



**SIMPOZIJ O MRONJ  
(Z ZDRAVILI POVZROČENI  
OSTEONEKROZI ČELJUSTNIC)  
2020**

**e-zbornik**

# SIMPOZIJ O MRONJ (Z ZDRAVILI POVZROČENI OSTEONEKROZI ČELJUSTNIC) e-zbornik

Urednica

**Maja Grošelj**

Tehnična urednica

**Mojca Vrečar**

Oblikovanje in računalniška postavitvev

**VisArt studio,**

**Kvants-VisArt d.o.o., Ljubljana**

Izdala in založila

**ZDRAVNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE**

Izdano

**Ljubljana, april 2020**

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID=17704195

ISBN 978-961-6185-29-5 (epub)

ISBN 978-961-6185-30-1 (pdf)



**SIMPOZIJ O MRONJ  
(Z ZDRAVILI POVZROČENI  
OSTEONEKROZI ČELJUSTNIC)  
2020**

**e-zbornik**

Ljubljana, april 2020

## SIMPOZIJ O MRONJ 2020

### UVOD

Uporaba antiresorpcijskih zdravil (ARZ) vodi do zmanjšanja kostnih zlomov pri ogroženih bolnikih in pozitivno vpliva na kakovost življenja prizadetih bolnikov. Število bolnikov, ki potrebujejo antiresorpcijsko zdravljenje, iz leta v leto nenehno narašča. Ta rast je pogojena z nenehnim staranjem prebivalstva, ki zahteva dodatno skrb za zmanjšanje z okostjem povezanih dogodkov, ki negativno vplivajo na kakovost življenja ogroženih skupin bolnikov.

Dostopnost sodobnih diagnostičnih metod za zgodnje odkrivanje osteoporoze, zgodnje odkrivanje raka in njegovih zapletov, vse večja informiranost in ozaveščenje bolnikov ter zdravstvenega osebja in hiter razvoj farmacije na področju razvoja bioloških zdravil omogočajo uporabo sodobnih zdravil, ki učinkovito zmanjšujejo pojavnost bolezni, ki povzročajo z okostjem povezane dogodke. Kot vsako zdravljenje v medicini ima tudi zdravljenje z ARZ svoje stranske učinke, ki se kažejo v ustni votlini s spremembami po ustnih sluznicah in na čeljustnih kosteh, kjer se kažejo z razvojem nekrotičnih lezij v čeljustnicah ter negativno vplivajo na kakovost življenja, ki je prizadeta že zaradi prisotnosti same osnovne bolezni.

Poleg ARZ se v sodobni onkologiji vse bolj pojavljajo tarčna zdravila, ki delujejo na različnih zunaj- in znotrajceličnih receptorjih po različnih mehanizmih, ter zdravila, ki vplivajo na prekrvavitev in s tem ustavijo razvoj osnovne bolezni. S skupnim imenom jih poimenujejo neantiresorpcijska zdravila (NARZ) in se prav tako kažejo s stranskimi učinki v ustni votlini.

Z zdravili povzročena osteonekroza čeljustnic (MRONJ) je stanje, ki se pojavlja pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ARZ in/ali z NARZ zaradi bolezni, ki povzročajo z okostjem povezane dogodke. To so bolniki z osteoporozo, onkološki bolniki s kostnimi zasevki ter hematološki bolniki, pri katerih so bili narejeni invazivni oralnokirurški posegi, ki naj bi bili odgovorni za pojavnost MRONJ.

Hiter razvoj medicine in uporaba sodobnih načinov zdravljenja vse bolj zahtevata tesno sodelovanje med različnimi strokami ter vejami medicine. MRONJ je stanje, ki tesno povezuje zobozdravnike in zdravnike z namenom varne uporabe ARZ ter NARZ. Koordinirani ukrepi med vsemi udeleženci pred začetkom zdravljenja z ARZ in NARZ ter sodelovanje v procesu zdravljenja vodijo v njihovo ustrezno in varno uporabo ter zmanjšanje pojavnosti MRONJ.

Namen zbornika je seznaniti strokovno javnost, zobozdravnike in zdravnike s problematiko MRONJ ter zagotoviti zobozdravnikom in zdravnikom priporočila, kako ukrepati pri vsakdanjem delu z bolniki na zdravljenju z ARZ ter NARZ z namenom zmanjšanja pojavnosti MRONJ, učinkovite prepoznavne in hitrejšega zdravljenja v zgodnjih fazah, ko je uspešnost zdravljenja večja.

Dime Sapundžiev, dr. dent. med.,

specialist oralne kirurgije

# VSEBINA

- 6 UPORABA ANTIRESORPTIVOV ZA ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE**  
*Tomaž Kocjan*
- 7 UPORABA ANTIRESORPTIVOV ZA KOSTI V ONKOLOGIJI**  
*Simona Borštnar*
- 8 UPORABA ANTIRESORPTIVOV V UROLOGIJI**  
*Borut Gubina*
- 9 PREPREČEVANJE MRONJ**  
*Dime Sapundžiev*
- 11 MRONJ, DEFINICIJA IN KLASIFIKACIJA**  
*Marko Božič*
- 13 ETIOPATOGENEZA MRONJ**  
*Dime Sapundžiev*
- 14 HISTOPATOLOŠKA OBRAVNAVA Z ZDRAVILI POVZROČENE OSTEONEKROZE ČELJUSTNIC**  
*Katarina Dimnik*
- 15 RENTGENSKA DIAGNOSTIKA MRONJ**  
*Miha Kočar*
- 16 OTROCI IN ANTIRESORPTIVI**  
*Tanja Tomaževič*
- 17 NEANTIRESORPTIVNA ZDRAVILA, POVEZANA Z MRONJ**  
*Breda Škrbinc*
- 18 CONSERVATIVE TREATMENT OF MRONJ**  
*Marko Granić*
- 20 ZDRAVLJENJE MRONJ – KIRURŠKI PRISTOPI**  
*Matic Koren*
- 21 MRONJ IN ENDODONTIJA**  
*Maja Grošelj*
- 22 VNETJE USTNE SLUZNICE PRI BOLNIKI, KI SE ZDRAVIJO S TARČNIMI ZDRAVILI**  
*Rok Gašperšič*
- 22 MRONJ IN PROTETIČNA OSKRBA**  
*Tadej Ostrc*
- 23 EKSTRAKCIJA IN MRONJ**  
*Dime Sapundžiev*
- 24 PRIPOROČILA ZA EKSTRAKCIJO ZOB PRI BOLNIKI, ZDRAVLJENIH Z ANTIRESORPTIVI**  
*Dime Sapundžiev*

# UPORABA ANTIRESORPTIVOV ZA ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE

*Izr. prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., specialist endokrinologije,*

*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana in*

*Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

*E-pošta: tomaz.kocjan@kclj.si*

Osteoporozni zlomi so pomemben vzrok invalidnosti in smrti. Če jih želimo učinkovito preprečiti, moramo zdraviti posameznike z visokim tveganjem za zlom. To so v prvi vrsti bolnice in bolniki po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka, kjer je pred uvedbo zdravil treba le še izključiti sekundarne vzroke osteoporoze. Pri drugih ženskah po menopavzi in moških po petdesetem letu lahko tveganje za zlom ocenimo s pomočjo kliničnih dejavnikov, ki jih vnesemo v računalniški algoritem FRAX, ali pa na podlagi meritve mineralne kostne gostote, pri čemer moramo pri interpretaciji izvida upoštevati tudi starost in spol preiskovanca. Zdravljenje osteoporoze zahteva zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa alkohola in kajenja. Prehrana mora biti bogata s kalcijem in beljakovinami. Redna telesna vadba ugodno učinkuje na kosti pa tudi na mišice in preprečevanje padcev. Dodajamo vitamin D. Zdravila prvega izbora so bisfosfonati in denosumab, ki delujejo kot močni antiresorptivi ali zaviralci kostne razgradnje. Peroralna bisfosfonata alendronat in risedronat ter infuzija zoledronske kisline zmanjšajo tveganje za vse vrste zlomov, vključno z zlomom kolka, približno za polovico. Podobno ali še bolj učinkovit je denosumab, biološko zdravilo v obliki podkožnih injekcij na vsakih šest mesecev. Zaradi višje cene in posledične omejitve zavarovalnice ga v praksi lahko predpišemo le bolnicam, starejšim od 70 let, pri mlajših pa le takrat, ko so bisfosfonati neučinkoviti ali povzročajo neželene učinke. Celokupni varnostni profil bisfosfonatov in denosumaba je ugoden. Zelo redek, a resen zaplet zdravljenja osteoporoze z antiresorptivi je osteonekroza čeljusti.

# UPORABA ANTIRESORPTIVOV ZA KOSTI V ONKOLOGIJI

*Dr. Simona Boštinar, dr. med., specialistka interne medicine in specialistka internistne onkologije,*

*Oddelek za internistino onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

*E-pošta: sborstnar@onko-i.si*

Napredek v onkologiji v zadnjih desetletjih je izboljšal preživetja bolnikov z rakom, hkrati pa so nova zdravljenja povzročila tudi neželene učinke, ki lahko slabšajo kakovost življenja. Rak in zdravljenje raka lahko močno vplivata na zdravje kosti. Preprečevanje in obvladovanje neželenih učinkov na kosti je poslalo enako pomembno kot obvladovanje bolezni same. Pri tem pa so poleg ustne higijene in ustreznega življenjskega sloga pomembna antiresorptivna zdravila za kosti, kot so bisfosfonati in denosumab.

Antiresorptive v onkologiji uporabljamo za tri indikacije: kot podporno zdravljenje pri bolnikih s kostnimi zasevki, za zmanjšanje izgube kosti, ki jo povzroči zdravljenje raka (CTIBL; ang. Cancer therapy induced bone loss), in kot eno izmed dopolnilnih zdravljenj pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojke.

Kostni zasevki so najpogostejši pri multiplemu mielomu, napredovalem raku prostate in napredovalem raku dojke, možni pa so tudi pri večini drugih rakov. Najpogostejše mesto zasevkov je aksialni skelet. Lahko so osteolitični, osteoplastni ali mešani. Ne glede na vrsto pa lahko vodijo do zapletov, kot so patološki zlom, potreba po obsevanju, potreba po operaciji, utesnitev hrbtenjače in hiperkalcemija. Antiresorptive dajemo za zmanjšanje tveganja zapletov, in sicer denosumab 120 mg s. c. ali zoledronsko kislino 4 mg i. v. v mesečnih intervalih.

CTIBL je največkrat posledica hormonske terapije pri raku dojke in raku prostate. Za preprečevanje CTIBL se uporabljajo denosumab ali bisfosfonati v enakih odmerkih kot za zdravljenje osteoporoze.

V nekaterih podskupinah bolnic z zgodnjim rakom dojke bisfosfonati (zoledronska kislina 4 mg i. v. na 6 mesecev ali klodronat 160 p. o. dnevno) zmanjšajo pojavnost kostnih zasevkov, zato so postali del priporočil kot eno izmed dopolnilnih zdravil pomenopavznih bolnic z zgodnjim hormonsko odvisnim rakom s srednjim ali visokim tveganjem ponovitve bolezni.

# UPORABA ANTIRESORPTIVOV V UROLOGIJI

*Asist. Borut Gubina, dr. med., specialist urologije,*

*Diagnostični center Bled, d.o.o.*

*E-pošta: gubina@gmail.com*

V urologiji se srečujemo s kostnim zdravjem predvsem ob zdravljenju raka prostate in ob metastatski obliki bolezni, največkrat raka prostate, občasno tudi raka ledvic.

Rak prostate je v začetni fazi omejen na prostato in takrat je primeren za zdravljenje lokalno. To lahko opravimo operativno z radikalno prostatektomijo. Obstajajo tudi minimalno invazivne metode, kjer z energijo uničimo raka prostate, medtem ko prostata ostane na mestu. Metode so za zdaj eksperimentalne. Pri starejših bolnikih je uspešna metoda obsevanje prostate.

Če pride do napredovale bolezni, ko lokalna terapija ni smiselna, se uporablja hormonska terapija – kemična ali kirurška kastracija. Občasno so takrat tudi prisotne kostne metastaze.

V tem primeru pride do odstranitve učinka testosterona v telesu, kar privede do andropavze. Takrat odsotnost spolnih hormonov privede do nižanja gostote kosti. V tem primeru moramo oceniti kostno gostoto in svetovati konservativne ukrepe. To so veliko gibanja, s proteini bogata prehrana, zadosten vnos kalcija in dodajanje vitamina D. Meritev kostne gostote ponavljamo enkrat letno. Če pride do osteoporoze ali klinično dokazanega zloma, bolnik potrebuje terapijo za osteoporozo. Uporablja se denosumab ali bisfosfonate.

Če hormonska terapija ne deluje več, kar se vidi po zviševanju vrednosti PSA, je najverjetneje prišlo do napredovanja bolezni. Takrat največkrat opazimo tudi kostne metastaze na slikanjih. Občasno se kostne metastaze kažejo tudi z bolečino v hrbtenici.

Pri teh bolnikih je na mestu terapija z denosumabom v dvojnem mesečnem odmerku 120 mg, učinek je, poleg preprečevanja znižanja kostne gostote, tudi preprečevanje razrasti kostnih metastaz v kosti. Z inhibicijo delovanja osteoklastov onemogočajo destrukcijo kostnine, povzročeno s strani metastaze raka prostate.

Pomembno je, da ob uvedbi denosumaba terapije ne prekinemo. Če je to treba, moramo bolniku zagotoviti zdravljenje z bisfosfonati. Delovanje denosumaba je po dosedanjem opazovanju učinkovito in se s časom ne zmanjšuje.

Ob uvedbi antiresorptivov moramo paziti na možnost pojava osteonekroze čeljustnice. Prvi ukrep je, da bolniku, ki mu želimo pomagati z antiresorptivom, pogledamo v usta. Če je videz zobovja primeren, ga opozorimo na možnost pojava nekroze kosti, v primeru slabega zobovja pa pred uvedbo zdravila priporočimo pregled pri zobozdravniku.



# PREPREČEVANJE MRONJ

Dime Sapundžiev, dr. dent. med., specialist oralne kirurgije,

Zasebni zobozdravstveni zavod Vergina

E-pošta: dimesapundjiev@gmail.com

Osnovo vlogo pri preprečevanju MRONJ ima koordiniran pristop zobozdravnika in splošnega zdravnika pri uporabi antiresorptivnih zdravil (ARZ).

Indikacije za uporabo ARZ, njihova doza, način in interval aplikacije po eni strani ter stanje ustne votline in skrb za ustno higieno po drugi strani so pomembni dejavniki pri preprečevanju MRONJ. Določene posebnosti med posameznimi skupinami bolnikov bodisi z osteoporozo, onkološkimi bolniki ali hematološkimi bolniki na zdravljenju z ARZ nam omogočajo ustrezno zobozdravniško pripravo bolnika pred začetkom zdravljenja z ARZ.

Bolniki, ki se zdravijo z ARZ zaradi osteoporozе, so ogroženi z razvojem z okostjem povezanih dogodkov, prejemajo nižje doze ARZ, koncentracija ARZ je manjša in imajo manjše tveganje za MRONJ. Pri njih je treba začeti z ARZ čim prej. Sanacija ustne votline se opravi po začetku zdravljenja brez potrebe po prilagoditvi zdravljenja z ARZ. Protokol za preprečevanje MRONJ pri bolnikih z osteoporozo pred začetkom zdravljenja z ARZ je predstavljen na sliki št. 1.



Slika 1. Protokol za preprečevanje MRONJ pred začetkom zdravljenja z ARZ zaradi osteoporozе.

Pomembno pri onkoloških bolnikih je zavedanje, da zdravljenje z ARZ ni vodilno in osnovno, ampak podporno ter je le en segment v kompleksnem zdravljenju onkološkega bolnika. Pred uvedbo ARZ po postavljenih indikacijah za zdravljenje z ARZ je na voljo nekaj več časa, od 3 do 6 mesecev. To je obdobje, ki ga lahko uporabimo za ustrezno sanacijo ustne votline in bolnika ustrezno pripravimo na zdravljenje z ARZ. Osnovno pri tem je, da se odstranijo vsi zobje s prisotnim kroničnim vnetjem, s tem zmanjšamo potrebo po izvajanju oralnokirurških posegov v obdobju zdravljenja z ARZ in zmanjšamo pojavnost MRONJ. Protokol za preprečevanje MRONJ pri onkoloških bolnikih je predstavljen na sliki št. 2.



Slika 2. Protokol za preprečevanje MRONJ pri onkoloških bolnikih pred začetkom zdravljenja z ARZ.

Sodelovanje in ustrezna komunikacija med zobozdravnikom ter lečočim zdravnikom, ki predpisuje ARZ, sta bistvenega pomena za zmanjšanje pojavnosti MRONJ. Ustrezni ukrepi pred začetkom zdravljenja in v zgodnji fazi po začetku zdravljenja z ARZ so pomembni v boju za preprečevanje MRONJ.

# MRONJ, DEFINICIJA IN KLASIFIKACIJA

*Doc. dr. Marko Božič, dr. med., dr. dent. med., specialist maksilofacialne kirurgije,*

*OMF kirurgija Marko Božič, s.p.*

*E-pošta: marko.bozic@omfkirurgija.com*

MRONJ (z zdravili povzročena osteonekroza čeljustnic) je relativno nova diagnoza, ki se pri bolniku kaže kot eksponirana avitalna kost v maksilofacialnem področju. Trenutna definicija diagnoze (v preteklosti se je že spreminjala) vključuje:

1. trenutno ali preteklo zdravljenje z antiresorptivnimi zdravili ali inhibitorjem angiogeneze;
2. eksponirano kost ali kost, ki se sondira preko intra- ali ekstraoralne fistule v maksilofacialnem področju in traja več kot osem tednov;
3. ni bilo predhodnega obsevanja čeljustnic ali metastatske bolezni na področju čeljustnic.

Mehanizem nastanka je povezan s poškodbo dentoalveolarnih struktur, ki imajo zaradi učinka antiresorptivnih zdravil (ARZ) spremenjeno kapaciteto celjenja. Ameriško združenje oralnih in maksilofacialnih kirurgov (AAOMS) je leta 2014 predlagalo naslednjo razdelitev po stadijih:

1. Stadij 0 (neeksponirana kost):
  - ni eksponirane kosti;
  - nespecifični SIMPTOMI:
    - nepojasnen zobobol;
    - topa bolečina čeljusti, ki lahko seva proti čeljustnemu sklepu;
    - sinusna bolečina, ki je lahko povezana z vnetjem in zadebelitvijo sinusne sluznice;
    - spremenjena nevrosenzorna funkcija;
  - nespecifični KLINIČNI ZNAKI:
    - omajani zobje, ki niso povezani s parodontalno boleznijo;
    - periapikalna ali parodontalna fistula, ki ni povezana z nekrozo pulpe oz. kariesom, poškodbo ali konservativnim zdravljenjem;
  - nespecifični RENTGENSKI ZNAKI:
    - izguba alveolarne kosti, ki ni povezana s kronično parodontalno boleznijo;
    - spremembe trabekularnega vzorca: gostejša kostnina in pomanjkanje kostnine v praznih alveolah po ekstrakciji;
    - področja osteoskleroze, ki vključujejo alveolarno in okolno bazilarno kostnino;
    - zadebelitev ali pomanjkanje parodontalnega ligamenta (zadebelitev lamine dure, skleroza in zmanjšanje parodontalne špranje).

## 2. Stadij 1:

- eksponirana, nekrotična kost ali fistula do kosti;
- asimptomatski bolnik;
- brez infekcije;
- lahko so prisotni rentgenski znaki stadija 0, ki so omejeni na alveolarno kost.

## 3. Stadij 2:

- eksponirana, nekrotična kost ali fistula do kosti;
- simptomatski bolnik (npr. navaja bolečino);
- infekcija;
- lahko so prisotne rentgenske značilnosti, omenjene pri stadiju 0, ki so lokalizirane na alveolarno kost.

## 4. Stadij 3:

- eksponirana, nekrotična kost ali fistula do kosti;
- simptomatski pacient (npr. navaja bolečino);
- infekcija;
- vsaj eno od naštetega: nekrotična kost zajema tudi sosednje strukture; npr. spodnji rob mandibule, ramus ascendens mandibule, maksilarni sinus, ličnico itd., patološki zlom, orokutana fistula, oroantralna ali oronazalna komunikacija, osteoliza, ki vključuje spodnji rob mandibule ali dno maksilarnega sinusa.

### Glavne reference:

1. Noam Yarom, Charles L. Shapiro, Douglas E. Peterson, Catherine H. Van Poznak, Kari Bohlke, Salvatore L. Ruggiero, Cesar A. Migliorati, Aliya Khan, Archie Morrison, Holly Anderson, Barbara A. Murphy, Devena Alston-Johnson, Rui Amaral Mendes, Beth Michelle Beadle, Siri Beier Jensen, and Deborah P. Saunders. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37: 25, 2270–2290.
2. Ruggiero et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2014.

# ETIOPATOGENEZA MRONJ

*Dime Sapundžiev, dr. dent. med., specialist oralne kirurgije,*

*Zasebni zobozdravstveni zavod Vergina*

*E-pošta: dimesapundjiev@gmail.com*

O Osteonekroza, povzročena z zdravili (MRONJ), je stanje, za katero je značilna prisotnost izpostavljene nekrotične kosti čeljustnic ali fistula, skozi katero se sondira kost, ki traja več kot osem tednov, in sicer pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se zdravili z anti-resorptivnimi zdravili (ARZ) ali neanti-resorptivnimi zdravili (NARZ) ter niso bili obsevani na področju glave in vratu.

Zelo pogosto se v strokovni literaturi kot neposredni vzrok za pojavnost MRONJ opisuje izvajanje oralnokirurških posegov pri bolnikih na zdravljenju z ARZ ali NARZ.

Teorije za nastanek MRONJ so številne, vendar v celoti pravega vzroka za nastanek nobena ne opisuje natančno.

Oporne točke, na katerih je treba graditi razumevanje za nastanek MRONJ, so prisotnost številnih bakterij v ustni votlini, prisotnost kroničnega vnetja zaradi kroničnega periapikalnega parodontitisa ali parodontalne bolezni, spremembe v mikrocirkulaciji, ki jih povzročajo ARZ in NARZ, ter njihov neposredni toksični vpliv na celice epiteljskega pokrova.

Mehanizem delovanja različnih vrst ARZ in NARZ je drugi pomembni dejavnik za nastanek MRONJ. Obstajajo razlike v delovanju bisfosfonatov (BF) in denosumaba (DEN), ki so pomembne v etiopatogenezi MRONJ. Kopičenje BF v kostnih strukturah pri njihovi aplikaciji je različno pri različnih skupinah bolnikov, večja doza in krajši interval aplikacije pri onkoloških bolnikih povečujeta tveganje za nastanek MRONJ v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo zaradi osteoporoze. Prisotnost vnetja ob zobeh zniža lokalni pH, ki povzroča povečano koncentracijo BF in posledično večje kopičenje v kosteh. Zaradi zavrte osteoklastne aktivnosti je resorpcija mikropok, ki nastanejo pri normalnih obremenitvah med žvečno funkcijo, ali resorpcija ostrih kostnih robov po ekstrakciji zob motena. Pride do vdora bakterij iz ustne flore, vnetja okolne sluznice in razvoja MRONJ.

Denosumab ima kljub popolnoma drugačnemu mehanizmu delovanja kot BF enak učinek na delovanje osteoklastov. Do razvoja MRONJ pride prav tako zaradi motene kostne presnove in lokalnega vnetja.

Na podlagi teh dejavnikov lahko zaključimo, da sama ekstrakcija zob ni osnovni dejavnik tveganja za nastanek MRONJ, temveč je za njegov nastanek odgovorna prisotnost kroničnega vnetja. V potrditev te teorije je obstoj tako imenovane neeksponirane MRONJ, ki v številnih primerih ostaja neprepoznana in spregledana.

# HISTOPATOLOŠKA OBRAVNAVA Z ZDRAVILI POVZROČENE OSTEONEKROZE ČELJUSTNIC

*Asist. dr. Katarina Dimnik, dr. dent. med., specialistka patologije,*

*Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

*E-pošta: katarina.dimnik@mf.uni-lj.si*

Z zdravili povzročena osteonekroza čeljustnic (MRONJ – iz angl. “medication-related osteonecrosis of the jaws”) je možen zaplet farmakološkega zdravljenja osteoporoze, nekaterih onkoloških stanj in drugih bolezni.

Kirurško zdravljenje MRONJ vključuje odstranitev vnetnega tkiva in nekrotične kostnine. Odvzeto tkivo je treba pregledati s histopatološkim pregledom. Opravimo ga na tkivu, fiksiranem v 10-% formalinu, ki ga po dekalcinaciji (mehčanju kostnine) vklopimo v parafin. Naloga patologa je, da v vzorcih oceni vitalnost kostnine, prisotnost vnetja in prisotnost mikroorganizmov (predvsem Aktinomicet), izključi morebitno drugo bolezensko dogajanje (pojav osnovne bolezni, na primer prisotnost tumorske rasti oziroma zasevkov pri onkoloških bolnikih) ter v primeru resekcij oceni stanje kirurških robov. Tipična histopatološka slika MRONJ je nekrotična kostnina s supurativnim vnetjem in kolonijami aktinomicet.

Za optimalno obravnavo bolnikov je nujna ustrezna komunikacija med napotnim zdravnikom in patologom. Pomembno je, da se poleg napotne diagnoze MRONJ in ostalih možnih kliničnih vprašanj patologu posreduje tudi podatek o bolezni, zaradi katere se bolnik zdravi. V diferencialni diagnostiki je treba namreč upoštevati tudi možnost pojava osnovne bolezni v odvzeti kosti, predvsem pri onkoloških bolnikih.

# RENTGENSKA DIAGNOSTIKA MRONJ

*Miha Kočar, dr. dent. med., specialist maksilofacialne kirurgije,*

*Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

*E-pošta: mihakocar@yahoo.com*

Zdravili pogojena osteonekroza čeljustnic (MRONJ – Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) je stanje, ki se pojavi zaradi spremenjenega metabolizma kostnega tkiva. Tarčna celica je osteoklast, katerega glavna naloga je resorpcija kostnine v procesu obnavljanja in izgradnje kostnine. Obolenje se diagnosticira glede na klinično sliko pacienta. V osnovi gre za nespecifične znake, ki jih poznamo tudi pri drugih kostnih obolenjih, kot je osteomielitis, kar se odraža tudi na rentgenski diagnostiki. Rentgenska diagnostika ima pomembno mesto pri določanju stopnje prizadetosti kostnine. Ortopantomogram nam služi kot osnovno diagnostično orodje, ki nam lahko pokaže zadebelitev kompaktne kostnine ob zoženju spongiozne kostnine, ki pa ima poudarjeno trabekularno strukturo oz. lamelarno risbo. V določenih primerih lahko opazimo tudi reakcijo pokostnice, ki se kaže kot radioopačno poudarjen kostni rob. Ob natančnem pregledu opazimo razširjeno parodontalno špranjo s sklerozno poudarjeno lamino duro, v nekaterih primerih pa je parodontalna špranja lahko tudi zabrisana, kar pomeni, da ni rentgensko zanesljiv dokaz MRONJ. Ob pojavu klinično mrtve kostnine je možno opaziti kostne sekvestre, ki imajo enake znake kot sekvestri, nastali pri osteomielitisu. Lokalni intraoralni rentgenski posnetki lahko bolje prikažejo določene patološke spremembe (lamelarna risba, parodontalna špranja, lamina dura), vendar sta njihovi pomanjkljivosti majhnost preiskovanega polja in slabša ponovljivost preiskave. Z obema tehnikama preiskovanja se demineralizirana kostnina kaže kot radiolucenten predel kosti. Za natančnejšo diagnostiko si pomagamo z računalniško tomografijo (CT), ki nam omogoča prostorsko določanje kostnih in mehko tkivnih sprememb ter ob uporabi kontrastnih sredstev do neke mere tudi določanje meja nekrotičnega tkiva. Za določanje prizadetosti mehkih tkiv se svetuje uporaba magnetne resonance (MRI). Nobena od preiskav ni dovolj specifična, da bi potrdila MRONJ, služi nam bolj kot orodje za določanje razsežnosti bolezni in delno tudi načrtovanje terapije. V zadnjem obdobju so bile opravljene tudi številne raziskave z uporabo računalniške tomografije s stožčastim snopom (CBCT), kjer so predvsem spremljali spremembe na anatomskih strukturah čeljustnic ob uporabi antiresorptivov.

# OTROCI IN ANTIRESORPTIVI

*Asist. dr. Tanja Tomažević, dr. dent. med., specialistka otroškega in preventivnega zobozdravstva,  
Center za otroško in preventivno zobozdravstvo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
E-pošta: tanja.tomazevic@kclj.si*

Pri otrocih in mladostnikih je pri več boleznih prisotna primarna ali sekundarna osteoporoza, za kateri se vedno pogosteje tudi njim predpisuje antiresorptivna zdravila (AR). Najpogostejši akutni stranski učinki ob aplikaciji AR so bolečine v mišicah in kosteh, povečana telesna temperatura ter motnje prebavnega trakta, ki se lahko pojavijo pri vseh bolnikih, ne glede na starost. Po drugi strani pa so zlome kosti in osteonekrozo čeljustnic kot kronični učinek zdravljenja do zdaj opisovali samo pri odrasli populaciji bolnikov, kar so potrdili tudi vsi pregledi literature v populaciji otrok in mladostnikov. Zdravljenje z AR lahko vpliva na zapoznelo izraščanje zob in na daljšanje ter izid ortodontskega zdravljenja.

Kljub odsotnosti poročil o pojavu osteonekroze pri otrocih in mladostnikih je za zdaj še treba slediti priporočilom za zobozdravniško obravnavo otrok in mladostnikov, ki potrebujejo zdravljenje z AR. Splošna priporočila vključujejo odstranitev vseh možnih vnetnih žarišč pred začetkom zdravljenja z AR, odložitev začetka zdravljenja za 2–3 tedne do zacelitve vseh ran, poučitev o ukrepih za ohranjanje ustnega zdravja in zelo dobro spremljanje stanja ustne votline med zdravljenjem, vključno z rentgensko diagnostiko. Specifična priporočila v primeru oralnokirurškega posega so podobna kot pri odraslih bolnikih, v primerih, kjer je povečano tveganje za razvoj osteonekroze, pa je priporočena antibiotična profilaksa. Omejitev za ostalo zobozdravniško oskrbo pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo AR, ni.

Pozorni moramo biti tudi na druga zdravila, npr. zdravila, ki zavirajo angiogenezo, in glukokortikosteroide, ki lahko povzročajo osteonekrozo, zato sta dobra anamneza in načrt zobozdravniške obravnave nujna ob sprejemu vsakega novega bolnika.



# NEANTIRESORPTIVNA ZDRAVILA, POVEZANA Z MRONJ

*Dr. Breda Škrbinc, dr. med., specialistka interne medicine in specialistka internistične onkologije,*

*Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

*E-pošta: bskrbinc@onko-i.si*

Sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom vključuje kemoterapijo, hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila (TZ) in radiofarmaka. Med tarčna zdravila sodijo male molekule (npr. kinazni inhibitorji, mTOR-inhibitorji) in monoklonska protitelesa ter fuzijski proteini (aflibercept), posebno skupino tarčnih zdravil pa predstavlja imunoterapija (zaviralci imunskih nadzornih točk – check-point inhibitors). Prvim poročilom o relativno visoki incidenci MRONJ pri bolnikih z metastatskim karcinomom ledvičnih celic (RCC), ki so bili zdravljeni s kombinacijo tirozinkinaznega zaviralca sunitinibom in zolendronske kisline, so sledila tudi poročila o MRONJ pri bolnikih, ki so prejeli samo sunitinib, in pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom. Osnovni mehanizem tarčnega delovanja v obeh primerih je zavora delovanja endotelnega rastnega dejavnika (VEGFR). Vedno več poročil pa nakazuje verjetnost, da tveganje za MRONJ predstavlja tudi zdravljenje z drugimi sodobnimi TZ, vključno z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Etiopatološko MRONJ kot posledica zdravljenja z različnimi TZ ni v celoti pojasnjena, dejstvo pa je, da se sodobna TZ na več ravneh vpletajo v homeostazo kosti. Proces kostne homeostaze lokalno nadzira serija rastnih dejavnikov (RANKL, M-CSF, VEGFR ...), sistemsko dodatno tudi parathormon in kalcitriol. Na večino teh rastnih dejavnikov, ki delujejo tudi kemotaktično pri aktivaciji imunokompetentnih celic makrofagno-monocitne vrste, TZ vplivajo zaviralno in tako motijo z rastnimi dejavniki pogojeno regulacijo kostne homeostaze ter tudi lokalne imunske procese kosti. Pomemben dejavnik razvoja MRONJ je tudi poškodovana, vneta ustna sluznica, ki ni redek pojav pri zdravljenju s sodobnimi TZ in dopušča vdor patogenih bakterij v globlje plasti ustne sluznice.

Glede na dejstvo, da z novimi zdravili in intenziviranjem sistemskega zdravljenja bolnikov že v zgodnejših fazah rakavih obolenj dosegamo vedno boljše preživetje, to v ospredje našega dela postavlja tudi zahtevo po zagotavljanju čim boljše kakovosti življenja teh bolnikov. Ob uvedbi sistemskega zdravljenja je tako treba zagotoviti tudi dobro obvladovanje vsakršnih neželenih učinkov zdravljenja, kamor sodita tudi skrb za ustrezno ustno zdravje in preprečevanje MRONJ.

*Viri:*

*J Can Dent Assoc 2012; 78: c85*

*Oral Maxillofac Surg. 2011; 15 (1): 63–6.*

*Breast Cancer Res Treat. 2010; 122 (1): 181–8. Epub 2010 Apr 2*

*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2019; 127: 289–299.*

# CONSERVATIVE TREATMENT OF MRONJ

*Doc. dr. Marko Granić, dr. dent. med., specialist oralne kirurgije,*

*Department of oral surgery, School of dental medicine, University of Zagreb*

*E-pošta: granic@sfzg.hr*

Antiresorptive drugs are widely used in the treatment of various bone diseases such as osteoporosis, osteopenia, hypercalcemia in malignancies and in the treatment of bone metastases. Although their therapeutic value is indisputable, and widely applicable, unfortunately these drugs can cause complex side effects in the jawbone, called Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ).

The main feature of MRONJ is the exposed bone, which is present in almost 94% of patients. The involvement of osteonecrosis can range from small exposed edges to the complete portion of one, or both, jaws. Inflammation around exposed lesions could also appear as swelling of the surrounding soft tissues, with or without suppuration, the appearance of fistulas or the formation of limited purulent inflammation.

There is currently no gold standard or clearly defined treatment protocol for treating the disease. If osteonecrosis of the jaw occurs, it is recommended that the patient be referred to a specialist in oral or maxillofacial surgery for further treatment. The treatment goals are aimed at eliminating inflammation and pain, along with prevention or slowing of the progression of the disease. The treatment plan depends on the degree of disease and is initially focused on antibiotic therapy in combination with antimicrobial therapy.

There are various conservative treatment modalities that, with surgical treatment, enhance the healing of the lesion. Oxygen therapy (ozone, hyperbaric chamber), laser therapy, hormone therapy (parathyroid hormone), growth factor therapy (PRP, PRF, PRGF, BMP), mesenchymal stem cell therapy, and a combination of pantophilin and tocopherol are used for this purpose.

Oxygen therapy promotes tissue hypervascularization and is antibacterial due to oxygen gradients. Hyperbaric oxygen therapy (HBO) has a positive effect on the healing of the lesion as it promotes osteoclast differentiation. It is recommended to use HBO as adjunctive therapy after surgical treatment of the wound. However, it should be kept in mind that HBO is contraindicated in oncology patients.

Ozone therapy also has positive effects on hard and soft tissues. It is used in combination with surgery in the form of wound decontamination and enhancement of soft tissue healing.

Laser therapy has also proved to be a promising additional therapy for achieving tissue bio stimulation (enhanced regenerative processes, enlargement of the inorganic part of the bone, stimulation of blood and lymphatic capillaries), which contributes to better and faster healing of lesions. LLLT laser (low level laser therapy) is most commonly used. It is also of utmost clinical importance for surgical treatment to apply antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) to eradicate microorganisms.

Growth factor therapy has been most commonly described in recent years as adjunctive therapy for the treatment and prevention of osteonecrosis. PRP (Platelet Rich Plasma), PRF (Platelet Rich Fibrin) and PRGF (Plasma Rich in Growth Factors) are obtained by venous blood collection and centrifugation, to obtain a plasma concentrate, rich in various growth factors (BMP, TNF). The concentrate is placed at the site of the lesion, which stimulates the surrounding soft and hard bone tissue for faster and better regeneration. Growth factors have been shown to have an excellent effect on soft tissue stimulation in the form of faster mucosal wound coverage. Bone morphogenetic protein concentrate (BMP) has also been described in the literature for the treatment of major bone defects.

Currently, mesenchymal stem cells, taken from the bone marrow, have been used that have shown significant bone healing in combination with various supplements. Hormone therapy with teriparatide in osteoporotic patients has proven to be a useful adjunctive therapy to enhance healing and treat the lesion. Finally, some authors used a combination of pentoxifylline and alpha tocopherol in combination with antibiotics to reduce the lesion and relieve symptoms, especially in stage 3 disease.

# ZDRAVLJENJE MRONJ – KIRURŠKI PRISTOPI

*Matic Koren, dr. dent. med., dr. med., specialist maksilofacialne kirurgije,*

*Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

*E-pošta: matic.koren@kclj.si*

**Ključne besede:** MRONJ, zdravljenje, kirurški pristopi

Široka uporaba bisfosfonatov, v zadnjih letih pa vse pogostejša uporaba monoklonskih protiteles denosumab in zaviralcev tvorbe žil, prinaša poleg pozitivnih rezultatov tudi večjo pojavnost stranskih učinkov. Koristi omenjenih zdravil pogosto zakrijejo njihove negativne učinke, ki se kasneje pokažejo zlasti v področju čeljustnic. Izpostavljenost čeljustnic je posledica njihovih anatomskega značilnosti.

Nekirurško zdravljenje je v večini primerov prva izbira pri spremembah, ki sodijo v prvi dve stopnji MRONJ-lestvice ameriškega združenja za maksilofacialno in oralno kirurgijo. Pri drugi in tretji stopnji je zaradi dodatnih bolnikovih težav treba vključiti še kirurško zdravljenje. Razpon kirurških metod, ki jih lahko uporabimo, je širok. Na eni strani imamo preproste postopke, kot so odstranitev mrtve kostnine in mehkih tkiv ter zagladitev ostrih robov ter primarna zapora sluzničnega defekta. Na drugi strani pa je pri bolnikih v tretji stopnji bolezni treba narediti resekcijo odmrlega dela čeljustnice. Učinek zdravil je sistemski, zato se pojavi težava pri določitvi meje resekcije. Pri tem si pomagamo z določenimi radiološkimi protokoli, ampak še vedno ostaja problem, ker je spremenjena presnova tudi v na videz zdravi kostnini. Možnosti rekonstrukcije so omejene, saj gre pogosto za bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi. Rezultat kostne rekonstrukcije čeljustnic je zaradi sistemsko spremenjene presnove kostnine nepredvidljiv.

V trenutno znani literaturi primanjkuje študij, ki bi ustrezno ovrednotile uspešnost posameznih kirurških pristopov glede na stopnjo MRONJ.

Še vedno ostaja zlati standard preprečevanje MRONJ z ustrezno konservativno zobozdravniško obravnavo pred uvedbo zdravljenja ter med njim in po zaključku, saj je učinek zdravil dolgotrajen. V predavanju bom predstavil kirurške pristope k zdravljenju MRONJ glede na stopnjo bolezni in poskušal opredeliti njihovo uspešnost.

# MRONJ IN ENDODONTIJA

*Asist. dr. Maja Grošelj, dr. dent. med., specialistka za zobne bolezni in endodontijo,*

*Katedra za zobne bolezni in normalno morfologijo zobnega organa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

*E-pošta: maja.groselj@mf.uni-lj.si*

Bolezni zob in obzobnih tkiv so eden glavnih dejavnikov tveganja za razvoj z zdravili povzročene osteonekroze čeljustnic – Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Zobje so vpeti v čeljustno kost in prebadajo njen epitelijski pokrov oz. dlesen. Trda zobna tkiva, to so sklenina, dentin in cement, skupaj z zobno pulpo, pozobnico in dlesnijo s svojo preiščeno zgradbo in obrambnimi mehanizmi varujejo čeljustno kost pred zunanjimi vplivi, zlasti pred okužbo. Ko zobni karies doseže zobno pulpo in njena obrambna sposobnost opeša, okužba skozi koreninski kanal doseže periapikalno alveolno kost. Podobno pri gingivitisu in parodontalni bolezni okužba skozi dlesnin pripoj in pozobnico doseže marginalno alveolno kost. Nadaljnji potek okužbe v čeljustni kosti je nepredvidljiv, pogosto poln neprijetnih zapletov, končni cilj organizma pa odstranitev dentogene okužbe z eksfoliacijo zoba in obnovitev epitelijskega pokrova. Zobozdravniki enak končni cilj, to je odstranitev dentogene okužbe, predvidljiveje in hitreje dosežemo z ekstrakcijo zoba. Kadar je okužba omejena na zobno pulpo ali koreninski kanal, zobna krona pa konservativno ali protetično obnovljiva, je alternativa ekstrakciji endodontsko zdravljenje zoba. Namen endodontskega zdravljenja je preprečiti razvoj okužbe v koreninskem kanalu oz. odstraniti okužbo iz koreninskega ter tako zaščititi periapikalno alveolno kost. Ker je pri bolnikih s tveganjem za MRONJ ekstrakcija zoba pogosto sprožilni dejavnik za razvoj MRONJ, je pri njih smiselno o endodontskem zdravljenju razmišljati nekoliko širše, tudi v primeru obsežneje destruiranih zobnih kron in ob večji izgubi obzobnih tkiv. Priporočila za endodontsko zdravljenje pri tveganju za MRONJ so aseptično delo, zaščita mehkih tkiv pred poškodbo, uporaba lokalnega anestetika brez vazokonstriktorja, preprečevanje ekstruzije skozi apikalno odprtino in tesna koronarna zapora. Prilagajanje zdravljenja z antiresorptivi in tudi antibiotična zaščita ter podporno antibiotično zdravljenje niso potrebni.

Tveganje za MRONJ ni kontraindikacija za endodontsko zdravljenje. Z endodontskim zdravljenjem lahko odložimo ali celo izključimo potrebo po ekstrakciji zoba in tako zmanjšamo tveganje za razvoj MRONJ. Najboljša polnitev zoba je zdrava zobna pulpa, najboljša zaščita čeljustne kosti pa so zdravi zobje in obzobna tkiva, zato potrebujejo bolniki s tveganjem za MRONJ neprekinjeno in celostno zobozdravniško oskrbo, pogosto motivacijo ter dobro sodelovanje med lečečimi zdravniki in zobozdravniki.

# VNETJE USTNE SLUZNICE PRI BOLNIKI, KI SE ZDRAVIJO S TARČNIMI ZDRAVILI

*Doc. dr. Rok Gašperšič, dr. dent. med., specialist parodontologije,*

*Center za ustne bolezni in parodontologijo, Stomatološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

*E-pošta: rok.gaspersic@mf.uni-lj.si*

Pri zdravljenju napredovanih oblik določenih vrst raka se lahko uporabljajo multitarčna zdravila, ki učinkujejo na tumorsko rast in angiogenezo. Tarčna zdravila nimajo popolnoma ciljanih učinkov, temveč vplivajo še na nekatera druga tkiva in imajo zato pogosto številne stranske učinke. Med temi je zelo pogost stranski učinek, ki omejuje zdravljenje in obremeni bolnika, vnetje ustne sluznice. Vnetja ustne sluznice z razjedami so pogosti neželeni učinki tarčnega zdravljenja npr. z zaviralci tirozinskih kinaz (receptorjev tirozinskih kinaz (TKI) (sorafenib, sunitinib, pazopanib) ali zaviralci mTOR (everolimus, temsirolimus), ki se uporabljajo npr. pri bolnikih z razsejanim svetloceličnim rakom ledvic. To vnetje ustne sluznice se razlikuje od vnetja ustne sluznice, ki se pojavi zaradi citotoksičnih zdravil, saj je zanj na področjih, kjer ustna sluznica ne poroženeva, značilen pojav majhnih, aftam podobnih ulkusov predvsem, ki so močno boleče. V ustni votlini se zaradi tarčnih zdravil pojavijo še drugi stranski učinki, to so kserostomija, občutljiva in boleča ustna sluznica, spremenjen okus in težave pri požiranju, kar se lahko pojavi brez vidnih bolezenskih sprememb. Tudi osteonekroza lahko nastane kot posledica zdravljenja z zaviralci TKI, še posebej je tveganje za nastanek visoko, če je omenjenemu zdravljenju pridruženo zdravljenje z bisfosfonati. Aftam podobne razjede največkrat povzročajo hude bolečine, kar omejuje vzročno zdravljenje raka in kakovost življenja bolnikov. Lahko pa predstavljajo tudi dejavnik tveganja za življenjsko ogrožajoče okužbe. Dobro obvladovanje stranskih učinkov zdravljenja s tarčnimi zdravili lahko pomembno vpliva na optimalno vzročno zdravljenje in na kakovost življenja bolnikov z napredovanimi oblikami raka.

# MRONJ IN PROTETIČNA OSKRBA

Asist. mag. Tadej Ostrc, dr. dent. med., specialist stomatološke protetike,

Katedra za stomatološko protetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

E-pošta: tadej.ostrc@mf.uni-lj.si

Cilj zobozdravstvene in protetične terapije pri pacientih, ki prejemajo ali so se zdravili z antiresorptivnimi ali antiangiogenimi zdravili, je zmanjšati ali odpraviti potrebo po kirurškem posegu [1]. Pri pacientih, ki so prejeli bisfosfonate per os štiri leta ali več ali imajo sočasno pridružene druge bolezni (revmatoidni artritis, izpostavljenost glukokortikoidom, sladkorna bolezen in kajenje), je večje tveganje za razvoj MRONJ po oralnokirurških posegih, vključno z vstavitvijo vsadkov, kot pri tisti bolniki, ki prejemajo ta zdravila manj kot štiri leta [2]. Pred začetkom intravenozne terapije je treba izvesti rigorozen načrt zobozdravstvene oskrbe, vključno s protetičnim načrtom in dolgoročno preventivo, ter natančno oceniti bolnikovo motivacijo, znanje in razumevanje pomena primerne ustne nege. Zavedati se je treba, da zobni vsadki, ki so bili vstavljeni in dobro integrirani pred uvedbo terapije, niso dejavnik tveganja za razvoj MRONJ [3]. Travma, povzročena s snemnimi protetičnimi nadomestki, je po podatkih vzrok okoli 7 % z bisfosfonati povzročene MRONJ [4]. Dokazali so, da je med pacienti, ki so z bisfosfonati zdravljeni intravenozno, verjetnost za nastanek MRONJ pri tistih s snemnimi protezami enkrat večja kot pri tistih, ki imajo fiksno-protetične nadomestke [5]. Zato je pomembno, da pri pacientih, zdravljenih z zdravili, ki lahko povzročijo MRONJ, in ki imajo snemno-protetične nadomestke, izvajamo redne kontrole retencije, stabilnosti ter udobja nošenja. Pri izdelavi novih protetičnih nadomestkov pa se moramo ravnati v skladu s strogimi protetičnimi smernicami, da se izognemo draženju sluznic, nastanku razjed in možnemu razvoju MRONJ.

1. American College of Prosthodontists. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - Position Statement of the American College of Prosthodontists. 2016; Available from: <https://www.prosthodontics.org/about-acp/position-statement-medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw/>.
2. Ruggiero, S. L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014. 72 (10): p. 1938–56.
3. Matsuo, A., et al., Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology*, 2016. 104 (3): p. 363–71.
4. Fliefel, R., et al., Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015. 44 (5): p. 568–85.
5. Niibe, K., et al., Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res*, 2015. 59 (1): p. 3–5.

# EKSTRAKCIJA IN MRONJ

*Dime Sapundžiev, dr. dent. med., specialist oralne kirurgije,*

*Zasebni zobozdravstveni zavod Vergina*

*E-pošta: dimesapundjiev@gmail.com*

Izvajanje zobnih ekstrakcij je povezano z razvojem MRONJ. Zaradi tega se je v strokovnih krogih pojavil neutemeljen strah pred ekstrakcijo zob pri bolnikih na antiresorpcijskih zdravilih (ARZ). Pogosto se dogaja, da so bolniki na zdravljenju z ARZ neutemeljeno zavračani s strani zobozdravnikov in poslani na sekundarno ali terciarno raven z nerealnimi stopnjami nujnosti. Takšen pojav po nepotrebnem bremeni zdravstveni sistem in daljša čakalne vrste. Druga skrajnost so pogosto spregledan anamnestični podatek o uporabi ARZ in neustrezno izvajanje zobnih ekstrakcij pri ogroženih bolnikih ter povzročanje MRONJ.

Zaradi tega je pomembno poznati značilnosti posameznih ARZ in način, kako in kdaj varno opraviti zobne ekstrakcije, oskrbeti ekstrakcijske rane ter zmanjšati dejavnike tveganja za MRONJ.

Bistvene razlike obstajajo med bolniki z osteoporozo in onkološkimi ter hematološkimi bolniki in med bolniki na zdravljenju z bisfosfonati (BF) ali denosumabom (DEN).

Bolniki, ki se zdravijo z ARZ zaradi osteoporoze, imajo bistveno manjše tveganje za MRONJ v primerjavi z onkološkimi bolniki. Prejemajo nižjo dozo ARZ v daljših presledkih z manjšo koncentracijo v kosteh. Čas prejemanja ARZ je bistvenega pomena pri oceni tveganja za MRONJ pri izvajanju zobnih ekstrakcij. Posamezna ARZ zaradi razlik v načinu delovanju prav tako narekujejo različne pristope pri izvajanju zobnih ekstrakcij.

Pri bolnikih, ki se z BF zdravijo manj kot pet let, je zaradi manjše koncentracije BF v kosteh in manjšega tveganja za MRONJ priporočljivo, da se ekstrakcije opravijo na primarni ravni. Ni potrebe po prilagajanju ekstrakcijskih tehnik. Zaželeno je odstraniti štrleče ostre kostne robove, rano lahko še dodatno zašijemo.

Bolniki, ki se zdravijo z ARZ več kot pet let, imajo večje tveganje za MRONJ. Pri takih bolnikih se izvajanje zobnih ekstrakcij priporoča na sekundarni ali terciarni ravni. Pri njih je zaželeno prekiniti z ARZ vsaj tri mesece pred posegom. Namen prekinitve ARZ ni zmanjšanje koncentracije BF v kosti, ampak izboljšati prekrvavitev mehkih tkiv, ki bo zagotovila ustrezno celjenje. Ekstrakcije opravimo atravmatsko, odstranimo ostre robove, alveolarni greben znižamo in rane tesno zašijemo.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi osteoporoze z DEN, posege zaradi drugačnega mehanizma delovanja opravimo 4–5 mesecev po aplikaciji DEN. Zobne ekstrakcije opravi izbrani zobozdravnik. Ni potrebe po prilagoditvi tehnike ekstrahiranja zob. Ostre robove odstranimo in rane lahko zašijemo. Naslednja aplikacija DEN je po zacetitvi rane.

Pri onkoloških bolnikih stremimo k večjemu ohranjanju zob in njihovi konservativni oskrbi. Zobe z nerešljivimi vnetnimi procesi ekstrahiramo na specialistični ravni. Zaželeno je prenehati z ARZ vsaj tri mesece pred posegom. Poseg opravimo atravmatsko z redukcijo alveolarnega grebena in tesnim šivanjem zobnih alveol. Ponovna uvedba ARZ je po epitelizaciji zobnih alveol.

Menimo, da rutinska uporaba antibiotika ne pripomore k zmanjševanju pojavnosti MRONJ, odločamo se pri vsakem bolniku posebej. Antibiotik uporabljamo v skladu z veljavnimi smernicami v Republiki Sloveniji.

# PRIPOROČILA ZA EKSTRAKCIJO ZOB PRI BOLNIKI, ZDRAVLJENIH Z ANTIRESORPTIVI

Dime Sapundžiev, dr. dent. med., specialist oralne kirurgije,

Zasebni zobozdravstveni zavod Vergina

E-pošta: dimesapundjiev@gmail.com

## Okrajšave

MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) — Z zdravili povzročena osteonekroza čeljustnic

OPD — Z okostjem povezani dogodki

BF — Bisfosfonati

DEN — Denosumab

## 1. Osteoporoza

BF < 5 let

Potreba po ekstrakciji zob

Manjše tveganje za MRONJ

Ni potrebe po prekinitvi zdravljenja z BF.

Razmislek o prekinitvi zdravljenja z BF po predhodnem posvetu z lečečim zdravnikom, ki oceni tveganje za OPD.

### Opravi zobozdravnik

Zagladitev morebitnih ostrih kostnih robov

Situacijsko zašitje rane (ni obvezno)

## 2. Osteoporoza

BF > 5 let

Potreba po ekstrakciji zob

Večje tveganje za MRONJ

Razmislek o prekinitvi zdravljenja z BF po predhodnem posvetu z lečečim zdravnikom, ki oceni tveganje za OPD.

### Opravi zobozdravnik ob upoštevanju priporočil

#### Opravi specialist

Atravmatska tehnika

Zagladitev kostnih robov

Znižanje robov alveole

Tesno zašitje rane

Zdravljenje z antiresorptivi se nadaljuje po zacelitvi ran 3 — 4 tedne po posegu.



### **3. Osteoporoza**

DEN (Prolia)

Potreba po ekstrakciji zob

Manjše tveganje za MRONJ

Opravi zobozdravnik

Poseg 4 — 5 mesecev po zadnji aplikaciji DEN

Zagladitev morebitnih ostrih kostnih robov

Situacijsko zašitje rane (ni obvezno)

Aplikacija DEN po zacelitvi ran 3 — 4 tedne po posegu.

### **4. Onkološki bolniki**

BF i. v.

Potreba po ekstrakciji zob

Večje tveganje za MRONJ

Prekinitev zdravljenja z BF za 3 mesece po predhodnem posvetu z lečečim zdravnikom, ki oceni tveganje za OPD.

Opravi specialist

Atravmatska tehnika

Zagladitev ostrih kostnih robov

Znižanje robov alveole

Tesno zašitje rane

Zdravljenje z antiresorptivi se nadaljuje po zacelitvi ran 3 — 4 tedne po posegu.

### **5. Onkološki bolniki**

DEN (Xgeva)

Potreba po ekstrakciji zob

Večje tveganje za MRONJ

Prekinitev zdravljenja z DEN za 3 mesece po predhodnem posvetu z lečečim zdravnikom, ki oceni tveganje za OPD.

Opravi specialist

Atravmatska tehnika

Zagladitev ostrih kostnih robov

Znižanje robov alveole

Tesno zašitje rane

Zdravljenje z antiresorptivi se nadaljuje po zacelitvi ran 3 — 4 tedne po posegu.

## **Antibiotično zdravljenje pri ekstrakciji zob**

Jemanje antibiotika pred posegom in po njem ne zmanjša tveganja za razvoj MRONJ.  
O jemanju antibiotika se odločamo pri vsakemu bolniku posebej.

Kriteriji za antibiotično zdravljenje po ekstrakciji zob

Prizadeto splošno stanje

Prisotnost akutnih vnetnih znakov • odontogeni absces in flegmona

Slaba ustna higiena

(prisotnost kroničnega gingivitisa in napredovale nekontrolirane parodontalne bolezni)

Antibiotično profilakso izvajamo po v Republiki Sloveniji veljavnih smernicah za antibiotično profilakso.

## **Antibiotik**

Amoksisilin (Hiconcil) tbl. 500 mg na 8 ur p. o.

Amoksisilin/klavulanska kislina (Amoksiklav) tbl. 1000 mg na 12 ur p. o.

Pri alergičnih na penicilin:

Klindamicin (Klimicin) tbl. 300 mg na 6 ur p. o.

Pri zdravljenju akutnih vnetnih procesov (abscesov in flegmon), ki se ne odzivajo na klasično antibiotično zdravljenje s penicilinskim antibiotikom ali klindamicinom:

Metronidazol (Efloran) tbl. 400 mg na 8 ur p. o.

