

Semmelweis Egyetem Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet*
Országos Onkológiai Intézet Fej-Nyaki Daganatok Kezelése Multidiszciplináris Központ**

Fogászati implantáció biszfoszfonát terápiában részesülő betegeknél

Irodalmi összefoglaló

(1. rész)

DR. PALÁSTI LEVENTE*, DR. IVÁNYI DÓRA*, DR. OBERNA FERENC**, DR. KIVOVICS MÁRTON*

Az oszteoporózis és a csontmetasztázisok kezelésénél gyakran használnak csontrezorpciót gátló szereket, köztük a biszfoszfonátok csoportjába tartozó gyógyszereket. Ezen szerek alkalmazása az állcsontok nekrozisát (medication related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) eredményezheti. Irodalmi összefoglalónk célja a nemzetközi irodalom és ajánlások áttekintése a biszfoszfonát terápiában részesülő betegek implantációs kezelésével kapcsolatban.

Anyag és módszer

A MEDLINE és a Web of Science adatbázisán a „bisphosphonate”, „dental implant” és a „MRONJ” kulcsszavakkal végeztünk keresést a 2014-nél nem régebben megjelent angol és magyar nyelvű publikációk között.

Eredmények

A feltételeknek 291 dolgozat felelt meg. Ezen közlemények közül a szerzők konszenzus alapján 27 releváns publikációt választottak ki áttekintés céljából. A nemzetközi irodalmi adatok szerint a dentális implantáció eredményessége az orális biszfoszfonát terápiában részesült és biszfoszfonát terápiában nem részesült betegcsoportok közt nem mutatott eltérést. Intravénás biszfoszfonátok alkalmazásakor az implantátumok sikertelensége és a MRONJ kialakulása nagyobb arányban jelenik meg. A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság (MAÁSZT) jelenlegi ajánlása mind az orális, mind az intravénás biszfoszfonát terápiában részesült pácienseket implantáció szempontjából a magas kockázati tényezőjű csoportba sorolja, tehát a biszfoszfonát terápiát az implantáció abszolút kontraindikációjának tekinti. Jelen kutatásunk során nem találtunk olyan biokémiai markert, amely egyértelműen jósló tényezője lenne a MRONJ kialakulási valószínűségének.

Konklúzió

A biszfoszfonát terápiában részesült betegek implantációs terápiájánál mindig egyedi mérlegelés szükséges. Az implantáció sikerességét és a MRONJ kialakulásának valószínűségét befolyásolhatja a gyógyszer beviteli útja, a kezelés időtartama és az egyéb komorbiditási tényezők fennállása vagy hiánya. A téma további kutatása szükséges, hiszen a feldolgozott irodalmi kutatások során kevésben találtunk hosszú távú randomizált klinikai vizsgálatokat és egyértelmű ajánlásokat, melyek individualizálnák a biszfoszfonát terápiában részesült betegek implantációs kezelésének rizikóanalízisét. Ugyanakkor a nemzetközi szakirodalom és ajánlások tükrében a MRONJ szempontjából fogászati implantátum beültetése esetén alacsony rizikóval számolhatunk, ha betegünk 4 évnél nem régebb óta orális biszfoszfonát terápiában részesül és nem áll fenn egyéb komorbiditási tényező. Amennyiben orális biszfoszfonát terápia 4 évnél régebb óta folyamatos vagy egyéb komorbiditási tényező szerepel az anamnézisben az implantáció „drug holiday” tartása (a gyógyszeres terápia időleges felfüggesztése) esetén szintén alacsony kockázatúnak tekinthető. Ezekben az esetekben a beteget érdemes megfelelő antibiotikus profilaxisban részesíteni. A szakirodalomban konszenzus alakult ki abban, hogy az intravénás biszfoszfonát terápia esetén a fogászati implantáció a magas MRONJ rizikó miatt ellenjavallt.

Kulcsszavak: biszfoszfonát, dentális implantátum, MRONJ, β cross laps teszt, oszteoporózis

Biszfoszfonátok és más MRONJ-nyal összefüggésbe hozható gyógyszerek

A biszfoszfonát vegyületek alapváza a P-C-P (biszfoszfonát) kötés [16]. Az első biszfoszfonát vegyületet 1865-ben szintetizálták Németországban, bár a szer széleskörű gyógyászati alkalmazása csak az 1990-es évek

elején terjedt el [49]. A hidroxipatitához való erélyes kötődésük és oszteoklaszt aktivációt csökkentő, csontrezorpciót gátló hatásuk miatt széles körben alkalmazzák oszteoporózis, oszteopénia, csontátétellel járó malignus folyamatok kezelésére. A hatóanyag bevitelére történhet per os (kb. 1–10%-os hasznosulás) vagy intravénásan (kb. 60%-os hasznosulás) [16]. Általánosságban elmondható, hogy a páciensek csonttritkulásra per os, míg ma-

lignus folyamatok esetén intravénás terápiában részesülnek. Az eddig ismert leghatásosabb csontrezorpciót gátló szerként terápiásan egyre gyakrabban alkalmazzák. Egyes becslések szerint 2015-ben az Európai Unió 50 év feletti populációjának 15%-a szenved csontritkulásban, ami 23,5 millió nőt és 6 millió férfit érint. 2010-ben az EU-n belül oszteoporózis miatt kezelt páciensek 70% BP terápiában részesült [44]. Nemkívánatos mellékhatása az állcsontok nekrozisa, amit általában fogászati, szájszészeti beavatkozás előz meg. Ezért minden fogorvosnak tisztában kell lennie a szer mellékhatásával.

BP-tal kezelt pácienseknél az állcsontokon végzett beavatkozásokat (fogeltávolítás, parodontális kürettálás, implantáció, gyökércsúcs-rezekció... etc.) követően vagy valamilyen már fennálló csontot érintő gyulladásos folyamat miatt kialakulhat az ún. MRONJ állapot (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, gyógyszerrel összefüggésbe hozható állcsontelhalás), melynek kezelése komplex (szájszészeti, esetleg arc-, állcsontszészeti) ellátást igényel [18, 38]. Bár a biszfoszfonátok és a MRONJ a szakmai köznyelvben összefonódott (a szövődmény korábbi elnevezése BRONJ, Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw), megemlítendő, hogy egyéb hatóanyagú gyógyszerek is okozhatnak állcsontnekrozist. Az egyik ilyen hatóanyag a denosumab, mely egy humán monoklonális antitest, a szer megakadályozza a RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) és a RANK (receptor activator of nuclear factor kappa) egymáshoz kapcsolódását, ezzel csökkentve a csontrezorpciót. A másik hatóanyagcsoport az antiangiogenetikus szerek, melyek alkalmazása mellett MRONJ kialakulását figyelték meg. Ezen szereket két alcsoportra oszthatjuk: 1, monoklonális vascular endothelial growth factor (VEGF) antitestek, melyek a VEGF-hoz kapcsolódva megakadályozzák a növekedési faktor biológiai hatását. 2, kis molekulású tirozin kináz inhibitorok (TKI), amelyek blokkolják a VEGF receptorhoz tartozó jelátviteli folyamatot [29]. Látható, hogy a BP-on kívül egyéb antirezorptív terápiás és antiangiogenetikus kezelés mellett is kialakulhat az állcsontok elhalása, vizsgálatunk azonban elsősorban a BP-okra terjedt ki.

A MRONJ-ra vonatkozó prediktív laboratóriumi vizsgálatok

β cross laps teszt (szérum CTx teszt)

Szkeletális rendszerünk organikus mátrixának hozzávetőlegesen 90%-át az I-es típusú kollagén teszi ki. Oszteoklaszt aktivitás (neutrális proteázok, különböző típusú savas kémhatású vegyületek) hatására bekövetkező csontrezorpció során a kollagénrostok különböző fragmentumokra esnek szét, melyeknek egyike az ún. C-terminális telopeptid (CTx) [1]. A csontok maturációja során az I-es típusú kollagén C-terminális telopeptid területén elhelyezkedő α -aszparaginsav átalakul β -aszparagin-

savvá (β -CTx). Csontrezorpciókor az érett I-es típusú kollagén fragmentálódása során a véráramba ezek a nyolc aminosavból álló telopeptidek jutnak (β -CTx). Ezen érték emelkedése fokozott oszteoklaszt aktivációra utal, aminek hátterében hormonális, genetikai okok vagy malignus folyamatok (eg.: hyperparathyroidizmus, oszteomalácia, oszteoporózis, csont-metasztatikus folyamatok, Paget-kór, myeloma multiplex) állhatnak [5].

Bármely antirezorptív szer (eg.: biszfoszfonátok, denosumab), amelyik csökkenti az oszteoklasztok működését, ezen szérumérték esetét fogja eredményezni. Az érték fals emelkedését okozhatja a csökkent vese-funkció, ha a páciens monoklonális egérintesttel kezelték, illetve ha biotint vagy B7 vitamint szed [11, 12].

Egyes szerzők összefüggést vélnek felfedezni a szérum β -CTx szintje és a biszfoszfonát okozta oszteonekrozis kialakulása között [31]. A gyógyszer felfüggesztését (drug holiday) követően az érték átlagosan havonta 25,9 pg/ml-rel növekszik [4, 31]. Sajnálatos módon a béta crosslaps teszt az egész testben zajló csontrezorpcióról ad információt, míg csak az állcsontokban zajló oszteoklaszt aktivációról reprezentatív értéket nem nyújt. Más kutatások megkérdőjelezik a teszt szájszészeti beavatkozás előtti szükségességét. K. J. Dal Prá és munkatársai kutatásaik alapján egyértelműen kimondják, hogy a CTx értékek és a MRONJ kialakulásának kockázata között nem állapítható meg összefüggés [8, 22]. Vaszilko és mtsai. vizsgálata szerint az egyéb lokális faktorok, mint a fogeltávolítás vagy a csont és nyálkahártya gyógyulását befolyásoló faktorok potenciózó szerepe nagyobb, mint a CTx kofaktor szerepe, így monitorozása MRONJ szempontjából szükségtelen [49].

Számos újabb vizsgálat szerint nem mutatható ki összefüggés a szérum β -CTx szint és a MRONJ kialakulása között, ezért a nemzetközi állásfoglalások alapján önmagában a szérum β -CTx szint nem tekinthető prediktív markernek a MRONJ kialakulására nézve [8, 49].

Csontspecifikus alkalikus foszfatáz (bsALP) és az oszteokalcin (OC)

A csontokban zajló metabolikus folyamatok egyensúlyi zavaráról felvilágosítást adhat a csontspecifikus alkalikus foszfatáz (bsALP) és oszteokalcin (OC) szintjeinek normál értéktől való eltérése is.

Ezen három biokémiai marker érték (CTx, bsALP, OC) együttes meghatározása prediktív lehet a MRONJ kialakulásának kockázatára [25, 27]. Colapinto és mtsai. az olaszországi bari egyetemén végzett kutatásaik alapján megállapították, hogy a kialakult MRONJ kezelése során jobb eredmények érhetők el, ha a páciensek fent említett szérumértékei megközelítik a normális értéktartományt. Illetve ha a drug holiday alatt a pácienseknek kalcium, K2 vitamin, D vitamin és E vitamin kiegészítő terápiát írnak elő [6]. Balla és mtsai. szerint a CYP2C8 AG genotípusa 19,2-szer nagyobb rizikónövekedést jelent a MRONJ kialakulására, mint a normál GG genotípus [3].

**Biszfoszfónátok, implantáció
és a MRONJ összefüggései
irodalmi adatok alapján
– az AAOMS (American Association of
Oral and Maxillofacial Surgeons) ajánlásai**

Az ONJ (Osteonecrosis of the jaw; állcsontelhalás) kialakulásának kockázata 50–100-szor nagyobb a malignus betegség miatt iv zoledronát terápiában részesülőknél, mint azoknál, akik ugyancsak malignus folyamat miatt placebo kezelésben részesültek [7, 36, 41]. Oszteoporózis miatt orális biszfoszfónát terápiában részesülő betegeknek 0,1%-os valószínűsége van a MRONJ kialakulásának a szájszészeti beavatkozást követően, ami megemelkedik 0,21%-ra, ha a szert 4 évnél tovább szedte a páciens [28]. Antirezorptív terápiaiban részesülő pácienseknél az oszteonekrózis kialakulásának kockázatára implantációt vagy endodonciai sebészeti beavatkozást követően reprezentatív adat nem állt rendelkezésre. Ennek hiányában az AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ezen témával foglalkozó bizottsága teoretikusan azt veti fel, hogy erre hasonló esély van, mint fogeltávolítást követően [39]. A MRONJ kialakulásának valószínűsége magasabb az alsó állcsonton (73%), mint a maxillán (22,5%), de az elváltozás kialakulhat mind a két régióban is (4,5%) [40]. A betegség előfordulásának esélyét növeli a biszfoszfónát terápia megkezdése előtt már fennálló dentális eredetű gyulladás, corticosteroid, antiangiogenetikus, tirozinkináz inhibitor terápia és a fogsorviselés, amely akár kétszeres rizikótényezője is lehet a MRONJ kialakulásának [40, 47, 48, 50]. Az oszteoporózis miatt biszfoszfónátot szedő pácienseknél a bizottság a kezelőorvossal való konzultációt követően a gyógyszeres terápia szüneteltetését (drug holiday) abban az esetben tanácsolja, ha a MRONJ kialakulásának esélye magas (több mint 4 éve tartó terápia, egyéb komorbiditási rizikók fennállása, mint például rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, glükokortikoid terápia) és a páciens általános állapota lehetővé teszi. Abban az esetben, ha a páciens orális BP terápiában kevesebb mint 4 éve részesül és az anamnézisben nem szerepel egyéb klinikai rizikó, úgy a BP terápia módosítása nem szükséges [2, 34]. Ugyanakkor dentális implantátum beültetése esetén javasolják a kezelőorvossal való konzultációt követően a BP terápia dózisének csökkentését, más hatóanyag választását, esetleg a „drug holiday” megfontolását. A BP terápia szüneteltetésében Damm és Jones által kidolgozott protokoll követését javasolják. Eszerint a beavatkozást megelőzően legalább 2 hónappal szükséges a terápia felfüggesztése, melynek újraindítása csak a teljes ossealis gyógyulás után következhet [9].

Anyag és módszer

A MEDLINE és a Web of Science adatbázisán a „bisphosphonate”, „dental implant” és a „MRONJ” kulcsszavak-

kal végeztünk keresést a 2014-nél nem régebben megjelent angol és magyar nyelvű publikációk között. Ha a szerzők nem értették egyet abban, hogy egy publikáció bemutatása szükséges-e vagy sem, a szerzők konszenzus alapján döntöttek a beválogatásról vagy kihagyásról.

Eredmények

A feltételeknek 291 dolgozat felelt meg. Ezen közlemények közül a szerzők konszenzus alapján 27 releváns publikációt választottak ki áttekintés céljából.

Nemzetközi irodalmi adatok alapján elmondható, hogy oszteoporózis miatt orális BP terápiában részesülő pácienseknél a beültetett implantátumok eredményessége 85,7–100%, a BP terápiában nem részesült páciensek implantációs eredményessége 84,6–100%. Az implantáció sikertelenségi aránya magasabb iv BP terápiában részesült páciensek esetében, mint orális terápia esetén. Az adatok szerint MRONJ kialakulását azokban az esetekben észlelték, amikor invazívabb sebészeti beavatkozásra volt szükség az implantáció során (csontregenerációs eljárás, egyszerre több implantátum beültetése) [30, 33].

Khoury és munkatársai oszteoporózis miatt orális BP terápiában részesülő pácienseknél 71 implantátum beültetését követően 6 évi követéses vizsgálat során nem észleltek az implantátumok körül kialakuló, szignifikánsan nagyobb csontvesztést, mint a kontrollcsoportban. Az implantátumokkal összefüggésbe hozható MRONJ pedig nem fordult elő [21].

Stavropoulos és munkatársai irodalmi kutatásaik során (systematic review és metaanalízis) olyan implantált eseteket vizsgáltak, ahol a páciensek alacsony dózisú BP terápiában részesültek oszteoporózis miatt. A vizsgált esetek többségében az implantátumok elvesztése a maxilla posterior régiójában történt korai sikertelenség miatt. Az implantátumokkal összefüggésbe hozható MRONJ kialakulásról két közleményt emelnek ki a szerzők. Az egyikben hozzávetőlegesen 16.000 páciens közül 5 esetben (0,031%) alakult ki implantátummal kapcsolatba hozható állcsontnekrózis [15]. A másik közleményben 589 páciens között egy esetben észlelték az implantációt követő MRONJ kialakulását (0,16%) [44].

Schmitt és munkatársai a vonatkozó irodalom áttekintése során megállapították, hogy az implantátumokkal összefüggésbe hozható állcsontnekrózis nagyobb valószínűséggel jelentkezik malignus folyamatok miatt BP terápiában részesülőknél, mint csonttritkulás miatt alacsony dózisú BP terápiában részesülő pácienseknél. A beültetett implantátumok túlélési rátája orális BP terápiában részesülő pácienseknél 92,7% és 100% közé tehető az átlagosan háromtól hét és fél évig tartó követéses vizsgálatok szerint. Az implantációval összefüggésbe hozható csontelhalás mindkét állcsonton előfordult, némileg magasabb arányban a mandibulában, és mindkét állcsontban inkább a posterior szegmenseket érintette [42].

Siebert és mtsai. összehasonlító prospektív tanulmányuk során összesen 24 női páciensnek ültettek be 120 dentális implantátumot az interforaminális területre. A 12 fős csonttritkulásos tesztcsoportban a páciensek évente egyszeri intravénás BP terápiában részesültek (5 mg zoledron sav, 2,5 éves átlagos terápia tartalom) míg a 12 fős kontrollcsoportba BP terápiában nem részesülő pácienseket válogattak. A csoportokban a kormegoszlás szignifikánsan nem tért el. Egyéves követés után implantátum veszteség egyik csoportban sem volt [43].

A Kentucky Egyetem fogorvostudományi karán (University of Kentucky College of Dentistry) 2000 és 2004 között 203 páciensnél összesen 515 beültetett implantátum sikerességét vizsgálták. A páciensek közül összesen 20 esetben szerepelt oszteoporózis miatti BP terápia, aminek szedése három vagy több évig tartott. Ezen orális BP terápiában részesülő pácienseknél 46 fogászati implantátum került beültetésre, a páciensek követése során nem találtak MRONJ kialakulásával [2].

Rokas Gelazius és mtsai. MEDLINE, PubMed, PubMed Central és ResearchGate elektronikus adatbázisban történő strukturált keresés után 2006 és 2017 között megjelent publikációk közül 5 systematic review-t választottak ki, ami az orális BP terápia és dentális implantáció összefüggésével foglalkozik. A közlemények adatait vizsgálva megállapították, hogy a perorális BP terápia mellett nagyobb implantátum-sikeresség érhető el (5 elvesztett implantátum a 423 beültetettből), mint intravénás adagolás esetén (6 elvesztett implantátum a beültetett 68-ból) [13].

A dentális implantatio és az erre épülő fogpótlások javítják az életminőséget (QoL Quality of Life). Ezt a tényt állapította meg oszteoporózisban szenvedő nők esetében is Christine DeBaz [10].

Memon és kutatótársai retrospektív vizsgálatuk során 100 orális BP terápiában részesülő és 100 BP terápiában nem részesülő női páciensnél vizsgálták a beültetett implantátumok sikerességét és a kresztális csont változását. A BP csoportnál összesen 153 implantátum került beültetésre, míg a kontrollcsoportnál 132. Sem az implantátumok sikeressége, sem a kresztális csont felszívódása között nem találtak szignifikáns különbséget a két csoportban [32].

Hasonló következtetésre jutottak Marco Tallarico és mtsai. 3 éves követéses vizsgálatuk során 32 női páciensnél, akik heti rendszerességgel orális alendronate (35–70 mg) terápiában részesültek az implantációs beavatkozást megelőzően legalább 3 éve. 98 implantátum beültetését követően egy, a maxillában elhelyezett implantátum sikertelenségéről számoltak be a gyógyulási időszak alatt. A hároméves követéses vizsgálat során az átlagos marginális csontvesztést $1,35 \pm 0,21$ mm-nek mérték, továbbá a Bleeding on probing (BoP) és Probing Pocked Depth (PPD) értékek is stabilnak mutatkoztak ezen időszak alatt, szignifikáns eltérés nem volt a kontrollcsoporthoz képest [45].

A tudományos irodalom differenciáltan kezeli, ha a MRONJ a BP kezelés előtti implantatio (implant pre-

sent triggered) vagy kezelés alatti implantatio (implant surgery triggered) miatt következik be. Bizonyos tényezőket figyelembe véve (BP beviteli út, a kezelés ideje, a kezelés oka) a BP terápiában részesülő páciensek implantációs kockázatanalízisét elvégezve mérlegelhető lehet a dentális implantatio kivitelezése. Az orális BP terápiában részesülő pácienseknél kialakuló MRONJ kockázatának esélye hasonlóan alacsony, mint a BP terápiában nem részesülő egyének esetében.

A MRONJ kialakulhat a BP terápia előtt beültetett implantátumok területén is, így kifejezett hangsúlyt kell fektetni a dentális implantátumokkal rendelkező és antirezorptív terápiában részesült és részesülő páciensek megfelelő időközönkénti kontrolljára, fenntartó terápiajára, a megfelelő szájhigiéniára kialakítására. Giovannacci és mtsai. 250 implantáción átesett páciens esetében 15-nél figyelték meg MRONJ kialakulását. Hat páciensnél az implantációs eljárás váltotta ki a csontelhalást, míg 9 páciensnél (8 intravénás BP terápia malignus folyamat miatt, 1 perorális BP terápia csonttritkulás miatt) az implant present triggered MRONJ kialakulását figyelték meg [14, 17, 23, 24, 26, 32, 42].

Yvonne Tam és mtsai. közleményükben már BP terápiában részesülő hat női páciens esetét mutatták be, amely során az implantációt követően állcsontnekrózis alakult ki. A páciensek átlag életkora $71,8 \pm 6,5$ év volt, 4 páciens csonttritkulás miatt részesült BP terápiában (két páciens csak orális BP terápiában, egy páciens intravénás BP terápiában és egy páciens iv és per os BP terápiában részesült). Egy páciens melldegánat miatt, egy páciens myeloma multiplex miatt iv BP terápiában részesült. Az implantátum beültetése és a panaszok jelentkezése között átlagosan 5 hónap telt el. Az összes esetben a MRONJ sebészi kezelésének megfelelően jártak el: aszeptikus műtéstechnika, az elhalt csont teljes eltávolítása, a per primam sebzárásra törekvés a lebeny megnyújtásával, kollagén graft és fibrin ragasztó alkalmazása. Négy esetben (két páciens oszteoporózis miatt per os BP, egy páciens ugyancsak oszteoporózis miatt iv és per os BP és egy páciens melldegánat miatt iv BP terápiában részesült) az implantátumokat és a sequestert eltávolították és a fentebb leírt módon egyesítették a sebszéleket, az összes esetben a gyógyulás eseménytelenül zajlott. Egy páciens esetében az implantációt követően denudálódott csontfelszín, duzzanat és fájdalom jelentkezett az implantációs területen, kémiai és mechanikai plakk-kontroll sikertelensége miatt az ínformázó csavarokat eltávolították és submucosus lebennyel zárták a sebet. A gyógyulás után a területet ismét feltárták és a maradék sequestert eltávolították. Mivel az implantátumok stabilitása megfelelő volt és a páciens nem egyezett bele azok eltávolításába, ezért azokat végleges protetikai felépítménnyel látták el. 14 hónapos követés során a páciensnél nem észleltek komplikációkat. A hatodik (csonttritkulás miatt iv BP terápia) esetben az implantátumok eltávolítását és sebzárását követően öt hónap elteltével fájdalom és duzzanat jelentkezett, az előző műtéti területet újra feltárták,

az előzőleg implantált terület melletti szemfogát és a questert eltávolították, majd a területet újra zárták. Ezen beavatkozás után a gyógyulás eseménytelen volt [46].

M. A. Porgell és mtsai. esettanulmányukban 11 esetet vizsgáltak, melyek során a már sikeresen oszteointegráció implantátum körül alakult ki oszteonekrózis antirezorptív terápia elkezdését követően. (8 esetben alendronate, egy esetben zoledronate és két esetben denosumab volt a hatóanyag). Mindegyik esetben több mint két év antirezorptív terápiát követően következett be a MRONJ kialakulása az implantátumok körül. Megfigyeléseik szerint a folyamat csak az implantátumokra koncentrálódott és a környező fogakat nem érintette. A szerzők azt állapították meg, hogy ilyen esetekben az implantátumok sikertelensége eltér az antirezorptív terápiban nem részesülő páciensekétől, mivel az eltávolított implantátumokhoz még a környező nekrotikus csontszövet kapcsolódott. Ezen jelenség okát a periodontális ligamentumok hiányával magyarázzák, mivel így a rágóerő közvetlenül a csontra fejt ki hatását, melynek következménye lokalizált csontnekrózis lehet. Perioperatív antibiotikus védelemben az implantátumok és a szekveszter eltávolítását követően a műtéti területek megfelelően gyógyultak [35].

A CT és MRI felvételek mellett alternatív lehetőséget kínál a nekrotikus zóna határainak meghatározására az állcsontok fluoreszcenciás vizsgálata. A tetracycline antibiotikumok és származékaik fluoreszcens tulajdonságú vegyületek, melyek a csontszövetben lévő kalciumionokhoz kötődnek. Ha a műtéti beavatkozás előtt ezen antibiotikum terápiájában részesül a páciens, intraoperatív a megfelelő hullámhosszúságú fényt (525–540 nm) és segédeszközt használva (VELscope) elkülöníthető a vitális és non-vitális csontszövet egymástól (az élő csontnak erősebb zöldes fluoreszcenciája van) [19].

Egyes tanulmányok szerint a VELscope rendszer az élő csontszövet autofluoreszcenciáját hozza létre és így tetracyclines jelölés nélkül is elkülöníthető a nekrotizált csontszövet az élőtől [37].

Megbeszélés és következtetések

A nemzetközi irodalmi adatok szerint az implantációs sikeressége szempontjából az orális biszfoszfonát terápiban részesült és biszfoszfonát terápiban nem részesült betegcsoportok közt nem mutatkozott eltérés. Intravénás biszfoszfonátok alkalmazásakor az implantátumok sikertelensége és a MRONJ kialakulása nagyobb arányban jelenik meg. A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság (MAÁSZT) jelenlegi ajánlása mind az orális, mind az intravénás biszfoszfonát terápiban részesült pácienseket implantáció szempontjából a magas kockázati tényezőjű csoportba sorolja, tehát a biszfoszfonát terápiát az implantáció abszolút kontra-indikációjának tekinti. Jelen kutatásunk során nem találtunk olyan biokémiai markert, ami egyértelműen jósló tényezője lenne a MRONJ kialakulási valószínűségének.

Konklúzió

A biszfoszfonát terápiban részesült betegek implantációs terápiájánál mindig egyedi mérlegelés szükséges. Az implantáció sikerességét és a MRONJ kialakulásának valószínűségét befolyásolhatja a gyógyszer beviteli útja, a kezelés időtartalma és az egyéb komorbiditási tényezők fennállása vagy hiánya. A téma további kutatása szükséges, hiszen a feldolgozott irodalmi kutatások során kevésben találtunk hosszú távú randomizált klinikai vizsgálatokat és egyértelmű ajánlásokat, melyek individualizálnák a biszfoszfonát terápiban részesült betegek implantációs kezelésének rizikóanalízisét. Ugyanakkor a nemzetközi szakirodalom és ajánlások tükrében a MRONJ szempontjából fogászati implantátum beültetése esetén alacsony rizikóval számolhatunk, amennyiben betegünk 4 évnél nem régebb óta részesül orális biszfoszfonát terápiban és nem áll fenn egyéb komorbiditási tényező. Amennyiben orális biszfoszfonát terápia 4 évnél régebb óta folyamatos vagy egyéb komorbiditási tényező szerepel az anamnézisben, az implantáció „drug holiday” tartása (a gyógyszeres terápia időleges felfüggesztése) esetén szintén alacsony kockázatúnak tekinthető. Ezekben az esetekben a beteget érdemes megfelelő antibiotikus profilaxisban részesíteni. A szakirodalomban konszenzus alakult ki abban, hogy az intravénás biszfoszfonát terápia esetén a fogászati implantáció a magas MRONJ rizikó miatt ellenjavallt.

Anyagi támogatás: a közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltsegeik, továbbá valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta a közleményt.

Irodalom

1. ÁDÁM V: Orvosi Biokémia. *Semmelweis Kiadó*, 2016.
2. AL-SABBAGH M, ROBINSON FG, ROMANOS G, THOMAS MV: Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis in a dental school implant patient population. *Implant Dent.* 2015; 24 (3): 328–332.
3. BALLA B, VASZILKO M, KOSA JP, PODANI J, TAKACS I, TOBIAS B, et al.: New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis.* 2012; 18 (6): 580–585.
4. CARL E MISCH RRR: Avoiding Complications in Oral Implantology. *Elsevier*, 2018.
5. CHRISTGAU S, BITSCH-JENSEN O, HANOVER BJARNASON N, GAMWELL HENRIKSEN E, QVIST P, ALEXANDERSEN P, et al.: Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone.* 2000; 26 (5): 505–511.
6. COLAPINTO G, VOLPI R, FORINO G, TRICARICO V, DE BENEDITTIS M, CORTELAZZI R, et al.: Patients' osteometabolic control improves the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2018; 125 (2): 147–156.
7. COLEMAN R, WOODWARD E, BROWN J, CAMERON D, BELL R, DODWELL D, et al.: Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2011; 127 (2): 429–438.

8. DAL PRA KJ, LEMOS CA, OKAMOTO R, SOUBHIA AM, PELLIZZER EP: Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017; 46 (2): 151–156.
9. DAMM DD, JONES DM: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *General dentistry*. 2013; 61 (5): 33–38.
10. DEBAZ C, HAHN J, LANG L, PALOMO L: Dental Implant Supported Restorations Improve Quality of Life in Osteoporotic Women. *Int J Dent*. 2015; 2015: 451923.
11. DELMAS PD, EASTELL R, GARNERO P, SEIBEL MJ, STEPAN J: The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000; 11 Suppl 6: s2–17.
12. GARNERO P, BOREL O, DELMAS PD: Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clinical chemistry*. 2001; 47 (4): 694–702.
13. GELAZIUS R, POSKEVICIUS L, SAKAVICIUS D, GRIMUTA V, JUODZBALYS G: Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2018; 9 (3): e2.
14. GIOVANNACCI I, MELETI M, MANFREDI M, MORTELLARO C, GRECO LUCCHINA A, BONANINI M, et al.: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *The Journal of craniofacial surgery*. 2016; 27 (3): 697–701.
15. GOSS A, BARTOLD M, SAMBROOK P, HAWKER P: The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68 (2): 337–343.
16. GYIRES K FZ: Farmakológia alapjai. *Medicina*, 2011.
17. JACOBSEN C, METZLER P, ROSSLE M, OBWEGESER J, ZEMANN W, GRATZ KW: Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clinical oral investigations*. 2013; 17 (1): 167–175.
18. JOÓB FA, KÖRMÖCZI K, NÉMETH Zs, BOGDÁN S: Társszakkák szerepe a szájszészeti beavatkozások során, avagy miért tartozik szorosan össze az arc-, állcsont-, szájszészet és a dento-alveolaris szájszészet. *Magyar Fogorvos: A magyar orvosi kamara fogorvosi tagozatának lapja*. 2015; 24: (4) 190–194.
19. KENNETH E FLEISHER RK, SVEN O: Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) – a Guide to Research. Thieme 1st edition. 2016 september 64. 29–35.
20. KHAN AA, MORRISON A, HANLEY DA, FELSENBURG D, McCAULEY LK, O'RYAN F, et al.: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015; 30 (1): 3–23.
21. KHOURY F, HIDAJAT H: Extensive Autogenous Bone Augmentation and Implantation in Patients Under Bisphosphonate Treatment: A 15-Case Series. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2016; 36 (1): 9–18.
22. KIM JW, KONG KA, KIM SJ, CHOI SK, CHA IH, KIM MR: Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone*. 2013; 57 (1): 201–205.
23. KOKA S, BABU NM, NORELL A: Survival of dental implants in postmenopausal bisphosphonate users. *Journal of prosthodontic research*. 2010; 54 (3): 108–111.
24. KWON TG, LEE CO, PARK JW, CHOI SY, RIJAL G, SHIN HI: Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clinical oral implants research*. 2014; 25 (5): 632–640.
25. KWON YD, OHE JY, KIM DY, CHUNG DJ, PARK YD: Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clinical oral implants research*. 2011; 22 (1): 100–105.
26. LAZAROVICI TS, YAHALOM R, TAICHER S, SCHWARTZ-ARAD D, PELEG O, YAROM N: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68 (4): 790–796.
27. LEE JJ, CHENG SJ, WANG JJ, CHIANG CP, CHANG HH, CHEN HM, et al.: Factors predicting the prognosis of oral alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a 4-year cohort study. *Head & neck*. 2013; 35 (12): 1787–1795.
28. LO JC, O'RYAN FS, GORDON NP, YANG J, HUI RL, MARTIN D, et al.: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68 (2): 243–253.
29. LOMBARD T, NEIRINCKX V, ROGISTER B, GILON Y, WISLET S: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem cells international*. 2016; 2016: 8768162.
30. MADRID C, SANZ M: What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical oral implants research*. 2009; 20 Suppl 4: 87–95.
31. MARX RE, CILLO JE, JR., ULLOA JJ: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65 (12): 2397–2410.
32. MEMON S, WELTMAN RL, KATANCIK JA: Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2012; 27 (5): 1216–1222.
33. MENDES V, DOS SANTOS GO, CALASANS-MAIA MD, GRANJEIRO JM, MORASCHINI V: Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018.
34. NAGY R SK, SZÜCS A, RUSZIN T, JOÓB-FÁ: A rheumatoid arthritis hatása a szájszészeti és implantológiai ellátásban a szakirodalom alapján. *Fogorvosi szemle*. 2017; 110 (1): 3–6.
35. POGREL MA, RUGGIERO SL: Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018; 47 (2): 220–222.
36. QI WX, TANG LN, HE AN, YAO Y, SHEN Z: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International journal of clinical oncology*. 2014; 19 (2): 403–410.
37. RISTOW O, PAUTKE C: Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014; 43 (11): 1391–1393.
38. RUGGIERO SL, DODSON TB, ASSAEL LA, LANDESBURG R, MARX RE, MEHROTRA B, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67 (5 Suppl): 2–12.
39. RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA B, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (10): 1938–1956.
40. SAAD F, BROWN JE, VAN POZNAK C, IBRAHIM T, STEMMER SM, STOPECK AT, et al.: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012; 23 (5): 1341–1347.
41. SCAGLIOTTI GV, HIRSH V, SIENA S, HENRY DH, WOLL PJ, MANEGOLD C, et al.: Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International*

- Association for the Study of Lung Cancer*. 2012; 7 (12): 1823–1829.
42. SCHMITT CM, BUCHBENDER M, LUTZ R, NEUKAM FW: Oral implant survival in patients with bisphosphonate (BP)/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws. A systematic review. *European journal of oral implantology*. 2018; 11 Suppl 1: s93-s111.
 43. SIEBERT T, JURKOVIC R, STATELOVA D, STRECHA J: Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study. *J Oral Implantol*. 2015; 41 Spec No: 360–365.
 44. STAVROPOULOS A, BERL K, PIETSCHMANN P, PANDIS N, SCHIODT M, KLINGE B: The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*. 2018; 29 Suppl 18: 54–92.
 45. TALLARICO M, CANULLO L, XHANARI E, MELONI SM: Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clinical oral implants research*. 2016; 27 (8): 943–949.
 46. TAM Y, KAR K, NOWZARI H, CHA HS, AHN KM: Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates—a presentation of six consecutive cases. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014; 16 (5): 751–761.
 47. TSAO C, DARBY I, EBELING PR, WALSH K, O'BRIEN-SIMPSON N, REYNOLDS E, et al.: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71 (8): 1360–1366.
 48. VAHTSEVANOS K, KYRGIDIS A, VERROU E, KATODRITOU E, TRIARIDIS S, ANDREADIS CG, et al.: Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27 (32): 5356–5362.
 49. VASZILKÓ M: Biszfoszfónát okozta állcsontnekrózis prognózisát befolyásoló tényezők. *Doktori értekezés*. 2015: 1–6, 19–82.
 50. YAMAZAKI T, YAMORI M, ISHIZAKI T, ASAI K, GOTO K, TAKAHASHI K, et al.: Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012; 41 (11): 1397–1403.

Review

LEVENTE PALÁSTI, DÓRA IVÁNYI, FERENC OBERNA, MÁRTON KIVOVICS

The Placement of Dental Implants in Patients Receiving Bisphosphonate Therapy

Literature Review
(Part I.)

Bisphosphonates (BP) are widely used in the therapy of osteoporosis and bone related metastatic lesions. The administration of BPs may lead to necrosis of the jaws (medication related osteonecrosis of the jaw, MRONJ). The aim of our review is to summarise the literature, recommendations, and current position papers on dental implant placement in patients receiving BPs.

Materials and Methods

Structured search strategy was applied on electronic databases: MEDLINE and Web of Science using the following keywords: “bisphosphonates”, “dental implant”, and “MRONJ”. Scientific publications in Hungarian and English between 2014 and 2019 were identified.

Results

The initial search resulted in a total of 291 articles. By consensus the authors selected 27 relevant publications to review. According to our review implant success is similar in patients receiving oral BPs and patients not taking BPs. Implant failure and MRONJ is more prevalent in patients receiving intravenous BPs than in patients not receiving iv BP therapy. The current recommendation of the Hungarian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons states that both oral and intravenous BP therapy contraindicates dental implant placement because of the high risk of MRONJ. According to our review there is no single biological marker suitable for the prediction of MRONJ.

Conclusions

Dental implant placement in patients receiving BPs requires risk benefit assessment for every individual case. Success of implantation and development of MRONJ is influenced by methods of BP administration, the medical condition because of which the BPs were prescribed, the duration of BP treatment, and comorbidities that promote the development of MRONJ. Further studies are essential since there are few long terms randomized controlled clinical studies in this field. However, based on international recommendations and position papers it is safe to state that placement of dental implants should be avoided in the oncology patient receiving intravenous BPs. For patients receiving oral BPs for less than four years and have no comorbidities that promote the development of MRONJ dental implant placement is low risk. For patients receiving oral BPs for more than four years or have comorbidities that promote the development of MRONJ dental implant placement may be considered using a drug holiday protocol. However, in these cases it is recommended that patients receive antibiotic prophylaxis for dental implant placement.

Keywords: dental implant placement, bisphosphonate, MRONJ, dentoalveolar surgery, β -CTx test, osteoporosis