

Osteonekroza čeljusti uzrokovana lijekovima

Gloria Križanić¹, Tena Ivković¹
prof. dr. sc. Ivan Alajbeg²

[¹] studentice šeste godine

[²] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Osteonekroza čeljusti uzrokovana lijekovima (engl. "medication related osteonecrosis of the jaw", skraćeno MRONJ) definirana je kao postojanje nekrotične kosti (ekspozirane ili koju je moguće sondirati) bilo gdje u usnoj šupljini osobe koja nije bila zračena u području glave i vrata, a bila je ili je trenutno na terapiji lijekovima koji mogu uzrokovati osteonekrozu. Dodatni isključni faktor je očita koštana metastaza (1). Prije je bio korišten naziv "osteonekroza čeljusti uzrokovana bisfosfonatima" (engl. "bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw", skraćeno BRONJ) (2), no danas, kada znamo da i drugi lijekovi mogu uzrokovati nekrozu čeljusti, uvriježen je naziv MRONJ.

MRONJ mogu uzrokovati antiresorptivni lijekovi koji direktno djeluju na remodelaciju kosti. U tu skupinu spadaju bisfosfonati koji, vežući se na hidroksilapatitne kristale, sprječavaju resorpciju koštanog tkiva i denosumab, koji kao inhibitor RANK-liganda također sprječava osteoklastogenezu (3, 4). Osim bisfosfonata i denosumaba, tu je i bevacizumab, monoklonsko antitijelo koje inhibira angiogenezu. Bevacizumab ne djeluje direktno na kost, no djelujući na krvne žile može dovesti do prekida vaskularizacije kosti ili do avaskularne nekroze, što je jedna od glavnih hipoteza kako osteonekroza može nastati (5).

Lijekovi i indikacije

Bisfosfonti se mogu ordinirati intravenoski ili peroralno. Indikacije za primjenu *per os* su osteoporoza, osteopenija, Pagetova bolest i *osteogenesis imperfecta* (Fosamax (alendronat), Actonel (risedronat)). Također u terapiji osteoporoze postoje i injekcije za parenteralnu primjenu (Bonviva (ibandronat)) koje se propisuju jednom u tri mjeseca. Intravenski primljeni, koriste u liječenju maligne hiperkalcemije, koštanih metastaza solidnih tumora dojke, prostate i pluća te kod litičkih lezija multiplog mi-

jeloma (Zometa (zoledronatna kiselina), Aredia (pamidronat)), tada se primaju jednom mjesečno (6,7).

Denosumab se primjenjuje supkutano, u različitim intervalima ovisno o indikaciji. Tako se prima svakih šest mjeseci u liječenju osteoporoze u smislu smanjenja postotka fraktura (Prolia, 60 mg). Radi liječenja koštanih metastaza solidnih tumora (Xgeva, 120 mg) propisuje se jedan puta mjesečno.

Za razliku od bisfosfonata, denosumab se ne veže za kost i njegov učinak na remodelaciju kosti je poprilično smanjen unutar šest mjeseci od prestanka liječenja. Ovo je važno kod planiranja terapije i donošenja odluke treba li ukidati lijek, ili ne i ima li ukidanje smisla.

Bevacizumab (Avastin) inhibira formiranje novih krvnih žila, angiogenezu, vežući se na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) pa se koristi u terapiji koštanih metastaza karcinoma kolona ili rektuma, dojke, pluća, bubrega, jajnika i cerviksa.

Patofiziologija

Patofiziologija MRONJ-a još nije sasvim razjašnjena pa o njoj neće biti puno govora, samo ćemo navesti neke od mogućih hipoteza. Činjenica je da osteonekroza nastaje baš na specifičnom mjestu, a to su čeljusne kosti, a ne drugdje u tijelu. To pripisujemo mikrotraumama tog područja uslijed elektivnih operacija na čeljustima ili uslijed ekstrakcije zuba, što je ujedno i jedan od najvećih faktora rizika za razvoj nekroze kosti. Još neki od mogućih hipoteza mehanizma nastanka nekroze su izmijenjena remodelacija kosti ili supresija koštane resorpcije, inhibicija angiogeneze, supresija prirodnog ili stečenog imuniteta, deficit vitamina D, toksičnost bisfosfonata na mekim tkivima i infekcija.

Faktori rizika

Najvažniji faktori rizika povezani su s lijekovima koje pacijent koristi u terapiji,

s terapijskim indikacijama i trajanjem terapije.

Indikacije su ili osteoporoza/osteopenija ili maligne bolesti. U oba stanja postoji stvarna šansa za razvijanje nekroze čeljusnih kostiju. Istraživanja rađena na američkoj populaciji, govore u prilog postojanja 100 puta većeg rizika za razvoj osteonekroze u osoba na antiresorptivnoj terapiji liječenih od maligne bolesti naspram onih koji se liječe od osteoporoze. Naravno, što terapija duže traje, rizik za nastanak osteonekroze postaje znatno veći. Kod osteoporoze i oralne primjene bisfosfonata šansa za razvoj nekroze je skoro neznatna, ali ako terapija traje dulje od 4 godine, tada se rizik dosta povećava (8).

Mikrotraume kao najrizičniji čimbenik smo već spomenuli. Rizik je nešto veći u mandibuli (73%), nego u maksili (22,5%), no može se pojaviti u obje čeljusti. Dob i spol su varijabilni kao faktori rizika i smatra se kako je veća prevalencija ONJ u ženskoj populaciji povezana sa bolestima koje se liječe antiresorptivnom terapijom (osteoporoza, karcinom dojke). Također ako pacijent koristi još neke dodatne lijekove uz antiresorptivnu terapiju povećava se rizik nastanka ONJ, tu prvenstveno mislimo na kombinaciju antiresorptiva i kortikosteroida (9).

Pristup pacijentima s rizikom razvoja MRONJ-a

Cilj je poboljšati kvalitetu života edukacijom, ohrabivanjem, kontrolom boli, prevencijom nastanka sekundarne infekcije te prevencijom širenja postojeće lezije i nastanka novih nekrotičnih područja. Kako bismo minimalizirali rizik za razvoj MRONJ-a, prije početka terapije intravenskim antiresorptivnim lijekovima, ako to dopušta pacijentovo stanje, najbolje bi bilo sanirati sve zube. Potrebno je ekstrahirati zube s upitnom prognozom i pričekati nakon ekstrakcije bar 14 dana prije nego

krenemo s terapijom, kako bi rana adekvatno zacijelila. Pacijente koji uzimaju oralnu bisfosfonatnu terapiju isto treba educirati i nužne zahvate obaviti na početku terapije kada je rizik nastanka nekroze skoro pa neznan (10).

Izuzetno je važno educirati pacijente o pravilnom i redovitom provođenju oralne higijene. U tijeku intravenske terapije antiresorptivnim lijekovima nije poželjno raditi elektivne kirurške zahvate na čeljustima, no ako je nužno, pacijentima na i.v. terapiji osteoporozе koji primaju lijek jednom godišnje, zahvat je poželjno napraviti 6 mjeseci nakon terapije uz postojanje umjerenog rizika. Kod pacijenata na i.v. terapiji malignih bolesti postoji maksimalan rizik nastanka ONJ i trebalo bi prekinuti terapiju 6 mjeseci prije i 3 mjeseca poslije zahvata, sve dok kost ne zacijeli. Kod pacijenata na oralnoj terapiji zahvati se mogu izvesti, no pacijenta se mora upozoriti da postoji šansa od 0,1% za razvoj MRONJ. Ako stanje organizma dopušta, u toj situaciji možemo i prekinuti oralnu terapiju 2 mjeseca prije i 3 mjeseca nakon zahvata kako bismo rizik umanjili. Tu se prvenstveno misli na one pacijente koji koriste oralne bisfosfonate više od 4 godine ili pak manje od 4 godine, ali u kombinaciji s kortikosteroidima ili inhibitorima angiogeneze. Pacijente s razvijenom nekrozom tretiramo tako da im smanjimo bol, kontroliramo infekciju tvrdog i mekog tkiva i minimaliziramo progresiju postojeće nekroze (11,12).

Naša nacionalna Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) odobrava lijekove i pri tome svraća pozornost na rizike njihove uporabe. U HALMED-ovom odobrenju za zoledroničnu kiselinu iz 2013. navodi se sljedeća uputa: "Prije nego počnete primjenjivati Zometu, obavijestite Vašeg liječnika:

ako imate ili ste imali bolnu, otečenu ili utrnulu čeljust, osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba. Ako se liječite kod stomatologa ili morate obaviti stomatološki kirurški zahvat, obavijestite svog stomatologa da se liječite Zometom." (13)

Prvi stavak opisuje simptome koji su sukladni razvijenoj osteonekrozi, tj. kad je već propuštena prilika za prevenciju MRONJ-a. Drugi stavak govori o tome da

je opet došlo do "svršenog čina", tj. formula-cija je da se prvo pacijent liječi Zometom, a tek zatim dolazi stomatologu i obavještava ga o toj činjenici. Stomatolog iz naše priče, ako je upoznat s rizicima, mora se u tom trenutku osjećati loše i s pravom je zabrinut da će svojim postupkom ugroziti pacijenta. Može tada napraviti zahvat i strepiti nad posljedicama. Alternativno, može izbjeći odgovornost i uputiti dalje. Ili se može s dobrim razlogom pitati: "Zašto mi ovaj pacijent nije došao prije početka primanja bisfosfonata, kada sam ga mogao liječiti i podučiti o boljoj higijeni i komplikacijama za čeljusne kosti?". Najčešće se događa drugi od tri scenarija. Pacijenti se upućuju u specijalističke ustanove (oralna medicina, oralna kirurgija) i tu se napravi akutno potrebno liječenje. Zbog toga se u primarnoj stomatološkoj skrbi ne razvija odgovorno znanje, niti se pacijenti kontroliraju kod izabраниh stomatologa, do sljedeće akutne situacije ili razvoja MRONJ-a. Stoga bi sva uputstva za korištenje i.v. bisfosfonata trebala u protokolu imati stomatološku skrb prije početka korištenja, a koja ima 2 važne komponente: 1. uklanjanje zubi koji bi u dogledno vrijeme bili mogući uzročnici MRONJ-a i 2. trening pacijenata kako zube održavati da preostali zubi ne postanu kandidati za ekstrakcije. Druga komponenta mora biti podržana bliskim nadzorom pridržavanja mjera oralne higijene i povremenim profesionalnim čišćenjem zubi. To se bez bliske suradnje stomatologa i onkologa ne može ostvariti.

Vežano za pamidronat upute su bitno sadržajnije. One jedine spominju potrebu preventivne stomatološke skrbi. HALMED-ov "Sažetak opisa svojstava lijeka" iz 2013. govori: "Bolesnici moraju održavati dobru oralnu higijenu i obaviti stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata prije početka terapije bisfosfonatima. Tijekom liječenja ovi bolesnici moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate ako je moguće. Za bolesnike kod kojih se razvije osteonekroza čeljusti dok su pod terapijom bisfosfonatima, stomatološka operacija mogla bi pogoršati stanje. Nema dostupnih podataka koji bi ukazivali na to da prestanak liječenja bisfosfonatima smanjuje rizik osteonekroze čeljusti u bolesnika koji trebaju stomatološke zahvate. Plan

liječenja svakog bolesnika treba biti vođen kliničkom procjenom nadležnog liječnika, na temelju individualne procjene koristi i rizika." (14)

HALMED 2014. u "Uputi o lijeku: Informacija za korisnika" navodi: "Ostala posebna upozorenja - Posjet stomatologu: Budući da liječenje Arediom može utjecati na čeljust, prije obavljanja bilo kojeg stomatološkog postupka ili kirurškog zahvata, svakako morate obavijestiti stomatologa da primete Arediu. Prije liječenja Arediom obavite stomatološki pregled. Tijekom liječenja Arediom stomatolog mora izbjegavati izvođenje invazivnih stomatoloških zahvata. Morate pažljivo održavati higijenu Vaše usne šupljine te redovito obavljati stomatološke preglede za vrijeme liječenja Arediom." (15)

Za denosumab upute opisuju oralne komplikacije. Za Xgevu su pisane na sljedeći način: "Obavezno se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve probleme sa usnom šupljinom ili zubima kao što su klimanje zubi, bol ili oticanje tijekom liječenja lijekom XGEVA. Bolesnici na kemoterapiji, koji uzimaju steroide, obavljaju stomatološke zahvate, ne posjećuju redovito stomatologa ili imaju bolest desni imaju potencijalno veći rizik od razvoja problema s čeljusti. Važno je održavati dobru oralnu higijenu tijekom liječenja lijekom XGEVA. Vaš će liječnik odlučiti trebate li obaviti stomatološki pregled prije nego započnete liječenje lijekom XGEVA. Ako ste u tijeku stomatološkog liječenja ili ćete biti podvrgnuti operaciji usne šupljine, recite Vašem stomatologu da se liječite lijekom XGEVA." Te informacije djeluju vrlo "mlako" i uopće se ne dobiva realan dojam iznosa rizika. Posebno zabrinjava da "će liječnik odlučiti trebate li obaviti stomatološki pregled prije nego započnete liječenje lijekom XGEVA". Naime, to će liječnik iznimno rijetko predložiti, i to samo onaj koji je vidio komplikacije i koji surađuje sa stomatologom (16).

Za Proliu je još manje naglašen oralni problem i navodi se svega ovo: "Ako ste u tijeku liječenja zuba ili planirate operaciju zuba, trebate napomenuti svom stomatologu da uzimate Proliu. Važno je održavanje dobre oralne higijene tijekom uzimanja Prolie." (17)

Bevacizumab spominje MRONJ, ali također ne predlaže preventivne

stomatološke zahvate i praćenje: "Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oteklina ili bol u usnoj šupljini, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba. To mogu biti znakovi i simptomi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroze). Ako osjetite bilo što od navedenog, odmah o tome obavijestite svog liječnika i stomatologa." On će vrlo rijetko uzrokovati MRONJ, pa bismo ovdje možda mogli i prihvatiti takvu razinu informacije (18).

Stadij MRONJ-a Stadij 0

U stadiju 0 pacijenti su bez evidentne nekrotične kosti, no imaju neke od simptoma poput odontalgije koju ne možemo objasniti nikakvim dentalnim uzrokom, probadajuće boli u mandibuli koja može iradirati u područje TMZ-a ili boli u sinusu ili smanjenu neurosenzornu funkciju. Također klinički možemo naći gubitak zubi koji ne možemo prepisati kroničnoj parodontnoj bolesti ili periapikalnu fistulu koja nije nastala od nekrotične pulpe. Od radioloških znakova možemo pronaći gubitak alveolarne kosti ili promjene u koštanom tkivu, što je znak nedovoljnog cijeljenja postekstrakcijske rane. U ovom je stadiju važno praćenje pacijenta i kontrola infekcije (19 - 21).

Stadij 1

Kod prvog stadija postoji eksponirana kost, no nema znakova infekcije. Uz praćenje, pomoći ćemo i propisivanjem tekućine za ispiranje usta na bazi klorheksidina (CHX 0,12%) (19 - 21).

Stadij 2

U drugom stadiju kost je eksponirana sa znakovima infekcije i radiološkim promjenama kao u stadiju 0. U terapiji je indicirana kontrola boli, antibakterijske tekućine za ispiranje usta, uklanjanje postojećih iritacija na mekim tkivima i antibiotici. Iako je penicilin dao dosta dobre rezultate jer dobro djeluje na bakterijsku populaciju u nekrotičnoj i inficiranoj kosti, klindamicin se pokazao kao bolji izbor jer bolje prodire u kost nego penicilin (19 - 21).

Stadij 3

U stadiju 3 postoji eksponirana i nekrotična kost sa kliničkim znacima infekcije i još nekim od znakova: patološka fraktura, širenje maksilarne infekcije u maksilarni si-

nus i zigomu, a u mandibuli na ramus; ekstraoralna fistula, oro-antralna ili oro-nazalna komunikacija (19 - 21).

Pacijenti u ovom stadiju imaju korist od resekcije nekrotične kosti uz rekonstrukciju čeljusti odmah nakon resektivnog zahvata. Time olakšavamo cijeljenje mekih tkiva. Također ako je u području nekrotične kosti simptomatski zub, njegovo bi vađenje trebalo doći u obzir jer je malo vjerojatno da bi ekstrakcija produbila već postojeću nekrozu. U terapiji također držimo bol pod kontrolom i pripisujemo antibakterijske vodice za ispiranje uz obavezno pokriće antibioticima. Oralna higijena je od iznimne važnosti u svim stadijima bolesti (22).

Istraživanja nastoje donijeti zaključak o terapijskom uspjehu različitih modaliteta liječenja MRONJ-a. U početku su kirurški pokušaji donosili vrlo loše rezultate, tj. nekroza je najčešće progredirala nakon kirurškog uklanjanja nekrotične kosti. Tako se tijekom vremena uglavnom etablirao stav kako je konzervativni pristup mudriji s antibioticima, klorheksidinom i periodičnim ograničenim "debridementom", s glavnim ciljem uklanjanja bolnih simptoma i sprječavanja znatnijeg širenja eksponirane kosti (1). Neki centri pokazuju veći uspjeh kirurškog pristupa koji uključuje opsežniju resekciju i rekonstrukciju, ali je to uglavnom rezervirano za teške slučajeve gdje se konzervativni pristup u više navrata pokazao nedjelotvornim. Drugi, pak, centri inzistiraju na kirurškom pristupu u samom početku (11). Pažljivo i nježno uklanjanje demarkirane nekrotične kosti, sekvestra, je opravdan. Racionalan pristup govori da se prilikom skevestrektomije bolje služiti dlijetima i piezokirurškim uređajima nego strojnim rotirajućim instrumentima, kao i da primarno zatvaranje povećava vjerojatnost uspjeha (23). Protokoli uključuju i pokušaje s parathormonom, fibrinom bogatom trombocitima, niskoenergetskim laserom, BMP-om, mezenhimnim matičnim stanicama, itd. (24, 25). Neophodna za razumijevanje problematike je činjenica da ne postoji niti jedno randomizirano istraživanje koje bi valoriziralo terapijski uspjeh bilo kojeg pristupa. Polovični izuzetak je hiperbarična oksigenacija, ali se u Cochraneovoj metaanalizi sumnja na duboku pristranost (26). Nedavno je jedan francuski

protokol s pentoksifilinom i tokoferolom, koji se koristi za osteoradionekrozu, u SAD-u prijavljen kao kliničko istraživanje za konzervativno liječenje MRONJ-a (27).

Zaključak

Realno, uočavamo da se u posljednjih 14-ak godina, otkako se MRONJ pojavljuje, ni onkolozi, a ni stomatolozi, sustavno ne bave uklanjanjem oralnih kontraindikacija i komplikacija liječenja bisfosfonatima. Stanje je na terenu još uvijek takvo da stomatolog uglavnom ne uzima anamnezu o uporabi bisfosfonata i da najčešće nije svjestan rizika, čak i u slučaju da pacijent sam to navede. Tada je najveća odgovornost na onkologu, koji bi trebao podučiti pacijenta da sam objasni svojem stomatologu moguće rizike. Stomatolog bi, zatim, adekvatnim preventivnim zahvatima i bliskim praćenjem pacijenata tijekom i nakon liječenja osigurao manju incidenciju MRONJ-a. Mlađe generacije su svjesnije o MRONJ-u, ali daleko od toga da je hrvatski onkološki bolesnik siguran od oralnih komplikacija.

S obzirom da je konzervativno i kirurško liječenje MRONJ-a vrlo teško i da je ishod često neizvjestan, ne možemo se osloniti na kurativu kao strateški poželjnu. Stoga su preventivne stomatološke mjere bitno učinkovitije na smanjenje morbiditeta od MRONJ-a te trebaju zauzimati bitno važniju ulogu u obračunavanju s MRONJ-om. A pitanje: "Što ako ipak moram vaditi zub ovom pacijentu?" trebamo si postaviti drugačije: "Zašto je propušteno da ovaj pacijent nije od mene dobio svu preventivnu skrb i praćenje s obzirom na rizik u anamnezi?"



Slika 1. Pacijent sa simptomatskom osteonekrozom uzrokovanom zoletronatnom kiselinom koju je uzimao zbog metastatske bolesti prostate. Vađenje zuba prije pola godine dovelo je do sadašnjeg stanja (ljubaznošću prof. I. Alajbega).



Slika 2. Pacijent sa slike 1 s individualnom udlogom postavljenom kao zaštita na područje osteonekroze (ljubaznošću prof. I. Alajbega).



Slika 3. Panoramski rtg nalaz pokazuje zahvaćenost ramusa, što uz postojanje simptoma ovaj slučaj svrstava u 3. Stadij (ljubaznošću prof. I. Alajbega).

LITERATURA

- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-56.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2-12.
- Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12:233-47.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Srdhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
- Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122:181-8.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moullopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 1;23:8580-7.
- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44:857-69.
- 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;63:1567-75.
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. 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;23:1341-7.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadji P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast.* 2009;18:213-7.
- Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1674-7.
- Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, Hemprich A, Berger U, Hendricks J. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48:349-54.
- HALMED. Uputa o lijeku Zometa. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; (cited 2017. March 09). Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-02-515.pdf>
- HALMED. Uputa o lijeku Pamidronat. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; (cited 2017. March 09). Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-91.pdf>
- HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Aredia. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; (cited 2017. March 09). Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-91.pdf>
- HALMED. Sažetak opisa komplikacija lijeka Denosumab. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; (cited 2017. March 09). Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-11-01-494.pdf>
- HALMED. Upute o lijeku Prolia. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; (cited 2017. March 09). Available from: <http://www.hyperlink.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-10-01-262.pdf>
- HALMED. Sažetak opisa komplikacija lijeka Bevacizumab. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; (cited 2017. March 09). Available from: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-10-02-407.pdf>
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433-41.
- Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2644-8.
- Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal for a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18:621-3.
- Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, et al. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 2013;19:878.
- Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21:41-8.
- Voss PJ, Matsumoto A, Alvarado E, Schmelzeisen R, Duttonhöfer F, Poxleitner P. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology.* 2017;doi: 10.1007/s10266-017-0295-4.
- Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44:1067-72.
- Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD008455. doi: 10.1002/14651858.
- University of Washington. Pentoxifylline and Tocopherol (PENTO) in the Treatment of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03040778.* (cited 2017. March 09). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03040778>