

# Promjene u usnoj šupljini kod bolesnika na biološkom liječenju

---

**Kuvačić, Moorea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:127:665276>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Moorea Kuvačić

# **PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI KOD BOLESNIKA NA BIOLOŠKOM LIJEČENJU**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za oralnu medicinu.

Mentor rada: dr. sc. Ivana Škrinjar, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Josip Radovan, prof.

Lektor engleskog jezika: Josip Radovan, prof.

Rad sadrži: 36 stranica

3 tablice

2 slike.

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Ivani Škrinjar na pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.*

*Hvala mojim roditeljima na podršci tijekom cijelog školovanja. Neizmjereno sam zahvalna na ljubavi i strpljenju koje su mi pružili i uz koje lakše kročim kroz život.*

*Hvala mojoj seki Stelli, mojoj drugoj polovici koja život čini veselijim.*

*Hvala mojim prijateljicama, Bartuli i Marti sa kojima sam proživjela najljepše trenutke.*

*Zahvaljujem svim mojim prijateljima i kolegama uz koje su studentski dani proletjeli u trenu.*

## PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI KOD BOLESNIKA NA BIOLOŠKOM LIJEČENJU

### Sažetak

“Biološki lijek je lijek čija je djelatna tvar biološka tvar – koja se proizvodi iz biološkog izvora i za čiju su karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće potrebna fizičko-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i njegove kvalitete. Biološkim lijekovima se smatraju imunološki lijekovi, lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme, lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima i lijekovi za naprednu terapiju.”, *Zakon o lijekovima (NN 100/18, 2018)*.

Ova vrsta lijekova naziva se biološkim jer se proizvode posebnom tehnologijom koja ciljano djeluje na prirodne (biološke) spojeve u organizmu. Modifikatori biološkog odgovora (BRM) često se koriste kao molekule za obranu domaćina od zloćudnih stanica, a tijelo ih proizvodi u malim količinama kao odgovor na infekciju ili bolest. Zahvaljujući novim laboratorijskim tehnikama, znanstvenici mogu proizvesti BRM u većim količinama za liječenje Chronove bolesti, raka, reumatoidnog artritisa (RA) i drugih malignih stanja.

Monoklonska protutijela, interferon, interleukin-2 (IL-2), kao i nekoliko vrsta faktora koji stimuliraju rast stanica (CSF, GM-CSF, G-CSF), molekule su koje se koriste kod biološke terapije. Blokiranje specifičnog proteina upale – tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF-alfa), uspješno se koristi kod niza bolesti. Kao terapeutici koriste se dvije vrste monoklonskih protutijela. Prvi su oblik laboratorijski proizvedena i dizajnirana antitijela za uništenje specifičnih proteina koji proizvode abnormalne stanice, dok druga vrsta terapijskih monoklonskih protutijela cilja proteine koji su odgovorni za rast stanica.

Razvoj biološke terapije redefinirao je liječenje malignih bolesti, međutim, doveo je i do novog spektra toksičnosti. Oralne nuspojave izazvane biofarmaceuticima uglavnom su slabo opisane i prijavljene korištenjem nespecifične terminologije kao što je stomatitis, upala sluznice i mukozitis. Neželjene komplikacije ciljane terapije očitovane u usnoj šupljini pokazuju karakteristične značajke koje se jasno razlikuju od klasičnih oralnih lezija uočenih kod bolesnika na citotoksičnoj, kemoterapiji ili radioterapiji.

**Ključne riječi:** biološka terapija, biološki lijekovi, oralne nuspojave

## CHANGES IN THE ORAL CAVITY IN PATIENTS ON BIOLOGICAL TREATMENT

### Summary

“A biological medicine is a medicine whose active substance is a biological substance – which is produced from a biological source and for the characterization and determination of quality, physical-chemical and biological tests are required together with data on the production process and its quality. Biological medicines are considered to be immunological medicines, medicines from human blood or human plasma, medicines obtained by biotechnological procedures and medicines for advanced therapy.”, Medicines Act (NN 100/18, 2018).

This type of medicine is often referred to as biological because it is produced by a special technology that has a targeted effect on natural (biological) compounds in the body. Biological response modifiers (BRMs) are often used as host defense molecules against malignant cells, which the body produces in small amounts in response to infection or disease. Due to new laboratory techniques, scientists can produce BRMs in larger quantities to treat Crohn's disease, cancer, rheumatoid arthritis (RA) and other malignant conditions.

Monoclonal antibodies, interferon, interleukin-2 (IL-2), as well as several types of factors that stimulate cell growth (CSF, GM-CSF, G-CSF), are molecules used in biological therapy. Blocking the specific inflammatory protein, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), has been successfully used in a number of diseases. Two types of monoclonal antibodies are used as therapeutics. The first form include laboratory-produced and designed antibodies to destroy specific proteins that produce abnormal cells, while the other type of therapeutic monoclonal antibody targets proteins that are responsible for cell growth.

The development of biological therapy has redefined the treatment of malignant diseases, however, it has also led to a new spectrum of toxicity. Oral side effects caused by biopharmaceuticals are mostly poorly described and reported using non-specific terminology such as stomatitis, oral mucosal inflammation and mucositis. Unwanted complications of targeted therapy manifested in the oral cavity show characteristic features that are clearly different from classic oral lesions observed in patients receiving cytotoxic, chemotherapy or radiotherapy.

**Key words:** biological drugs, biological therapy, oral side effects

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE .....	3
2.1. Primjena u medicini .....	4
2.1.1. Primjena kod reumatskih bolesti.....	4
2.1.2. Primjena u dermatologiji.....	5
2.1.3. Primjena u gastroenterologiji.....	6
2.2. Primjena u stomatologiji .....	6
2.2.1. Orofacijalna bol.....	6
2.2.2. Planocelularni karcinom .....	7
2.2.3. Žlijezde slinovnice .....	8
2.2.4. Ortodontski pomak zuba .....	8
2.2.5. Obnova tvrdih i mekih zubnih tkiva.....	9
2.3. Nuspojave biološke terapije.....	10
2.4. Nuspojave u usnoj šupljini.....	12
3. RASPRAVA .....	16
4. ZAKLJUČAK.....	20
5. LITERATURA .....	22
6. ŽIVOTOPIS.....	28

## Popis skraćenica

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

CSF (engl. *colony stimulating factor*) – cerebrospinalna tekućina

GM-CSF (engl. *granulocyte macrophage colony stimulating factor*) – faktor stimulacije granulocitnih makrofaga

G-CSF (engl. *granulocyte colony stimulating factor*) – faktor stimulacije granulocita

BRM (engl. *biologic response modifiers*) – modifikatori biološkog odgovora

TNF-alfa – tumor nekrotizirajući faktor alfa

mAbs – monoklonska protutijela

IFN – interferon

IL – interleukin

RA – reumatoidni artritis

USA-FDA – američka Agencija za hranu i lijekove

sur. – suradnici

RANK (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B*) – aktivator receptora nuklearnog faktora kappa-B

RANKL – aktivator receptora liganda nuklearnog faktora kappa-B

OPG – osteoprotegerin

BMP-2 – koštani morfogenietski protein

INF-alfa – interferon alfa

MRONJ – medikamentozna osteonekroza čeljusti

TBC – tuberkuloza

PT – protrombinsko vrijeme

INR – internacionalni normirajući omjer

mTOR – ciljna molekula rapamicina kod sisavaca





Biološka terapija oblik je liječenja koji za ostvarenje terapijskog učinka aktivira dijelove imunološkog sustava. Modifikatori biološkog odgovora tvari su koje se često koriste kao supstanca za postizanje terapijskog učinka. Tijelo ih proizvodi u malim količinama kao odgovor na infekciju ili bolest, ali uz pomoć novih laboratorijskih tehnika mogu se proizvesti u većim količinama za liječenje Chronove bolesti, raka, reumatoidnog artritisa (RA) i drugih bolesti. Sve veća zastupljenost biološke terapije zahtjeva praćenje i dokumentiranje neželjenih reakcija. Posebnu pozornost treba obratiti na nuspojave u usnoj šupljini budući da bolesnici često ne primjete lezije ukoliko nisu bolne.

Monoklonska protutijela, interferon, interleukin-2 (IL-2) te nekoliko vrsta faktora koji stimuliraju rast stanica, molekule su koje se koriste kod biološke terapije. Monoklonska protutijela laboratorijski su proizvedena i dizajnirana za uništenje specifičnih proteina koje proizvode abnormalne stanice. Druga vrsta monoklonskih protutijela za terapijske svrhe cilja proteine koji su odgovorni za rast stanica. Blokiranje specifičnog proteina upale, tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF-alfa), također se koristi kao vrsta biološke terapije kod niza bolesti (1).

Neki od bioloških lijekova jesu:

1. inhibitori TNF-alfa: adalimumab, cetrolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab;
2. inhibitori B stanica: belimumab, rituksimab;
3. inhibitori interleukina: anakinra, sarilumab, secukinumab, tocilizumab, ustekimumab;
4. selektivni modulatori (inhibitori T stanica): abatacept.

Svrha ovog rada je prikazati potencijalne nuspojave biološkog liječenja u usnoj šupljini i modifikacije stomatološkog liječenja. Doktori dentalne medicine moraju biti svjesni potencijalnih komplikacija kod bolesnika na biološkom liječenju te prilagoditi dentalne zahvate.

## **2. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE**

## **2.1. Primjena u medicini**

Biološka terapija podrazumijeva posebnu vrstu liječenja uporabom spojeva koje su proizvele stanice tijela, za razliku od konvencionalnih farmakoloških sredstava koja se kemijski sintetiziraju. Posljednjih godina, napredak u razvoju molekularne i stanične biologije omogućio je korištenje različitih staničnih dijelova za proizvodnju raznih potencijalnih bioloških terapeutika (bioloških tvari) kao što su monoklonska protutijela (mAbs) i rekombinantni citokini (2).

Biološki lijekovi koriste se za liječenje velikog broja bolesti u raznim granama medicine (3).

### **2.1.1. Primjena kod reumatskih bolesti**

Reumatoidni artritis primjer je upalne reumatske i sustavne autoimune bolesti nepoznatog uzroka. Zahvaća 1 % populacije, a 50 % pacijenata nesposobno je za rad 10 godina nakon same dijagnoze (4). Liječenje RA-a zahtijeva multi modalni pristup. Farmakološka terapija u kombinaciji s fizioterapijom i kirurgijom kontrolira upalu (5). Inhibitori tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF-alfa) najčešće se koriste u liječenju RA-a, Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, psorijaze, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i juvenilnog RA-a. Terapija anti TNF-alfa antitijelima najuspješnija je i najraširenija metoda liječenja temeljena na antitijelima (6). Molekule koje se pritom koriste jesu infliksimab (Remicaede), adalimumab (Humira), etenercept (Enbrel) i golimumab (Simponi). Navedena protutijela dobivena su biotehnologijom i usmjerena su protiv molekula koja stimuliraju upalu, tj. protiv citokina TNF-alfa. Infliksimab i adalimumab različito se primjenjuju – infliksimab intravenski periodičkim infuzijama, dok se adalimumab primjenjuje subkutanom injekcijama uz dvotjedne razmake. Etanercept se također primjenjuje subkutano, ali u tjednim razmacima. Rituksimab i tocilizumab monoklonska su protutijela koja nisu usmjerena protiv TNF-alfa. Rituksimab blokira CD20 molekulu limfocita B koja se koristi u liječenju limfoma, dok je tocilizumab usmjeren protiv upalnog citokina IL-6. Navedeni lijekovi primjenjuju se intravenskim infuzijama (4).

### 2.1.2. Primjena u dermatologiji

Biološki lijekovi indicirani su u dermatologiji, ali odobrenje za službeno kliničko korištenje imaju samo određeni terapeutici. Inhibitore TNF-alfa, infliksimab, adalimumab i etanercept prihvatila je Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (US-FDA) za liječenje umjerene do teške plak psorijaze i psorijatičnog artritisa (7).

#### **„Off label“ dermatološka anti TNF-alfa terapija**

„Off label“ primjena definirana je kao uporaba lijekova u neodobrenim dozama, oblicima, skupinama pacijenata, putevima primjene ili indikacijama. Otkriveno je kako neki lijekovi imaju zdravstveno pozitivne učinke puno veće nego za što su inicijano propisivani. „Off label“ primjena nekih lijekova može postati standardna terapija određenih kliničkih stanja.

Adalimumab ubrajamo među „off label“ lijek kod terapije autoimunih vezikulobuloznih bolesti (7). Tri neovisna istraživanja koja su proveli Voigtlandra i sur., Naretta i sur. te Bonifatia i sur. pokazala su da infliksimab ima učinkovito terapijsko djelovanje kod pemfigusa, ali samo kod kratkotrajne terapije. Pri uzimanju lijeka tijekom dužeg vremenskog perioda, učinak lijeka se smanjivao (8-10). Adalimumab je uspješno korišten kod pemfigusa vulgarisa, no u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom doveo je do ozbiljnih nuspojava (11). Lijek izbora kod svih oblika pemfigusa jest etanercept, ali se u kliničkoj primjeni koristi u manjem postotku.

Yamauchi i sur. uspoređivali su djelovanje etanercepta na bulozni pemfigoid i psorijazu. Istraživanje je pokazalo uspješno smanjivanje doze sistemskih steroida bez induciranja upale. Također, pacijenti prethodno otporni na terapiju, nakon korištenja etanercepta postigli su kliničku remisiju bolesti (12).

Etanercept je još našao primjenu u dermatologiji kao terapija skleroderme, sistemnog eritematoznog lupusa, sarkoidoze, dermatomiozitisa, Sweet sindroma, granuloma annulare, toksične epidermalne nekrolize i Bechetove bolesti.

Intravenska imunoglobulinska terapija koristi se kada su iscrpljene sve mogućnosti konvencionalne terapije koja ne daje željeni ishod, uzrokuje nuspojave ili je kontraindicirana (13). Primjena intravenskih imunoglobulina pokazala se uspješnom kod autoimunih buloznih bolesti, posebice kod pemfigusa vulgarisa, pemfigusa foliaceasa i buloznog pemfigoida, budući da vrlo brzo može sniziti serumske razine auto-antitijela. Istodobna uporaba s citotoksičnim lijekom može poboljšati njegovu učinkovitost (7,13).

### **2.1.3. Primjena u gastroenterologiji**

Upalna bolest crijeva skupina je kroničnih crijevnih poremećaja pri čemu se u nepravilnim razmacima izmjenjuju stanja pogoršanja i stanja remisije, a tu možemo svrstati ulcerozni kolitis i Chronovu bolest. Navedene bolesti dijele određene zajedničke simptome, ali klinički i patološki postoje značajne razlike. Etiopatogeneza nije poznata, ali interakcija imunološke disfunkcije s genetskim i okolišnim faktorima te sama crijevna mikroflora pridonosi razvoju bolesti. Trenutno su dostupne različite mogućnosti liječenja koje se razlikuju ovisno o mjestu bolesti, aktivnosti (blaga, umjerena, teška) i statusu bolesti (simptomatsko ili remisija). Bolesnicima s umjerenom do teškom upalnom bolesti crijeva koji ne reagiraju na konvencionalnu terapiju ili pacijenti s Chronovom bolesti kojima je tanko crijevo opsežno zahvaćeno, preporučuju se biološki lijekovi. Cilj je terapije poticanje kliničke remisije, s naglaskom na održavanju remisije bez uporabe steroida i uspješno cijeljenje crijevne sluznice. Trenutno odobreni biološki lijekovi jesu četiri anti TNF-alfa citokinske molekule (infliksimumab, adalimumab, golimumab i certolizumab), kao i dva blokatora integrina (natalizumab i vedolizumab). Nuspojave koje se pri liječenju mogu pojaviti jesu oportunističke infekcije i potencijalni razvoj neoplazmi, kao što su limfomi i nemaligni rak kože, ali samo u slučaju ako se koriste u kombinaciji s imunomodulatorima (14).

### **2.2. Primjena u stomatologiji**

Poseban oblik biološke terapije, genska terapija, koristi se u stomatologiji. Od uvođenja genske terapije u stomatološku praksu, značajan napredak postignut je u raznim područjima.

#### **2.2.1. Orofacijalna bol**

Orofacijalna bol pojavljuje se u području glave i vrata u projekciji trigeminalnog živca. Izvor boli može potjecati iz tvrdog zubnog tkiva (pulpitis, hipersenzitivnost), mekog tkiva usne šupljine (temporomandibularni zglobovi, ortodontske naprave, žlijezde slinovnice) ili neurološkog podrijetla (neuralgija). Konvencionalna terapija uključuje analgetike i sedative. U novije se vrijeme ispituju mogućnosti genske terapije za liječenje kronične boli, smanjenja rizika ovisnosti o opioidnim sredstvima i drugih nuspojava konvencionalne terapije. Kontinuirana proizvodnja i sekrecija antinociceptivnih proteina u dorzalnim rogovima kralježnice ili blizu njih može se postići na dva načina. Prvo, integrirajući vektor, tj. adeno-povezani virus (AAV) ili terapijski protein-plazmidi inkapsulirani u lipidima koji kodiraju IL-10, mogu se ubrizgati

u subarahnoidni prostor za transdukciju stanica pie mater. Druga opcija podrazumijeva modificirani virus herpesa koji se može unijeti u živce dorzalnog korijenskog ganglija putem intradermalne injekcije u kožu. Razlog uporabe herpes virusa jest njegova sposobnost infekcije živaca i odlaska do dorzalnog korijenskog ganglija preko živčanih završetaka u koži. U dorzalnog korijenskom gangliju kodira inhibitorni neurotransmitter, protuupalni peptid ili smanjuje sintezu endogene nociceptivne molekule koja rezultira ublažavanjem boli (15).

### 2.2.2. Planocelularni karcinom

Planocelularni karcinom regije glave i vrata podrazumijeva karcinom usne šupljine, paranazalnih sinusa, grkljana, ždrijela te kože glave i vrata, a smatra se šestim najčešćim rakom u svijetu. Konvencionalni pristup bolesti i napredak u kirurškim, radioterapijskim i kemoterapijskim granama medicine nisu pokazali značajno poboljšanje u petogodišnjoj stopi preživljavanja. Genska terapija posjeduje velik napredak u vidu prikaza uspješnih rezultata liječenja i poboljšanja prognoze bolesti. Razlikujemo tri vrste pristupa genskoj terapiji za izlječenje karcinoma orofacijalnog područja (15).

Tablica 1. Strategije u liječenju karcinoma orofacijalnog područja (15)

KOREKTIVNA	CITOREDUKTIVNA	IMUNOMODULACIJA
inaktivacija onkogeni ili zamjena mutiranih tumor supresorskih gena	destrukcija tumora ugradnjom gena koji uzrokuju programiranu staničnu smrt i uporaba onkolitičkih virusa	injekcija novih i modificiranih T stanica i NK stanica

Korektivna genska terapija uključuje ispravak primarnog genetskog defekta kako bi se kontroliralo neograničeno razmnožavanje tumorskih stanica. Pretjerano eksprimirani onkogeni blokirani su ili inaktivirani integracijom DNA u stanicu, dok se uspješno ometaju procesi transkripcije i translacije. Također je bitno spomenuti da se mutacija ili inaktivacija gena p53 viđa u ranoj dobi kod mnogih tumora, zbog čega je obrambeni mehanizam apoptoze onemogućen te se abnormalne stanice neometano razmnožavaju. Genskom terapijom ispravna se kopija gena p53 uvodi u tumorske stanice što dovodi do apoptoze. U isto vrijeme, to čini stanice tumora pogodnijim za radioterapiju.

Cilj citoreduktivne genske terapije jest uništavanje tumorskih stanica na više načina – umetanjem gena koji uzrokuju programiranu staničnu smrt u tumorske stanice koji zatim kodiraju enzime i oni će naposljetku pretvarati kemoterapijske lijekove u njihov toksični oblik. Umetanje gena također može ograničiti angiogenezu i povećati apoptozu u tumorskim stanicama. Međutim, najuspješniju metodu citoreduktivne genske terapije predstavljaju onkolitički virusi koji se selektivno razmnožavaju u tumorskim stanicama i ubijaju ih. Oni mogu značajno smanjiti veličinu tumora nakon njegovog kirurškog uklanjanja i spriječiti metastaze.

Trećoj vrsti terapije u cilju je modificiranje imunološkog sustava. Osmišljeno je na način jačanja imunološkog sustava domaćina ubrizgavanjem genetski modificiranih hematopoetskih matičnih stanica i T stanica koje su vrlo učinkovite u identificiranju i uništavanju tumorskih stanica (15).

### **2.2.3. Žlijezde slinovnice**

Uloga žlijezda slinovnica izlučivanje je sline koja ima višestruke fiziološke funkcije; podmazivanje, žvakanje i probava hrane. Slina je bogata antimikrobnim peptidima koji su bitna komponenta imuniteta. Disfunkcija žlijezda slinovnica dovodi do suhoće usta (kserostomije). Etiološki čimbenici kserostomije podrazumijevaju oštećenje žlijezda slinovnica, radioterapija glave i vrata, autoimune poremećaje (kao što je Sjögrenov sindrom) i određene lijekove. Njihova sposobnost izlučivanja proteina u krvotok čini ih korisnim ciljnim mjestima za prijenos gena na minimalno invazivan način uz pomoć intraduktalne kanilacije (15). Žljezdano tkivo slinovnice dobro je podložno genskoj terapiji jer se isporuka gena obavlja minimalno invazivnim postupkom, otvor glavnog kanala u usnoj šupljini kanulira se i retrogradnom se injekcijom infundiraju vektori za isporuku gena, virusni ili nevirusni. Također, anatomski je inkapsulirano od susjednih struktura, čime se smanjuju opasnosti povezane s transdukcijom virusnih vektora (16).

### **2.2.4. Ortodontski pomak zuba**

Ortodontsko pomicanje zuba moguće je zahvaljujući remodeliranju parodontnog ligamenta i alveolarne kosti koji su pod kontrolom osteoklasta i osteoblasta. Prekursori osteoklasta hemopoetske su stanice, dok osteoblasti nastaju iz stromalnih stanica. Sazrijevanje i aktivacija osteoklasta zahtijeva interakciju sa stanicama osteoblastične loze. Molekule koje posreduju u



takvim interakcijama jesu aktivator receptora nuklearnog faktora kappa-B (RANK) ili aktivator receptora liganda nuklearnog faktora kappa-B (RANKL). Osteoklastični prekursori izražavaju na svojoj površini RANK, receptor za RANKL koji ih veže i pretvara u višejezgrene divovske stanice. Osteoprotegerin (OPG), topljivi receptor koji proizvode osteoblasti, kompetitivni je antagonist s RANK receptorom koji se veže na RANKL. Nakon vezanja s RANKL-om, inhibira osteoklastogenezu, ometajući tako proces resorpcije kosti. Provedene su dvije značajne studije korištenjem genske terapije s OPG-om i RANKL-om za ubrzavanje i sprječavanje ortodontskog pomicanja zuba na mišjem modelu. Lokalni RANKL gen prenesen je u parodontno tkivo, što je rezultiralo ubrzanim ortodontskim pomicanjem zuba za oko 150 % nakon 21 dana, bez izazivanja sistemskih učinaka, čime je skraćeno vrijeme liječenja. Predloženo je da bi lokalni prijenos gena RANKL mogao biti koristan ne samo za skraćivanje ortodontske terapije, već i za pomicanje ankiloziranih zuba. Za razliku od RANKL-a, lokalni OPG prijenos gena inhibirao je pomicanje zuba za oko 50 % nakon 21 dana primjene sile. Navedeni rezultati istraživanja doveli su do promjene u ortodontskom liječenju smanjenjem trajanja terapije uz poboljšanje rezultata (16).

### **2.2.5. Obnova tvrdih i mekih zubnih tkiva**

Genska terapija predstavlja inovativan koncept obnove oralnog tkiva izgubljenog uslijed karijesa, parodontnih bolesti i traume. Navedeni koncept mogao bi proširiti prostor za razvoj novih zuba – bioloških implantata za zube koji nedostaju. Koriste se dva osnovna pristupa: in vivo i ex vivo genska terapija. In vivo genska terapija i mogućnost zacjeljivanja tkiva, kao što je kompleks dentinske pulpe, radi na principu pojačane ekspresije gena koji stimuliraju stvaranje dentina nakon što se primijene na izravno izloženu zubnu pulpu. Mnogi ljudi imaju prekobrojne zube koji proizlaze iz „trećeg zubnog niza“. Ova treća denticija također se može potaknuti da formira zube na prirodan način; aktivacijom gena koji kodiraju proteine i signalne molekule koje čine osnovnu strukturu zuba. Ex vivo genska terapija temelji se na multipotentnim zubnim matičnim stanicama koje imaju mogućnost diferencijacije u bilo koje tkivo, uključujući i zubno tkivo. Tu ubrajamo zubnu pulpu, apikalnu papilu, zubne folikule, mliječne zube i parodontne ligamente. Genetski modificirane stanice temeljene na matičnim stanicama uzgajaju se, modificiraju ili transfektiraju, a zatim ponovno implantiraju natrag u primatelja. Uspješna regeneracija parodontnog pričvrstnog aparata, uključujući alveolarnu kost i cement, postignuta je korištenjem kombinacije matičnih stanica koje je oblikovao adenovirus za ekspresiju gena koštanog morfogenetskog proteina (BMP-2). Transficirane

matične/progenitorne stanice pulpe također se mogu diferencirati u odontoblaste, koji se zatim transplantiraju na izloženu pulpu (16).

### 2.3. Nuspojave biološke terapije

Nuspojave izazvane tradicionalnim, kemijskim lijekovima mogu se klasificirati u pet tipova. Reakcije tipa A su najčešće; možemo ih predvidjeti i predstavljaju neželjene pojave uzrokovane farmakološkom aktivnosti lijeka. Imunološki posredovane jesu reakcije tipa B i njih ne možemo predvidjeti, a uključuju neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti. Reakcije tipova C i D povezane su s kemijskom strukturom lijeka i metabolizmom te uzrokuju hepatotoksičnost i nefrotoksičnost. Nakon prestanka uzimanja lijeka pojavljuju se reakcije tipa E. S druge strane, biološki lijekovi pokazuju razlike u odnosu na farmakološke lijekove u smislu kemijskog načina djelovanja, metabolizma i imunogenosti. Nuspojave izazvane biološkim lijekovima povezane su s ciljanim mjestom djelovanja i popratnim biološkim posljedicama. Na temelju navedenih razlika među nuspojavama tradicionalne i biološke terapije, predložena je posebna klasifikacija u pet stupnjeva, a označava se grčkim alfabetom kako bi ih se lakše razlikovalo od nuspojava nastalih djelovanjem kemijskih lijekova (17).

Tablica 2. Klasifikacija nuspojava izazvana biološkom terapijom (18)

$\alpha$	povezane s citokinima i sindromom oslobađanja citokina
$\beta$	reakcija hipersenzitivnosti – neposredne (IgE) i odgođene (IgG i T stanice stanične imunosti)
$\Upsilon$	reakcije imunološkog disbalansa
$\delta$	reakcije križne reaktivnosti
$\epsilon$	neimunološke reakcije

Reakcije tipa  $\alpha$  uzrokovane su visokim razinama citokina. Tijekom terapijskog korištenja IL-2-a i IFN-a u sklopu terapije, uočena je pojava visoke temperature, glavobolje, mialgije, artralgijske, astenije, mučnine, povraćanja i proljeva. Zabilježene su i pojave kožnih erupcija nalik Sweet sindromu. „Citokinska oluja“ izraz je kojim se opisuje sindrom multiorganske disfunkcije, izazvan generaliziranim upalnim odgovorom. Oslobađanje velikog broja proupalnih citokina (IL-1b, TNF-a, IFN-a/b/g, IL-6 i IL-8) i aktivacija komplemenata glavni su uzroci nastanka sindroma.

Reakcije tipa  $\beta$  podrazumijevaju reakciju hipersenzitivnosti povezanu s imunogenosti biološkog lijeka. Razvoj protutijela na biološke lijekove ovisi o imunogenosti proteina, načinu primjene i liječenja (intermitentno, kontinuirano) te istovremenoj primjeni immunosupresivnih lijekova. Razvoj protutijela rezultira smanjenom terapijskom učinkovitošću i pojavom nuspojava te dolazi do neposredne ili odgođene reakcije. Neposredna reakcija događa se kod 3 – 5 % pacijenata na kimeričkim biološkim lijekovima primijenjenih subkutano. Ne ovise o dozi i mogu se ponovno pojaviti na mjestu prethodnog ubrizgavanja. Lokalne reakcije uglavnom nisu posredovane IgE protutijelima. Tijekom terapije infliksimabom i rituksimabom može se razviti akutna sistemna reakcija za koju je karakteristična visoka temperatura, urtikarija i anafilaksija. Navedene reakcije pojave se nakon nekoliko minuta i traju od 30 do 60 minuta; blagog su oblika i mogu se ublažiti primjenom antihistaminika, paracetamola, kortikosteroida ili sporijom infuzijom lijeka. Odgođene reakcije pojavljuju se 6 ili više sati nakon primjene terapije i posredovane su imunoglobulinima. Pokazalo se da bolesnici liječeni kimeričkim protutijelom infliksimabom, njih čak 68 %, mogu stvoriti IgG protutijela na biološke lijekove. Međutim, prethodno spomenuta protutijela nisu povezana sa simptomima, nego su posljedica inaktivacije biološkog lijeka i smanjene djelotvornosti.

Reakcije tipa  $\gamma$  povezane su s imuno disbalansom te obuhvaćaju immunosupresiju i autoimune reakcije. Biološki lijekovi mogu potaknuti imunodeficijenciju koja ide u korist bolesti, ali je štetna za brzu i odgovarajuću kontrolu tumorskih stanica ili infekcije. Anti TNF-alfa učinkoviti su u borbi protiv Chronove bolesti, ankilozantnog spondilitisa i reumatoidnog artritisa, ali kao nuspojava nastaju infekcije herpes zosterom, tuberkulozom ili listeriozom. Lupus, sistemna skleroza, hepatitis, nefritis, tiroiditis, Guillain-Barre sindrom, alopecija areata, kožne promjene nalik psorijazi i vaskulitis neke su od bolesti uočene pri primjeni terapije inhibitora TNF-alfa. Biološki lijekovi također mogu utjecati na već postojeći disbalans citokina ili uzrokovati disbalans koji rezultira pojavom autoimunih reakcija.

Tip  $\delta$  križna je reakcija povezana s ekspresijom identičnog antigena na različitim tkivima, tj. ciljnog antigena na patološkom i normalnom tkivu. Inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta koristi se za liječenje tumora, ali ujedno izaziva i akneiformne osipe.

Tip  $\epsilon$  nuspojave povezan je s in vivo uporabom. Primjenom interferona alfa (INF-alfa) uočene su neuropsihijatrijske nuspojave, a primjenom inhibitora TNF-alfa došlo je do pogoršanja srčane funkcije (17).

Tablica 3. Biološki lijekovi i farmakološki lijekovi: bitne razlike povezane s pojavom nuspojava (18)

	BIOLOŠKI LIJEK	FARMAKOLOŠKI LIJEK
STRUKTURA	sličan autolognim proteinima	kemijski sintetiziran
NAČIN PRIMJENE	parenteralno	oralno ili parenteralno
RAZGRADNJA	unesen i razgrađen, ali ne metaboliziran	metaboliziran, reaktivni intermedijeri s potencijalom imunogenosti
NUSPOJAVE	imunološki posredovane ili dio same aktivnosti lijeka  hipersenzitivnost rijetka, uglavnom uzrokovana IgE-om i IgG-om	imunološki posredovane su rijetke  većinom uzrokovane T stanicama
		interakcija s drugim lijekovima, organotoksični

#### 2.4. Nuspojave u usnoj šupljini

Većina rutinskih restaurativnih dentalnih zahvata u kombinaciji s biološkom terapijom ne uzrokuje pojavu neželjenih reakcija; međutim, kod parodontne bolesti i terapije, primjena inhibitora TNF-alfa ima dvojako značenje: studije čija je zadaća procijeniti zdravlje parodonta kod bolesnika na anti TNF-alfa terapiji reumatoidnog artritisa ne daju jasan dokaz izravne koristi za parodontni status, iako neki navode potencijalne benefite za parodontnu terapiju. Naime, u Ortizovoj studiji koja je pratila i dokumentirala aktivno parodontno liječenje nije prijavljena nijedna nuspojava nakon tretmana (19). Unatoč tome, potrebna je posebna pozornost kod parodontološke terapije. Suprotno tome, za invazivne postupke koji uključuju endodontsko liječenje, parodontološku kirurgiju, ugradnju zubnih implantata, ekstrakciju zuba i dentoalveolarnu kirurgiju, mogućnosti su infekcije nakon spomenutih tretmana veće i zajedno se s ostalim nuspojavama moraju na vrijeme prepoznati. Također, izražena je zabrinutost zbog rizika od nastanka endokarditisa, ali trenutno dostupni podaci ne podržavaju profilaktičku

primjenu antibiotika. Cianciar i Adlam (20) dokazuju povezanost postekstrakcijskog osteomijelitisa, dok Favero i suradnici (21) navode slučaj postendodontske sepse te bi se na temelju provedenih istraživanja činilo korisno razmotriti antibiotsku profilaksu kod pacijenata koji se podvrgavaju stomatološkim zahvatima vađenja zuba, denoalveolarnim kirurškim zahvatima, postavi implantata, parodontalnoj kirurgiji i liječenju akutne endodoncije. U slučaju da postoji kakva nedoumica, potrebno je potražiti savjet specijalista koji liječi osnovnu bolest pacijenta (22).

Liječenje pacijenata na biološkoj terapiji zahtijeva poseban nadzor i mjere opreza od strane stomatologa. Prije uvođenja terapije, neophodno je provesti kompletan stomatološki pregled koji uključuje ortopantomografiju i intraoralne rendgenske snimke, ekstrakciju zuba s lošom prognozom, konzervativno stomatološko liječenje, podlaganje proteze, provjeru parodontnog statusa i kontrolu rizičnih faktora poput pušenja i dijabetesa, ali i edukaciju pacijenata o važnosti oralne higijene (23).

Smjernice za stomatološko liječenje bolesnika na biološkoj terapiji:

1. kompletna krvna slika i broj trombocita ukoliko je očekivano krvarenje pri zahvatu;
2. protrombinsko vrijeme (PT) i INR kod pacijenata s jetrenom bolesti;
3. prekid biološke terapije prije invazivnih oralnih zahvata (ekstrakcija, parodontalna kirurgija) 4 – 5 poluvijeka lijeka što je od 2 do 2,5 mjeseca (24).

Prekid biološke terapije prije zahvata predmet je polemike različitih stručnjaka (23). Invazivne stomatološke zahvate treba provoditi u pauzi od terapije, a ne 14 dana prije ili nakon primanja terapije. Lijek se ponovno uvodi nakon operacije kad rana zacijeli te kad nema otvorenih rana i znakova infekcije (25).

Najčešće nuspojave usne šupljine bolesnika na biološkom liječenju jesu mukozitis, stomatitis i lezije nalik aftama (slika 1.), a koji se liječe kortikosteroidima (topikalno, intralezijski ili oralno), laserskom terapijom niske razine, promjenom terapije ili ispiranjem analgeticima. Hiperkeratotičke lezije i pigmentacije sluznice kao posljedica biofarmaceutika zahtijevaju kontrole jednom mjesečno ili biopsiju u slučaju sumnje na malignu alternaciju. Geografski jezik i disgeuzija također se navode kao neželjene reakcije lijekova. Preporuča se izbjegavanje iritansa, ispiranje kortikosteroidima kod bolnih lezija i unos velike količine tekućine te hladnih obroka. Kod pojave lihenoidne reakcije terapija su lokalni kortikosteroidi, ukoliko su prisutne

bolne lezije i kontrole jednom mjesečno. U slučaju da stomatolog primjeti teleangiektazije i krvarenje sluznice ili se pacijent požali na osjećaj suhoće usta (slika 2.), potrebno je upozoriti na važnost hidracije sluznice ili prepisati umjetne preparate sline (23).



Slika 1. Lezija nalik aftama uzrokovana lenalidomidom. Preuzeto s dopuštenjem autora:  
dr.sc. Ivana Škrinjar



Slika 2. Suha usta kod bolesnika na biološkom liječenju. Preuzeto s dopuštenjem autora:  
dr.sc. Ivana Škrinjar

Klinička slika mukozitisa izazvanog biološkom terapijom razlikuje se od citotoksične terapije. Mukozitis uzrokovan afatinibinom opisuje se kao eritem s ograničenim površinskim ulkusima i angularnim heilitisom naspram konvencionalne citotoksične terapije gdje su lezije difuzne, velike, slabo ograničene i prekrivene pseudomembranom koja se sastoji od fibrina, epitelnih ostataka i promijenjenih leukocita. Cetuksimab i panitumumab u kombinaciji s kemoterapijom značajno povećavaju rizik od razvoja mukozitisa u usporedbi sa samom kemoterapijom. Sličan rezultat ima i primjena cetuksimaba u kombinaciji s radioterapijom naspram same radioterapije (26). Štoviše, istraživanje Bonnera i sur. pokazalo je da cervikalna radioterapija s cetuksimabom nije utjecala na incidenciju, vrijeme pojave, stupanj i trajanje mukozitisa (27).

Pacijentima s reumatoidnim artritismom, biološki lijekovi mogu utjecati na dentalno zdravlje, ali postoji i obrnuta mogućnost – da problemi sa zdravljem zuba utječu na reumatoidni artritis i njegovo liječenje. Uspoređujući kontrolnu skupinu i pacijente s RA-om, parodontna bolest lošije je prognoze kod bolesnika na terapiji RA-a. Novije studije prikazale su da teška parodontna bolest smanjuje učinkovitost inhibitora TNF-alfa u liječenju reumatoidnog artritisa. Kompleksni odnos spomenutih bolesti još uvijek se istražuje, ali zajedničkim pristupom terapiji liječnici i stomatolozi pridonijet će uspješnosti liječenja (24).





Neželjene pojave biološke terapije na usnu šupljinu u stomatološkoj su literaturi dokumentirane uglavnom prikazom slučajeva. Postoji vrlo malo opsežnih istraživanja koja bi pružila temeljit uvid utjecaja biofarmaceutika kod pacijenata koji se podvrgavaju invazivnim stomatološkim zahvatima (vađenje zuba, presađivanje kostiju, ugradnja implantata) (28). Studija Ciantara i Adlama navodi pojavu mandibularnog osteomijelitisa kod bolesnika koji su liječeni infliksimabom i boluju od juvenilnog artritisa (20). Također, jedan od prvih slučajeva koji Sri i sur. navode u svom istraživanju uključivao je ekstrakciju zuba i razvoj osteomijelitisa donje čeljusti kod pacijenata s psorijazom na biološkoj terapiji (29). Studija Tsuchiya i sur. opisuje slučaj supurativnog osteomijelitisa koji se proširio iz periapexnog parodontitisa kod pacijenata koji su se liječili od Chronove bolesti (30). Prvu dokumentiranu nuspojavu povezanu uz implantat i biofarmaceutik navode Cillo i Barbosa koji su na mjestu kirurškog zahvata opisali pojavu infekcija povezanu s adalimumabom dva tjedna nakon ekstrakcije i neposrednog postavljanja implantata donje čeljusti. Nakon ekstraoralne incizije i drenaže zahvaćenih fascijalnih prostora završena je eksplantacija i uklanjanje ostataka nekrotične kosti mandibule. Oporavak pacijenta kod spomenutog slučaja tekao je bez problema nakon tretmana. Na temelju navedenih podataka, postoji povezanost između bioloških lijekova i postoperativnih infekcija nakon invazivnih stomatoloških zahvata. Međutim, radi nedostatka kontroliranih i kohortnih studija, stvarna prevalencija i odnos ne mogu se točno utvrditi (28,31). TNF-alfa ima jednu od središnjih uloga u sposobnosti tijela da se obrani od infekcije; kod biološke terapije on je inhibiran i može doći do povećane osjetljivosti organizma na infekcije. Nekoliko različitih studija opisuje izravnu povezanost između TNF-alfa inhibitora i ometanja normalne fiziologije kostiju. Naime, oni smanjuju pregradnju kosti, izravno djeluju na održivost osteocita i inhibiraju osteoklastogenezu. Navedeni neželjeni učinci na proces cijeljenja kosti pokazuju simptome nastanka MRONJ-a (28). Prilikom primjene anti TNF-alfa terapije, dobro je poznata i reaktivacija mikobakterijskih infekcija koja se može i oralno manifestirati. Ključno je da pacijenti kojima je indicirana biološka terapija naprave mikobakteriološke pretrage, posebice za tuberkulozu (TBC), uz obavezno razmatranje profilaktičke anti-TBC terapije, ukoliko postoje dokazi o latentnoj bolesti, te anti-TBC liječenje ako je bolest u aktivnom stanju. Dixon i sur. navode da rizik od tuberkuloze ovisi o lijeku koji se koristi (32). Trenutno dostupni podaci upućuju na to da je stopa TBC-a od tri do četiri puta veća kod bolesnika koji primaju infliksimab ili adalimumab u usporedbi s etanerceptom. Suprotno navedenom, ograničeni podaci studija navode da kod pacijenata s limfomom koji koriste rituksimab nema dokaza o povećanoj učestalosti tuberkuloze. Kod njih, kao i kod bolesnika s reumatoidnim artritismom

koji su također na terapiji s rituksimabom, mikološke pretrage nisu potrebne. Klinička praksa nalaže da svaki potencijalni izvor infekcije treba liječiti prije uvođenja anti TNF-alfa terapije. Istraživanje Gaya i suradnika opisuje primjenu adalimumaba za liječenje orofacijalne granulomatoze, međutim kao neželjena posljedica razvio se perioralni celulitis s bolničkim prijemom i intravenskom primjenom antibiotika (33). Uporaba inhibitora TNF-alfa kod orofacijalne granulomatoze uključuje preventivnu pretragu na labijalni *Staphylococcus aureus* te antimikrobno liječenje po potrebi. Oportunističke gljivične infekcije češće su kod bolesnika koji su na anti TNF-alfa terapiji, a najveću stopu pojave ima invazivna kandidijaza i histoplazmoza, dok se rjeđe pojavljuje orofaringealna kandidijaza. Oralne lezije ubrajamo među prva mjesta nastanka određene nuspojave. Narayana i sur. opisuju pacijenta na terapiji infliksimabom gdje se diseminirana histoplazmoza prvo pojavila kao lezija usne šupljine (34). Također, važno je spomenuti prikaz slučaja djeteta s aktivnom upalom crijeva i opsežnim oralnim ulceracijama, gdje je primjena infliksimaba dovela do povlačenja aktivne crijevne bolesti i oralnih ulceracija, ali je pacijent naknadno razvio fatalni Epstein-Barr virus koji se dovodi u vezu s T-staničnim limfomom (35). U stomatološkoj praksi, od posebnog je značaja pojava oralnog karcinoma i teške epitelne displazije kod pacijenata na aktivnoj ili nedavno korištenoj anti TNF-alfa terapiji. Oralni karcinom prijavljen je kod bolesnika koji su uzimali rituksimab. Zbog malog broja provedenih istraživanja, uzročna povezanost između raka usne šupljine i biološke terapije nije dokazana, ali oralni se malignitet treba uzeti u obzir kod pacijenata koji primaju biofarmaceutike. Tijekom terapije adalimumabom, pacijenti s Bechetovom bolesti i opsežnim orogenitalnim aftoznim ulceracijama razvili su tešku urtikariju i angioedem. Provedena istraživanja također navode povezanost uporabe biološkog lijeka i početka lihenoidne reakcije. Većina pojava prijavljena je kod infliksimaba, etanercepta i adalimumaba, dok noviji anti TNF-alfa lijek, certolizumab, također može uzrokovati razvoj lihenoidne reakcije. Samo se dio slučajeva razvio ubrzo nakon početka terapije, dok su se ostali razvili tek nakon dugotrajne uporabe. Kod takvih situacija, valja razmotriti mogućnosti prekida biološke terapije. Inibitori TNF-alfa podložni su izazvati vezikobulozne reakcije, kao što su erythema multiforme i Steve- Johnsonov sindrom, bulozni pemfigoid i pemfigus (22).

Kod pacijenata koji liječe rak terapijom inhibitora mTOR (everolimus, temsirolimus, deferolimus) uočena je pojava aftoznog stomatitisa koji je odgovoran za više od 10 % razloga za prekid terapije, a pogađa oko 2 % liječenih bolesnika. Karakteriziraju ga pojedinačni ili višestruki, bolni, dobro ograničeni, okrugli površinski ulkusi. Diferencijalno dijagnostički može oponašati herpetičke lezije, a razvija se na nekeratiniziranoj sluznici (bukalna sluznica,

meko nepce, ventralna i lateralne strane jezika ili dno usne šupljine). Topikalni kortikosteroidi (klobetazol 0.005 % gel ili krema) prva su linija obrane opisane oralne nuspojave. Incidencija aftoznog stomatitisa pokazala je tendenciju smanjenja tijekom vremena zbog prevencije nastanka, edukacije pacijenata i ranijeg liječenja. Everolimus uzrokuje disgeuziju, dok je to rjeđa nuspojava pri uporabi temsirolimusa. Budući da je disgeuzija benigna, subjektivna pojava, često je kliničari ignoriraju; međutim, njezin utjecaj na kvalitetu života pacijenta vrlo je značajan. Ukoliko zanemarena, može povisiti rizik od pothranjenosti ili gubitka težine. Ne postoji standardni preventivni ili kurativni tretman (26). Kserostomija je zabilježena u samo jednoj komparativnoj studiji i pojavila se u 6 % pacijenata na everolimusu. Terapija je simptomatska u obliku gelova ili sprejeva za podmazivanje sluznice na bazi glicerola (36).

Mukozitis se navodi kao najčešća nuspojava nove generacije pan-HER inhibitora tirozin kinaze. Incidencija svih stupnjeva mukozitisa izazvanih afatinibom značajno je veća nego uporabom erlotiniba ili gefitiniba. Klinička slika odgovara umjerenom eritemu s ograničenim površinskim ulkusima koji se javljaju ubrzo nakon uvođenja terapije. Lezije na usnama uključuju eritem, erozije i angularni heilitis. Duboke su ulceracije povremene i češće ako se koriste u kombinaciji s citotoksičnom terapijom. Simptomi mogu varirati od blage osjetljivosti do boli s otežanim unosom hrane (26).

Inhibitori angiogeneze kao oralnu manifestaciju uzrokuju stomatitis. Stomatitis uzrokovan biološkom terapijom predstavlja difuznu preosjetljivost sluznice s pojavom eritema i bolnom upalom oralne sluznice (pečenje, nelagoda izazvana vrućom ili začinjenom hranom), a simptomi se pojavljuju u prvim tjednima liječenja i postupno nestaju. Zabilježen je atipični stomatitis kao linearni lingvalni ulkus na sluznici bez keratinizacije kod terapije sunitinibom ili sorafenibom. Pacijenti liječeni bevacizumabom mogu razviti geografski jezik. Slične lezije pojavljuju se i kod primjene sorafenibom i sunitinibom. Navede promjene postupno se povlače nakon završetka terapije. Jako rijetko kod sunitiniba može se uočiti žuto difuzno obojenje oralne sluznice koje ne zahtijeva posebnu terapiju. Asimptomatske plavo-sive pigmentacije sluznice zabilježene su pri terapiji imatinibom (26).



Biološka terapija nova je klasa lijekova koji su obećavajuća novina u liječenju širokog spektra stanja i bolesti u medicini. Daljnim razvojem biološke terapije očekuje se i njezina šira i učestalija promjena u stomatologiji, zbog čega doktori dentalne medicine moraju biti svjesni mogućih komplikacija koje mogu proizaći, posebno kod invazivnih stomatoloških zahvata (22). Prema dosad dostupnoj literaturi i provedenim istraživanjima, nuspojave u usnoj šupljini razvijaju se rjeđe u usporedbi s kožnim promjenama. Biološki lijekovi s najvećom incidencijom pojave neželjenih lezija u području stomatologije jesu bevacizumab, denosumab i sunitinib. Također, osteonekroza čeljusti jedna je od glavnih nuspojava biološke terapije, a kirurški se pristup odabire kao metoda liječenja. Pri korištenju biofarmaceutika važno je obratiti pozornost na oralne komplikacije povezane s ciljanom terapijom i važnost uloge stomatologa od samog početka u svrhu prevencije nuspojava. Unatoč provedenim prikazima slučajeva, potrebno je više studija kako bi se na iscrpniji način opisale komplikacije povezane s biološkim tretmanima (26,29).

## **5. LITERATURA**

1. Conrad Stöppler Melissa. Biological therapy (mrežne stranice). Sjedinjene Američke Države (SAD): MedicineNet. Pristupano: 8. rujna 2023. Dostupno: [https://www.medicinenet.com/biological\\_therapy/article.htm](https://www.medicinenet.com/biological_therapy/article.htm).
2. Schulze-Koops H, Kalden JR. Where is biological therapy going? *Arthritis Res.* 2000;2(5):337-41. doi: 10.1186/ar108. Epub 2000 Jun 29. PMID: 11094444; PMCID: PMC130132.
3. Ogbru O, Biologics (Biologic Drug Class) (mrežne stranice). Pristupano: 8. rujna. 2023 Dostupno na: [https://www.medicinenet.com/biologics\\_biologic\\_drug\\_class/article.htm#what\\_is\\_a\\_biologic\\_drug\\_\(biologics\)?](https://www.medicinenet.com/biologics_biologic_drug_class/article.htm#what_is_a_biologic_drug_(biologics)?).
4. Petričević M, Vešliga M. Primjena biološke terapije u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* [Internet]. 2012 [pristupljeno 17.08.2023.];59(2):198-198. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/124112>.
5. Seymour HE, Worsley A, Smith JM, Thomas SH. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Mar;51(3):201-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.00321.x. PMID: 11298065; PMCID: PMC2015031.
6. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (Lond).* 2017 Jun;17(3):220-232. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-220. PMID: 28572223; PMCID: PMC6297577.
7. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol.* 2014 Sep;59(5):425-41. doi: 10.4103/0019-5154.139859. PMID: 25284845; PMCID: PMC4171908.
8. Voigtländer C, Lüftl M, Schuler G, Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Arch Dermatol.* 2001 Dec;137(12):1571-4. doi: 10.1001/archderm.137.12.1571. PMID: 11735706.
9. Naretto C, Baldovino S, Rossi E, Spriano M, Roccatello D. The case of SLE associated Sneddon-Wilkinson pustular disease successfully and safely treated with infliximab. *Lupus.* 2009 Aug;18(9):856-7. doi: 10.1177/0961203309103053. PMID: 19578113.
10. Bonifati C, Trento E, Cordiali Fei P, Muscardin L, Amantea A, Carducci M. Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson

disease) after infliximab therapy: relationships with variations in cytokine levels in suction blister fluids. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Nov;30(6):662-5. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01902.x. PMID: 16197383.

11. Vojáčková N, Fialová J, Vaňousová D, Hercogová J. Pemphigus vulgaris treated with adalimumab: case study. *Dermatol Ther.* 2012 Jan-Feb;25(1):95-7. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01433.x. PMID: 22591504.

12. Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S121-2. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.055. PMID: 16488323.

13. Hartung HP, Mouthon L, Ahmed R, Jordan S, Laupland KB, Jolles S. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)--beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol.* 2009 Dec;158 Suppl 1(Suppl 1):23-33. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04024.x. PMID: 19883421; PMCID: PMC2801038.

14. Banerjee R, Ali RAR, Wei SC, Adsul S. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries. *Gut Liver.* 2020 Nov 15;14(6):685-698. doi: 10.5009/gnl19209. PMID: 33191310; PMCID: PMC7667923.

15. Siddique N, Raza H, Ahmed S, Khurshid Z, Zafar MS. Gene Therapy: A Paradigm Shift in Dentistry. *Genes (Basel).* 2016 Nov 10;7(11):98. doi: 10.3390/genes7110098. PMID: 27834914; PMCID: PMC5126784.

16. Prabhakar AR, Paul JM, Basappa N. Gene Therapy and its Implications in Dentistry. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2011 May-Aug;4(2):85-92. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1088. Epub 2010 Apr 15. PMID: 27672244; PMCID: PMC5030491.

17. Aubin F, Carbonnel F, Wendling D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. *J Crohns Colitis.* 2013 May;7(4):257-62. doi: 10.1016/j.crohns.2012.06.024. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819590.

18. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006 Aug;61(8):912-20. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x. PMID: 16867042.

19. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with



or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009 Apr;80(4):535-40. doi: 10.1902/jop.2009.080447. PMID: 19335072; PMCID: PMC2884010.

20. Ciantar M, Adlam DM. Treatment with infliximab: Implications in oral surgery? A case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Sep;45(6):507-10. doi: 10.1016/j.bjoms.2006.06.004. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16875761.

21. Favero M, Raffeiner B, Cecchin D, Schiavon F. Septic arthritis caused by *Rothia dentocariosa* in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. *J Rheumatol.* 2009 Dec;36(12):2846-7. doi: 10.3899/jrheum.090276. PMID: 19966198.

22. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: principles of use and practical considerations. *Oral Dis.* 2012 Sep;18(6):525-36. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01919.x. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22420757.

23. Amigo-Basilio M, Álvarez-González C, Cobo-Vázquez C, Leco-Berrocal I, Sáez-Alcaide LM, Ménez-García C. Management of Patients under Treatment with Monoclonal Antibodies and New Biological Therapies. *Applied Sciences* [Internet] 2021;11(11):4865. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/app11114865>.

24. Radfar L, Ahmadabadi RE, Masood F, Scofield RH. Biological therapy and dentistry: a review paper. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Nov;120(5):594-601. doi: 10.1016/j.oooo.2015.07.032. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26372436; PMCID: PMC5206793.

25. Prince J. Infliximab (Remicade) (mrežne stranice). Vancouver Arthritis Centre (VCHA): Vancouver Coastal Health; October 2002 ( ažurirano prosinac 2010; citirano 8. rujna 2023). Dostupno: <http://mpap.vch.ca/wp-content/uploads/sites/16/2014/08/Remicade-Infliximab.pdf>

26. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017 May;25(5):1713-1739. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28224235.

27. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, Baselga J, Spencer S, Bell D, Raben D, Liu J, Schulten J, Ang KK, Rosenthal DI. Association of human papillomavirus and p16 status with mucositis and dysphagia for head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without cetuximab: Assessment from a phase 3 registration trial. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;64:1-11. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.008. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27323346; PMCID: PMC5027878.

28. Randolph R. Resnik, DMD, MDS: Are biologic medications becoming the new catch-22 in Implant dentistry? *Dentistry today*. 2022, June (citirano 28.8.2023) Dostupno: <https://www.dentistrytoday.com/are-biologics-becoming-the-new-catch-22-in-implant-dentistry/>.
29. Sri JC, Tsai CL, Deng A, et al. Osteomyelitis occurring during infliximab treatment of severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(2):207–10. PMID: 17373180.
30. Tsuchiya S, Sugimoto K, Omori M, et al. Mandibular osteomyelitis implicated in infliximab and periapical periodontitis: A case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2016; 28(5):410–5. doi:10.1016/j.ajoms.2016.03.003.
31. Cillo JE Jr, Barbosa N. Adalimumab-Related Dental Implant Infection. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(6):1165–9. doi:10.1016/j.joms.2019.01.033.
32. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; B S R B R Control Centre Consortium; Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):522-8. doi: 10.1136/ard.2009.118935. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19854715; PMCID: PMC2927681.
33. Gaya DR, Aitken S, Fennell J, Satsangi J, Shand AG. Anti-TNF-alpha therapy for orofacial granulomatosis: proceed with caution. *Gut*. 2006 Oct;55(10):1524-5. doi: 10.1136/gut.2006.099143. PMID: 16966709; PMCID: PMC1856417.
34. Narayana N, Gifford R, Giannini P, Casey J. Oral histoplasmosis: an unusual presentation. *Head Neck*. 2009 Feb;31(2):274-7. doi: 10.1002/hed.20882. PMID: 18798316.
35. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):561-71. doi: 10.1038/nrrheum.2010.142. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20808294.
36. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnierak J, Maroto JP, Mellado B, Melichar B, Tomasek J, Kremer A, Kim HJ, Wood K, Dutcus C, Larkin J. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1473-1482. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. Epub 2015 Oct 22. Erratum in:

Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):e270. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):e509. PMID: 26482279.



Moorea Kuvačić rođena je 7. veljače 1998. godine. Nakon završene osnovne škole, pohađa opću gimnaziju „Marko Marulić“ u Splitu. 2017. godine upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu. U sklopu stručnog usvršavanja koautor je članka „Korelacija između sna i postoperativne boli nakon alveotomije“. Tijekom studija asistira u ordinacijama dentalne medicine kako bi proširila svoje znanje i vještine.