

Revizija smjernica za liječenje pacijenata s medikamentoznom osteonekrozom čeljusti

Pehar, Miroslav

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:127:630250>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-01**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Miroslav Pehar

**Revizija smjernica za liječenje
pacijenata s medikamentoznom
osteonekrozom čeljusti**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024

Rad je ostvaren u: Stomatološki fakultet u Zagrebu, Zavod za oralnu kirurgiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskoga jezika: Sonja Delimar, profesor hrvatskog jezika i književnosti, izvrstan savjetnik

Lektor engleskoga jezika: Veselko Vištica, mag.philol.angl.

Rad sadrži: 52 stranice

3 tablice

3 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 izvorni su 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 njihova podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru izv.prof.dr.sc. Davoru Brajdiću na pristupačnosti i prenesenom znanju tijekom studija te prilikom pisanja diplomskog rada.

Hvala mojim rođacima, tetcima i tetama i svojoj ostaloj obitelji na neizmjerljivoj podršci i svakoj molitvi tijekom cijelog mog školovanja.

Hvala svim kolegama koje sam upoznao tijekom ovih šest godina. Posebno hvala onima s kojima sam proveo najviše vremena, svojoj grupi G.

Hvala mojoj majci Blagici koja je sve ovo vrijeme bila neprocjenjiva potpora i veselila se svakom položenom ispitu više nego bilo tko.

Hvala mojoj djevojci Luciji, s kojima su se moji studentski dani činili puno ljepšima i vrijednima.

I na kraju hvala dragom Bogu, koji je bio uz mene sve ovo vrijeme.

Revizija smjernica za liječenje pacijenata s medikamentoznom osteonekrozom čeljusti

Sažetak

Ovaj radi bavi se strategijama za liječenje pacijenata s medikamentoznom osteonekrozom čeljusti (MRONJ) i pacijentima koji su pod rizikom za njen razvoj. MRONJ je stanje koje se najčešće javlja kod pacijenata na terapiji antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima. U prošlosti je ovo stanje bilo poznato pod nazivom osteonekroza čeljusti uzrokovana bisfosfonatima (BRONJ). Da bi se ovo stanje uspješno diferencijalno dijagnosticiralo, važno je znati kliničku te radiološku sliku pojedinog stadija bolesti. Ovo se stanje liječi ovisno o uznapreovalosti, odnosno njegovu stadiju. Blaži stadiji zahtijevaju bolju oralnu higijenu, ispiranje antimikrobnim sredstvima te antibiotsku terapiju. Za razliku od njih, kod progresivnijih stadija bolesti koriste se operativne metode, od kojih je najpoznatija segmentna resekcija.

Ključne riječi: antiangiogeni lijekovi, antiresorptivni lijekovi, bisfosfonati, denosumab, medikamentozna osteonekroza čeljusti

Revision of Guidelines for the Treatment of Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

Summary

This paper deals with strategies for the treatment of patients with drug-induced osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and patients who are at risk for its development. MRONJ is a condition that most often occurs in patients on antiresorptive or antiangiogenic therapy. In the past, this condition was known as bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ). In order to successfully differentiate this condition, it is important to know the clinical and radiological picture of each stage of the disease. This condition is treated depending on the advancedness, that is its stage. Milder stages require better oral hygiene, rinsing with antimicrobial agents and antibiotic therapy. In contrast to them, in more progressive stages of the disease, operative methods are used, the best known of which is segmental resection.

Keywords: antiangiogenic drugs, antiresorptive drugs, bisphosphonates, denosumab, drug-induced osteonecrosis of the jaw

Sadržaj

1.	UVOD	1
2.	MEDIKAMENTOZNA OSTEONEKROZA ČELJUSTI (MRONJ)	3
3.	KRITERIJI ZA DIJAGNOZU MRONJ-A	5
4.	EPIDEMIOLOGIJA	7
5.	INHIBITORI ANGIOGENEZE I ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI	10
5.1.	Bisfosfonati	11
5.1.1.	Mehanizam djelovanja	11
5.1.2.	Farmakokinetika	12
5.1.3.	Indikacije za terapiju BPP	13
5.2.	Denosumab	13
5.2.1.	Mehanizam djelovanja	14
5.2.2.	Farmakokinetika	14
5.2.3.	Indikacije za terapiju denosumaba	15
5.3.	Inhibitori angiogeneze	15
5.4.	Drugi imunomodulatori	15
5.5.	Romozozumab	16
6.	PATOFIZIOLOGIJA	18
7.	KLINIČKA SLIKA MRONJ-A	20
7.1.	Stadij 0	21
7.2.	Stadij 1	21
7.3.	Stadij 2	22
7.4.	Stadij 3	23
8.	RIZIČNI FAKTORI ZA MRONJ	25
8.1.	Rizik za MRONJ kod pacijenata s karcinomom	26
8.2.	Rizik za MRONJ kod pacijenata s osteoporozom	26
8.3.	Rizik za MRONJ-a kod pacijenata s nemalignim bolestima kostiju	27

9.	LOKALNI FAKTORI	28
9.1.	Dentoalveolarni zahvati	29
9.2.	Anatomske faktori	29
9.3.	Postojeće oralne bolesti	30
9.4.	Demografski faktori i sistemska stanja te drugi lijekovi.....	30
10.	NAČINI LIJEČENJA	32
10.1.	Ciljevi liječenja	33
10.2.	Prevenција MRONJ-a	33
10.3.	Poboljšanje oralnog zdravlja	33
10.4.	„Drug holiday“ pri dentoalveolarnim zahvatima	34
10.5.	Markeri pregradnje kosti	34
10.6.	Ostali biomarkeri	35
11.	STRATEGIJE LIJEČENJA	36
11.1.	Neoperativna terapija	37
11.2.	Operativna terapija	38
12.	RASPRAVA	39
13.	ZAKLJUČAK	42
14.	LITERATURA	47
15.	ŽIVOTOPIS	51

Popis skraćenica

MRONJ – osteonekroza čeljusti uzrokovana lijekovima (engl. *medication-related osteonecrosis of the jaw*)

BRONJ – osteonekroza čeljusti uzrokovana bisfosfonatima (engl. *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*)

BP – bisfosfonat (engl. *Bisphosphonate*)

DMB – denosumab (engl. *denosumab*)

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

RANKL – RANK ligand (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

VEGFR – VEGF ligand (engl. *vascular endothelial growth factor*)

AAOMS – Američko udruženje oralnih i maksilofacijalnih kirurga (engl. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*)

1. UVOD

Osteonekroza čeljusti (ONJ) je rijetko, ali ozbiljno, stanje koje se očituje kao jedna ili više nekrotičnih koštanih lezija koje su izložene ili se mogu sondirati kroz intraoralnu ili ekstraoralnu fistulu u maksilofacijalnoj regiji. Lezije perzistiraju najmanje 8 tjedana bez odgovora na odgovarajuću terapiju. ONJ se češće može pronaći u mandibuli, ali nerijetko se može vidjeti i u gornjoj čeljusti. Iako se ONJ može pojaviti spontano, u većini slučajeva to je posljedica stomatološkog zahvata, primjerice vađenja zuba ili oralnokirurške operacije [1]. Osteonekroza čeljusti povezana s lijekovima (MRONJ) stanje je koje se može pojaviti kod ljudi koji uzimaju određene lijekove poput bisfosfonata i denosumaba. Oni se koriste za liječenje osteoporoze ili karcinoma. Izloženost bisfosfonatima, stomatološke bolesti i postupci, dob, spol, anatomske čimbenici, medicinski problemi i nasljedni čimbenici, sve su to varijable koje povećavaju rizik od MRONJ-a [2].

Svrha je ovog rada prikazati faktore rizika za nastanak medikamentozne osteonekroze čeljusti te njezinu diferencijalnu dijagnozu, liječenje i prevenciju.

2. MEDIKAMENTOZNA OSTEONEKROZA ČELJUSTI (MRONJ)

Osteonekroza čeljusti povezana s lijekovima (MRONJ), prije nazivana osteonekroza čeljusti povezana s bisfosfonatima (BPONJ), rijetko je i potencijalno opasno stanje. MRONJ karakterizira izložena kost koja ne zacjeljuje u bolesnika s anamnezom ili kontinuiranom primjenom bisfosfonata (osobito s visokom dozom intravenske primjene), antiresorptivnog sredstva (npr. denosumab) ili antiangiogenog sredstva i bez povijesti izlaganja zračenju glave i vratne regije. Vrlo rijetko, osteonekroza čeljusti (ONJ) s istim kliničkim manifestacijama kao MRONJ pojavljuje se u bolesnika koji nisu bili liječeni bisfosfonatima ili antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima [3].

Osim faktora poput kumulativne doze, vrste i trajanja izloženosti antiresorptivnim lijekovima, rizik od razvoja MRONJ-a povezan je i s vađenjem zuba, dobi, pušenjem te loše prilagođenim oralnim protezama. Sve veći značaj lošeg oralnog zdravlja prepoznaje se kao važan faktor rizika, što podupire snažna veza između parodontitisa i razvoja MRONJ-a. Loše oralno zdravlje povećava vjerojatnost vađenja zuba, kao i potrebu za upotrebom proteza i ugradnjom zubnih implantata. Nadalje, loše oralno zdravlje može pogoršati oralne infekcije i kroničnu oralnu upalu, što može dovesti do otežanog zacjeljivanja i kasnijeg razvoja MRONJ-a [4].

3. KRITERIJI ZA DIJAGNOZU MRONJ-A

Postoje 3 kriterija za dijagnosticiranje medikamentozne osteonekroze čeljusti, a to su sljedeći:

- anamnezom vidljiva terapija antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima
- eksponirana kost te pojava ekstraoralne ili intraoralne fistule koja perzistira dulje od 8 tjedana
- pacijent nije zračen te nema metastaze u kostima čeljusti.

4. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologija osteonekroze čeljusti uzrokovane lijekovima odnosi se na analizu učestalosti MRONJ-a i rizičnih čimbenika povezanih s ovom bolešću, koja se javlja kao nuspojava određenih lijekova. MRONJ najčešće pogađa osobe koje koriste bisfosfonate i denosumab, lijekove koji se primarno koriste za liječenje osteoporoze, metastaza kostiju i multiplog mijeloma.

Ključni čimbenici i epidemiološki podatci:

1. Rizik povezan s lijekovima:

- Bisfosfonati, poput alendronata i zoledronske kiseline, povezani su s osteonekrozom, osobito nakon dugotrajne upotrebe.
- Denosumab, koji je antagonist RANK-liganda, također nosi sličan rizik.
- Antineoplastični lijekovi, poput inhibitora angiogeneze, također mogu doprinijeti ONJ-u.

2. Učestalost:

- U bolesnika koji koriste bisfosfonate zbog osteoporoze učestalost je ONJ-a niska (0,001 % do 0,01 %).
- U osoba koje uzimaju bisfosfonate za liječenje metastaza u kostima incidencija raste na 1 – 10 %.
- Kod terapije denosumabom učestalost je slična, oko 0,7 % kod visokorizičnih bolesnika.

3. Rizični čimbenici:

- Dentalni zahvati (vađenje zuba, implantati) povećavaju rizik.
- Loša oralna higijena i oralne infekcije dodatno pogoršavaju šanse za razvoj ONJ-a.
- Duža terapija bisfosfonatima i korištenje visokih doza ovih lijekova povećavaju rizik [5-8].

Nedavna istraživanja izvješćuju o širokom rasponu incidencije MRONJ-a od 0 do 27,5 %, što je relevantno za pojedince izložene intravenskom N-BP (9), s prosječnom incidencijom od 7 %. Visoke varijacije u brojkama incidencije vjerojatno su povezane s pristranošću ispitivanja, kao i s razlikama u dizajnu studije [9]. Nedavna meta-analiza imala je za rezultat da je srednja incidencija ONJ povezana s denosumabom 1,7 % [10,11]. Zanimljivo je da su studije pregledane u meta-analizi izvijestile o sličnoj incidenciji ONJ-a povezane s N-BP-om, što je znatno manje nego što je ranije prijavljeno. To može odražavati sustavno usvajanje stomatoloških strategija za smanjenje rizika, ali i razlike u dizajnu studija (npr. vrijeme promatranja bilo je u svim slučajevima manje od 5 godina i stoga kraće od većine prethodnih studija BP).

5. INHIBITORI ANGIOGENEZE I ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

U skupinu antiresorptivnih lijekova spadaju bisfosfonati i denosumabi [12]. To su vrste lijekova koje se u današnje vrijeme koriste za liječenje mnogih koštanih bolesti, kao što su osteopenija i osteoporoza, kao i za liječenje malignih bolesti te koštanih metastaza [13].

5.1. Bisfosfonati

Bisfosfonati (BPP) su nemetabolizirani analozi pirofosfata, koji se vežu za kost i inhibiraju funkciju osteoklasta. Na taj način smanjuju pregradnju kosti i aktivnu remodelaciju na mjestima gdje može doći do prekomjerne resorpcije kosti. Prvi predstavljeni BPP bio je etidronat niske potentnosti, ali s tendencijom stvaranja osteomalacije. Traženjem snažnijih i potentnijih spojeva s manje štetnim učincima prvo je razvijena druga (alendronat, pamidronat, ibandronat, tiludronat), a zatim i treća generacija BPP (risedronat, zoledronska kiselina, tiludronat) [14,15].

Strukturu BPP (Slika 1) čine dva fosfata koja se vežu na atom ugljika (P-C-P), te je to glavni razlog za njihovu nisku bioraspoloživost. Poput pirofosfata, BPP se snažno vežu za hidroksiapatit, što bi objasnilo njihovo farmakološko djelovanje na kosti, dok R1 radikali utječu na njihov afinitet. Nadalje, OH skupine povećavaju fiksaciju na molekule hidroksiapatita, dok je Cl skupine smanjuju. Ovo bi objasnilo zašto BPP s OH grupama (alendronat, pamidronat...) imaju veći afinitet vezanju za kost nego npr. klodronat. BPP se oslobađaju kada postoji resorpcija kosti koja bi objasnila njihov dugi poluživot. Ova bi činjenica mogla objasniti njihov trajni dugoročni učinak na kosti [16].

5.1.1. Mehanizam djelovanja

BPP inhibira reapsorpciju kosti na način da smanjuje reapsorpcijsku aktivnost osteoklasta [9], tako što potiče njihovu apoptozu, izbjegavajući njihov nastanak iz hematopoetskih prekursora ili zahvaća osteoblaste.

Jednom kad se nađe u osteoklastu, lanac R2 određuje snagu i samu djelotvornost lijeka. U slučaju nekih bisfosfonata kao što su klodronat (Cl u R2) i etidronat (CH3 u R2), oni djeluju kroz metabolizam u toksične analoge ATP-a koji induciraju osteoklastičnu apoptozu [17].

Ovi lijekovi potiču apoptozu osteoklasta na način da inhibiraju biosintezu kolesterola i mevalonatnog puta, zbog inhibicije sinteze farnesilpirofosfata. Sve navedeno utječe na organizaciju citoskeleta, prometa vezikula i dolazi do formiranja četkastog ruba osteoklasta. BPP također ima i određeni učinak na same osteoblaste, koji još uvijek nije dobro opisan [18].

5.1.2. Farmakokinetika

Apsorpcija: Svi oralno primijenjeni BP imaju jako nisku i dosta varijabilnu bioraspoloživost. Do apsorpcije dolazi u želudcu, dvanaesniku i ileumu pomoću mehanizma paracelularnog i aktivnog transporta. Do ovog trenutka nijedna farmaceutska kompanija nije uspjela razviti prolijek koji bi značajno poboljšao nisku bioraspoloživost BP-a, u kojoj se gotovo 99 % bilo kojeg oralno primijenjenog BP-a izlučuje nepromijenjeno putem fecesa. Taj se broj popne i na 100 % ako se lijek unosi s hranom, pićem ili lijekovima bogatim dvovalentnim kationima kalcija i magnezija. Nasuprot tomu, niska se apsorpcija oralnih BP-a povisuje kada se koriste u kombinaciji s lijekovima za podizanje želučanog pH, a najčešći su predstavnici ranitidin i omeprazol. Na apsorpciju BP-a kao pojačivači mogu utjecati i neke druge tvari kao što je kapronska kiselina, a ometanje same apsorpcije BP-a hranom može se gotovo svesti na minimum upotrebom etilendiamintetraoctene kiseline (EDTA) koja kelira ione magnezija i kalcija [22].

U samoj cirkulaciji BP su vezani za proteine plazme i seruma. Distribucija bisfosfonata u kosti i distribucija između resorbirajuće i neresorbirajuće kosti jest varijabilna i čini se da se razlikuje od BP-a do BP-a [23]. Neki BP se jače vežu za hidroksiapatit od drugih, a smatra se da su razlike u distribuciji između resorbirajuće i neresorbirajuće kosti usko povezane s ovim svojstvom.

Jedini metabolizam koji je ikada opisan za BP jest intracelularna transformacija u citotoksične ATP analoge BP-a koji ne sadrže dušik etidronat, klodronat i tiludronat, što je temeljno za mehanizam kojim ti BP inhibiraju resorpciju kosti posredovanu osteoklastima.

Samo je jedan metabolizam BP-a dosad opisan, a to je njihova intracelularna transformacija u citotoksične analoge BP-a koji ne sadrže dušik (etidronata, klodronata, tiludronata), te se smatra da je to glavni mehanizam kojim navedeni BP sprječavaju resorpciju kosti uzrokovanu osteoklastima [24].

Većina BP-a iz cirkulacije odlazi u kalcificirano tkivo ili će se eliminirati pomoću bubrega, glomerularnom filtracijom. Smatra se da je bubrežni klirens BP-a usko povezan s klirensom kreatinina te je shodno tome većina BP-a relativno kontraindicirana kod pacijenata s klirensom kreatinina nižim od 35 mL/min [22].

5.1.3. Indikacije za terapiju BPP

Iako su u početku bili korišteni samo za liječenje poremećaja metabolizma kalcija, danas se BPP koriste u liječenju mnogih bolesti i poremećaja. Neki od njih su postmenopauzalna i kortikosterodima uzrokovana osteoporoza (alendronat), karcinom dojke i prostate s koštanim metastazama, Pagetova bolest, multipli mijelomi te u terapiji maligne hiperkalcijemije.

Oralni BPP snažni su inhibitori osteoklasta. Međutim, manje su učinkoviti u liječenju koštanih procesa koji su povezani s malignim bolestima. Stoga su bili načelno indicirani u liječenju pacijenata s osteoporozom.

Što se tiče sistemskih BPP-a, oni su indicirani u pacijenata s metastatskim rakom dojke, multiplim mijelomom, u oboljelih od Pagetove bolesti, pacijenata s malignom hiperkalcijemom i karcinomom s koštanim metastazama [16].

5.2. Denosumab

Denosumab je lijek koji spada u skupinu antiresorptivnih lijekova, koristi se za liječenje osteoporoze te poremećaja povezanih s kostima. Njegovu primjenu kao terapijskog sredstva

odobrila je FDA. Denosumab ima širok spektar poremećaja i bolesti koje liječi, kao što su: prijelomi i bolovi u kostima kao posljedica multiplog mijeloma ili koštanih metastaza, osteoporoza kod žena kao posljedica menopauze s visokim rizikom prijeloma, maligne hiperkalcijemije, gigantomcelularni tumori u kostima te kod muškaraca povećani rizik od prijeloma kostiju zbog osteoporoze ili gubitka kosti uzrokovanog glukokortikoidima.

Njegov se učinak može objasniti mehanizmom djelovanja denosumaba, razmatranja toksičnosti, optimalnom strategijom doziranja, farmakodinamikom i pažljivim praćenjem [19].

5.2.1. Mehanizam djelovanja

Denosumab je ljudsko monoklonsko IgG2 protutijelo koje se veže za aktivator receptora NF kapa B liganda (RANKL) i kompetitivno inhibira njegovo vezanje na aktivator receptora NF kapa B (RANK). Topljivi RANKL je trimer i spada u skupinu tumorskih faktora nekroze (TNF). Svaki RANKL trimer može vezati i oligomerizirati do maksimalno 3 receptora. Kada se veže na RANK, RANKL potiče diferencijaciju osteoklasta iz hematopoetskih matičnih stanica te aktivira zrele osteoklaste i produljuje im životni vijek. Inhibicijom RANKL-a onemogućuje se diferencijacija u osteoklaste i potiče im apoptozu. Glavna je funkcija osteoklasta poticanje resorpcije kosti. Denosumab se veže za RANKL molekule s visokim afinitetom i blokira njihovo vezanje i oligomerizaciju njegova receptora RANK, čime inhibira sazrijevanje osteoklasta i resorpciju kosti. Denosumab inhibira resorpciju kosti koju uzrokuju osteoklasti i nudi brzu i produljenu supresiju koštane pregradnje kod multiplog mijeloma i ostalih navedenih stanja. Osim toga, denosumab eliminira gigantomcelularne stanice slične osteoklastima i mononuklearne stanice tumora divovskih stanica [19].

5.2.2. Farmakokinetika

Apsorpcija: srednje vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije denosumaba u organizmu je 10 dana (3 do 21 dan). Koncentracija denosumaba u serumu opada tijekom sljedećih 4 do 5 mjeseci.

Distribucija: denosumab se distribuira u sjemenoj tekućini i dostiže približno oko 2 % razine u krvnom serumu. Smatra se da inhibicija RANKL signalizacije testisa poboljšava kvalitetu sjemena te samu spermatogenezu [20].

Metabolizam: denosumab se iz cirkulacije uklanja pomoću retikuloendotelnog sustava.

Eliminacija: denosumab se eliminira pomoću bubrežne filtracije, a poluvrijeme same eliminacije denosumaba je 32 dana [21].

5.2.3. Indikacije za terapiju denosumaba

Denosumab je antiresorptivni lijek koji se koristi za liječenje: maligne hiperkalcijemije, koštanih gigantocelularnih promjena, osteoporoze, osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima, gubitka kosti te sprječavanje fraktura kostiju i bolova uzrokovanih multiplim mijelomom ili koštanim metastazama [25].

5.3. Inhibitori angiogeneze

Posljednjih desetljeća došlo je do razvoja lijekova koji djeluju na angiogenezu tako što ciljano inhibiraju faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) te na njegove receptore (VEGFR). Ti su lijekovi doveli do velike promjene u polju onkologije, a nazivaju se inhibitori angiogeneze. Iako djeluju vrlo slično, razvijene su dvije skupine lijekova: monoklonska protutijela (MAB) s derivatima koji su selektivni za VEGF receptore te se primjenjuju intravenozno i inhibitori protein kinaze (PKI) primjenjivani oralno. PKI su male molekule koje djeluju na intracelularnu transdukciju signala inhibirajući je.

Najpoznatiji predstavnici su angiostatin, antitrombin III, endostatin, interferon alfa i beta, prolaktin [26].

5.4. Drugi imunomodulatori

Imunomodulatori su skupina lijekova koji se koriste u liječenju autoimunih bolesti. Djeluju tako što inhibiraju staničnu proliferaciju DNA. U manjim dozama uzrokuju inhibiciju

limfocita T i B te djeluju na oslobađanje citokina. Učinkovitima su se pokazali i u liječenju nekih malignih bolesti. Iako se većina slučajeva pojave MRONJ-a povezana s ovim lijekovima pojavila kod pacijenata na dvojnjoj terapiji bisfosfonatima i kortikosteroidima, neki su autori opisali i pojavu MRONJ-a kod pacijenata isključivo na terapiji metotreksatom u niskim dozama.

U imunomodulatore koji mogu biti uzrok MRONJ-a spadaju i kortikosteroidi. Zabilježeni su mnogi slučajevi pojave avaskularne nekroze i osteonekroze kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji sistemskim kortikosteroidima. Nekroza je najčešće lokalizirana u tibiji, humerusu, femuru, ali i u skafoidnoj kosti. Na čeljusti su promjene opisane samo u kombinaciji s već opisanim antiresorptivnim lijekovima.

Everolimus i temsirolimus su lijekovi s imunosupresivnim, ali i antiangiogenim učinkom na organizam. Ključni su u regulaciji i metabolizmu stanica. Osim što se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantata te liječenje leukemije, koriste se u liječenju raka dojke i bubrega.

I kod ipilimumaba, lijeka koji se koristi u liječenju naprednih stadija melanoma, te kod azacitidinea, lijeka za liječenje leukemije i mijelodisplastičnih sindroma, opisani su slučajevi osteonekroze [26].

5.5. Romosozumab

Romosozumab je humano monoklonsko IgG protutijelo koje djeluje protiv sklerostina. To je glikoprotein koji inhibira stvaranje kosti inhibicijom aktivnosti osteoblasta, porijeklom iz osteocita. Romosozumab koriste pacijenti oboljeli od osteoporoze, te je jedan od rijetkih lijekova koji djeluje na povećano stvaranje kosti, za razliku od ostalih, čija je glavna zadaća smanjenje resorpcije kosti. Kao terapijsko sredstvo odobren je u SAD-u 2019. godine, kao terapija za osteoporozu povezanu s postmenopauzom. Dostupan je u napunjenim štrcaljkama u dozi od 105 mg/1,17 ml pod komercijalnim imenom Evenity. Daju se dvije doze mjesečno (210 mg) subkutanom injiciranjem, uz preporučenu istodobnu nadoknadu kalcija i vitamina D.

Česte su nuspojave ovoga lijeka glavobolja, artralgiya te blaga lokalna reakcija na infuziju. Nešto su rjeđe reakcije preosjetljivosti, hipokalcijemija, atipični prijelom bedrene kosti, povećan rizik infarkta miokarda i MRONJ [26].

6. PATOFIZIOLOGIJA

Od AAOMSO-va dokumenta iz 2014. stečena su mnoga nova saznanja o samoj patofiziologiji MRONJ-a. To možemo zahvaliti kako kliničkim, tako i mnogim pretkliničkim studijama na životinjama. No, treba napomenuti i da studije kod životinja imaju brojna ograničenja, a najveće od njih jest to da su u tim studijama korištene supratherapijske doze lijekova i najvjerojatnije se ne odražavaju u kliničkim uvjetima.

Zbog navedenog i dalje se vode rasprave među kliničarima i istraživačima o različitim protokolima koji se koriste za liječenje MRONJ-a kod pacijenata u današnje doba.

Mnoge teorije upućuju na to da su u patofiziologiji MRONJ-a ključne inhibicija pregradnje kostiju, inhibicija angiogeneze, upalno stanje ili infekcija, stečene ili urođene imunodeficijencije i genetska predispozicija.

I ljudske i životinjske studije dokazuju da je anti-resorptivni lijek u kombinaciji s upalom ili infekcijom dovoljan za izazivanje MRONJ-a. Međutim, stjecanjem sve više znanja o temi MRONJ-a, postaje jasnije da je MRONJ multifaktorijalna bolest te da više hipoteza može objasniti patofiziologiju ove bolesti [27].

7. KLINIČKA SLIKA MRONJ-A

Staging sustav u procjeni uznapređovalosti MRONJ-a prvi je put opisan u dokumentu AAOMS-a iz 2009., da bi se 2014. točnije okarakterizirala klinička slika MRONJ-a. Usvojilo ga je više istraživačkih organizacije te stručnih društava. Sustav je važan jer stvara lakše smjernice za liječenje pacijenta te daje prognozu za daljnje trajanje bolesti [28].

7.1. Stadij 0

Stadij 0 bolesti imaju pacijenti koji nemaju klinički dokaz nekrotične kosti, ali se javljaju s nespecifičnim simptomima kao što su: odontalgija bez jasnog uzroka, tupa bol u čeljusnim kostima, oticanje (intraoralno ili ekstraoralno), temporomandibularni poremećaji, klimanje zuba bez parodontne pozadine, bol u sinusima, promijenjena neurosenzorna funkcija, zadebljanje stijenke maksilarnog sinusa... Radiološki se mogu vidjeti regije osteoskleroze u alveolarnoj kosti, zadebljanje parodontnog ligamenta te sklerotična kost s promijenjenim trabekularnim uzorkom. Nema vidljivog gubitka ili resorpcije kosti,.

Nespecifični simptomi i radiološki nalazi koji karakteriziraju stadij 0 mogu se pojaviti kod pacijenata s anamnezom stadija 1, 2 ili 3. U preko 50 % pacijenata sa stadijem 0 bolesti dolazi do napredovanja u stadij 1, te se stadij 0 s pravom može smatrati potencijalnim prethodnikom MRONJ-a [28].

7.2. Stadij 1

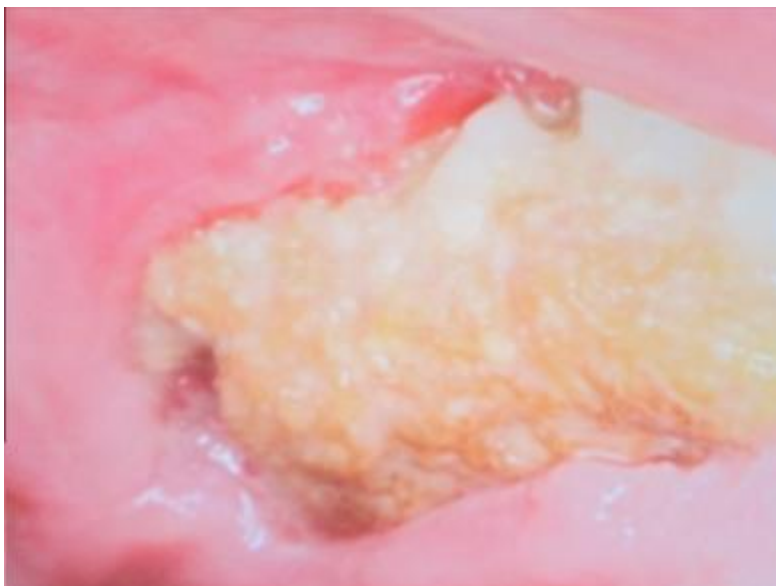
U stadij 1 bolesti spadaju pacijenti s kliničkim pregledom vidljivom i nekrotičnom kosti te oni s fistulom koja seže sve do kosti oboljelog. Oni su asimptomatski i nemaju dokaz upale ili infekcije. Radiološki se pacijenti s ovim stadijem mogu usporediti s navedenim znakovima kod stadija 0 [28]. (Slika 1)



Slika 1. Medikamentozna osteonekroza čeljusti (stadij 1). Preuzeto uz dopuštenje autora:
izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić

7.3. Stadij 2

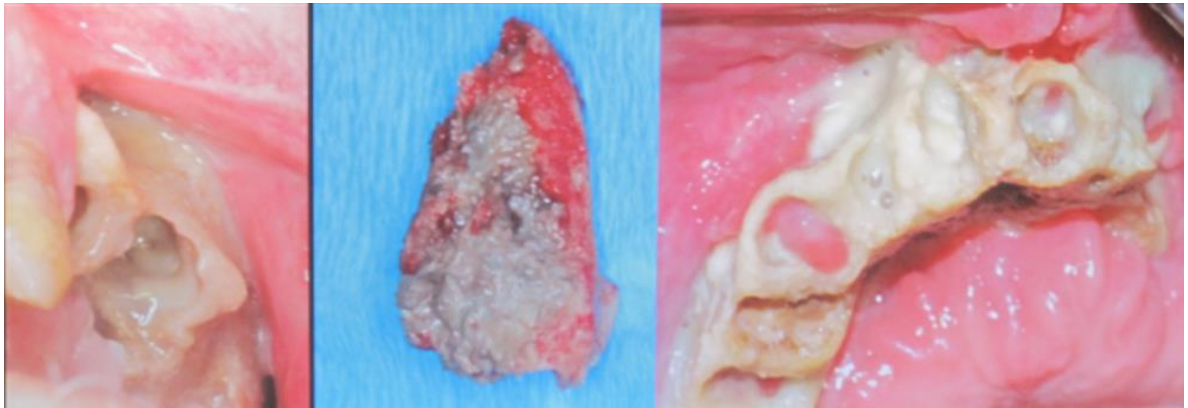
Simptomatični stadij bolesti udružen s izloženom i nekrotičnom kosti ili fistulom koja dopire do kosti, zajedno s dokazima infekcije/upale. Što se tiče radiološke slike, ona je slična kao u prethodna dva stadija (Slika 2) [28].



Slika 2. Medikamentozna osteonekroza čeljusti (stadij 2). Preuzeto uz dopuštenje autora:
izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić

7.4. Stadij 3

U stadij 3 bolesti spadaju bolesnici s izloženom i nekrotičnom kosti ili fistulom koja seže do kosti, zajedno s upalom ili infekcijom. Za razliku od pacijenata s prethodnim stadijem bolesti, kod oboljelih sa stadijem 3 prisutni su i ekstraoralna fistula, patološki prijelom čeljusti, izložena nekrotična kost koja se proteže izvan alveolarne regije, oroantralna komunikacija i/ili osteoliza koja seže do dna sinusa ili inferiornog dijela mandibule (Slika 3) [28].



Slika 3. Medikamentozna osteonekroza čeljusti (stadij 3). Preuzeto uz dopuštenje autora:
izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić

8. RIZIČNI FAKTORI ZA MRONJ

Podatci koji trenutno postoje ukazuju na to da su antiresorptivni lijekovi (npr. BP i DMB) povezani s povišenim rizikom za razvoj MRNOJ-a. Rizik za razvoj veći je kod pacijenata s karcinomom (<5 %) nego onih oboljelih od osteoporoze (<0.05 %) (Tablica 1).

8.1. Rizik za MRONJ kod pacijenata s karcinomom

Za procjenu rizika razvoja MRONJ-a među pacijentima koji su izloženi lijeku pacijenti ne moraju uvijek biti na samoj terapiji lijekovima. Naime, rizik za razvoj bolesti kod pacijenata koji su bili izloženi placebo kreće se između 0 i 0,7 %.

Pacijenti oboljeli od karcinoma koji su bili na terapiji zoledronatom imaju kumulativni rizik od nastanka MRONJ-a u prosjeku nešto manji od 5 %, a kreće se od 0 do 18 %. Velike varijacije u procjenama mogu se objasniti različitim vremenskim razdobljima praćenja pacijenata, od 1 pa sve do 10 godina, ovisno o studiji. Pojavnost MRONJ-a je 2 – 10 puta veća kod pacijenata s karcinomom liječenim zoledronatom nego kod pacijenata s karcinomom koji su bili na terapiji placebo.

Kod pacijenata oboljelih od karcinoma izloženih DMB-u, postotak za razvoj MRONJ-a kreće se u rasponu od 0 % pa sve do 6,9 %, s tim da većina istraživanja navodi rizik za razvoj <5 % (Tablica 1).

Od AAOMS ažuriranja iz 2014. navedene su brojne skupine lijekova koje bi mogle potencirati razvoj MRONJ-a. Neki od njih su: selektivni modulatori estrogenih receptora, imunosupresivi (metotreksat i kortikosteroidi), tirozin inhibitori konaze (TKI); monoklonalska antitijela (bevacizumab), sunitinib te radiofarmaci (radij 223) [27].

8.2. Rizik za MRONJ kod pacijenata s osteoporozom

Rizik za razvoj MRONJ-a među pacijentima koji su bili u placebo skupini uključeni u istraživanje kliničkog liječenja osteoporoze kretao se od 0 % do 0,02 %.

Kod pacijenata koji su bili na terapiji IV zoledronat rizik se procijenio na 0,02 %, dok za one na oralnim bisfosfonatima procjenjuje se na oko 0,05 %.

Nakon desetogodišnjeg istraživanja rizika za razvoj MRONJ-a kod pacijenata liječenih DMB-om, procijenjeni rizik je oko 0,3 % – 0,5 %, što je gotovo 10 puta više od terapije bisfosfonatima (Tablica 2).

Rizik za razvoj MRONJ-a kod pacijenata izloženih romosozumabu u rasponu je od 0,03 % do 0,05 %, što je usporedivo s alendronatom (0,05 %), dok kod pacijenata liječenih placebom nije bilo prijavljenih slučajeva bolesti [27].

8.3. Rizik za MRONJ-a kod pacijenata s nemalnim bolestima kostiju

AAOMS je relevantnima odredio 2 studije u kojima se za liječenje agresivnih tumora gigantocelularnih stanica kostiju koristio DMB. Studije su za rezultate imale dosta širok raspon, od 0,7 pa do 5 %, što je usporedivo s postotkom rizika za razvoj MRONJ-a kod pacijenata oboljelih od karcinoma liječenih s DMB (0-6,9 %). Zaključeno je da su potrebne dodatne studije za bolju procjenu rizika u liječenju pacijenata s nemalnim bolestima kostiju (Tablica 3).

Postoje i dosta ograničeni podatci koji se odnose na pojavnost MRONJ-a u dječjoj populaciji u liječenju osteogenesis imperfecte i drugih stanja. Sustavni pregled koji je procjenjivao rizik od MRONJ-a u pedijatrijskoj dobi među oboljelima od osteogenesis imperfecte rezultirao je time da od 468 ispitanih u razdoblju od 4,5 do 7 godina nije dijagnosticiran MRONJ. Isto tako u nekoliko studija koje su uključivale ispitanike mlađe od 24 godine sa stanjima u kojima je bila propisana terapija BP-a, nije bilo prijavljenih slučajeva MRONJ-a. No, rezultate treba uzeti s rezervom zbog relativno nedovoljnog broja ispitanika ili nedostatka MRONJ povezanih čimbenika [27].

9. LOKALNI FAKTORI

9.1. Dentoalveolarni zahvati

Dentoalveolarne operacije jedan su od najčešćih predisponirajućih faktora za razvoj MRONJ-a. Nekoliko studija koje su uključivale samo pacijente oboljele od MRONJ-a rezultiralo je time da je između 62 % i 82 % pacijenata navelo ekstrakciju zuba kao predisponirajući faktor u razvoju MRONJ-a. Iako je to dosta korisna informacija, većina pacijenata želi odgovor na pitanje koliki je točno rizik za razvoj bolesti nakon ekstrakcije zuba. Sa saznanjima koje trenutno posjedujemo, kod pacijenata oboljelih od osteoporoze na terapiji BP-ima odgovor bi bio od 0 % do 0,15 %. Za oboljele od iste bolesti, ali na terapiji DMB, rizik je nešto veći, oko 1 %. Za razliku od osteoporoze, pacijenti s karcinomom i na terapiji BP-ima skloniji su razvoju bolesti nakon dentoalveolarnog zahvata, a rizik se kreće od 1,6 % pa sve do 14,8 %. U malim serijama slučajeva (n=61), bile su urađene 102 ekstrakcije i rizik za razvoj MRONJ-a bio je 13,1 %, dok je u sustavnom pregledu (Gaudin i sur., n=564) taj rezultat iznosio 3,2 %.

Kod pacijenata izloženih antiresorptivnim lijekovima pri drugim dentoalveolarnim operacijama (npr. postavljanje zubnih implantata) rizik je nepoznat. U nedostatku podataka AAOMS navodi da se kod oboljelih od osteoporoze i karcinoma, i na terapiji antiresorptivnim lijekovima, preporučuje pacijenta informirati o potencijalnim rizicima [27].

9.2. Anatomske faktori

Puno je veća učestalost MRONJ-a u mandibuli (75 %) nego što je to slučaj kod maksile (25 %). Nešto se rjeđe javlja u obje čeljusti, oko 4,5 %. Korištenje proteza također je povezano s većim rizikom za razvoj MRONJ-a kod pacijenata na terapiji zoledronatom. Studija Vahtsevanosa *et al.*, koja je koristila 1621 pacijenta oboljelog od raka na terapiji iv. zoledronatom, ibandronatom ili pamidronatom, dokazala je da je rizik za razvoj MRONJ-a bio duplo veći kod nositelja proteza [27].

9.3. Postojeće oralne bolesti

Postojeća upala zuba, kao što je periapeksna ili upala pulpe, smatra se faktorom rizika. Kod oboljelih od raka s MRONJ-em, postojeća je upalna bolest zuba faktor rizika među 50 % pacijenata. S obzirom na to da je jedna od terapijskih mogućnosti kod upale zuba i ekstrakcija, teško je procijeniti koji je od ova 2 rizična faktora pogodniji za razvoj MRONJ-a. Rizičnim faktorom za razvoj MRONJ-a smatra se i parodontna bolest [27].

9.4. Demografski faktori i sistemska stanja te drugi lijekovi

Dob i spol različito se prijavljuju kao čimbenici rizika za MRONJ. Iako je kod ženskog spola veća prevalencija MRONJ-a, smatra se da je razlog tomu primarna bolest zbog koje je lijek propisan (postmenopauzalna osteoporoza, rak dojke).

Već je prije navedeno da kod pacijenata mlađih od 24 godine liječenih antiresorptivnim lijekovima čak ni nakon produženog trajanja nije potvrđen rizik za razvoj MRONJ-a. No, ukupna kvaliteta studija temeljena je na malim uzorcima te zahtijeva kontinuirano praćenje.

Kortikosteroidi su povezani s povećanim rizikom za MRONJ. Smatra se da se u kombinaciji s antiresorptivnim lijekovima taj rizik dodatno povećava. Također, komorbidna stanja kao što su anemija i dijabetes povezuju se s povećanim rizikom za razvoj MRONJ-a. Različiti tipovi karcinoma različito se prijavljuju kao čimbenici razvoja.

Kao čimbenik rizika za MRONJ spominje se i konzumacija duhana. U jednoj je studiji dokazano da je upotreba duhana statistički značajan faktor rizika za razvoj MRONJ-a, naročito kod pacijenata oboljelih od karcinoma (OR = 3.0; 95 % CI = 0.8 do 10.4). Za razliku od toga jedna novija studija, koja je pokušala dokazati povezanost između MRONJ-a i duhana, rezultirala je time da upotreba duhana kod pacijenata oboljelih od raka i na terapiji zolendronatom nije povezana s razvojem osteonekroze čeljusti. Vahtsevanos također u svojoj studiji nije prijavio povezanost MRONJ-a s konzumiranjem duhana.

Zaključno, literatura kojom trenutno raspoložemo dokazuje da je rizik za razvoj medikamentozno uzrokovane osteonekroze čeljusti znatno veći kod pacijenata oboljelih od

karcinoma nego kod onih oboljelih od osteoporoze, a da i jedni i drugi primaju istu antiresorptivnu terapiju.

Nadalje, rizik za razvoj bolesti kod oboljelih od osteoporoze relativno je nizak, bez obzira na vrstu lijeka ili njegovo doziranje [27].

10. NAČINI LIJEČENJA

10.1. Ciljevi liječenja

Ciljevi liječenja kod pacijenata s MRONJ-em ili s rizikom za razvoj istog jesu prevencija MRONJ-a, pružanje potpore onkološkom pacijentu na atiresorptivnoj terapiji ili kombinaciji antiresorptivne s angiogenim ili imunomodulatornim lijekovima. Nadalje, prevencija frakture kostiju kod oboljelih od osteoporoze ili osteopenije na terapiji antiresorptivnim lijekovima, očuvanje kvalitete života, kontrola boli te sekundarne infekcije, edukacija pacijenata i prevencija širenja lezije [27].

10.2. Prevencija MRONJ-a

Brojne studije pokazale su da se na smanjenje rizika za razvoj MRONJ-a prilikom visokorizičnih kirurških zahvata može utjecati korištenjem pre- i postoperativne antibiotske terapije i antimikrobnih sredstava za ispiranje usta te održavanjem dobre oralne higijene. Također se preporučuje i prestanak pušenja te bolja kontrola dijabetesa ukoliko je potrebno.

Prevencija MRONJ-a počinje sa shvaćanjem da pacijenti na antiresorptivnoj terapiji imaju promijenjenu sposobnost cijeljenja koštanog tkiva, što predstavlja rizik za razvoj bolesti. Stoga bi, kao i u drugim preventivnim strategijama u stomatologiji, prije samog propisivanja terapije trebalo procijeniti rizik za razvoj osteonekroze. To zahtijeva napor u educiranju pacijenta, medicinskih djelatnika i posebno stomatologa o stvarnim rizicima koji su povezani s određenom terapijom. Stoga, AAOMS u svojim najnovijim smjernicama naglašava važnost multidisciplinarnog tima pri liječenju rizičnih bolesnika [27].

10.3. Poboljšanje oralnog zdravlja

Dokument AAOMS-a iz 2014. predložio je načine profilaktičkog tretmana koji bi trebao smanjiti učestalost MRONJ-a, što je naknadnim studijima kasnije i potvrđeno. Dokument je ukazao na važnost redovitih stomatoloških kontrola te predtretmanskog stomatološkog pregleda. Navedeno smanjuje rizik za razvoj MRONJ-a.

Provedena je studija među pacijentima s rakom prostate te koštanim metastazama te je kod pacijenata sa strožim praćenjem oralnog zdravlja potvrđeno da su imali 2,5 puta manji relativni rizik u odnosu na ostale.

U sistematskom pregledu koji se bavio strategijom prevencija kod pacijenata s ekstrakcijom zuba kod oboljelih s rizikom od MRONJ-a nisu zabilježena klinička istraživanja, ali istraživanja na životinjama imala su za rezultat da periodontalna upala stvara okruženje koje podržava razvoj nekroze kostiju.

Detaljan pregled usne šupljine i radiološki pregled važan je za planiranje tretmana kod rizičnih pacijenata. Bitno je identificirati izvore ili potencijalne izvore infekcije da bi se spriječile komplikacije nakon početka terapije. Tijekom kliničkog i radiološkog pregleda pacijent se educira o provođenju oralne higijene, uzima se u obzir pacijentova motivacija, primjenjuju se floridi, vrši se ispiranje klorheksidinom, gleda pomičnost zuba te eventualni razvoj parodontne bolesti [27].

10.4. „Drug holiday“ pri dentoalveolarnim zahvatima

„Drug holiday“ kod pacijenata podvrgnutima dentoalveolarnom kirurškom zahvatu, a na terapiji anti-resorptivnim lijekovima, da bi se smanjio rizik za razvoj MRONJ-a bio je kontroverzan u AAOMS-ovu stajalištu iz 2014., i tako je ostalo i u 2021. godini. Unatoč tome, nekoliko je društava preporučilo „drug holiday“. Poteškoće pri samom odabiru su očekivane, s obzirom na to da postoji malen broj prijavljenih istraživanja na ovu temu. U sustavnom pregledu iz 2020. godine zaključeno je da nedostaju značajniji dokazi koji bi pokrijepili ili opovrgnuli navedenu teoriju [27].

10.5. Markeri pregradnje kosti

U AAOMS-ovu stajalištu iz 2014. godine ne postoje podatci o markerima pregradnje kosti. U dokumentu iz 2022. smatra se da su potrebna daljnja istraživanja i studije da bi se markeri

mogli smatrati učinkovitim alatom kojim bi se moglo procijeniti rizik za razvoj osteonekroze čeljusti uzrokovane lijekovima [27].

10.6. Ostali biomarkeri

Biomarkeri koji su u vezi s angiogenezom, VEGF aktivnosti, PTH i endokrinom funkcijom u novije su vrijeme opisani, ali su i dalje u istraživačkoj fazi i nisu potvrđeni kao alat u kliničkoj procjeni MRONJ-a [27].

11. STRATEGIJE LIJEČENJA

AAOMS je razvio nekoliko mehanizama za pojednostavljenje evaluacije i pojednostavljenje strategija liječenja za oboljele od MRONJ-a. Naglasak se stavlja na operativne i neoperativne terapijske mogućnosti [27].

11.1. Neoperativna terapija

U literaturi je dokumentirana učinkovitost neoperativnih tehnika liječenja MRONJ-a i predstavlja učinkovitu dopunu operativnom liječenju te one mogu biti korisne u liječenju bilo kojeg stadija bolesti. Dovode do stabilizacije ili čak izlječenja bolesti u njenoj ranoj fazi. Neoperativne tehnike, baš kao i operativne, imaju za cilj poboljšanje kvalitete života te izlječenje bolesti.

Neoperativna terapija usmjerena je na kontrolu boli i sekundarne infekcije te na edukaciju pacijenta. Odluka o izboru operativne ili neoperativne strategije liječenja je individualna, tj. ovisi o specifičnosti svakog pacijenta. Potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika koji bi određena terapija donijela sa sobom.

Pacijentima sa stadijem 1 preporučuje se njega rane ispiranjem klorheksidinom te unapređenje oralne higijene da bi se uklonio biofilm s nekrotične kosti. U odsutnosti progresije bolesti kirurški zahvat nije indiciran.

U 2. stadiju bolesti se, osim lokalne njege rane, može propisati i antibiotska terapija. Pacijenti kojima neoperativno liječenje ne donosi korist, kandidati su za prelazak i na operativno liječenje. Nasuprot njima, pacijentima sa 2. ili 3. stadijem bolesti kojima radi određenih razloga nije moguće pružanje operativne terapije indicirana je neoperativna strategija liječenja.

Nema puno dokaza koji idu u korist pomoćnoj terapiji poput hiperbaričnog kisika ili terapije ozonom. Neke veće studije tek bi trebale dokazati djelotvornost navedenih pomoćnih terapija u liječenju MRONJ-a. U tijeku je istraživanje koje bi trebalo dokazati djelotvornost vitamina E i pentoksifilina u terapiji bolesti, dok se teriparatid sve više preporučuje kao dodatak u liječenju MRONJ-a kod osteoporozičnih pacijenata [27].

11.2. Operativna terapija

Iako su neoperativne metode i dalje terapijske opcije u liječenju MRONJ-a, operativna terapija sve se češće navodi kao opcija s visokim postotkom uspješnosti u svim stadijima bolesti. Brojne su studije dokazale visoku stopu uspjeha izlječenja nakon resekcije MRONJ lezija. Također se mora uzeti u obzir da, iako na nepredvidiv način, MRONJ može napredovati s vremenom.

Operativni zahvat predstavljen je kao terapijska mogućnost u pokušaju smanjenja napredovanja bolesti, te se smatra da rana kirurška intervencija može ići u korist pacijentu pri liječenju bolesti.

Marginalna ili segmentalna resekcija mandibule, kao i djelomična masilektomija djelotvorne su metode u terapiji MRONJ-a. Ove se metode mogu primijeniti na pacijente u svim stadijima MRONJ-a. Resekcija zahtijeva rubove izvan područja nekroze kosti, sve do zdravog koštanog tkiva. Operativna se intervencija sugerira kod pacijenata kojima je neoperativna metoda pokazala neuspjeh. Također, kod pacijenata s progresivnom kliničkom ili radiološkom slikom operativni bi se zahvat trebao izvršiti bez prethodnog uvođenja neoperativnih tehnika. Iako postoje nesuglasice između operativnih i neoperativnih tehnika, pokazalo se da je operativno liječenje pacijenta bolje u vidu poboljšanja životne kvalitete i održavanju pokrivenosti sluznicom [27].

Prilikom dijagnosticiranja te samog liječenja MRONJ-a važno je imati na umu da je za početak važno eliminirati ostale vrste osteonekroza koje se mogu pojaviti kod pacijenta. Stoga je AAOMS u svoja dva posljednja dokumenta, onom iz 2014. te iz 2022., jasno dao do znanja koji su klinički kriteriji za dijagnozu MRONJ-a. Iako su kriteriji navedeni, često se mogu javiti klinički slična stanja koja možemo pogrešno tumačiti kao MRONJ. Neki od njih su karijes, alveolarni osteitis, sinusitis, gingivitis, parodontitis, atipične neuralgije, fibroosne lezije, periapikalna patologija i temporomandibularni poremećaji.

U dokumentu iz 2014. navodi se da se radiološki kod oboljelih od MRONJ-a može vidjeti resorpcija alveolarne kosti koja nije karakteristična za parodontnu bolest, osteosklerotične regije u alveolarnoj ili bazilarnoj kosti, zadebljanje parodontnog ligamenta i promjene trabekularnog uzorka kosti. Navodi se da je navedeno karakteristično za stadij 0,1 i 2 MRONJ-a. Gotovo identično se navodi i u dokumentu iz 2022., gdje se govori da se radiološki mogu vidjeti regije osteoskleroze u alveolarnoj kosti, nema vidljivog gubitka ili resorpcije kosti, zadebljanje parodontnog ligamenta te sklerotična kost s promijenjenim trabekularnim uzorkom.

Što se tiče kliničke slike stadija 0, u dokumentu iz 2014., navodi se odontalgija kojoj ne možemo naći odontogeni uzrok, tupi bol u kostima čeljusti koja se može reflektirati na TMZ, poremećena neurosenzorna funkcija i bol u sinusu, koja može biti povezana s upalom maksilarnog sinusa i stijenke sinusa. U stadij 1 bolesti spadaju pacijenti s kliničkim pregledom vidljivom i nekrotičnom kosti, te oni s fistulom koja seže sve do kosti oboljelog. Oni su asimptomatski i nemaju dokaz upale ili infekcije. Stadij 2 je simptomatični stadij bolesti udružen s izloženom i nekrotičnom kosti ili fistulom koja dopire do kosti, zajedno s dokazima infekcije/upale. U stadij 3 bolesti spadaju bolesnici s izloženom i nekrotičnom kosti ili fistulom koja seže do kosti, zajedno s upalom ili infekcijom. Za razliku od pacijenata s prethodnim stadijem bolesti, kod oboljelih sa stadijem 3 prisutni su i ekstraoralna fistula, patološki prijelom čeljusti, izložena nekrotična kost koja se proteže izvan alveolarne regije, oroantralna komunikacija i/ili osteoliza koja seže do dna sinusa ili inferiornog dijela mandibule. Dokument iz 2022. potvrdio je navedene kliničke slike različitih stadija MRONJ-a iz 2014.

Liječenje stadija 0 u najnovijoj reviziji smjernica slično je kao u onoj iz 2014., a to je simptomatsko liječenje ostalih lokalnih faktora kao što je karijes ili parodontna bolest. Uz već prije navedeno ispiranje usne šupljine klorheksidinom kao metodu liječenja stadija 1, AAOMS 2022. navodi i tome pridodaje i unapređenje oralne higijene pacijenta. Terapija stadija 2 ostala je ista, tj. ispiranje oralne šupljine antimikrobnim sredstvima, antibiotska terapija, ali i operativna ako navedena nije dala plodove. Stadij 3 se, i u dokumentu 2014. i 2022., liječi antimikrobnim sredstvima i segmentnom resekcijom [28].

Na kraju, uspoređujući dijagnozu te liječenje MRONJ-a iz AAOMS-ovih dokumenata iz 2014. i 2022., dolazimo do zaključka da se unatoč uloženom naporu da se liječenje pacijenata sa saznanjem novih činjenica unaprijedi, zanemarimo li neke manje promjene, metode liječenja i dijagnoze nisu značajnije mijenjale.

AAOMS u svom dokumentu zaključuje da je MRONJ jako složena bolest s multifaktorijalnom etiologijom. S obzirom na to da su mnoga pitanja ostala neodgovorena, potrebna su daljnja istraživanja i studije kako bi se više saznalo o tom stanju. Jedno je sigurno: antiresorptivni lijekovi predstavljaju velik rizik za razvoj bolesti, što nije slučaj kod drugih lijekova opisanih u radu (imunomodulatori, antiangiogeni lijekovi,). Međutim, u nekim manjim studijama govori se o sinergističkim učincima kod terapije antiresorptivnim i antiangiogenim lijekovima. Zaključno, za više odgovora potrebna su daljnja istraživanja na ovu temu za bolji i individualniji pristup liječenju pacijenata.

Tablica 1. Učestalost pojavljivanja MRONJ-a kod pacijenata oboljelih od malignih bolesti u različitim studijama [27].

Maligne bolesti		
Autori studija	Lijekovi	Oblik studije
Coleman (2020)138	Placebo 0.2 % (2,218) Denosumab 5 % (2,241)	RCT
O'Carrigan, <i>et al.</i> (2017)	Placebo 0.7 % (6,788) Denosumab 0,4 % (6,788)	Sustavni pregled
O'Carrigan, <i>et al.</i> (2017)	Placebo 0 % (3,060) Zoledronat 1 % (3,078)	Sustavni pregled
Macherey, <i>et al.</i> (2017)136	Placebo 0.7 % (818) Zoledronat 1.5 % (808)	Sustavni pregled
Valachis, <i>et al.</i> (2013)132	Placebo 0 % (3,039) Zoledronat 0.52 % (4,774)	Sustavni pregled
Coleman (2020)138	Placebo 0.2 % (2,218) Denosumab 5.4 % (2,214)	RCT
Gnant, <i>et al.</i> (2015)134	Placebo 0 % (1,709) Denosumab 0 % (1,711)	RCT
Raje, <i>et al.</i> (2018)113	Zoledronat 2.8 % (82) Denosumab 4.1 % (850)	RCT
Himmelstein (2017)140	Zoledronat 1.5 % (1,822)	RCT

Ng, <i>et al.</i> (2021)145	Zoledronat 1.6 – 4 % 3.8 – 18 % Denosumab 1.9 % 6.9 %	Sustavni pregled
Wang, <i>et al.</i> (2014)144	Zoledronat 1.4 % (1,013) Denosumab 2 % (1,020)	Sustavni pregled

Tablica 2. Učestalost pojavljivanja MRONJ-a kod pacijenata oboljelih od osteoporoze u različitim studijama [27].

Osteoporoza		
Autori studija	Lijekovi	Oblik studija
Grbic, <i>et al.</i> (2010)150	Placebo 0.02 % (4,945) Zoledronat 0.02 % (5,864)	Sustavni pregled
Cosman, <i>et al.</i> (2016)151	Placebo 0 % (3,322)	RCT
Saag, <i>et al.</i> (2017)37	Denosumab 0.05 % (2,047)	RCT
Bone, <i>et al.</i> (2017)153	Denosumab 0.3 % (2,343)	RCT

Tablica 3. Učestalost pojavljivanja MRONJ-a kod pacijenata oboljelih od ne-malignih bolesti kostiju u različitim studijama [27].

Ne-maligne bolesti kostiju		
Autori studija	Lijekovi	Oblik studije
Chawla, <i>et al.</i> (2019) 156	Denosumab 5 % (532)	Prospektivna serija slučajeva
Rutkowski 155	Denosumab 0.7 % (138)	Retrospektivna serija slučajeva

1. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA i sur. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1441-1460.
2. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A i sur. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dent J.* 2022;34(3):202-210.
3. Goodman S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). 2021;13(2):561.
4. Sim IW, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3887-93.
5. Campisi G, Mauceri R, Bedogni A, Fusco V. Re: AAOMS Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(11):1723-1724.
6. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19(2):162-167.
7. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104.
8. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT i sur. Denosumab and osteonecrosis of the jaw: Analysis from 3 pivotal trials of denosumab in patients with advanced cancer. 2012; 34(3):202-210.
9. Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—a review. 2012; 48(10), 938–947.
10. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. 2012; 114(6), 671– 676.
11. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. 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(5):1341-1347.
12. Granić M, Gabrić D. Medikamentozna osteonekroza čeljusti. U: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A, ur. Opće zdravlje kroz oralno zdravlje – multidisciplinarni pristup. Zagreb: Hrvatska komora dentalne medicine (HKDM); 2019. str. 216-217.

13. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indication, strategies. 1.izd.New York: Springer; 2007. 35 str.
14. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571-7.
15. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19(1):80-100.
16. Ponte Fernández N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(5):396-400.
17. Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2201-10.
18. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med.* 1997;29(1):55-62.
19. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* travanj 2012;66(12):1139-46.
20. Blomberg Jensen M, Andreassen CH, Jørgensen A, Nielsen JE, Juel Mortensen L, Boisen IM, Schwarz P i ostali. RANKL regulates male reproductive function. *Nat Commun.* 2021;12(1):2450.
21. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer.* 2013;2(4):272-7.
22. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):42-9.
23. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone.* 1996;19(3):281-90.
24. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;18(2):75-85.
25. Wilcock A, Charlesworth S, Toller CS, Girish R, Mihalyo M, Howard P. Denosumab: AHFS 92:24. *J Pain Symptom Manage.* 2018;56(2):295-301.
26. Đureković S, Vuletić M. Lijekovi uzročnici osteonekroze čeljusti. *Sonda.* 2023;45(2), 61-66.
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-943.

28. Badr M, Kyriakidou E, Atkins S, Harrison S. Aggressive denosumab-related jaw necrosis - a case series. *Br Dent J.* 2017;223(1):13-16.
29. 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.* listopad 2014;72(10):1938-56.

Miroslav Pehar je rođen 18. 2. 2000. godine u Makarskoj. Odrastao je u Ljubuškom, gdje pohađa Osnovnu školu Marka Marulića. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisuje Gimnaziju Ljubuški, koju završava 2018. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Za vrijeme studija obnaša funkciju predstavnika futsal ekipe, s kojom ostvaruje povijesne rezultate.