

# Antiresorptivna terapija u dentalnoj medicini

## *Antiresorptive Treatment in Dentistry*

**MARKO GRANIĆ**

Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Antiresorptivni lijekovi primjenjuju se u liječenju različitih koštanih stanja i patologija kao što su osteoporozna, stanja povezana s malignim bolestima (maligna hiperkalcemija, patološke frakture), koštane metastaze od solidnih tumora (dojke, prostate, pluća i bubrega), multipli mijelom te razna rjeđa koštana stanja poput Pagetove bolesti, osteomalacije i dr. Među lijekove s antiresorptivnim učinkom ubrajaju se bisfosfonati te denosumab, dok romosozumab uz antiresorptivni ima i osteoanabolički učinak. U antiresorptivne lijekove spadaju i hormonsko nadomjesno liječenje koje se danas relativno rijetko primjenjuje, te SERM-ovi koji trenutno nisu dostupni u Hrvatskoj. Svi ovi lijekovi pokazali su dobar terapijski učinak na osnovnu bolest ili stanja. Međutim, posljednjih se godina češće susrećemo s nuspojavama u usnoj šupljini kod nekih od njih. Visoko potentni antiresorptivni lijekovi dokazano se nakupljaju na mjestima aktivne remodelacije od kojih je alveolarni greben u čeljusti najizloženiji. To se očituje specifičnom sklerozacijom alveolarnog dijela kosti oko zuba, što može rezultirati smanjenim, otežanim ili čak potpunim odsustvom cijeljenja nakon zahvata u usnoj šupljini. Najteža komplikacija spomenutih lijekova u usnoj šupljini je pojava specifične osteonekroze nazvana medikamentna osteonekroza čeljusti nastala najčešće nakon invazivnih kirurških zahvata poput ekstrakcije zuba. Terapija osteonekroze je nespecifična, komplicirana s nepredvidljivim ishodom. Liječenje i prevencija ove bolesti je multidisciplinarna te zahtijeva suradnju liječnika različitih specijalnosti i pacijenta.

**KLJUČNE RIJEČI:** osteonekroza čeljusti, medikamentna osteonekroza čeljusti, antiresorptivna terapija

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Antiresorptive drugs are used in the treatment of various bone conditions such as osteoporosis, conditions associated with malignant diseases (malignant hypercalcemia, pathological fractures), bone metastases from solid tumors (breast, prostate, lung and kidney), multiple myeloma, and rare bone conditions such as Paget's disease, osteomalacia, etc. Drugs with an antiresorptive effect include bisphosphonates and denosumab, while romosozumab has an antiresorptive and osteoanabolic effect. Hormonal replacement therapy and SERMs are also antiresorptive drugs, but their usage is rare today. SERMs, for example, is currently unavailable in Croatia. All of these drugs have shown a high therapeutic effect on the underlying disease or condition, however, in recent years, there are increasing amounts of side effects of certain drug classes in the oral cavity. Highly potent antiresorptive drugs are proven to accumulate in places of active remodeling, of which the alveolar ridge of the jaw bone is the most exposed. This results in specific sclerosing of the alveolar bone around the tooth, which can cause reduced, difficult or even complete absence of healing after dental procedures in the oral cavity. The most serious complication of the mentioned drugs in the oral cavity is the occurrence of a specific osteonecrosis called "medication-related osteonecrosis of the jaw". Therapy for osteonecrosis is non-specific, complicated, and with an unpredictable outcome. Treatment and prevention of osteonecrosis is multidisciplinary, and requires the cooperation of different specialists and the patient himself.

**KEY WORDS:** osteonecrosis of the jaw, medication-related osteonecrosis of the jaw, antiresorptive therapy



### Uvod

Antiresorptivni lijekovi propisuju se u Hrvatskoj za razne koštane bolesti i stanja radi dokazane visoke terapijske učinkovitosti. Među lijekove s antiresorptivnim učinkom koji se danas često koriste ubrajaju se bisfosfonati te denosumab, dok romosozumab uz antiresorptivni ima i osteoanabolički učinak. Ciljno mjesto antiresorptivnog učinka je direktno ili indirektno inhibiranje osteoklasta, stanice koja je zadužena za koštanu pregradnju.

### Bisfosfonati (BF)

BF su analozi pirofosfata, prirodnog inhibitora metabolizma kosti. Mehanizam djelovanja BF-a uključuje inkorporaciju u koštani matriks. S obzirom na to da djeluju u najvećoj mjeri na osteoklaste, osteoblastična aktivnost ostaje

isprva nepromijenjena što rezultira povećanjem koštane mase zbog sekundarne mineralizacije. Karakteristika BF-a je brzo odlaganje i dugo zadržavanje u kostima s prosječnim poluvremenom raspada od oko 11 godina (1). Primjenjuju se peroralno ili parenteralno. Oralni BF-i najčešće se propisuju u terapiji osteoporozne i u zadnje vrijeme u terapiji koštanih metastaza. Rjeđe se propisuju za druge koštane bolesti kao Pagetova bolest, fibrozne displazije, neke vrste osteomijelitisa, osteogenesis imperfekta i dr. (1 - 4). Oralni BF-i (osim onih korištenih u liječenju maligniteta) pokazali su vrlo nisku potentnost za nastanak osteonekroze (OS) čeljusti. Za razliku od oralnih BF-a, parenteralni BF-i najčešće se primjenjuju u liječenju koštanih metastaza, stanja povezanih s malignim bolestima (maligna hiperkalcemija, patološke frakture), multiplog mijeloma i rjeđe, osteoporozne. Ti lijeko-

TABLICA 1. Popis lijekova koji mogu dovesti do pojave osteonekroze

ANTIRESORPTIVNA SKUPINA LIJEKOVA		
bisfosfonati	zoledronatna kiselina (Zometa, Aclasta)	najpotentniji za stvaranje OS-a
	ibandronatna kiselina (Ibat, Bondronat, Bonviva, Bonosta)	izrazito potentni
	pamidronatna kiselina (Aredia, Pamitor)	umjereno potentni
	risedronatna kiselina (Actonel, Risbon)	umjereno potentni
	alendronatna kiselina (Alendor, Aledox, Fosamax)	umjereno potentni
	klodronatna kiselina (Bonefos)	slabo potentni
denosumab	Prolia (osteoporoza) Xgeva (maligne bolesti)	izrazito potentni
romosozumab	Evenity	Još se utvrđuje, ali pretpostavlja se da je umjereno potentan.
OSTALI LIJEKOVI KOJI MOGU UZROKOVATI OS		
sunitinib	Sutent	izrazito potentni
bevacizumab	Avastin	slabo potentni Međutim, u kombinaciji s drugim antiresorptivnim lijekom znatno povećavaju njezinu potentnost.
sorafenib everolimus sirolimus adalimumab	Nije opisan OS. Međutim, imaju slični mehanizam djelovanja kao sunitinib i bevacizumab.	

OS – osteonekroza

vi pokazuju znatnu potentnost za nastanak OS čeljusti. Trenutno postoje tri generacije lijekova. Najčešći BF-i koji se propisuju su zoledronatna, pamidronatna, ibandronatna, alendronatna, risedronatna, klodronatna i etidronatna kiselina. Svaka skupina pokazala je drugačiju potentnost za nastanak OS-a od kojih je zoledronatna kiselina najpotentnija.

### Denosumab (DS)

DS pripada skupini humaniziranih monoklonskih antitijela čija je funkcija inhibicija RANK liganda, signalne molekule u komunikaciji između osteoklasta i osteoblasta. Rezultat inhibicije usmjeren je na inaktivaciju osteoklasta, odnosno usporavanje resorpcije kosti (5). U novije vrijeme koristi se u liječenju osteoporoze, koštanih metastaza i maligne hiperkalcemije. Za razliku od BF-a DS se ne akumulira u kostima te je njegov efekt na remodelaciju reverzibilan i traje približno 6 mjeseci. Primjenjuju se potkožno svakih 6 mjeseci u terapiji osteoporoze, dok se u onkološkoj terapiji primjenjuju svakih 4 tjedana.

### Romosozumab

Romosozumab je novo monoklonsko antitijelo koje se koristi za prevenciju fraktura u osteoporozi. Njegov mehanizam djelovanja je inhibicija sklerostina koji smanjuju koštanu

resorpciju i povećava koštanu formaciju (6). Primjenjuje se potkožno te ima sličnu potenciju izazivanja OS-a kao i DS.

### Ostali lijekovi koji mogu uzrokovati osteonekrozu

Većina ostalih lijekova koji mogu uzrokovati OS pripadaju antiangiogenoj skupini lijekova koji sprečavaju stvaranje novih krvnih žila vežući se za različite signalne molekule koje koče angiogenezu (7). Ti se lijekovi koriste pretežito u onkološkoj terapiji. U kombinaciji s antiresorptivnim lijekovima značajno doprinose pojavi OS čeljusti. U njih se ubrajaju bevacizumab, sunitinib, sorafenib, everolimus, sirolimus, adalimumab, raloksifen, radij 225, aflibercept i drugi (7).

### Osteonekroza čeljusti kao komplikacija antiresorptivne terapije

Najteža nuspojava antiresorptivnih lijekova u usnoj šupljini je pojava OS čeljusnih kosti. OS označava odumiranje koštanog tkiva. Ako je izravno povezana s aplikacijom antiresorptivnog lijeka, ovaj pojam nazivamo medikamentna osteonekroza čeljusti (engl. *Medication related osteonecrosis of the jaw*, MRONJ). Prvi puta je opisana 2003. godine i do tada je promijenila nekoliko imena, od bisfosfonatne, preko antiresorptivne do današnjeg imena medikamentne jer se pokazalo da osim antiresorptivne skupine i drugi lijekovi

TABLICA 2. Podjela stadija bolesti s kliničkom slikom i preporučenom terapijom

STADIJ	KLINIČKA SLIKA	TERAPIJA
Stadij 0	Klinički i radiološki nije razvijen OS. Međutim, postoje nespecifični simptomi: <ul style="list-style-type: none"> <li>· neobjašnjiva odontalgija</li> <li>· tupi bol donje čeljusti koja se širi prema čeljusnom zglobu</li> <li>· bol sinusa bez upale</li> <li>· neobjašnjiv gubitak zuba koji nije povezan s upalom ili parodontološkim bolestima</li> <li>· neobjašnjiv otok gingive</li> </ul> Radiološki se može javiti neobjašnjen gubitak kosti, promjene sastava trabekula, sklerozacija lamine dure, odnosno smanjenje prostora oko parodontnog ligamenta (7, 18 – 20).	<ul style="list-style-type: none"> <li>· simptomatska</li> <li>· konzervativna (usmjereno na sanaciju predisponirajućih stanja koja mogu potencirati nastanak OS-a)</li> <li>· isključiti ostale koštane bolesti</li> <li>· edukacija pacijenta</li> </ul>
Stadij 1a	· klinički asimptomatska ekspanirana kost bez znakova upale	<ul style="list-style-type: none"> <li>· procjena rizika</li> <li>· praćenje stanja (stanje okolne sluznice)</li> <li>· konzultacija s nadležnim liječnikom oko procjene stanja</li> <li>· eventualno kirurško uklanjanje sekvestra i modelacija grebena</li> <li>· edukacija pacijenta</li> </ul>
Stadij 1b	· pojava fistule bez simptoma i znakova upale	
Stadij 2	· klinički ekspanirana kost ili pojava fistule sa znakovima upale praćena bolovima	<ul style="list-style-type: none"> <li>· procjena stanja</li> <li>· konzultacija s nadležnim liječnikom oko mogućeg prekida terapije</li> <li>· sistemska antibiotska terapija u kombinaciji s antimikrobnim ispiranjem (najčešće klorheksidin)</li> <li>· kirurško uklanjanje nekrotičnog dijela kosti i okolne upalno promijenjene oralne sluznice</li> <li>· edukacija i motiviranje pacijenta</li> </ul>
Stadij 3	Stadij 2 uz jedan od navedenih znakova: <ul style="list-style-type: none"> <li>· širenje nekroze izvan zubne čašice (donji rub i uzlazni krak donje čeljusti, jagodična kost, maksilarni sinus s pojavom oroantralne komunikacije)</li> <li>· ekstraoralna fistula</li> <li>· patološka fraktura čeljusti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· konzultacija s nadležnim liječnikom oko ukidanja terapije</li> <li>· primarno palijativna terapija</li> <li>· sistemska antibiotska terapija</li> <li>· kirurško uklanjanje nekrotičnog dijela kosti i njezina rekonstrukcija</li> <li>· terapija ovisi o zdravstvenom stanju pacijenta</li> <li>· edukacija i motiviranje pacijenta</li> </ul>

OS – osteonekroza

vi poput antiangiogenih lijekova također mogu potencirati njezin nastanak (7, 8).

Točni mehanizmi nastanka OS-a nisu do kraja razriješeni. Pretpostavlja se da je to komplicirani spoj antiresorptivnih lijekova, lokalne traume tkiva i prisutnost mikrobiološke kontaminacije zahvaćenog područja (9).

Antiresorptivni lijekovi uzrokuju poremećaj koštanog i angiogenog metabolizma izravno djelujući na osteoklaste koje inaktiviraju, inhibiraju i potenciraju njihovu apoptozu, što dovodi do smanjene koštane resorpcije i pregradnje (10, 11). Nakupljaju se na mjestima aktivne remodelacije, a čeljusne kosti, posebice alveolarni nastavak je jedan je od najaktivnijih remodelacijskih zona. Rezultat toga je sklerozacija lamine dure oko zuba koji se lako može primijetiti na radiološkim snimkama kao povećana radiolucentnost alveolarnog nastavka. Osim što negativno djeluju na kosti, BF-i također djeluju i na okolno meko tkivo, odnosno gingivu, s negativnim djelovanjem na fibroblaste i angiogenezu (12, 13). Ovo je vjerojatno i glavni razlog zbog čega medikamen-

tna osteonekroza nastaje isključivo u usnoj šupljini. *In vitro* istraživanja pokazala su da BF-i uzrokuju otežano cijeljenje oralnog epitela s posljedičnim ekspaniranjem okolne kosti. Mikrobiološka kontaminacija područja također doprinosi nastanku OS-a čeljusti (14, 15). Poznato je da je oralni medij stanište za oko 750 različitih vrsta bakterija kao što su *Actinomyces spec*, *Prevotella intermedia*, *Fusobakterium*, *Bacteroides* i dr. (16, 17). *Actinomyces species* su nađene u 70 – 100 % medikamentnih OS-a čeljusti. BF sinergističko djeluju na adheziju bakterija na hidroksilapatit u kostima uzrokujući niski pH. Pri niskoj pH vrijednosti BF-i se dodatno otpuštaju iz kosti te se aktiviraju (7). Taj začarani krug doprinosi pojavi same bolesti.

## Dijagnostika osteonekroze

Medikamentna osteonekroza čeljusti dijagnosticira se ako se ispune određeni kriteriji:

- trenutna ili prijašnja terapija antiresorptivnim ili antianangiogenim lijekovima

- ekspanirana kost ili pojava fistule (intraoralne ili ekstraoralne) koja traje duže od osam tjedana
- pacijent nije zračen i nema dokazane metastaze u čeljusnim kostima (7, 8).

Pri dijagnosticanju preporučuje se snimiti radiološku snimku čeljusti, prije svega dvodimenzionalnu panoramsku i/ili trodimenzionalnu CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*) snimku. Diferencijalno dijagnostički OS potrebno je razlikovati od alveolarnog osteitisa, gingivitisa, parodontitisa, sinusitisa, periapikalnog procesa, koštanih metastaza, atipične neuralgije, bolesti temporomandibularnog zgloba te drugih vrsta OS-a (7).

Bolest se kategorizira u 4 stadija koji su prikazani u tablici 2. Liječenje je komplicirano, ovisi o stadiju bolesti i općem stanju organizma.

### **Incidencija osteonekroze čeljusti**

Incidencija OS-a ovisi o nizu čimbenika kao što su način primjene, potentnost, trajanje i doziranje antiresorptivne terapije te o lokalnim, anatomskim i sistemskim faktorima. Svaki antiresorptivni lijek pokazuje svoju potentnost da izazove OS čeljusti. Najpotentnija se pokazala zoledronatna kiselina. Nakon njega manju, ali značajnu potentnost pokazuje DS, romosozumab, ibandronat i pamidronat.

Najznačajniji faktor za nastanak OS-a je način primjene lijeka. BF-i koji se primjenjuju peroralno u terapiji osteoporoze imaju najmanju incidenciju stvaranja OS-a od 0,05 % (7). Istraživanja su pokazala da aplikacija zoledronatne kiseline jednom godišnje u liječenju osteoporoze ima zanemarlivo malu šansu da se stvori OS (7). DS i romosozumab koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze također imaju malu incidenciju nastanka OS-a od 0,03 % ako se stomatološki zahvat planira prema definiranom protokolu (tablica 3.) (21). BF i DS, koji se primjenjuju u onkologiji, pokazali su se kao najpotentniji za nastanak OS-a s incidencijom 5 – 20 % (7). Duljina trajanja terapije je također značajan faktor jer se pokazalo da svaka godina terapije znatno povećava rizik za nastanak OS-a (22 – 26). U liječenju osteoporoze incidencija nastanka OS-a povećava se za 0,21 % nakon četvrte godine trajanja terapije (27). Kod onkoloških pacijenata incidencija nastanka OS-a iznosi 1,6 – 4 % prve dvije godine terapije te 3,8 – 18 % nakon više od dvije godine trajanja terapije (28). Povećana incidencija pokazala se kod doziranja samog lijeka jer se lijekovi mogu propisati svaki dan, jednom tjedno, jednom mjesečno, svakih 3, 6 ili 12 mjeseci.

DS je izrazito potentan, ali ta potentnost drastično pada četvrtog mjeseca nakon primjene lijeka, dok se nakon 6 mjeseci on potpuno eliminira iz tijela. Stoga je potrebno precizno planirati stomatološki zahvat da se ne odgađa terapija.

Uz aplikaciju lijeka vrsta stomatološkog zahvata je jedan od najznačajnijih rizičnih faktora. Dentoalveolarna kirurgija je glavni uzrok (60 – 82 %) svih OS-a (29, 30). OS se može razviti

od protetskih razloga (oko 7 %), endodontskog zahvata (liječenja korijenskog kanala oko 7 %), parodontološkog zahvata (5 %), dok se spontano može pojaviti u 15 % slučajeva (7).

Potrebno je naglasiti da vađenje zuba kod pacijenta na peroralnim BS-ima ima malu šansu za nastanak OS-a (do 0,15 %), kod DS-a u liječenju osteoporoze 1 %, dok će kod onkoloških pacijenata iznositi 15 % (31 – 33).

OS se u dvije trećine slučajeva javlja u donjoj čeljusti zbog mikrostrukture same kosti, odnosno povećanim udjelom kompakte u odnosu na spongiozni dio.

Značajan faktor rizika je osnovna bolest pacijenta. Studije su pokazale da se oko 40 % OS-a javlja kod pacijenata koji su bili ili su trenutno na kemoterapiji, 25 % kod pacijenata koji su na kortikosteroidnoj terapiji te je znatno povećana incidencija kod dijabetičara (34, 35) i pušača.

Procjena rizika za nastanak same bolesti je kompleksna jer se trebaju razmotriti svi gore navedeni faktori.

### **Prevenција nastanka medikamentne osteonekroze čeljusti**

S obzirom na nepredvidljivi karakter ove bolesti i komplicirano liječenje od iznimne je važnosti prevencija nastanka ove bolesti. U sklopu liječenja pacijenta koji prima antiresorptivnu terapiju nužna je multidisciplinarna suradnja specijalista medicine koji propisuju lijek (onkolog, hematolog, endokrinolog) i doktora dentalne medicine.

Sa stomatološkog stajališta idealno bi bilo napraviti inicijalni stomatološki pregled prije početka antiresorptivne terapije pogotovo kod onkoloških pacijenata (7). Od radioloških tehnika preporučuje se snimanje panoramske snimke koja daje izvrstan uvid u stanje svih zuba, čeljusti, maksilarnih sinusa i temporomandibularnog zgloba. Cilj inicijalnoga stomatološkog pregleda je sanirati sva potencijalna patološka stanja koja mogu dovesti do nastanka OS-a tijekom terapije (neizlječivi zubi, karijesi, parodontološki zubi, aktivni ostitički procesi, kamenac i dr.).

Ako je potrebna ekstrakcija zuba, to je preporučljivo učiniti 4 – 6 tjedna prije uvođenja antiresorptivne terapije da bi se postiglo zadovoljavajuće koštano i mekotkivno cijeljenje (7). Potrebno je educirati pacijente o samoj bolesti, o rizicima nastanka te ih motivirati na učestale kontrolne preglede (minimalno 4 puta godišnje) i dati savjete za poboljšanje oralne higijene.

Ako je pacijent krenuo ili je završio s antiresorptivnom terapijom, protokoli liječenja mijenjaju se i ovise o nekoliko faktora. Potrebno je učini kliničku i radiološku evaluaciju te kontaktirati nadležnog liječnika koji je propisao antiresorptivnu terapiju kako bi se procijenilo pacijentovo stanje te utvrdilo postoji li mogućnost kratkotrajnog prekida terapije. U ovoj fazi potrebna je procjena rizika. Kod visokorizičnih pacijenata invazivni kirurški zahvati poput vađenja zuba ili ugradnje dentalnih implantata se ne preporučuju.

TABLICA 3. Protokoli liječenja i prekida terapije kod pacijenta na antiresorptivnoj terapiji

Peroralni BF* (isključujući ibandronat koji se koristi u liječenju maligne bolesti, 50 mg svaki dan)	· Terapija kraća od 4 godine i nema dodatne terapije (kortikosteroidi ili antiangiogeni lijekovi) predstavlja minimalni rizik	Po novim smjernicama terapiju nije potrebno ukidati.
	· Terapija duža od 4 godine bez dodatne terapije ili · Terapija kraća od 4 godine s dodatnom terapijom (kortikosteroidi ili antiangiogeni lijekovi) predstavlja umjereni rizik	
Parenteralni BF (uključujući peroralni ibandronat koji se koristi u liječenju maligne bolesti, 50 mg svaki dan)	Visokorizični pacijenti bez obzira na trajanje terapije	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Preporuka pacijenta poslati u specijaliziranu ustanovu</li> <li>· Konzultacija oko prekida terapije BF</li> <li>· Preporuka je 2 mjeseca prije zahvata ukinuti terapiju i pauzirati dok se ne postigne zadovoljavajuće mekotkivno cijeljenje (ako to bolest dozvoljava)</li> <li>· Najčešće komplikacije</li> </ul>
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Umjereni rizični pacijenti bez obzira na duljinu trajanja terapije (osteoporozu)</li> <li>· Visoko rizični kod onkoloških pacijenata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Terapiju nije potrebno ukidati (ako se radi o osteoporozu)</li> <li>· Prva tri mjeseca nakon aplikacije denosumaba je najrizičnije razdoblje te su invazivni stomatološki zahvati kontraindicirani</li> <li>· Preporuka je učiniti invazivni zahvat u 4. ili 5. mjesecu nakon zadnje aplikacije, odnosno minimalno 4 tjedna prije nove aplikacije lijeka</li> <li>· Kod onkoloških pacijenata preporuka je prekid terapije od 3 mjeseca (ako to bolest dozvoljava)</li> </ul>

\*BF – bisfosfonati

Umjesto vađenja preporučuje se endodontski sanirati zube sa zaglađivanjem korijena i prekrivanjem cementom. Ako je ekstrakcija zuba nužna radi uznapredovalog parodontitisa, aktivnih odontogenih procesa, upala ili frakture korijena zuba, preporučuje se koristiti navedene protokole (tablica 3.) u dogovoru s nadležnim liječnikom. Preporuka je takve pacijente poslati u specijaliziranu ustanovu. Prijašnji su protokoli zahtijevali prekid terapije kod svih pacijenata ako je potrebno napraviti invazivni kirurški zahvat. Trenutno nema jasnih znanstvenih dokaza korelira li pozitivno prekid terapije sa smanjenom incidencijom OS-a. U mnogim zemljama postoje razni protokoli koji preporučuju ili ne preporučuju prekid terapije. Hrvatsko društvo za oralnu kirurgiju preporučuje sljedeće smjernice (tablica 3.). Prekid terapije preporučuje se za invazivne zahvate kod visokorizičnih pacijenata (onkoloških) od dva mjeseca prije terapije i terapija se nastavlja kada nastupi potpuno mekotkivno zaraščivanje rane. Prekid terapije od dva mjeseca preporučuje se (ako to bolest dozvoljava) radi smanjenog djelovanja BS-a na meka tkiva i angiogenezu koji su značajni faktori za uspješno mekotkivno cijeljenje. Ako se razvije OS, onda se preporučuje prekid terapije.

Ako se razvije medikamentna osteonekroza, preporuka je pacijenta uputiti u specijaliziranu ustanovu. Terapija je komplicirana, specifična s nepredvidljivim ishodom. U zadnjih je nekoliko godina postignut značajan napredak u razumijevanju i načinu liječenja same bolesti. U liječenju

bolesti nužna je dobra multidisciplinarna suradnja između nadležnog liječnika (onkologa, hematologa, endokrinologa) i doktora dentalne medicine prije svega oralnog ili maksilofacijalnog kirurga. Uspjeh terapije prvenstveno ovisi o općem stanju pacijenta, veličini i lokalizaciji osteonekrotične lezije, mogućnosti prekida antiresorptivne terapije, odsutnost kemoterapije i motiviranosti pacijenta.

Terapija OS-a je prije svega palijativna da se podigne kvaliteta pacijentovog života. Od kirurga je bitan odabir pravog vremena za operativni zahvat jer se lošim planiranjem može samo pogoršati pacijentovo postojeće stanje. Tijekom bolesti varira od ograničene eksponirane lezije koja je godinama u mirovanju pa sve do rapidnog širenja u okolne strukture. Ako se OS proširi do kritičnih struktura poput mandibularnog kanala, u donjoj čeljusti može se javiti izrazito jaka (neuralgična) bol i naknadno utrnutost zahvaćenog područja. Najteža komplikacija ove bolesti je patološka fraktura čeljusti koja se javlja u 3 % slučajeva (7). Fraktura značajno narušava kvalitetu pacijentovog života jer se javljaju problemi s govorom, gutanjem, žvakanjem i općenito prehranom (7). Terapija patoloških fraktura je iznimno zahtjevna jer je potrebno učiniti resekciju čeljusti koja se opet mora dobro isplanirati s obzirom na to da se najčešće radi o onkološkim pacijentima. Dodatna terapija u kombinaciji s kirurškom se zadnjih godina pokazala iznimno uspješna u zaustavljanju progresije bolesti i većoj stopi uspješnosti terapije. To se prije svega odnosi na aplikaciju čimbenika rasta prilikom operativnog



zahvata koji pospješuje cijeljenje lezije pogotovo mekog tkiva koje je jedan od bitnih parametara za uspjeh terapije. Čimbenici rasta dobivaju se iz venske krvi te se specijalnom centrifugom odvaja plazma s čimbenicima rasta od ostataka krvi. Ovaj se koncentrat plazme zatim postavi na mjesto lezije te stimulira okolno meko i tvrdo tkivo na pojačanu regeneraciju (36). Rezultat ove stimulacije je postizanje potpunoga mekotkivnog integriteta oko lezije.

Osim čimbenika rasta korisna se pokazala upotreba lasera, hiperbarično-oksigena terapije, mezenhimalnih matičnih stanica, upotreba paratiroidnog hormona, kombinacija pentofilina i tokoferola i dr. (7, 36).

## LITERATURA

- Shkolnikova J, Flynn J, Choong P. Burden of bisphosphonate-associated femoral fractures. *ANZ J Surg.* 2013 Mar;83(3):175-81. doi: 10.1111/ans.12018.
- Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Nov;38(4):681-705. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.001.
- Lasseter KC, Porras AG, Denker A, Santhanagopal A, Daifotis A. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal elimination half-lives of bisphosphonates. *Clin Drug Investig.* 2005;25(2):107-14. doi: 10.2165/00044011-200525020-00003.
- Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health.* 2012;4:455-69. doi: 10.2147/IJWH.S24783.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR i sur; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML i sur. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy for colorectal cancer. *Cancer Control.* 2010 Jan;17(1):7-15. doi: 10.1177/107327481001700102.
- Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Jul;7(4):491-512. doi: 10.1517/14740338.7.4.491.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May;62(5):527-34. doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004.
- Otto S, Pautke C, Opelz C i sur. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Nov;68(11):2837-45. doi: 10.1016/j.joms.2010.07.017.
- Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;51(8):e302-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.09.008.
- Lebwohl D, Anak O, Sahnoud T i sur. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jul;1291:14-32. doi: 10.1111/nyas.12122.
- Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;66(4):767-75. doi: 10.1016/j.joms.2007.11.035.
- Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R i sur. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Sep;67(9):1904-13. doi: 10.1016/j.joms.2009.04.051.
- Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V i sur. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010

## Zaključak

Incidencija medikamentne osteonekroze posljednjih je godina u značajnom porastu, a sama bolest narušava kvalitetu pacijentovog života. Terapija bolesti je komplicirana s nepredvidljivim ishodom te je potrebitost preventivnih mjera od iznimne važnosti. Multidisciplinarna suradnja, edukacija liječnika i pacijenta doprinose prevenciji i povećanoj stopi uspješnog liječenja ove bolesti. Ako se razvije OS, preporučljivo je pacijenta uputiti u specijaliziranu ambulantu.

- Sep;68(9):2232-40. doi: 10.1016/j.joms.2010.05.003.
19. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage O osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Apr;72(4):702-16. doi: 10.1016/j.joms.2013.09.008.
  20. Farias DS, Zen Filho EV, de Oliveira TF i sur. Clinical and image findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2013 Jul;24(4):1248-51. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182902b91.
  21. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML i sur. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
  22. Bamias A, Kastritis E, Bamia C i sur. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8670.
  23. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, Hughes PJ, Leach JW, Swenson KK, Gopalakrishnan R. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.* 2012 Aug;35(4):386-92. doi: 10.1097/COC.0b013e3182155fcb.
  24. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A i sur. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006 Jul;91(7):968-71.
  25. Hoff AO, Toth BB, Altundag K i sur. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008 Jun;23(6):826-36. doi: 10.1359/jbmr.080205.
  26. Fehm T, Beck V, Banys M i sur. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar;112(3):605-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.029.
  27. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP i sur; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Feb;68(2):243-53. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050. .
  28. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK i sur. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2021 Feb;29(2):925-943. doi: 10.1007/s00520-020-05556-0.
  29. Saad F, Brown JE, Van Poznak C i sur. 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. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1341-1347. doi: 10.1093/annonc/mdr435.
  30. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Dec;126(6):477-485. doi: 10.1016/j.oooo.2018.08.015.
  31. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S i sur. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniofac Surg.* 2015 May;43(4):510-4. doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.018.
  32. Watts NB, Grbic JT, Binkley N i sur. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):2443-2452. doi: 10.1210/je.2018-01965.
  33. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int.* 2018 Oct;29(10):2315-2321. doi: 10.1007/s00198-018-4621-7.
  34. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Aug;70(8):1844-53. doi: 10.1016/j.joms.2011.08.033.
  35. Di Fede O, Fusco V, Matranga D i sur. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: a retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *Eur J Intern Med.* 2013 Dec;24(8):784-90. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.011.
  36. Granić M, Gabrić D. Medikamentna osteonekoza čeljusti. Poglavlje u knjizi: Mravak Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A i sur. Opće zdravlje kroz oralno zdravlje – multidisciplinarni pristup. Zagreb, Hrvatska komora dentalne medicine 2019. ISBN 978-953-95183-7-8. 206-217:206-17.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Marko Granić, specijalist oralne kirurgije  
Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu  
Gundulićeva 5, 10 000 Zagreb  
e-mail: granic@sfzg.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

22. srpnja 2022./July 22, 2022

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

22. kolovoza 2022./August 22, 2022

