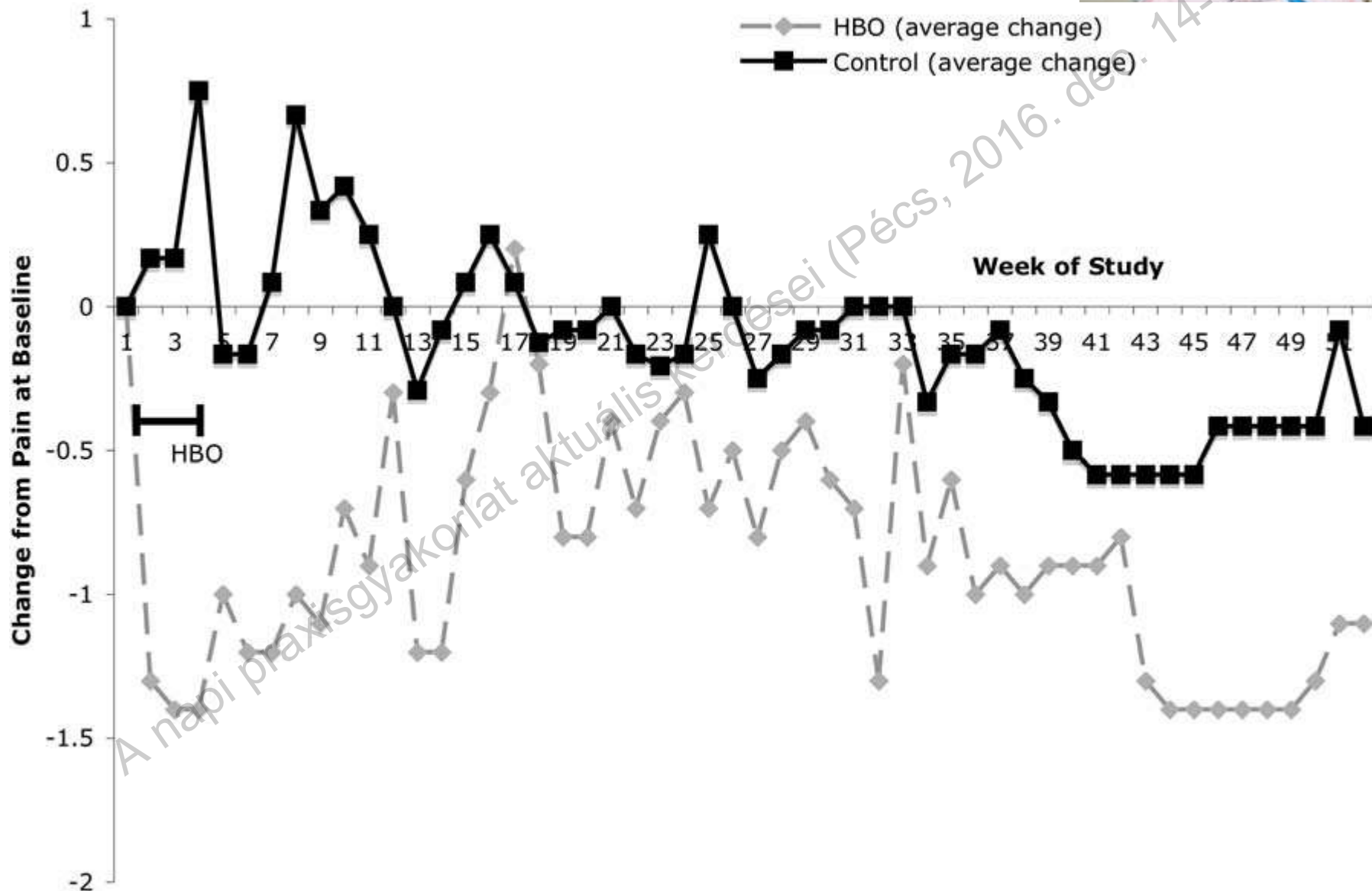
Daniel Holzinger, MD, DMD*,  , Rudolf Seemann, MD, DMD, PhD[†], Nadja Matoni, DMD[‡], Rolf Ewers, MD, DMD, PhD[§], Werner Millesi, MD, DMD, PhD[¶], Arno Wutzl, MD, DMD, PhD[¶]

 [Show more](#)

Conclusions

The insertion of dental implants during or after BP treatment accelerated the development of BRONJ. BRONJ occurred less frequently when the implants had been inserted before BP therapy had been started.

H_{yper}B_{arikus}O_{xigén} terápia



Terápia + ÁTÁLLÍTÁS

- Siker, ha a zometát átállítják etidronátra

- Yamaguchi et al: Osteonecrosis of the Jawbones **in 2 Osteoporosis Patients** Treated With Nitrogen-Containing Bisphosphonates: Osteonecrosis Reduction Replacing NBP With Non-NBP (Etidronate) and Rationale. *J Oral Maxillofac Surg*, **In Press, Corrected Proof**, Available online 6 January 2010.

- **BP TERÁPIÁT LEÁLLÍTATNI NEM SZABAD!!**

Összegzés

- BP-t felismerni az anamnézisben! (utánajárás)
- csontnekrózis esetén gondolni rá!
- Rtg jeleket tudatosan keresni

Prevenció

beteget hidrálni, Ca és D vit pótlás

antibiotikus profilaxis és

antiszeptikus öblögetés pre-, post- operative

PANASZMENTES BETEGNÉL NINCS BEAVATKOZÁS!!

Terápiás megfontolások

- Jelentősen befolyásolja, milyen a stádium/stage
- Biszfoszfonát (BP) felfüggesztése nem szabad
- BP ürülése 10-15-20 év (demineralizációval)
- Intravénás vagy orális készítmény?
- 2-3 hónap után épül fel a BP hatás

Σ: Legfontosabb a prevenció

Mit tehet a fogorvos?

Biszfoszfonát kezelés **előtt** és az első injekciót követő **2 hónapban**:

BÁRMIT

Radikális szanálás!

A napi praxisgyakorlatok radikális kérdései (Pécs, 2019. dec. 14-16.)

PER OS BP betegnél

Mit tehet a fogorvos?

- cariológiai, endodontiai ellátást
- protetikai ellátást (subgingivális preparálás ne), inkább precí mint kapocs
- supragingivális fogkő eltávolítást
- radixot overdenture-nek
- mobil fogakat sínezni (plakkretencióra figyelni)
- EXTRACTIO antibiotikum és CHX védelemben ha elkerülhetetlen

Ha egy III. fokban lötyögő fogat is beküldünk legalább a fogköveket szedjük le.

Intravénás BP betegnél

Mit tehet a fogorvos?

- Ugyanazt, mint az előbb, azaz **szájhyiének fokozás**

FOGMEGTARTÁS!!!

EXTRACTIO csak ha muszáj és a praxisban is!

Csontelvétellel járó sculptio esetén **éles csontszélek**
simítása mp. zárás és/vagy PRF.

Nekrózis esetén kell szigorúan beutalni.

Ha egy III. fokban lötyögő fogat is beküldünk legalább a fogköveket szedjük le.

„Legveszélyesebb beteg”

- intra**v**énás **BP** több, mint **3 éve**
- alapbetegség **tumor** vagy **áttétes** tu.
- rossz **szájhygiéné** (gyulladásos elváltozások)
- **ostectomy** is szükséges
- kiegészítő **denosumab** vagy **Sutent, Avastin**
terápia (RANKL inhib. vagy VEGF gátlás)

Ha a maximumra törekednénk extrakciókor

- iv AB profilaxis és lokális CHX öblögetés
- nasogastrikus szondás táplálás 3-5 napig
- atraumás fogeltávolítás után PRF és feszülés mentes mukoperioszteális zárás
- lágylézer terápia a mukózára
- CHX gél a mukózára
- hiperbárikus oxigénterápia
- RANKL és VEGF gátlók 3 hónapos felfüggesztése

Köszönöm a figyelmet!

A napi praxisgyakorlat aktuális kérdései (Pécs, 2016. dec. 14-16.)