

Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar, Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet

Fogászati implantáció biszfoszfonát-terápiában részesülő betegeknél

*Hereditær Spastikus paraplegia állapotú,
per os biszfoszfonát terápiában részesülő páciens orális rehabilitációja enoszéális,
dentális implantátumokkal*

Esetbemutató

(2. rész)

DR. PALÁSTI LEVENTE, DR. KIVOVICS MÁRTON, DR. KAPOR KLÁRA, DR. NÉMETH ORSOLYA

A biszfoszfonátok (BP) a csontrezorpciót gátló szerek, melyek alkalmazása egyre növekvő tendenciát mutat. A hatóanyagcsoport bizonyított, nemkívánatos mellékhatásaként előfordulhat bizonyos esetekben az állcsontok nekrozisa (Medication Related Osteonecrosis of The Jaws, MRONJ), így BP terápiában részesülő páciensek fogászati ellátása különleges körültekintést igényel [1]. Nemzetközi irodalmi adatok szerint oszteoporózis miatt orális BP-terápiában részesülő pácienseknél a beültetett implantátumok sikerességi rátája eléri a BP-terápiában nem részesült páciensek implantációs sikerességi rátáját. Ezen páciens-csoportnál, amennyiben a kritikus komorbid tényezők kizárhatóak, a MRONJ kialakulásának kockázata alacsony fogászati implantációt követően [2, 3].

Esetismertetésünk során egy hereditær spasztikus paraplegia állapotú oszteoporózis miatt orális BP-terápiában részesülő páciens dentális implantátumokkal történő fogászati rehabilitációját mutatjuk be. Mivel a témával kapcsolatban ellentmondásos adatokat találhatunk a hazai és a nemzetközi irodalomban, így szükséges a téma további kutatása.

Kulcsszavak: biszfoszfonát, dentális implantátum, MRONJ, β crosslaps teszt, oszteoporózis, overdenture

Oszteoporózis

Az oszteoporózis olyan állapot, melyben a már érett csontszövet struktúrája megváltozik annak következtében, hogy a csontban fiziológiai körülmények között zajló összehangolt átépülési mechanizmus (coupled bone remodeling) egyensúlya felborul és fokozatosan kevesebb új csont képződik, mint amennyi leépül, ennek következtében a csontdenzitás (boneminal density, BMD) csökken [4, 5]. Oszteoporózisban oszteoklasztok aktivitása fokozódik, a fokozott csontrezorpció aktivitást az oszteoblasztok már nem képesek ellensúlyozni. Ez nettó csonttömeg-vesztéshez vezet [3]. A betegséget a csontok fokozott törési hajlama jellemzi. Kialakulhat primer vagy szekunder módon. A betegség leggyakoribb formái az időskori és posztmenopauzás oszteoporózis. Oszteoporózisban a csonttömeg csökkenése a csontváz nagy mennyiségű trabekuláris csontot tartalmazó területein a legkifejezettebb (csigolyatest, combnyak). 2015-ben az Európai Unió 50 év feletti lakosainak 15%-át, hozzávetőlegesen 29,5 millió embert diagnosztizáltak oszteoporózissal. Demográfiai mutatókat figyelembe véve ez a szám 2025-re feltételezhetően 34,5 millióra fog növekedni [6]. Magyarországon egy 2017-es adat szerint a csontsűrűség- és csontszerkezet-rendellenes-

séggel társuló betegségek prevalenciája 515 599 volt, amely a magyar lakossághozzávetőlegesen 5,3%-a [7].

Biszfoszfonátok

1865-ben Németországban szintetizáltak egy vegyületet, melynek alapváza egy P-C-P, úgynevezett biszfoszfonát- (BP) kötés, ezért az ilyen kötésű hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket biszfoszfonátoknak nevezték el [8]. Ezen vegyületeket hidroxipatitthoz való erélyes kötődésük és irreverzibilis oszteoklaszt gátló hatásuk miatt előszeretettel alkalmazzák a fokozott csonttömeg veszteséssel társuló betegségek kezelésére, többek között oszteoporózisban vagy csontáttétellel járó malignus folyamatokban. A hatóanyag bevitelére történhet per os (kb.: 1–10%-os hasznosulás) vagy intravénásan (kb.: 60%-os hasznosulás). Általánosságban elmondható, hogy csonttritkulásra per os, míg malignus folyamatok esetén intravénás terápiában részesülnek a páciensek [8]. A BP-k az eddig ismert leghatásosabb csontrezorpciót gátló szerek, és terápiás alkalmazásuk növekvő tendenciát mutat, ezért a fogorvosoknak mindennapi praktizálásuk során tisztában kell lenniük a szer mellékhatásával. Csontot érintő szájsebészeti beavatkozások

során (fogeltávolítás, parodontális kürettálás, implantáció, rezekció... stb.), valamilyen már fennálló csontot érintő gyulladásos folyamat miatt, vagy esetleg spontán kialakulhat az úgynevezett MRONJ állapot (medication-related osteonecrosis of the jaw). Gyógyszerrel összefüggésbe hozható állcsontelhalás kezelése komplex (szájsebészeti esetleg fej-, nyaksebészeti) ellátást igényel [9].

Dentális implantáció és biszfoszfonát-terápia

Mivel az intravénásan alkalmazott biszfoszfonát-származékok esetében az állcsontot érintő fogorvosi beavatkozást követően a MRONJ kialakulásának esélye 50–100-szorosára növekszik, így ilyen esetekben a dentális implantáció indikációja szigorúan kontraindikált. Benignus betegségben alkalmazott orális BP-terápia esetén azonban a MRONJ kialakulásának kockázata kismértékben csak akkor emelkedik, ha a páciens a szert több mint 4 éve szedi, és egyéb csontanyagcserét, sebgyógyulást befolyásoló betegségben szenved [1]. Az orális BP-származékot szedő pácienseknél a beültetett implantátumok sikerességi aránya 85,7–100% közötti érték [2, 6]. Az oszteoporózis miatt per os terápiában részesülő páciensek esetében sem az implantátumok sikertelenségi aránya, sem az implantátumok körül kialakuló alveoláris csontvesztés nem mutat szignifikáns különbséget a BP- származékot nem szedő páciensekhez képest [10–12]. A vérkép alapján mérhető szérumszintje C-terminális peptid (CTX vagy β -crosslaps) szintje önmagában nem prediktív tényezője a MRONJ kialakulásának, bár egyéb csontmetabolizmust monitorozó értékek (csontspecifikus alkalikus foszfatáz, oszteokalcin, parathyreoid hormon, triiodothyronin, thyroxine, thyroidea-stimuláló hormon, 1,25-dihydroxyvitamin D) normál tartományba történő állítása és megfelelő praemedikáció (kálcium, D-vitamin, K-vitamin, E-vitamin, pentoxifylline, drugholiday) minimálisra csökkentheti a MRONJ kialakulásának esélyét [13, 14].

Általános anamnézis

A páciens 1954-ben született, 5 éves korában többször grand mal rohama volt, melyre 15 éves koráig phenytoin származékot szedett. Járása fiatal korától furcsa, „Chaplin”-szerű, mely 2008 óta folyamatosan romlik. Tizenhét évesen mononukleózis infectiosa fertőzésen esett át, majd 2005-ben spondylolisthézis miatt lumbális gerincstabilizációs műtét történt. 2016-ban ezen a területen refixációs műtétet kellett végrehajtani. Ezt követően 2011–2014 között többszörös lábujj flexortenotómiát végeztek rajta. 2010-ben SE Neurológiai Klinikán here-diter spasztikus paraplégia diagnózist állítottak fel. 2014 májusában DEXA vizsgálatot követően oszteoporózist állapítanak meg, melyre BP- (Norifaztrio) származékot írtak fel.

Medikációja: SIRDALUD (tizanidin-hidroklorid 2012); BACLOFEN-POL (baclofen 2012); NORIFAZ TRIO (risedronicacid, calcium, colecalciferol 2014) APRANAX (naproxén 2015); MILGAMMA (benfotiamin, piridoxin-hidroklorid, cianokobalamin 2015) SERCATIL (dexibuprofen 2014) BENFOGAMMA (benfotiamine 2016)

Fogászati anamnézis

A páciens 28, 27, 26, 18, 17-es fogait 2012-ben távolították el, illetve ebben az évben a Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinikán zárt küretet végeztek a 15, 14, 12, 13, 11, 32, 41, 42, 44, 45, 46-os fogaknak megfelelően. 2014-ben a Parodontológiai Klinikán ismételt zárt kürettálást hajtottak végre a felső állcsont fogain, majd megkezdték az alsó állcsont konzerváló fogászati és fogpótlástani rehabilitációját. 2015 januárjában felső front régióban ismételt parodontológiai kezelést hajtottak végre (zárt küret). 2017. júliusában intézetünkben a 13, 12, 11, 21, 22, 23 fémkerámia szint eltávolították és a pillérfogakat extrahálták, majd megkezdték a felső teljes lemezes fogpótlás készítését, amit 2017. októberében átadtak. Többszörös korrekció ellenére a páciens nem tudta megszokni a kivehető fogpótlást, ezért az intézetünkben működő implantológiai konzílium döntése alapján négy implantátumon átmenő csavarral rögzülő merevítőrudas mezostruktúrával elhorgonyzott implanto-mucosalis megtámasztású overdenture fogpótlás készítését ütemeztük elő.

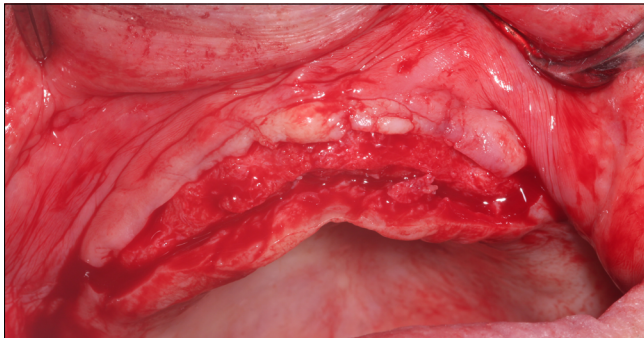
A sebészi beavatkozást megelőző lépések

A részletes műtéti tervezést megelőzően felvettük a kapcsolatot a páciens reumatológus kezelőorvosával. A beavatkozás megkezdése előtt a műtéti tervezést segítő nagy rutinvérkép készítését kértük, melyet kezelőorvosa javaslatára kiegészítettek béta crosslaps teszttel. A 2018. év májusának végén készült vérkép értékei közül a szérumszintje CTX szintje 167,1 pg/ml volt. Mivel a páciens ekkor az orális BP- származékot 4 éve és hét hónapja szedte, a kezelőorvos felfüggesztette a BP-terápiát, amit az implantátumok oszteointegrációját követően folytatni fog. Három hónap elteltével megismételt béta crosslaps teszt értéke 274,3 pg/ml volt. Az implantációs műtét előtt egy héttel napi kétszeri 0,2% klórhexidines szájöblítőt, továbbá a beavatkozást megelőző három nappal korábban per os antibiotikum terápia (2 x 1 g amoxicillin + clavulánsav) írtunk elő, amely a klórhexidin-diglukonórátoldatos szájvíz használatával együtt a beavatkozást követően két hétig folytatódott.

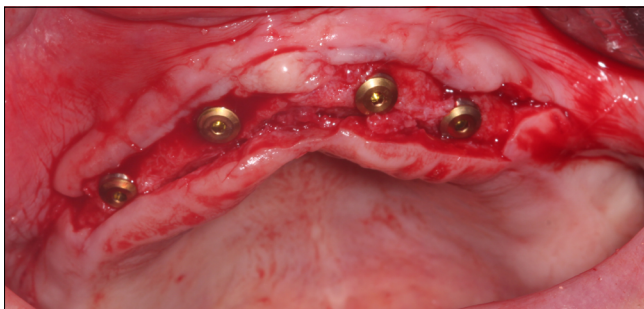
Műtéti tervezés és kivitelezés

A páciensről készült CBCT felvételt elemezve négy darab fogászati csavarimplantátum (DenTiRootformeco,

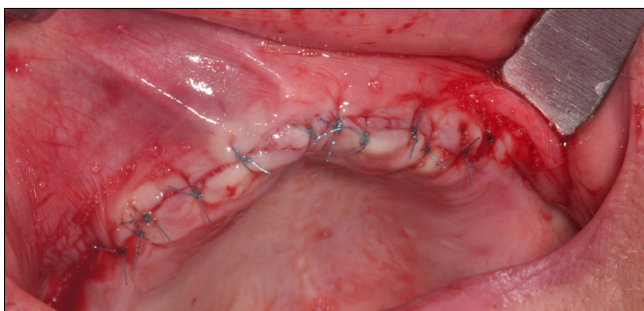
Szentes, Magyarország) beültetését terveztük a maxilla frontális régiójába, amelyre merevítőrúdon lovasokkal elhorgonyzott fogpótlás készítését terveztük. Lokális anesztéziában (2 × 4 ml 2%-os lidocain adrenalin) a gerincélen vezetett első molárisok magasságában vertikális segédmetszéssel kiegészített metszésvonalat



1. kép: Teljes vastagságú lebeny képzése



2. kép: A beültetett fogászati implantátumok



3. kép: A sebszélék zárása egyszerű csomós öltésekkel

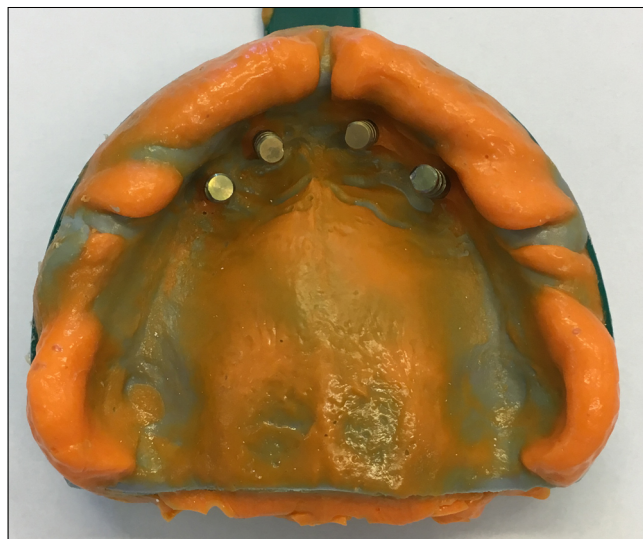


4. kép: Az implantátumok körül kialakult gyulladásmentes lágyrészviszonyok 2 héttel a felszabadítást követően

követően teljes vastagságú mukoperioszteális lebenyt preparáltunk. (1. kép) Az implantátumrendszer iránymutatásainak megfelelően előkészítettük a tervezett enoszseális implantátumoknak megfelelő csontfészkeket (4 darab 3,8 mm \varnothing × 11,5 mm) a 14, 12, 22, 24 helyzetű fogaknak megfelelően. Az implantátumok behelyezését követően mind a négy behajtási nyomtatók elérte a 35 Ncm-t. (2. kép) Az implantátumokba a zárócsavarok elhelyezését követően a sebszéléket egyszerű csomós öltésekkel egyesítettük. (3. kép) A varratokat 10 nap múlva távolítottuk el. Az implantációt követően másnap és a varratszedési kontrollon patológiás elváltozásra utaló jelet a műteti területen nem észleltünk. Az implantátumok beültetését követően három hónappal az implantátumok felszabadítását követően elhelyeztük a gingiva formázókat, a beavatkozást a fentebb leírt antibiotikus és antiszeptikus szájöblítő terápiával megegyezően alkalmaztuk. (4. kép) A páciens továbbutaltuk a fogpótlástani osztályra.

A fogpótlás készítésének menete

A fogpótlás készítése során az első ülésben az alsó állcsont fogazati státuszáról antagonista, alginát lenyomat vétele történt és a felső állcsontba beültetett implantátumokról zártkanalas kétfázisú kétidejű precíziós-szituációs C-szilikon lenyomat készült. (5. kép) A következő ülésben egy a lenyomati fejeket összekötő önkötő, nem zsugorodó resin sín segítségével ellenőriztük a lenyomat pontosságát és a készülendő mezostruktúra feszültségmentes állapotát, továbbá meghatároztuk a centrális okklúziós helyzetet egy felső harapási sablon segítségével. (6. és 7. kép) A harmadik ülés során az elkészült merevítőrúd pontos és feszültségmentes illeszkedésének próbája és a fogszín meghatározása történt. (8. kép) Ezt követően a fog- és fémlemezpróba során ellenőriztük az alaplemez pontos illeszkedését és



5. kép: A zártkanalas kétfázisú, kétidejű precíziós szituációs lenyomat



6. kép: A resin sínnel összekötött lenyomati fejek



7. kép: CR-meghatározás felső harapási sablonnal



8. kép: Elkészült mezostruktúra



9. kép: Próba fogorvos a szájban



10. A kép: A kész fogpótlás

az okklúziós viszonyokat. (9. kép) A következő ülés során átadtuk az elkészült fogpótlást, a pácienszt instruáltuk annak megfelelő használatáról és tisztításáról. A páciens meghatározott időközökben kontrollvizsgálatokon folyamatosan részt vesz, és az implantátumok beültetésétől számított több mint 22 hónap elteltével semmilyen kóros elváltozást nem észleltünk. (10. A és 10. B kép)

Összefoglalás

A biszfoszfonát terápiaiban részesülő páciensek száma Magyarországon is növekvő tendenciát mutat, így azok szájüregre és állcsontokra kifejtett mellékhatásaival



10. B kép: A kontroll panorámaröntgen-felvétel

a mindennapi praxisban minden fogorvosnak tisztában kell lennie. A gyógyszer bevétele történhet intravénásan vagy per os. Az irodalmi adatok szerint a gyógyszerrel összefüggésbe hozható állcsontelhalás (MRONJ) kialakulására szignifikánsan nagyobb esély van a malignus folyamatok kezelése miatt intravénás BP-terápiában részesülő pácienseknél [1]. A nekrozisok kialakulásának esélye a mandibulában, magasabb, de előfordulhat a maxillában is. Intravénás BP-terápiában részesülő pácienseknél a fogászati implantáció a hazai és külföldi ajánlások szerint kontraindikált. Csontritkulás miatt orális BP-terápiában részesülő pácienseknél a nemzetközi irodalomban megjelent közlemények és az AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ajánlása szerint a fogászati implantáció egyedi mérlegelését és a páciens alapos kivizsgálását követően elvégezhető a beavatkozás [1, 2, 6]. Az implantátumokon elhorgonyozott és megtámasztott fedőlemez pótlások a rögzített pótlásokhoz képest alacsonyabb költségeik, könnyebb fenntarthatóságuk, kisebb műtéti morbiditásuk és a konvencionális teljes lemezes fogpótlásokhoz képest nagyobb retenciójuk miatt alkalmasak a mozgásszervi betegségben szenvedők orális rehabilitációjára. Ezek a fogpótlások a legoptimálisabb életminőség-javulást garantálják a mérsékelt anyagi ráfordításhoz és műtéti morbiditáshoz képest. Sajnálatos módon kevés és gyakran ellentmondásos adat áll rendelkezésünkre a BP-terápiában részesülő páciensek fogászati implantátumokkal történő ellátásának sikerességéről, így a téma további kutatást igényel.

Irodalom

1. RUGGIERO SL, 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. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
2. SCHMITT CM, et al: Oral implant survival in patients with bisphosphonate (BP)/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws. A systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2018; 11 Suppl 1: S93–S111.
3. KUMAR V, ASTER JC, ABBAS AK: *A patológia alapjai* 10. kiadás. Medicina, 2019.
4. KANIS JA, et al: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2019; 30 (1): 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
5. KANIS JA, et al: Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 2019; 104 (3): 235–238. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-00512-x>
6. STAVROPOULOS A, et al: The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29 Suppl 18: 54–92. <https://doi.org/10.1111/clr.13282>
7. <http://statinfo.ksh.hu/Statinfo/haViewer.jsp?wcf=199dc46=x>
8. GYIRES K, FÜRST Zs, FERDINANDY P: *Farmakológia és klinikai farmakológia* (4. javított kiadás): Medicina, 2019.
9. PALASTI L, OBERNA F, KIVOVICS M: Fogászati implantáció biszfoszfonát terápiaiban részesülő betegeknél. *Fogorvosi Szemle* 2019; 112. 3: 87–93. <https://doi.org/10.33891/FSZ.112.3.87-93>
10. GELAZIUS R, et al: Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 2018; 9 (3): e2. <https://doi.org/10.5037/jomr.2018.9302>
11. KHOURY F, H HIDAJAT: Extensive Autogenous Bone Augmentation and Implantation in Patients Under Bisphosphonate Treatment: A 15-Case Series. *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 2016; 36: 9–18. <https://doi.org/10.11607/prd.2608>
12. MEMON S, RL WELTMAN, JA KATANCIK: Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2012; 27 (5): 1216–1222.
13. COLAPINTO G, et al: Patients' osteometabolic control improves the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125 (2): 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.10.015>
14. DAL PRA KJ, et al: Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46 (2): 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009>

PALASTI L, KIVOVICS M, KAPOR K, NEMETH O

The Placement of Dental Implants in Patients receiving Bisphosphonate Therapy*(Part 2.)**Oral rehabilitation of a patient with the history of hereditary spastic paraplegia and oral bisphosphonate therapy with endosteal dental implants**Literature Review*

Bisphosphonates (BP) are widely used in the therapy of osteoporosis and bone related metastatic lesions. The two main route of administration of these drugs are: per os and intravenous. The administration of BPs may lead to necrosis of the jaws (medication related osteonecrosis of the jaw, MRONJ). Dental 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. Dental implant placement in patients receiving BPs require risk assessment for every individual case. Success of implantation and development of MRONJ is influenced by the way of BP administration, the medical condition that determines which type of BPs were prescribed, the duration of BP treatment, and comorbidities that increase the risk of MRONJ. The risk of dental implant placement is low in patients receiving oral BPs for less than four years and have no other comorbidities that might increase the risk of MRONJ. In this article the authors are presenting the oral rehabilitation of a patient with endosseal dental implants who have had hereditary spastic paraplegia and long term oral BP therapy for osteoporosis

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