

# Znanje doktora dentalne medicine o nuspojavama bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini

---

Runje, Sanja

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:357203>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-03**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Sanja Runje

**ZNANJE DOKTORA DENTALNE  
MEDICINE O NUSPOJAVAMA  
BISFOSFONATNE TERAPIJE U USNOJ  
ŠUPLJINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2015.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu i Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Davor Brajdić, Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničke bolnice Dubrava

Lektor hrvatskoga jezika: Danijela Petaros Globan, prof. hrvatskoga jezika i književnosti, prof. fonetike i dipl. bibliotekarica

Đakovačka 6, 10110 Zagreb, tel. 098624425

Lektor engleskoga jezika: Ante Mihaljević, mag. educ. philol. croat. et angl.

Baburičina 24, 10 000 Zagreb, tel. 0977974058

Rad sadrži: 30 stranica

12 tablica

1 CD

*Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Davoru Brajdiću na pomoći i sugestijama tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svima koji su bili uz mene tijekom mog školovanja, a posebno svojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.*

## **SADRŽAJ**

1 UVOD.....	1
2 SVRHA RADA.....	6
3 ISPITANICI I POSTUPCI.....	8
4 REZULTATI.....	12
5 RASPRAVA.....	18
6 ZAKLJUČAK.....	21
7 SAŽETAK.....	23
8 SUMMARY.....	25
9 LITERATURA.....	27
10 ŽIVOTOPIS.....	30

PRIVITAK – Upitnik

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

BIONJ - Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws

ARONJ - Antiresorptive agent-induced Osteonecrosis of the Jaw

## **1. UVOD**

Bisfosfonati su skupina lijekova koja se u medicini primjenjuje od '60-ih godina 20.stoljeća (1). To su sintetički analozi pirofosfata, prirodnog inhibitora koštanog metabolizma (2). Nekada su se koristili isključivo u terapiji Pagetove bolesti, a danas se spominju u terapiji osteoporoze i osteopenije te brojnih malignih oboljenja. To su najčešće: metastatski karcinom dojke, metastatski karcinom prostate, metastatski karcinom pluća i bubrega, multipli mijelom, maligna hiperkalcemija. U rjeđim slučajevima primjenjuju se i u terapiji leukemija, limfoma, fibrozne displazije, kroničnog rekurentnog multifaktorijalnog osteomijelitisa i osteogenesis imperfekte (1, 3).

Mehanizam djelovanja bisfosfonata još uvijek nije u potpunosti jasan. Smatra se najtočnijom teorija inhibicije osteoklastične aktivnosti što rezultira apoptozom osteoklasta na molekularnoj razini, a samim tim do smanjenja koštane pregradnje. Neovisno o načinu primjene (oralno ili intravenski) molekule bisfosfonata odlažu se na površini kosti, te se ugrađuju u hidrosilapatitni matriks uzrokujući promjenu koštane mikrostrukture, a usporavaju rast i otapanje minerala kosti. Osteoblastična aktivnost ostaje očuvana, pa dolazi do povećanja koštane mase. Značajke bisfosfonata su brzo odlaganje (24-48 sati u nemetaboličkom stabilnom obliku), duga retencija u kostima i izlučivanje u 50% nepromijenjenom obliku putem bubrega.

Bisfosfonati akumuliraju se na mjestima aktivne remodelacije, posebno kostima čeljusti. Razlozi većeg nakupljanja u čeljustima su veća prokrvljenost od drugih kostiju, veća dnevna aktivnost i prisutnost zuba, oko kojih je učestalija

koštana pregradnja. Samim time podložnije su nagomilavanju većih koncentracija lijeka, što vodi i većoj incidenciji popratnih pojava. Osim toga, kosti čeljusti podložnije su infekciji, nego bilo koje druge kosti u tijelu, jer se odvojene od usne šupljine tankom barijerom koju čine sluznica i periost (1).

Danas na tržištu postoje tri generacije lijekova, od kojih prvu generaciju čine neaminobisfosfonati, a druge dvije su aminobisfosfonati, koji sadrže dušik u svome lancu. Druga i treća generacija visoko potentne su i odgovorne za nastanak glavne nuspojave bisfosfonatnom terapijom, osteonekroze i avaskularne nekroze sluznice. Bisfosfonatima inducirana osteonekroza tzv. Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ) rijetka je, opasna i često ireverzibilna bolest (1.) Češće se javlja na mandibuli, nego na maxili, a najčešće su lokacije na područjima koštanih prominencija poput torusa, egzostoza i milohioidnog grebena. Na početku klinički izgleda kao nekrotizirajuća parodontna bolest ili kao ulkus koji ne cijeli. Naime, stanje se definira kao bolno izlaganje nekrotične alveolarne kosti i traje duže od osam tjedana kod pacijenata koji su ili su bili pod terapijom bisfosfonatima, pod uvijetom da je na temelju anamneze isključena osteoradionekroza (3).

Osteoradionekroza je stanje srodno BIONJ-u, praćeno destrukcijom i izlaganjem kosti u čeljustima, ali s različitom etiopatogenezom. Javlja se kod zračenih pacijenata u području glave i vrata (2).

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze i neki drugi lijekovi koji se koriste za spriječavanje koštane resorpcije i koštanih metastaza (denosumab, Prolia®, Xgeva®, sunitinib, Sutent®, bevacizumab, Avastin®), a uzrokuju identične



nuspojave BIONJ-u, te se zajedničkim imenom nazivaju Antiresorptive agent-induced Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) (4).

BIONJ je zapravo posljedica međudjelovanja traume (stranim tijelom, protetskim radom ili invazivnim stomatološkim zahvatom), mikrobiološke kontaminacije i samih bisfosfonata koji dovode do poremećaja u koštanoj pregradnji, antiangiogeničkog efekta (utječu na obliteraciju novonastalih krvnih žila koje su ključne u cijeljenju rane) i mekotkivnog efekta (toksično djeluju na oralnu sluznicu i dolazi do fenestracije mukoze i izlaganja kosti) (1,3).

Prema istraživanjima incidencija BIONJ-a ovisna je o načinu primjene i potentnosti lijeka, a iznosi od 0.1% u liječenju osteoporoze do 20% u pacijenata s malignim oboljenjima (4). Veći rizik za razvoj BIONJ-a je kod potentnijih, parenteralno ordiniranih bisfosfonata npr. Aredia (pamidronat-dinatrij) i Zometa (zoledronat), a manji kod per os preparata kao što su Pleostat (etidronat-dinatrij), Fosamax (alendronat-natrij), Actonel (risendronatna kiselina) i Bonefos (klodronat-dinatrij) (1).

Ostale u literaturi opisane nuspojave terapijom bisfosfonatima su: poremećaji gornjeg probavnog sustava (disfagija, ezofagitis, gastritis, duodenitis, erozije i ulkusi sluznice jednjaka i ulkus), gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje, dispepsija, dijareja, opstipacija), bolovi u kostima, zglobovima i mišićima, sekundarni hiperparatireodizam, poremećaj elektrolita, očni ispadi i dr. (5).

Osim potentnosti i načina primjene lijeka kao značajnije rizične čimbenike za razvoj BIONJ-a važno je istaknuti vrijeme trajanja terapije i izvođenje invazivnih stomatoloških zahvata. Što je terapija duža, rizik je veći. Među rizične stomatološke

zahvate ubrajaju se ekstrakcija zuba, ugradnja dentalnih implantata, periapikalne operacije, subgingivalno uklanjanje tvrdih i mekih zubnih naslaga kiretama, te ostale periodontalne operacije (3).

Od ostalih rizičnih faktora valja istaknuti infekciju, lošu oralnu higijenu i loše protetske ispune kao lokalne faktore, te brojnije sistemske faktore među koje se ubrajaju: starija životna dob (60 i više godina), imunosupresija uzrokovana kortikosteroidima, insuficijencija bubrega, dijabetes, anemija i dr. (6). Prema nekim studijama danas se više ne smatra kako alkohol i pušenje utječu na razvoj bolesti (4).

Kod pacijenata koji navode da se pripremaju za terapiju bisfosfonatima neophodno je provesti preventivne mjere sanacije u usnoj šupljini i eliminacije lokalnih faktora rizika (3). Svi invazivni zahvati trebaju se izvršiti minimalno šest tjedana prije početka terapije. Važno je pacijenta uputiti te konzultirati se s oralnim kirurgom, koji će u dogovoru s primarnim liječnikom odrediti slijed terapije. Međutim, preporuča se izbjegavati rizične zahvate ukoliko zaista nisu nužni (1,3).

Kod pacijenata koji su pod terapijom bisfosfonatima potrebno je i saznati sve o lijeku: koji je lijek, trajanje terapije, potentnost lijeka, način primjene, zbog čega se uzima, te provesti kategorizaciju pacijenta za procijenu rizika nastanka BIONJ-a. Prije invazivnoga zahvata provodi se antibiotska profilaksa, a pacijenta je potrebno redovito kontrolirati svaka tri mjeseca. Nužna je edukacija o pravilnoj oralnoj higijeni uz naglašavanje da je obavezno odmah javiti se stomatologu u slučaju pojave simptoma povezanih sa zubima (1).

Ovisno o kategorizaciji odlučuje se hoće li terapija biti nastavljena ili prekinuta prilikom izvođenja pojedinih stomatoloških zahvata. Kod per os

primjenjenih bisfosfonata kraće od četiri godine nema potrebe za prekidom terapije, per os primjenjenih bisfosfonata kraće od četiri godine uz kortikosteroide prekida se terapija tri mjeseca prije zahvata, dok kod per os primjenjenih dulje od četiri godine potrebno je prekinuti terapiju tri mjeseca prije i poslije. Nakon godišnje parenteralne primjene bisfosfonata u terapiji osteoporoze zahvat se preporuča napraviti nakon šest mjeseci od aplikacije, dok kod parenteralne terapije u liječenju malignih bolesti prekida se terapija šest mjeseci prije i tri mjeseca poslije ukoliko to primarna bolest dozvoljava (4).

Ciljevi liječenja kod takvih pacijenata su: ukloniti bol, kontrolirati infekciju mekih i tvrdih tkiva, te smanjiti progresiju koštane nekroze. Ovisno o stupnju bolesti u terapiju se uvode vodice za ispiranje usta (0.12% CHX) , antibiotici i kirurško uklanjanje sekvstara nekrotične kosti. U slučajevima alergije na penicilin koriste se kinolonski preparati, klindamicin, eritromicin ili azitromicin. Kod težih infekcija lijek izbora je kombinacija penicilina i metronidazola. Preporučuje se za bolji uspjeh liječenja prekid terapije u kombinaciji s kirurškim liječenjem i antibioticima (3).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog istraživanja jest saznati koliko doktori dentalne medicine znaju o terapiji bisfosfonatima, odnosno nuspojavama koje uzrokuju na području usne šupljine, faktorima i rizičnim zahvatima koji doprinose razvoju tih nuspojava, te o prevenciji. Saznati stječu li doktori dentalne medicine dovoljno znanja za vrijeme školovanja, te postoje li razlike u znanju doktora sa specijalizacijom i bez nje.

Bisfosfonati se koriste više od tri i po desetljeća u liječenju brojnih stanja, a sve više i više širi se krug terapijskih indikacija gdje se primjenjuju. S obzirom da je u studenom 2003. godine u svijetu po prvi put prepoznat i opisan BIONJ (2), a o tome se kod nas relativno malo piše i zna, cilj je potaknuti doktore dentalne medicine na dodatnu edukaciju o terapiji bisfosfonatima i osteonekrozi koja se javlja kao glavna komplikacija. Isto tako, cilj ovog istraživanja jest utvrditi moguću potrebu da Stomatološki fakultet i/ili stručna društva Hrvatskog liječničkog zbora organiziraju tečajeve trajnog obrazovanja o terapiji bisfosfonatima i njihovim nuspojavama, te utvrditi moguću potrebu za tiskanjem edukativnih materijala, koji bi se podijelili doktorima dentalne medicine u svrhu prevencije neželjenih nuspojava bisfosfonatne terapije.

Slijedom navedenog, svrha ovog istraživanja je:

1. utvrditi znanje doktora dentalne medicine o nuspojavama bisfosfonatne terapije, rizičnim faktorima i zahvatima koji doprinose njihovom razvoju, te o prevenciji

2. utvrditi stječu li doktori dentalne medicine dovoljno znanja za vrijeme školovanja, te postoje li razlike u znanju doktora sa specijalizacijom i bez nje
3. utvrditi potrebu za organizacijom tečaja trajnog obrazovanja o terapiji bisfosfonatima i njihovim nuspojavama
4. utvrditi potrebu za tiskanjem edukativnih materijala, koji bi se podijelili doktorima dentalne medicine u svrhu prevencije neželjenih nuspojava bisfosfonatne terapije

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Istraživanje je provedeno putem anonimnog upitnika postavljenog na internet. Nasumičnim odabirom obaviješteni su doktori dentalne medicine sa šireg područja Splitsko-dalmatinske županije o provođenju internet upitnika, te zamoljeni za suradnju.

Uspoređeno je znanje doktora dentalne medicine sa specijalizacijom i bez. Iz istraživanja su izostavljeni dr. dent. med. specijaliste oralne kirurgije i dr. dent. med. specijaliste oralne medicine, pod pretpostavkom da sa svojim znanjem odskoču od prosjeka, jer predmet ovog rada je uži dio njihovog djelovanja.

Opis uzorka:

102 doktora dentalne medicine od ukupnih 505, odnosno 20% doktora dentalne medicine s područja Splitsko- dalmatinske županije.

Prosječna dob ispitanika je 43 godine.

Od 102 doktora dentalne medicine, 82 nema specijalizaciju. Troje su specijalista obiteljske stomatologije, jedno parodontologije, dvoje dentalne patologije, oralne patologije i parodontologije, jedno endodoncije s restaurativnom stomatologijom, petero stomatološke protetike, troje dječje stomatologije i petero ortodoncije.

Poslijediplomski studij nema 79 doktora dentalne medicine. Deset ih ima specijalistički poslijediplomski studij, šestero doktorski studij, a sedmero ima magisterij.

Upitnik se sastojao od 18 pitanja na zaokruživanje. Prvih šest pitanja odnosilo se na opće podatke (spol, dob, godina stjecanja diplome i sl.). Na pitanja pod brojem 7., 13., 16. i 18. ispitanici su odgovarali s DA/NE, dok su na pitanje 17. odgovarali s: Ne, takav tečaj nije bio organiziran; Ne, smatram da znam dovoljno o toj temi; Ne, ne zanima me ta tema i Da, jesam. Pitanja pod brojem 9., 12. i 14. su s jednim točnim odgovorom. Pitanja pod brojem 8., 10., 11. i 15. su s više točnih odgovora.

Pitanja s više točnih odgovora bodovana su na sljedeći način: +1 za točan odgovor, -1 za netočan odgovor. Ukupan zbroj bodova jednak je zbroju svih zaokruženih odgovora. Istraživač je odredio bodovne skale za pojedina pitanja i prema bodovnim skalama ispitanike je svrstavao u skupine „ZNA“ i „NE ZNA“ (Tablica 1.)

**Tablica 1. Bodovne skale**

<b>R.BR.PITANJA</b>	<b>8.</b>	<b>10.</b>	<b>11.</b>	<b>15.</b>
<b>„ZNA“</b>	3-4	3-4	2-3	3-4
<b>„NE ZNA“</b>	0-2	0-2	0-1	0-2

U statističkoj analizi podataka koristila se IBM SPSS Statistics verzija 21 ([www.spss.com](http://www.spss.com)). Razlike između ispitivanih varijabli su analizirane testom. Statistički značajnom razlikom smatrana je svaka pronađena razlika uz  $P < 0,05$ .

#### 4. REZULTATI

Rezultati istraživanja po pojedinim pitanjima su sljedeći:

- PITANJE BR.7. „Jeste li tijekom svog obrazovanja stekli znanja o primjeni bisfosfonatne terapije?“

Potvrдно je odgovorilo 35,3% doktora dentalne medicine, 70,0% od onih sa specijalizacijom i 26,8% od onih bez specijalizacije.

**Tablica 2. Pitanje 7. „Jeste li tijekom svog obrazovanja stekli znanja o primjeni bisfosfonatne terapije?“**

	<b>DA</b>	<b>NE</b>
<b>UKUPNO</b>	36	66
<b>SA SPEC.</b>	14	6
<b>BEZ SPEC.</b>	22	60

$$\chi^2 = 13,121 ; P < 0,001$$



- PITANJE BR.8. „Zaokružite Vama poznate terapijske indikacije bisfosfonata.“

Terapijske indikacije bisfosfonata ne zna 72,5% doktora dentalne medicine, 35,0% od onih sa specijalizacijom i 81,7% od onih bez specijalizacije.

**Tablica 3. Pitanje 8. „zaokružite Vama poznate terapijske indikacije bisfosfonata.“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	28	74
<b>SA SPEC.</b>	13	7
<b>BEZ SPEC.</b>	15	67

$$\chi^2 = 17,613 ; P < 0,001$$

- PITANJE BR.9. „Glavne komplikacije primjene bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini su.“

Glavnu komplikaciju primjene bisfosfonate terapije ne zna 44,1% od ukupnog broja doktora dentalne medicine, 51,2% od onih bez specijalizacije i 15,0% od onih sa specijalizacijom.

Točan odgovor zna ukupno 55,9%, 48,8% od onih bez specijalizacije, 85,0% od onih sa specijalizacijom.

**Tablica 4. Pitanje br. 9. „Glavne komplikacije primjene bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini su:“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	57	45
<b>SA SPEC.</b>	17	3
<b>BEZ SPEC.</b>	40	42

$$\chi^2 = 8,555 ; P < 0,003$$

- PITANJE BR.10. „Koje stomatološke zahvate ne biste proveli na pacijentima koji su primali ili primaju bisfosfonatnu terapiju bez prethodne konzultacije s liječnicima specijalistima:“

Rizične zahvate ne zna 52,9% od ukupnog broja doktora dentalne medicine, 25,0% od onih sa specijalizacijom, a 59,8% od onih bez specijalizacije. Točan odgovor je dalo ukupno 47,1% doktora dentalne medicine; 75,0% doktora sa specijalizacijom i 40,2% doktora bez specijalizacije.

**Tablica 5. Pitanje br.10. „Koje stomatološke zahvate ne biste proveli na pacijentima koji su primali ili primaju bisfosfonatnu terapiju bez prethodne konzultacije s liječnicima specijalistima:“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	48	54
<b>SA SPEC.</b>	15	5
<b>BEZ SPEC.</b>	33	49

$$\chi^2 = 7,796 ; P < 0,005$$

- PITANJE BR.11. „Koji faktori utječu na pojavu komplikacija izazvanih bisfosfonatnom terapijom?“

Rizične faktore nije znalo ukupno 90,2% doktora dentalne medicine; 90,0% doktora sa specijalizacijom, ali i 90,2% onih bez specijalizacije.

**Tablica 6. Pitanje br.11. „Koji faktori utječu na pojavu komplikacija izazvanih bisfosfonatnom terapijom?“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	10	92
<b>SA SPEC.</b>	2	18
<b>BEZ SPEC.</b>	8	74

$$\chi^2 = 0,001 ; P < 0,974$$

- PITANJE BR.12. „Veći rizik od nastanka komplikacija u usnoj šupljini uzrokuju:“

Veći rizik od nastanka komplikacija znalo je 75,5% svih ispitanih, 95% od onih sa specijalizacijom, te 70,7% onih bez specijalizacije.

**Tablica 7. Pitanje br.12. „Veći rizik od nastanka komplikacija u usnoj šupljini uzrokuju:“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	77	25
<b>SA SPEC.</b>	19	1
<b>BEZ SPEC.</b>	58	24

$$\chi^2 = 5,118 ; P < 0,024$$

- PITANJE BR.13. „Mislite li da ste sposobni procijeniti kada provesti rizični zahvat na pacijentu, a kada se obratiti specijalistu?“

Čak 60,8% od ukupno ispitanih smatra da je u stanju procijeniti kada izvesti rizični zahvat, od toga 85% onih sa specijalizacijom, a 54,9% onih bez specijalizacije.

**Tablica 7. Pitanje br.13. „Mislite li da ste sposobni procijeniti kada provesti rizični zahvat na pacijentu, a kada se obratiti specijalistu?“**

	ZNA	NE ZNA
<b>UKUPNO</b>	62	40
<b>SA SPEC.</b>	17	3
<b>BEZ SPEC.</b>	45	37

$$\chi^2 = 6,120 ; P < 0,013$$

- PITANJE BR.14. „Kada nema potrebe za prekidanjem bisfosfonatne terapije radi izvođenja invazivnog stomatološkog zahvata?“

Kada je potrebno prekinuti bisfosfonatnu terapiju radi izvođenja rizičnog zahvata ne zna čak 53,9% od svih ispitanih, 45,0% onih sa specijalizacijom i 56,1% onih bez specijalizacije.

**Tablica 8. Pitanje br.14. „Kada nema potrebe za prekidanjem bisfosfonatne terapije radi izvođenja invazivnog stomatološkog zahvata?“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	47	55
<b>SA SPEC.</b>	11	9
<b>BEZ SPEC.</b>	36	46

$$\chi^2 = 0,797 ; P < 0,372$$

- PITANJE BR.15. „Ukoliko pacijent navodi da se priprema za terapiju bisfosfonatima potrebno je učiniti sljedeće:“

Što učiniti s pacijentom ako nas pacijent upozorava da će uskoro biti pod terapijom bisfosfonatima ne zna čak 70,6% ispitanih, od toga je 40% onih sa specijalizacijom, te 78,0% onih bez.

**Tablica br.9. pitanje br.15. „Ukoliko pacijent navodi da se priprema za terapiju bisfosfonatima potrebno je učiniti sljedeće:“**

	<b>ZNA</b>	<b>NE ZNA</b>
<b>UKUPNO</b>	30	72
<b>SA SPEC.</b>	12	8
<b>BEZ SPEC.</b>	18	64

$$\chi^2 = 11,212 ; P < 0,001$$

- PITANJE BR.16. „Jeste li se ikada tijekom svoga rada susreli s komplikacijama uzrokovanim bisfosfonatnom terapijom?“

Potvrдно je odgovorilo 23,5% od svih ispitanih. 30% onih sa specijalizacijom i 22,0% onih bez specijalizacije.

**Tablica 10. Pitanje br.16. „Jeste li se ikada tijekom svoga rada susreli s komplikacijama urokovanim bisfosfonatnom terapijom?“**

	<b>DA</b>	<b>NE</b>
<b>UKUPNO</b>	24	78
<b>SA SPEC.</b>	6	14
<b>BEZ SPEC.</b>	18	64

$$\chi^2 = 0,797 ; P < 0,447$$

- PITANJE BR.17. „Jeste li unatrag pet godina sudjelovali na nekom tečaju u sklopu kojega je bilo govora o nuspojavama bisfosfonatne terapije?“

62,7% ispitanih navodi da nisu sudjelovali na takvom tečaju, niti je takav bio organiziran. 6,9% ispitanih navodi da nisu sudjelovali na takvom tečaju, jer znaju dovoljno o toj temi. 6,9% ispitanih ta tema ni ne zanima, dok 23,5% ispitanih tvrdi da su sudjelovali na takvom tečaju.

**Tablica 11. Pitanje br.17. „Jeste li unatrag pet godina sudjelovali na nekom tečaju u sklopu kojega je bilo govora o nuspojavama bisfosfonatne terapije?“**

	NE, TAKAV TEČAJ NIJE BIO ORGANIZIRAN	NE, SMATRAM DA ZNAM DOVOLJNO O TOJ TEMI	NE, NE ZANIMA ME TA TEMA	DA, JESAM
UKUPNO	64	7	7	24
SA SPEC.	9	3	2	6
BEZ SPEC.	55	4	5	18



- PITANJE BR.18. „Biste li željeli saznati više o terapiji i nuspojavama bisfosfonatne terapije?“

81,4% ispitanih je izrazilo želju za novim saznanjima o terapiji i nuspojavama bisfosfonatne terapije, 75,0 % onih sa specijalizacijom, te 82,9% onih bez specijalizacije. Čak 18,6% od svih ispitanih nema želju za istim, 25,0% od onih sa specijalizacijom i 6,1% od onih bez specijalizacije.

**Tablica 12. Pitanje br18. „Biste li željeli saznati više o terapiji i nuspojavama bisfosfonatne terapije?“**

	<b>DA</b>	<b>NE</b>
<b>UKUPNO</b>	83	19
<b>SA SPEC.</b>	15	5
<b>BEZ SPEC.</b>	68	14

$$\chi^2 = 0,667 ; P < 0,414$$

## **5. RASPRAVA**

Potaknuti sličnim stranim istraživanjima, te samom činjenicom da je tek 2003. godine po prvi put prepoznata i opisana osteonekroza čeljusti i avaskularna nekroza sluznice kao glavna popratna pojava bisfosfonatne terapije, proveli smo istraživanje i na području jedne naše županije (2). Uvidom u stručnu i znanstvenu literaturu vidljivo je da je incidencija BIONJ-a u značajnom porastu, od 0,1% kod per os primjene, pa do 20% kod parenteralne primjene, a višestruko se povećava invazivnim zahvatima u čeljustima (4).

Za razliku od većine stranih studija, ova studija je izostavila dr. dent. med. specijaliste oralne kirurgije i dr. dent. med. specijaliste oralne medicine zbog pretpostavke da znatno odskakuju svojim znanjem od prosjeka (7,8). S obzirom na to za očekivati je lošije rezultate ove studije naspram stranih studija. Proučavajući stranu studiju, koja je obuhvaćala čak 1579 doktora dentalne medicine s područja Ontaria, pokazalo se da doktori dentalne medicine sa specijalizacijom ili bez nje prosječno imaju dobro znanje, međutim i jedni i drugi teško se odlučuju na liječenje takvih pacijenata (7). Općenito doktori dentalne medicine sa specijalizacijom pokazuju nešto veće znanje i znatno lakše se odlučuju na liječenje takvih pacijenata.

Bez obzira na izuzetak navedenih specijalizacija ovom studijom došlo se do zaključka da doktori dentalne medicine sa specijalizacijom pokazuju prosječno veće znanje, što se poklapa s većinom stranih istraživanja. Slični rezultati dobiveni su i studijom iz 2012. godine koja je obuhvaćala 107 ispitanika s područja njemačkog okruga Marburg (8). Prema toj studiji 20% doktora dentalne medicine tijekom svoga

rada imalo je pacijenta s osteonekrozom čeljusti, a prema našoj studiji 23,5 % ispitanih ranije se susrelo s osteonekrozom čeljusti.

Ovom studijom se pokazalo da 44,1% ispitanika nije znalo odgovor na pitanje: „Glavne komplikacije primjene bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini su:“ Međutim, proučavajući sličnu studiju provedenu u Brazilu koja je obuhvaćala 104 ispitanika, pokazalo se da čak 59.6 % doktora dentalne medicine ne zna da su osteonekroza čeljusti i avaskularna nekroza sluznice glavne nuspojave terapijom bisfosfonatima (9).

Ovim istraživanjem smo ustanovili kako, osim što 44,1% ispitanika ne zna glavne komplikacije bisfosfonatne terapije, 72,5% ne zna terapijske indikacije za što se bisfosfonati primjenjuju. 52,9% ispitanih ne zna koji su rizični zahvati, a čak ih 60,8% smatra da je sposobno procijeniti kada provesti rizični zahvat, što je zabrinjavajuć podatak. Isto tako većina ne zna kako adekvatno pripremiti pacijenta i u kojem slučaju se prekida terapija, a kada ne.

Iz svega navedenog vidljivo je kako je potrebno znatno poraditi na trajnoj edukaciji, jer rano prepoznavanje i održavanje oralnog zdravlja je ključ prevencije nastanka BIONJ-a.

## **6. ZAKLJUČAK**

BIONJ smanjuje kvalitetu života i zahtijeva dugotrajno liječenje. Prevencija i rana dijagnostika najvažniji su za smanjenje incidencije, stoga je važno ustanoviti obaviještenost doktora dentalne medicine o toj problematici. Studijom je ustanovljeno:

1. 35,3% doktora dentalne medicine je tijekom svog obrazovanja steklo znanja o primjeni bisfosfonatne terapije. Veći broj je onih sa specijalizacijom, nego onih bez specijalizacije.
2. Terapijske indikacije gdje se primjenjuju bisfosfonati ne zna 72,5% doktora dentalne medicine. Veći broj onih bez specijalizacije.
3. 44,1% od ukupnog broja ispitanih doktora dentalne medicine ne zna da su osteonekroza čeljusti i avaskularna nekroza sluznice glavne nuspojave bisfosfonatne terapije. Oni sa specijalizacijom pokazali su veće znanje.
4. Koje stomatološke zahvate se ne smije provesti kod pacijenata koji su bili ili su pod bisfosfonatnom terapijom ne zna 52,9% od ukupnog broja doktora dentalne medicine. Veće znanje su pokazali oni sa specijalizacijom.
5. Faktore koji utječu na pojavu komplikacija izazvanih bisfosfonatnom terapijom ne zna 90,2% doktora dentalne medicine. Jednako znanje su pokazali i doktori sa specijalizacijom i bez specijalizacije.

6. Da veći rizik od nastanka komplikacija u usnoj šupljini uzrokuju parenteralno primjenjeni bisfosfonati zna 75,5% svih ispitanih. Više točnih odgovora su dali oni sa specijalizacijom od onih bez specijalizacije.

7. Čak 60,8% od ukupno ispitanih smatra da je u stanju procijeniti kada izvesti rizični zahvat, a kada ne. Većinom doktori sa specijalizacijom smatraju da su u stanju procijeniti rizik.

8. Kada je potrebno prekinuti bisfosfonatnu terapiju radi izvođenja rizičnog zahvata ne zna čak 53,9% od svih ispitanih. Podjednako znanje su pokazali i oni sa specijalizacijom i oni bez specijalizacije.

9. Što učiniti s pacijentom ako nas pacijent upozorava da će uskoro biti pod terapijom bisfosfonatima ne zna čak 70,6% ispitanih, od toga su većinom oni bez specijalizacije.

10. Tijekom svog rada s komplikacijama uzrokovanim bisfosfonatnom terapijom ranije se susrelo 23,5% od svih ispitanih. Jednaki su rezultati kod onih sa specijalizacijom i onih bez specijalizacije.

11. Obećavajuće je što je 81,4% ispitanih izrazilo želju za novim saznanjima o terapiji i nuspojavama bisfosfonatne terapije; 75,0 % onih sa specijalizacijom te 82,9% onih bez specijalizacije.

12. Ukupno znanje doktora dentalne medicine sa specijalizacijom je bolje od onih bez specijalizacije.

Sljedom navedenog u studiji vidljivo je da znanje doktora dentalne medicine o nuspojavama i terapiji bisfosfonatima nije na zavidnoj razini. Studija ukazuje na

potrebu za boljom dodiplomskom edukacijom i za dodatnom edukacijom kroz poslijediplomske tečajeve trajnog obrazovanja. Preporuča se i tiskanje edukativnih materijala, koji bi se podijelili doktorima dentalne medicine u svrhu prevencije neželjenih nuspojava bisfosfonatne terapije.

Rezultati rada su, s obzirom na izostavljanje specijalista oralne kirurgije i oralne medicine, očekivano lošiji u usporedbi sa stranim studijama iz Kanade i Njemačke, gdje su isti uključeni. Međutim, pokazali su se boljim u usporedbi s istraživanjem iz Brazila.

## 7. SAŽETAK

### **Znanje doktora dentalne medicine o nuspojavama bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini**

**Uvod:** Bisfosfonati su lijekovi koji se koriste više od tri desetljeća u terapiji brojnih stanja. Uzrokuju različite nuspojave, od kojih su najvažnije osteonekroza čeljusti i avaskularna nekroza sluznice. Incidencija BIONJ-a je u značajnom porastu, od 0,1% kod per os primjene, pa do 20% kod parenteralne primjene, a višestruko se povećava invazivnim zahvatima u čeljustima. Rano prepoznavanje i održavanje oralnog zdravlja minimalno invazivnim postupcima kod bolesnika, koju su ili će biti pod terapijom bisfosfonatima, ključ su prevencije. **Ispitanici i postupci:** Anonimnim upitnikom postavljenim na internet ispitano je 20% doktora dentalne medicine s područja Splitsko-dalmatinske županije, ukupno njih 102. **Rezultati:** Ukupno znanje doktora dentalne medicine sa specijalizacijom je veće od onih bez. Ispitanih 35,3% tijekom svog obrazovanja steklo je znanja o primjeni bisfosfonatne terapije. Terapijske indikacije ne zna 72,5% ispitanih. 44,1% ne zna glavne komplikacije. Rizične zahvate ne zna 52,9%, a rizične faktore 90,2%. Zanimljivo je da čak 60,8% smatra da je sposobno procijeniti rizik. Kada prekinuti terapiju ne zna 53,9%. Kako pripremiti pacijenta na terapiju bisfosfonatima ne zna 70,6% ispitanih. 23,5% se ranije srelo s osteonekrozom. 81,4% ispitanih izrazilo je želju za novim saznanjima. **Zaključak:** Studija ukazuje kako znanje nije na razini na kojoj bi bilo poželjno da bude i ukazuje na potrebu za boljom edukacijom u dodiplomskom obrazovanju i kroz poslijediplomske tečajeve trajnog obrazovanja.

## **8. SUMMARY**

### **Knowledge of doctors of dental medicine about the side effects of bisphosphonate therapy in oral cavity**

**Introduction:** Bisphosphonates are drugs which have been in use for more than 3 decades for the treatment of numerous conditions. They are causing different side effects, most important being osteonecrosis of the jaws and avascular necrosis of mucosa. BIONJ incidence is in a significant increase, from 0.1% with per os usage, to 20% with parenteral usage, and it multiplies with invasive procedures on the jaws. Early recognition and maintenance of oral health with minimally invasive procedures in patients that are, or will be, under treatment with bisphosphonates are the key to prevention. **Respondents and methods:** Anonymous online questionnaire study included 20% of dentists from the Split-Dalmatia County, a total of 102. **Results:** Total knowledge of specialized doctors of dental medicine is higher than those without specialization. 35.3% of respondents got knowledge about bisphosphonate therapy in the course of their education. 72.5% of respondents are not familiar with therapeutic indications. 44.1% are not familiar with main complications. 52.9% are not familiar with risk interventions and 90.2% are not familiar with the risk factors. It is interesting that 60.8% respondents believe that they are capable of estimating the risk. 53.9% are not able to decide when to stop the therapy. 70.6% of respondents do not know how to prepare the patient for treatment with bisphosphonates. 23.5% of respondents met with osteonecrosis before. 81.4% of respondents expressed a wish for new information. **Conclusion:** The study indicates that knowledge is not at the



proper level and shows the need for better education in undergraduate education and throughout postgraduate continuing education courses.

## **9. LITERATURA**

1. Robert E. Marx. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention and Treatment. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc; 2007. 150.
2. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the Jaws in Cancer After Treatment With bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-8587.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. 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, suppl 1.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, 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;72:1938-1956.
5. Šebečić V, Brajdić D. Što bi stomatolog trebao znati o bisfosfonatima. *Sonda.* 2008;16:48-51.
6. Borgioli A, Duvina M, Brancato L, Viviani C, Brandi M.L, Tonelli P. Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the jaw: the Florence experience. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2007;4(1):48-52.

7. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(6):1095-105.
8. Kiefer JC. Studie zum Kenntnisstand über Wirkungen und Nebenwirkungen von Bisphosphonaten. Doktorarbeit. Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg. Nürnberg. 2010.
9. de Lima PB, Brasil VL, de Castro JF, de Moraes Ramos-Perez FM, Alves FA, Dos Anjos Pontual ML, et al. Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer.* 2015;11.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Sanja Runje rođena je 19. srpnja 1988. u Splitu. Pohađala je Osnovnu školu „Ivan Mažuranić“ u Obrovcu Sinjskom. Nakon završene osnovne škole upisuje Opću gimnaziju „Dinka Šimunovića“ u Sinju, gdje maturira 2007. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu.



5. IMATE LI POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ?

- a) nemam
- b) imam, specijalistički poslijediplomski studij
- c) imam, doktorski studij
- d) imam, magisterij

6. U KOJOJ ŽUPANIJI OBAVLJATE POSAO DOKTORA DENTALNE MEDICINE?

- a) Grad Zagreb
- b) Splitsko-dalmatinska
- c) Istarska
- d) Osječko-baranjska
- e) Ličko-senjska

7. JESTE LI TIJEKOM SVOGA OBRAZOVANJA STEKLI ZNANJA O PRIMJENI BISFOSFONATNE TERAPIJE?

- a) DA
- b) NE

8. ZAOKRUŽITE VAMA POZNATE TERAPIJSKE INDIKACIJE  
BISFOSFONATA:

(više točnih odgovora)

- a) osteoartritis
- b) metastatski karcinom prostate
- c) osteoporoza
- d) sistemski eritemski lupus
- e) metastatski karcinom dojke
- f) multipli mijelom
- g) multipla skleroza
- h) Addisonova bolest
- i) anemija
- j) diabetes melitus

9. GLAVNE KOMPLIKACIJE PRIMJENE BISFOSFONATNE TERAPIJE U

USNOJ ŠUPLJINI SU:

- a) subperiostalni i centralni osteom mandibule
- b) generalizirani gingivitis i parodontitis
- c) osteonekroza čeljusti i avaskularna nekroza sluznice
- d) xerostomia i sindrom pekućih usta
- e) multilokularne ciste

10. KOJE STOMATOLOŠKE ZAHVATE NE BISTE PROVELI NA PACIJENTIMA KOJI SU PRIMALI ILI PRIMAJU BISFOSFONATNU TERAPIJU BEZ PRETHODNE KONZULTACIJE S LIJEČNICIMA SPECIJALISTIMA : (više točnih odgovora)

- a) endodontsko liječenje
- b) ekstrakcija zuba
- c) periapikalne operacije
- d) izrada protetskog nadomjestka
- e) ugradnja dentalnih implantata
- f) sanacija karijesa
- g) supragingivalno uklanjanje tvrdih zubnih naslaga
- h) subgingivalno uklanjanje tvrdih zubnih naslaga kiretama

11. KOJI FAKTORI UTJEČU NA POJAVU KOMPLIKACIJA IZAZVANIH BISFOSFONATNOM TERAPIJOM? (više točnih odgovora)

- a) dob od 60 i više godina
- b) umjetni srčani zalisci
- c) imunosupresija uzrokovana kortikosteroidima
- d) alkohol i pušenje
- e) bisfosfonati primjenjeni per os u trajanju od 6 mjeseci
- f) insuficijencija bubrega



12. VEĆI RIZIK OD NASTANKA KOMPLIKACIJA U USNOJ ŠUPLJINI  
UZROKUJU:

a) intravenozno primijenjeni bisfosfonati

b) per os primijenjeni bisfosfonati

13. MISLITE LI DA STE SPOSOBNI PROCIJENITI KADA PROVESTI RIZIČNI  
ZAHVAT NA PACIJENTU, A KADA SE OBRATITI SPECIJALISTU?

a) DA

b) NE

14. KADA NEMA POTREBE ZA PREKIDANJEM BISFOSFONATNE TERAPIJE  
RADI IZVOĐENJA INVAZIVNOG STOMATOLOŠKOG ZAHVATA?

a) Kod per os primjene kraće od 4 godine

b) Kod per os primjene kraće od 4 godine uz kortikosteroide

c) Kod per os primjene dulje od 4 godine

d) Kod intravenske primjene kraće od 4 godine

e) Kod intravenske primjene dulje od 4 godine

15. UKOLIKO PACIJENT NAVODI DA SE PRIPREMA ZA TERAPIJU BISFOSFONATIMA POTREBNO JE UČINITI SLJEDEĆE: (više točnih odgovora)

- a) provesti preventivne mjere sanacije zubala i eliminacije lokalnih faktora rizika
- b) kategorizirati pacijenta za procjenu rizika
- c) planirati izvedbu rizičnih zahvata minimalno 6 tjedana prije početka terapije
- d) uputiti specijalistu

16. JESTE LI SE IKADA TIJEKOM SVOG RADA SUSRELI S KOMPLIKACIJAMA UZROKOVANIM BISFOSFONATNOM TERAPIJOM?

- a) DA
- b) NE

7. JESTE LI UNATRAG 5 GODINA SUDJELOVALI NA NEKOM TEČAJU U SKLOPU KOJEGA JE BILO GOVORA O NUSPOJAVAMA BISFOSFONATNE TERAPIJE?

- a) Ne, takav tečaj nije bio organiziran.
- b) Ne, smatram da znam dovoljno o toj temi.
- c) Ne, ne zanima me ta tema.
- d) Da, jesam.

18. BISTE LI ŽELJELI SAZNATI VIŠE O TERAPIJI I NUSPOJAVAMA BISFOSFONATNE TERAPIJE?

- a) DA
- b) NE