



**“Biszfoszfonátok okozta állcsontnekrózisok multicentrikus, retro- és prospektív vizsgálata online kérdőív segítségével Magyarországon”**

**Ph.D tézis**

**Dr. Vereb Tamás**

**Témavezető:**

**Dr. Seres László, PhD**

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika

**Szeged, 2020.**

**AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA**

- I. **Vereb T**, Boda K, Czakó L, Vaszilkó M, Fülöp G, Klenk G, Janovszky Á, Oberna F, Piffkó J, Seres L.: Cloud-based multicenter data collection and epidemiologic analysis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in a Central European population. J Clin Med 2020; 9: 426.  
**IF (2019): 3,303      Q1**
  
- II. **Vereb T**, Janovszky Á, Mucsi M, Piffkó J, Seres L.: Aktualitások a gyógyszer okozta állcsontelhalás primer és szekunder prevenciójának stratégiájában az evidenciák és a nemzetközi ajánlások tükrében [Current evidence-based approaches and international guidelines in primary and secondary prevention strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws]. Orv Hetil 2020; 161: 214-223. [Hungarian]  
**IF(2019): 0,497      Q3**
  
- III. **Vereb T**, Vetró É, Piffkó J, Seres L.: A biszfoszfónát okozta állcsontnekrózisok. Magyar Urológia, 2012, 24: 153-158.

## 1. Bevezetés

A biszfoszfonátok napjainkban “gold standardnak” számítanak számos oszteológiai és onkológiai kórkép kezelésében. A biszfoszfonátok antireszorptív tulajdonsággal rendelkező vegyületek, amelyek hatékonyan csökkentik a pathológiás csontfájdalmakat és egyéb vázrendszeri szövődmények előfordulását. Emellett csökkentik az intraossealis tumornövekedést, a tumor-indukálta hypercalcaemiát is, ezzel javítva a páciensek életminőségét.

A szakirodalomban az első ismert gyógyszer okozta állcsontelhalásos eseteket 2003-ban publikálták. Mivel ezek az esetek egytől-egyig biszfoszfonát kezeléssel voltak összefüggésben, a gyógyszer mellékhatást biszfoszfonát okozta állcsontnekrozisnak (BRONJ - bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) nevezték el.

Mivel 2009 óta az irodalomban számos új gyógyszerhatástani csoporttal összefüggésben is leírták az állcsontnekrozis jelenségét, így a kórkép definíciójának és leírásának módosítása vált szükségessé. 2014 óta az AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ajánlása alapján a gyógyszer okozta állcsontelhalás (MRONJ - medication related osteonecrosis of the jaws) nomenklatúrát használjuk. A definíció változásait az 1. táblázat szemlélteti.

<b>BRONJ definíció (AAOMS 2009)</b>	<b>MRONJ definíció (AAOMS 2014)</b>
1. Jelenlegi zajló, vagy megelőző biszfoszfonát kezelés	1. Jelenlegi zajló, vagy megelőző <i>antireszorptív, vagy antiangiogén kezelés</i>
2. 8 hétnél régebb óta perzisztáló denudált csontfelszín a maxillofacialis régióban	2. 8 hétnél régebb óta perzisztáló denudált csontfelszín és/ vagy <i>szondázható intra-, vagy extraoralis fistula</i> a maxillofacialis régióban
3. Lokoregionális sugárkezelés hiánya az anamnézisben	3. Lokoregionális sugárkezelés hiánya az anamnézisben <i>és egyértelmű metastaticus elváltozás hiánya az állcsontokban</i>

**1. táblázat** A BRONJ / MRONJ definíció és nomenklatúra változásai

A MRONJ patomechanizmusa a mai napig nem teljesen tisztázott. Számos hipotézis látott napvilágot, hogy megvilágítsa az állcsontokban kialakuló elhalás teljes folyamatát. A legvalószínűbb lehetőség, hogy multifaktoriális eredetű kórképről van szó, ahol a különböző támadáspontú gyógyszerek és jelátviteli útvonalak és a külső környezetből származó trigger faktorok kölcsönhatása eredményezi a betegség kialakulását.

1.) A csont “remodelling” egy olyan összetett folyamat, mely parakrin, autokrin és endokrin hormonok szabályozása alatt áll. Számos tanulmány szerint az anti-reszorptív hatású szerek nemcsak direkt és indirekt módon gátolják az osteoclast aktivitást, hanem az osteoblast funkcionális aktivitását is károsítják.

2.) A csontregeneráció nemcsak az osteoblast-osteoclast aktivitás egyensúlyán múlik, hanem a vérrellátáson és az angiogenezisen is. Foghúzás során a gyulladásos kaskád elemei aktiválódnak, melyek elősegítik a hypoxia-indukált angiogén faktorok expresszióját. A MRONJ pathogenezisében a VEGF szerepét is feltételezik, mert a VEGF fehérje, vagy jelátviteli útvonalának gátlása állcsontelhalás kialakulásához vezethet. Továbbá tanulmányok igazolják, hogy az antiangiogén és anti-reszorptív szerek konkomitáns használata növeli a betegség incidenciáját.

3.) A biszfoszfonát kezelt betegeknél az invazív fogászati beavatkozásokat követő helyi infekciók és gyulladásos reakciók szerepe feltételezhető a MRONJ kialakulásában. A biszfoszfonátok adagolása képes szabályozni a gyulladást elősegítő citokinek (például Il-1 vagy TNF-alfa) expresszióját, következésképpen megfigyelték a leukocytá – endothel sejt kölcsönhatások fokozódását a mandibularis és a maxillaris periosteumban.

4.) A biszfoszfonátok adagolási módjától függően a biológiai hasznosulás jelentősen eltérhet (a gasztrointesztinális felszívódás kb. 1%, az intravénás felszívódás kb. 60%). Hosszantartó használatot követően a BP molekulák felhalmozódnak a vázrendszerben, és magas koncentrációt érnek el az állcsontokban. Ez a potenciálisan toxikus gyógyszer szint direkt módon negatívan érintheti a csontregeneráció sejtszintű folyamatait így segítve a MRONJ kialakulását.

5.) Az immunrendszer nemcsak a szervezet védekező mechanizmusait koordinálja, hanem felelős a regeneratív folyamatok szabályozásáért is. Ezeket a jelátviteli útvonalakat a BP használat szintén befolyásolhatja. A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy egyes biszfoszfonátok emelhetik a gyulladást elősegítő citokinek, például a TNF-alfa szintjét. A gyulladással kapcsolatos kaszkád által aktivált polimorfonukleáris leukociták száma és funkcionális aktivitása a kezelés hatására megváltozik, ezeket biológiai markerekként vizsgálták az MRONJ szenzitivitás szempontjából. Krónikus BP kezelés hatására fokozott leukocita-endothel kölcsönhatások figyelhetők meg a mandibularis periosteumban, amelyet feltehetően az endothelium eredetű adhéziós molekulák expressziójának különböző szintje közvetít az eltérő anatómiai lokalizációkban.

Az AAOMS szerint a MRONJ-nak 5 stádiuma különböztethető meg a súlyosság alapján:

**Rizikóbeteg:** intravénás vagy orális BP kezelés mellett a páciens nem mutat tüneteket és nincsenek MRONJ-ra utaló klinikai jelek sem

**0. stádium:** csontelhalásra utaló klinikai jel nem észlelhető, de nem specifikus tünetek és radiológiai eltérések már megfigyelhetők

**1. stádium :** panaszmentes páciensnél intraorálisan észlelhető denudált csontfelszín, vagy szondázható fistula gyulladással jelek nélkül

**2. stádium :** tüneteket okozó (fájdalom, erythema) denudált csontfelszín, vagy szondázható fistula, gyulladással jelekkel esetleg váladékkürüléssel.

**3. stádium :** a 2. stádium tüneteinek megléte, valamint az alábbiak közül legalább egy tünet: a processus alveolarison túlerő necrosis, patológiás törés, extraoralis fistula, oroantralis/oronasalis kommunikáció, mandibula basisig vagy sinusalapig kiterjedő osteolysis.

A modern onkológiai kezelések eredményeként megnövekedett élettartam és jelentősen jobb életminőség vált elérhetővé a betegek számára. Egyes tanulmányok azonban a csontsűrűség csökkenéséről és csontmennyiség veszteségről számoltak be a hosszú távú hormonablációs kezelések (pl. : mell- és prosztatarák) mellékhatásaként.

Ezért a biszfoszfonátok mellett új, jobb farmakokinetikával rendelkező, antireszorptív szereket fejlesztettek ki ezen mellékhatások csökkentésére (RANKL-gátlók - denosumab),

azonban ezek a gyógyszerek is MRONJ kialakulásához vezethetnek. A biológiai target terápiák robbanásszerű fejlődése további gyógyszerhatástani csoportoknál eredményezte MRONJ észlelését, mint például a VEGF inhibitorok (bevacizumab), mTOR inhibitorok - (everolimus) és CTLA-4 inhibitorok (ipilimumab).

Az MRONJ incidenciája és prevalenciája egyaránt növekvő tendenciát mutat a kiszélesedett indikációs területek, a megnövekedett betegszám, a nem várt gyógyszerkölsönhatások és különböző gyógyszerhatástani csoportok közötti szinergikus hatások miatt (biszfoszfonát - denosumab, biszfoszfonát - VEGF inhibitor, denosumab - VEGF inhibitor). A betegség incidenciáját nagyban befolyásolhatja az alkalmazott biszfoszfonát(ok) típusa, az alkalmazás módja (iv. / orális), a kumulatív dózis, a meglévő alap-, és társbetegség(ek), a konkomittáns gyógyszeres kezelés(ek) és a műtéti beavatkozás(ok).

Számos szerző egyetért azzal, hogy a szakirodalomban közölt adatok hajlamosak alábecsülni a MRONJ valós incidenciáját és prevalenciáját. A magyarországi biszfoszfonát-használók körében a BRONJ gyakoriságát malignus folyamatok esetén 0,9%-ra, míg benignus alapterbetegség esetén 0,1%-ra; a BRONJ kialakulásának esélyarányát (OR) 9,7-re (95% CI) becsülte egy tanulmány.

Az MRONJ kialakulását elősegítő tényezők a következők: rosszindulatú alapterbetegség, intravénás gyógyszerbeviteli mód, magas kumulatív dózis, hosszú távú gyógyszerhasználat, különböző támadáspontú gyógyszerek együttes használata, rossz szájhigiéne, rosszul illeszkedő fogsor és nem megfelelő compliance.

A diagnózis felállítása és a stádiumbeosztás a klinikai és radiológiai eredmények alapján történik. A radiológiai vizsgálatok fő célja az állcsontelhalás mértékének megállapítása, az egyéni műtéti kezelés megtervezése, az esetek nyomonkövetése és a prognózis becslése. Jelenleg nem áll rendelkezésre hatékony és megbízható kuratív kezelés. A legfontosabb a betegség megelőzése, annak kialakulása esetén a progresszió késleltetése, a lágy-, és a kemény szövetek konzervatív, műtéti és kiegészítő beavatkozásai.

## 2. Célkitűzés

Kutatásunk célja egy országos epidemiológiai felmérés a BRONJ betegek körében, a következő szempontokat alapul véve:

- 1) multicentrikus retro-, és prospektív adatgyűjtés a tüneteket okozó (1-3. stádium) BRONJ betegekről
- 2) az adatbázis adatai alapján a bevont betegek nemi és életkori megoszlásának epidemiológiai leírása
- 3) a betegség kialakulásával potenciálisan összefüggő alap-, és társbetegségek feltérképezése
- 4) a BRONJ-t okozó biszfoszfonátok típusának, koncentrációjának, beviteli módjának és alkalmazási frekvenciájának vizsgálata
- 5) A BRONJ kialakulásában résztvevő kiváltó tényezők (trigger faktorok) elemzése
- 6) a betegség súlyossága, a nekrozis lokalizációja és mértéke közötti összefüggések vizsgálata
- 7) a betegség súlyossága és a környezeti hatások közötti összefüggések azonosítása

## 3. Anyagok és módszerek

2012-ben, az Egészségügyi Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyását követően (engedély száma: 17773/2012 / EKV 320 / PI / 12.) online kérdőívet és kapcsolódó adatbázist hoztunk létre és tettünk elérhetővé non-profit felhasználásra önkéntes kutató és klinikus önkéntesek számára Magyarországon és Szlovákiában.

Hét magyar és egy szlovákiai szakmaspecifikus osztály csatlakozott az adatgyűjtéshez, összesen 15 munkatárs részvételével. A kérdőív segítségével a kollégák részletes epidemiológiai adatokat (nem, életkor, alap- és társbetegségek, orvosi és fogászati kórtörténet, káros szenvedélyek) szolgáltatnak, ezen felül az alkalmazott biszfoszfonát típusáról, a kezelés időtartamáról, az alkalmazás módjáról, a kiváltó tényezőkről, a betegség súlyosságáról és az elváltozás lokalizációjáról és kiterjedéséről.

A vizsgálat **bevételi kritériumai:**

- 1) Korábbi vagy jelenleg is zajló biszfoszfonát kezelés, függetlenül a gyógyszer típusától, dózisától vagy beadási módjától
- 2) Egymást követő vagy egyidejű biszfoszfonát kezelés különböző biszfoszfonát-hatóanyagokkal
- 3) Intra- vagy extraorális lézió a biszfoszfonát kezelés közben, vagy azt követően

A vizsgálat **kizárási kritériumai:**

- 1) Tünetmentes betegek, akiket korábban vagy jelenleg biszfoszfonáttal kezeltek/nek
- 2) Tüneteket mutató betegek, akiket biszfoszfonáton kívül egyéb anti-reszorptív vagy antiangiogén szerrel is kezeltek
- 3) Olyan páciensek, akik a fej és a nyaki régiót érintő sugárkezelésben részesültek

A vizsgálat céljainak eléréséhez egy ingyenesen hozzáférhető szoftvert, a Google Sheets-t (Google LLC, CA, USA) alkalmaztuk. A Google Sheets egy táblázatkezelő program, amely web- és mobil alkalmazásként is elérhető minden platformon. A webes adatgyűjtő rendszer nemcsak a részletes adatgyűjtést, hanem a megszerzett adatok elemzését is lehetővé teszi. Ez a rendszer alkalmas a hozzáférési engedélyek és a felhasználói korlátozások különböző szintű ellenőrzésére. Ezek a tulajdonságok lehetővé tették a valós idejű egyszerű együttműködést több felhasználó között, ugyanabban a dokumentumban, ugyanabban az időben, távolságtól függetlenül.

Az adatok statisztikai elemzését a 23.0 Windows verziójú Statistical Program for Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA) programmal végeztük. A szignifikancia-szintet 0,05-nél határoztuk meg. Az adathalmaz releváns átlagait és szórásait határoztuk meg. A szignifikancia értékeléséhez egymintás T-próbát alkalmaztunk. A különböző biológiai változók közötti összefüggések vizsgálatára a Khi-négyzet próbát alkalmaztunk.



## 4. Eredmények

Összesen 180 tünettellel rendelkező BRONJ beteg adatait rögzítettük az adatgyűjtés időszakában (2012-2016). 148 (82,2%) betegről álltak rendelkezésre teljeskörű adatok. 32 esetben (17,8%) az adatgyűjtés hiányos volt. Az életkorra, nemre, betegségre, a gyógyszer beadásának módjára és a stádiumra vonatkozó adatok minden esetben teljesek voltak. Az összes rendelkezésre álló adatot statisztikai elemzésnek vetettük alá.

### 4.1. Nemi és életkori megoszlás

A BRONJ eloszlásában női predominancia volt észlelhető. A mintában 122 nő (67,8%) és 58 férfi (32,2%) volt érintett. A férfiak és nők aránya 1: 2,1 volt. Az átlagéletkor a diagnózis időpontjában 66,80 év volt; nők esetében 66,22 év (37-85 év; SD 10,29 év) és férfiak esetében 68,02 év (42-89 év; SD 9,33 év). A férfiak és a nők életkora között nem volt szignifikáns különbség ( $p = 0,246$ ).

A jóindulatú betegségekben (osteoporosis, rheumatoid arthritis) szenvedő betegek általában idősebbek voltak ( $n = 36$ ; átlag 68,57 év; tartomány 38-84 év, SD 9,79 év), mint a rosszindulatú betegségben szenvedők ( $n = 140$ ; átlag 66,32 év; tartomány 37-89 év, SD 9,43 év). A rosszindulatú csoportban a vesedaganatos betegek általánosságban fiatalabbak voltak ( $n = 13$ ; átlag 62,92 év; tartomány 51-77 év, SD 8,45 év), mint a csoport átlaga ( $n = 127$ ; átlag 66,67 év; tartomány 37-89 év, SD 9,49 év), de a különbség nem volt szignifikáns ( $p = 0,153$ ).

A mellrákos betegek csak kissé voltak fiatalabb átlagéletkorúak ( $n = 66$ ; átlag 64,68 év; tartomány 37-85 év, SD 10,16 év) a malignus csoport átlagához képest ( $n = 74$ ; átlag 67,86 év; tartomány 48-89 év, SD 8,49 év), de a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,045$ ) volt. A myeloma multiplexes betegek 67,62 év ( $n = 16$ ; tartomány 57-80 év, SD 6,9 év) és tüdődaganatos betegek 65,00 év ( $n = 7$ ; tartomány 48-81 év, SD 10,77 év) átlagéletkorúak voltak. A prosztatata daganatos betegek ( $n = 30$ ; átlag 71,57 év; tartomány 61-89 év, SD 7,00 év) szignifikánsan idősebbek voltak ( $p = 0,000075$ ), mint a malignus csoport többi részének átlaga ( $n = 110$ ; átlag 64,93 év; tartomány 37-85 év, SD 9,53 év).

#### **4.2. Alapbetegségek**

A BRONJ esetek túlnyomó része rosszindulatú alapbetegségben szenvedő páciensekben fordult elő (n = 140; 77,8%). 34 beteg (18,9%) kapott biszfoszfonátot csontritkulára; 2 beteget (1,1 %) kezeltek rheumatoid arthritis miatt. 4 esetben (2,2%) a kezelés oka a retrospektív vizsgálatok jellege miatt ismeretlen maradt.

#### **4.3. Társbetegségek**

A társbetegségek adatai 162 esetben (90%) voltak teljesek. Magas vérnyomást és / vagy szívbetegséget 75 esetben (46,29%) jelentettek. Tizenkilenc (11,72%) beteg szenvedett cukorbetegségtől. Krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) és/vagy asztmát 6 esetben (3,70%) diagnosztizáltak. Egyidejű vese-, máj- és gastrointestinalis betegségeket 11 (6,79%), 7 (4,32%) és 9 (5,56%) betegnél jelentettek.

#### **4.4. A biszfoszfonátok típusa és beviteli módja**

52 egyén (28,9%) csak orális biszfoszfonátot kapott. Ebben a csoportban az ibandronsav (n = 19; 36,6%) és az alendronsav (n = 18; 34,6%) volt a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag, ezt követte a klodronsav (n = 9; 17,3%) és a risedronsav (n = 6). ; 11,5%). Az esetek túlnyomó többségében a biszfoszfonátokat intravénásan adták be önmagukban (n = 106; 58,9%) vagy egyéb orális szerekkel kombinálva (n = 22; 12,2%). Összesen 128 beteg (71,1%) kapott intravénás biszfoszfonát kezelést. Az intravénás zoledronsav alkalmazása eserményezte a legmagasabb BRONJ rizikót, 110 beteget (61,1%) kezeltek ezzel a gyógyszerrel önmagában vagy más hatóanyaggal kombinálva (n = 6; 3,3%). Összesen 116 beteg kapott intravénás zoledronsavat (összes beteg 64,4%-a; az iv. kezelt csoport 90,6%). A káli-négyzet teszt eredményei statisztikailag szignifikáns összefüggést (p = 0,023) mutattak a stádiumok súlyossága és a gyógyszer beviteli módja között.

#### **4.5. Kiváltó tényezők**

A feltételezett kiváltó faktorokat 167 esetben jelentettek. A fogeltávolítás volt a leggyakoribb hajlamosító tényező (n = 121; 72,4%). További 6 betegnél (3,6%) történt más típusú dentoalveoláris beavatkozás (implantáció, parodontális műtét). Odontogén gyulladással járó betegség, parodontális és/vagy periapicalis elváltozás 19 esetben fordult elő (11,4%). 12

esetben (7,2%) a kivehető protézis okozta nyomás lehetett a fő kiváltó tényező. 9 esetben (5,4%) spontán alakult ki a BRONJ.

#### **4.6. A BRONJ súlyossági stádiumai**

Az első klinikai észlelés idején 36 esetet (20,0%) soroltak az 1. stádiumba. A betegek nagy részét (n = 96; 53,3%) a 2. stádiumban, 48 esetet (26,7%) pedig 3. stádiumban diagnosztizáltak. A biszfoszfonát kezelést indokló alaptervegséget és annak dignitását 176 esetben sikerült meghatározni. 36 esetben jóindulatú alaptervegség talaján alakult ki a BRONJ, melynek súlyossága a következőképp alakult: 1. stádium 36,1% (n = 13), 2. stádium: 47,2% (n = 17), 3. stádium 16,7% (n = 6). A 140 rosszindulatú alaptervegség talaján kialakult BRONJ közül 23 (16,4%) volt 1. stádiumú, 77 eset (55,0%) a 2. stádiumba, míg 40 eset (28,6%) a 3. stádiumba volt sorolható.

Az első észleléskor a malignus alaptervegségtől szenvedők között nagyobb arányban fordult elő előrehaladottabb stádiumú BRONJ, mint a jóindulatú alaptervegségtől szenvedők között. (1. stádium: 36.1 % benignus - 16.4 % malignus, 2. stádium: 47.2 % benignus - 55.0 % malignus, 3. stádium 16.7 % benignus - 28.6% malignus). A stádium romlásával a rosszindulatú esetek aránya jelentősen megnőtt a jóindulatú esetekhez viszonyítva (1. stádium 1 - 1.77, 2. stádium - 1: 4.53, 3. stádium - 1: 6.66), és a differencia a chí-négyzet próbával is szignifikánsnak adódott (p=0.026). Bár a BRONJ sokkal több nőt érint, mint férfit; a 3. stádiumban a nők és a férfiak száma közel azonos volt, 26 (54,2%) és 22 (45,8%).

#### **4.7. Az állcsontelhalás lokalizációja**

Összesen 194 állcsonton észleltünk BRONJ érintettséget. 124 betegnél (68,9%) csak a mandibula, 42 betegnél (23,3%) csak a maxilla; 14 esetben (7,8%) mindkét állcsont érintett volt. A 180 betegnél összesen 304 régió (molaris-premolaris-front) volt érintett, 213 régió a mandibulán (70,1%) és 91 régió a maxillán (29,9%). Az osteonecrosis leggyakoribb predilekciós helyei a mandibula molaris (n = 98; 32,2%) és a premolaris régiói (n = 82; 27%), majd a felső molaris (n = 36; 11,8%) és a premolaris régiók (n = 35; 11,5%) voltak. Az alsó és a felső front régiót 33 (10,9%) és 20 (6,6%) esetben érintette a BRONJ.

## 5. Megbeszélés

A gyógyszer okozta állcsontelhalás (BRONJ) egy viszonylag újonnan felismert kórkép, amely nagy érdeklődést váltott ki nemcsak a maxillofacialis sebészek között, hanem egyéb kutatói közösségek körében is. A kutatások számos aspektusa között a széleskörű epidemiológiai vizsgálatok is jelentős szereppel bírnak. Vizsgálatunkban a BRONJ betegek körében női predominanciát észleltünk (nők 67,8%, férfiak: 32,2%; férfi és nő arány 1: 2,1), amely összhangban áll Otto és Schubert eredményeivel, de kissé magasabb arány, mint Kos és Mavrokokki publikációiban. Pazanias közleményében a nő - férfi arány kiugróan magas (8:1) volt.

A betegek 77,8%-a szenvedett rosszindulatú alapbetegségtől, ez az arány jól korrelál a Mavrokokki és munkatársai eredményeivel, amely a csontérintettséggel járó malignus esetek arányát 72%-ban határozta meg. A jóindulatú csoport átlagéletkora (68,57 év) nem volt szignifikánsan magasabb, mint a rosszindulatú csoport életkora (66,32 év). A rosszindulatú csoporton belül a BRONJ szignifikánsan magasabb életkorban fejlődött ki a prosztatatarakos betegekben, mint a csoport többi tagjánál. A BRONJ szignifikánsan fiatalabb korban alakult ki a mellrákos alcsoportban, mint a többi rosszindulatú esetben. Bár vizsgálatunkban csak két rheumatoid arthritisben szenvedő beteg volt (n=2 átlag: 39,0 év SD: 1 év); mégis meglepően nagy eltérést észleltünk Di Fede eredményeihez képest (n = 18 átlag: 68 év SD: 8 év).

Gabbert vizsgálata rámutatott arra, hogy az egyedüli biszfoszfonát kezelt betegek betegségmentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt a pamidronsavval kezelt betegekben, mint a zoledronsav vagy ibandronsav kezelésben részesülő betegekénél. Vizsgálatunkban az intravénás csoportban 128 betegből 127 (99,2%) kapott zoledronsavat vagy ibandronsavat, és csupán egy beteget (0,8%) diagnosztizáltak BRONJ-jal pamidronsav-kezelést követően.

Eredményeink bizonyítják azt is, hogy az adagolás módjának szignifikáns ( $p = 0,023$ ) összefüggése van az osteonecrosis súlyosságával. Thumbigere-Math szerint a magasabb kumulatív dózisok és a hosszútávú biszfoszfonátkezelés a legfontosabb kockázati tényezők, de a biszfoszfonát típusa is szerepet játszhat a BRONJ kialakulásában. Vizsgálataink alátámasztják ezeket az eredményeket.

A szakirodalom szerint a mandibula érintettsége 64-70,6%; a maxilla esetében 18,3 és 27% között van. Mindkét állcsont érintettsége 9–11,1% fordult elő. A kutatási eredményeink (mandibula: 70,1%, maxilla: 23,3%, mindkét állcsont: 7,8%) jól korrelálnak ezekkel az eredményekkel. Vizsgálatunk szerint a BRONJ lokalizációja jellegzetes eloszlást mutat állcsonton belül is, leggyakoribb predilekciós helyek a molaris és premolaris régiók, ezt követik a front régió esetei, ahogyan Otto korábban rámutatott.

Az első észlelés időpontjában a betegek nagy része (53,3%) a tüneteket okozó 2. stádiumba tartozott, csupán 20,0% volt az 1. stádiumú, és 26,7%-ot már csak a legsúlyosabb 3. stádiumban észleltünk, hasonlóképpen a Schiodt és munkatársai által publikált eredményekhez (1. stádium: 26%; 2. stádium: 58%; 3. stádium: 10%; ismeretlen: 3%). Noha a BRONJ sokkal több nőt érint, mint férfit, a 3. stádiumban számuk közel azonos (26 ill. 22) volt. A rosszindulatú esetek aránya szignifikánsan megnőtt ( $p = 0,026$ ) a stádium rosszabbodása esetén (1. stádium - 1:1,77, 2. stádium - 1:4,53, 3. stádium - 1:6,66).

A felhőalapú információs technológia fejlődése drámai módon megváltoztatta a tudományos célú adatgyűjtés és adatfeldolgozás folyamatát. Legjobb tudomásunk szerint vizsgálatunk az első, amely ezzel a módszerrel gyűjtött adatokat a BRONJ betegekről több egészségügyi ellátóhelyről. A felhőalapú adatgyűjtés számos előnye ellenére tanulmányunknak vannak gyengeségei is. A részvétel önkéntes volt, és ez valószínűleg aluljelentést eredményezett, ezért adataink nem reprezentatívak a BRONJ előfordulására nézve. Az adatgyűjtés során az inkompleten kitöltött kérdőívek száma viszonylag magas volt. Ez egyrészt a retrospektív adatgyűjtés sajátágaival magyarázható, másrészt azzal, hogy az online kérdőívet nem mindig a páciens vizsgálatkor töltötték ki.

## 6. Összefoglalás

- 1) Sikeresen alkalmaztunk egy felhőalapú multicentrikus valós idejű adatgyűjtési módszert, hogy a populáció egészére kiterjedő epidemiológiai adatokat nyerjünk egy ritka, de súlyos mellékhatásról.
- 2) Legjobb tudomásunk szerint ez a vizsgálat volt az első deskriptív epidemiológiai elemzés közép-európai populációról a BRONJ szempontjából.
- 3) Szignifikáns különbség ( $p = 0,000075$ ) volt kimutatható a prosztatatarakos betegek ( $n = 30$ ; átlag 71,57 év; tartomány 61-89 év, SD 7,00 év) átlagéletkora, és a malignus esetek átlagéletkora között ( $n = 110$ ; átlag 64,93 év; tartomány 37-85 év, SD 9,53 év)
- 4) A mellrákos betegek kissé fiatalabb átlagéletkorúak voltak ( $n = 66$ ; átlag 64,68 év; tartomány 37-85 év, SD 10,16 év), de az életkori különbség statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,045$ ) volt a malignus csoport többi tagjával összehasonlítva ( $n = 74$ ; átlag 67,86 év; tartomány 48-89 év, SD 8,49 év).
- 5) A vizsgálat demonstrálta, hogy a stádium előrehaladása esetén, a rosszindulatú esetek aránya jelentősen megnőhet a jóindulatú esetek számához képest (1. stádium - 1: 1,77, 2. stádium - 1:4,53, 3. stádium - 1:6,66). Szignifikáns különbséget találtunk a jóindulatú és rosszindulatú csoportok ( $p = 0,026$ ) között.
- 6) Statisztikailag szignifikáns ( $p = 0,023$ ) összefüggést észleltünk a stádiumok súlyossága (1. stádium: enyhe esetek; 2. és 3. stádium: súlyos esetek) és az alkalmazás módja (orális, illetve intravénás) között.

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőm - **Dr. Seres László** - felé, aki a szakmai életem kezdetétől fogva oktatott, irányította és segítette a munkámat és nagyban hozzájárult ahhoz, hogy ez a szakmai mérföldkő elérhetővé vált számomra.

Őszinte hálával tartozom **Piffkó József Professzor úrnak**, - a szegedi Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika vezetőjének - akinek gyakori és erőteljes motivációja mellett a tudományos élet kulisszái mögé betekintést nyerhettem. Köszönöm neki, hogy látott bennem valamit; amit anno jómagam sem.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Janszovszky Ágnesnek**, a tézis elkészítésében nyújtott nélkülözhetetlen és pótolhatatlan segítségéért, valamint a hatalmas mennyiségű közös tudományos és szakmai munkáért.

Az adatbázis statisztikai feldolgozásában és kiértékelésében nyújtott pótolhatatlan és felbecsülhetetlen munkáért maximális köszönet illeti meg **Stéhlík Jánosné Dr. Boda Krisztinát**.

Köszönöm a kutatásban részt vevő valamennyi kolléga és szakdolgozó segítségét és áldozatos munkáját.

Végezetül szeretném megköszönni feleségemnek - **Vereb-Jancsikin Szendrának** - és az egész családomnak, hogy biztosították a türelmes és támogató háttérrel, valamint hogy szeretetükkel kompenzálták a dolgozat készítése közben el-elfogyó energiáimat.

