

## Az állkapocs osteonecrosis és az osteoporosis kezelés összefüggései

Rizzoli R., Burlet N., Cahall D., Delmas P., Eriksen E., Felsenberg D., Grbic J., Jontell M., Landesberg R., Laslop A., Matton P., Papapoulos S., Sezer O., Sprafka M., Reginster J. Y.

Bisphosphonátokat szedő betegeken kialakult állkapocs osteonecrosisról (ONJ – osteonecrosis of the jaw) 2003-ban jelentek meg az első beszámolók. Ezt követően újabb közlemények keltettek aggodalmat és arra ösztönözték a gyártókat, hogy levélben figyelmeztessék az orvosokat és a fogorvosokat. Az amerikai FDA ajánlásokat tett közzé; az európai EMEA felszólította a gyógyszergyártókat, hogy frissítsék termékeik alkalmazási előírásait és beteg-tájékoztatóit.

Az ESCEO és az Alapítvány az Osteoporosis és más Csontbetegségek Kutatásáért Munkacsoportja 2006. december 14-én, Genfben megtartott ülésükön áttekintették a rendelkezésre álló adatokat, és ajánlásokat fogalmaztak meg erre a ritka, de súlyos állapotra vonatkozóan. A konferencia az ONJ osteoporosis kezelésére kifejtett hatását kívánta felmérni.

### Meghatározás

A munkacsoport a következő meghatározást hagyta jóvá: Amandibula vagy/és a maxilla csontfelszínének legalább 8 héten keresztül, korábbi besugárzás illetve daganattáttét hiányában észlelhető szabadabbá válása.

### Epidemiológia

Az osteoporosis kezelésére használatos, szájon át adható bisphosphonátok alkalmazása során a készítmények gyártóihoz beérkezett spontán bejelentések alapján az ONJ gyakorisága kisebb mint 1/100 000 beteg-kezelési év. A myeloma multiplex és áttétes emlőrák miatt elsősorban adjuváns terápiaként – a csontváz-szövödmények számának csökkentése és a hypercalcaemia elhárítása érdekében – intravénás bisphosphonátokkal kezelt betegek körében 95/100 000 beteg-kezelési év gyakoriságról számoltak be. Ezek az adatok a spontán bejelentések a gyógyszeripar konferencián részt vevő képviselői által ismertett gyakoriságán alapulnak, illetve az alendronát esetében a szakirodalomban közölt gyakoriság: 0,7 eset/100 000 személy-életévnyi expozíció. A nagyobb média-nyilvánosság úgyszintén a bejelentések számának növekedéséhez vezetett.

A risedronátot osteoporoticus betegeken értékelő vizsgálatok során mintegy 20 000 beteget kezeltek legfeljebb 3 éven keresztül, azonban ONJ nem fordult elő. A HORIZON- PFT vizsgálat az évente egyszer, 5 mg dózissal, 3 éven keresztül adagolt zolendroninsav hatásait 7736, posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbetegen értékelő vizsgálat nem mutatott ki különbséget a terápiás,

illetve a placebo-csoportban kialakult ONJ gyakorisága között, mind a két csoportban 1-1 esetet észleltek.

### Patogenezis

Az ONJ kialakulásához vezető kórélettani mechanizmusok még nem ismertek. Az egyik feltételezés szerint a bisphosphonátok hatására túlzott mértékben csökken a csontanyagcsere üteme, és emiatt felhalmozódnak a mikroscopikus fracturák az állkapocs állományában. Ezen kívül, az angiogenesis visszaszorulása csontsejt-necrosisra és -apoptosishoz vezet. A rágás közben állandóan érvényesülő terheléssel járó, intenzív mechanikai trauma alapján egyesek feltételezik, hogy a mandibula különösen érzékeny a bisphosphonátok csontanyagcsere-csökkentő hatásaira. Mindazonáltal, a vizsgálati eredmények ezidáig még sohasem tükrözték azt, hogy a bisphosphonátok hatására az adinamiás szintig csökkenne a csontanyagcsere. Az állatkísérletek és a humán vizsgálatok eredményei azt bizonyítják, hogy a csontváz a bisphosphonát kezelés során is képes csontképződéssel reagálni a fracturákra vagy más ingerekre. Ez amellől szól, hogy a lassú csontanyagcsere aligha lehet döntő tényező az ONJ patogenezisében.

Továbbra is vitatott, hogy vajon az ONJ a csontban kezdődik-e és ez a folyamat terjed a nyálkahártyára, vagy éppen fordított a helyzet. Bizonyított, hogy az antibiotikumok és az antimikrobás szerek bizonyos mértékig hatásosak ONJ kezelésére, márpedig ez mikrobák szerepére utal. Mindazonáltal, a baktérium-fertőzés ONJ kialakulásában betöltött szerepe nem tisztázott – legfőképpen, mert a fertőzés gyakran jár fájdalommal, ugyanakkor számos ONJ-ben szenvedő betegen csak a csontfelszín szabadabbá válása állapítható meg; fájdalom, gyulladás, fertőzés, illetve bármilyen más panasz vagy tünet nélkül.

E súlyos állapot kórélettanának teljes feltárásáig fontos szem előtt tartani, hogy ezidáig nem szereztek döntő bizonyítékot arra, miszerint a posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nőbeteg esetében a bisphosphonátoknak oki szerepe lenne az ONJ kialakulásában.

### Kockázati tényezők

Az osteoporosis miatt bisphosphonátokkal kezelt betegeken kialakuló állkapocs osteonecrosis rizikófaktorait – elsősorban az ONJ rendkívül ritka előfordulása miatt – nem tanulmányozták módszeresen. Egy új keletű, rákos betegeken elvégzett vizsgálat tanúsága szerint a nagy dózissal, illetve hosszabb távú bisphosphonát-kezelés, a fog-

húzás és a fogmeder-gyulladás mind fokozzák az ONJ kialakulásának kockázatát.

Fokozott lehet továbbá az ONJ kialakulásának kockázata azokban a betegekben, akik az osteoporosison kívül más betegségekben (például rheumatoid arthritisben vagy elégtelenül kezelt diabéteszben) is szenvednek. Az osteoporoticus, immunosuppresszív szerekkel kezelt, vagy kemoterápiában részesülő betegeket úgyszintén fokozottan fenyegetheti az ONJ kialakulásának kockázata.

Az esetismertetések és az onkológiai adatok alapján, a következő rizikófaktorok a bisphosphonátokkal kezelt, osteoporoticus betegek esetében is érvényesülhetnek:

- invazív, a csontok feltárással járó szájüregi beavatkozások, például foghúzás, subgingivális curettage, periapicális és periodontális műtétek
- trauma, melynek következtében a csont érintkezésbe kerül a szájüregi mikroflórával
- nagyobb dózisú és hosszabb időtartamú bisphosphonát-kezelés
- elégtelen szájápolás.

Ezidőtájt semmi sem támasztja alá, hogy osteoporoticus betegek kezelése során a bisphosphonátokat intravénásan adva nagyobb lenne az ONJ kialakulásának kockázata, mint perorális kezelés esetén.

## Kórismézés

Az ONJ-t jelenleg klinikai tünetei alapján kórismézik. Legfőbb sajátossága a mandibula vagy/és a maxilla csontfelszínének legalább 8 héten keresztül, korábbi besugárzás hiányában észlelhető szabaddá válása. Egyéb lehetséges panaszok és tünetek: egyenetlen felszínű terület megjelenése a mandibulán; állkapocstáji nyomásérzés, tompa sajgás; állkapocs-zsibbadás/fonákérzések; „fogfájás-szerű” fájdalom; lágyrész-fertőzés, fogluzulás. Számos betegen nem jelentkezik egyéb panasz vagy tünet, csak a csontfelszín szabaddá válása és a defektus gyógyulásának hiánya észlelhető.

Ellenőrizni kell, hogy a beteg részesült-e fej-nyaki sugárkezelésben. Osteomyelitis esetén célzott antibiotikum-terápiát, illetve szükség esetén műtéti kezelést kell alkalmazni. Rákos betegek esetében a daganatáttét lehetőségét kell kizárni. Ki kell deríteni továbbá, hogy észlelhető-e bármilyen, a sebgyógyulást bizonyítottan akadályozó szisztémás rendellenesség (például diabetes).

A rosszindulatú folyamat biopsziás vizsgálattal bizonyítható. A kórelőzményben szereplő, kimutatott rosszindulatú folyamat hiányában, azaz kizárólag osteoporosisban szenvedő betegeken nem tanácsos rutinszerűen elvégezni a biopsziát. Osteoporoticus betegek esetében non-invazív diagnosztikai eljárásokkal (például csontscintigráfiával, a csontváz röntgen-térképezésével, vagy a maxillofaciális régió CT-vizsgálatával) zárható ki a rosszindulatú folyamat lehetősége. Az ONJ továbbra is klinikai kórisme, amit a szájüreg megtekintésével állítanak fel. Szájsebész szakorvoshoz kell irányítani a beteget.

## Kezelés általában

Osteoporoticus betegek esetében a bisphosphonátkezelés elkezdése előtt a rendszeres fogászati ellátás szorgalmazásán kívül nem szükséges egyéb beavatkozás.

Ha bisphosphonátokkal kezelt betegen válik szükségessé a maxillofaciális régióban elvégzendő műtét és rizikófaktorok (például diabetes, kortikoszteroid-kezelés) is azonosíthatók, ajánlatos gondosan figyelemmel kísérni a beteg állapotát, továbbá megfontolandó antibiotikumok és szájöblítők alkalmazása.

Az ONJ kezelésével kapcsolatos adatok mind esetismerttésekéből származnak, ezért a terápia teljes mértékben tapasztalatai. Ezidáig egyetlen gyógymód sem bizonyult hatásosnak, ezért jelenleg a konzervatív kezelés a választandó stratégia. Egyes orvosok felvetették, hogy előnyösnek bizonyulhat a bisphosphonát kezelés átmeneti szüneteltetése, ennek megalapozottságát azonban nem támasztják alá adatok.

## Következtetések

Az ONJ nem feltétlenül „új” kórkép. Hasonló klinikai elváltozásokról már a bisphosphonátok bevezetése előtt is beszámoltak nehézfém-, foszfor-, vagy rádium-expozíció után; véralvadási zavarokban és más szív-érrendszeri rendellenességekben; továbbá idült immunosuppresszióval járó állapotokban. Az ONJ vonatkozásában leggyakrabban említett állapot az állkapocs XIX. században, illetve a XX. század elején, fehér foszforral dolgozó gyufakészítőknél leírt foszfor-elhalása. Hosszú időre visszatekintve, az ONJ kialakulása nem csak a bisphosphonátkezeléssel, hanem más tényezőkkel is összefügghet, azonban az ONJ átlagnépességben észlelhető háttér-gyakorisága továbbra sem ismert.

Az onkológiai javallatokat leszámítva, a bisphosphonátkezelésben részesülő betegeken kialakult ONJ bejelentett gyakorisága rendkívül alacsony: <1/100 000 beteg-kezelési év. Ennélfogva fontos hangsúlyozni, hogy – bár rendkívül súlyos – ez az állapot nem befolyásolja számottevően az osteoporoticus csonttörések megelőzése céljából végzett bisphosphonát-kezelés kockázat/előny mutatóit. Fontos központi nyilvántartást vezetni az osteoporoticus betegeken kialakult ONJ eseteiről, hogy ennek birtokában később már tényalapú ajánlásokat lehessen kidolgozni.

*Az European Society on Clinical & Economic Aspects of Osteoporosis és a Foundation for Research on Osteoporosis and other Bone Diseases Working Group konferenciájáról kiadott anyag alapján sajtó alá rendezte:  
Mark Hasler (PANACOM)*