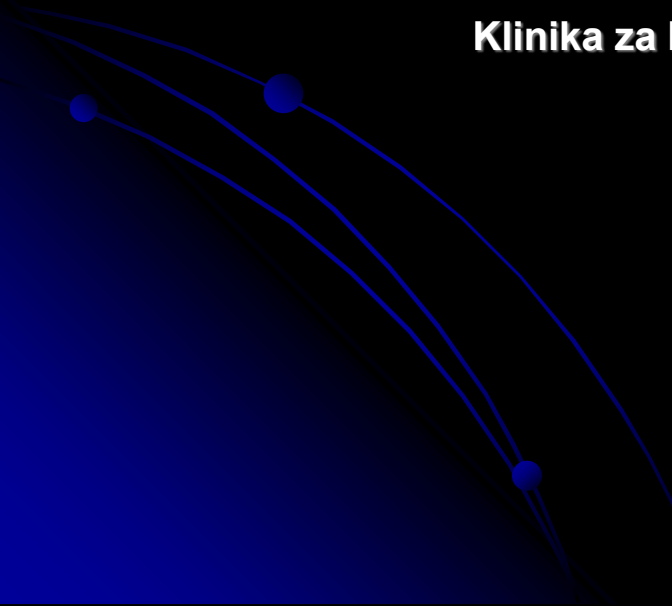


# **DIJAGNOZA I LIJEČENJE MEDIKAMENTNE OSTEONEKROZE ČELJUSTI**

**Doc.dr.sc. Davor Brajdić**

**Klinika za kirurgiju lica, čeljusti u usta KB Dubrava  
Zavod za oralnu kirurgiju  
Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet**



**MRONJ – Medication Related Osteonecrosis  
of the Jaws – AAOMS Update 2014**  
**Najnovije smjernice u perioperativnom  
protokolu pacijenata na bifosfonatima**

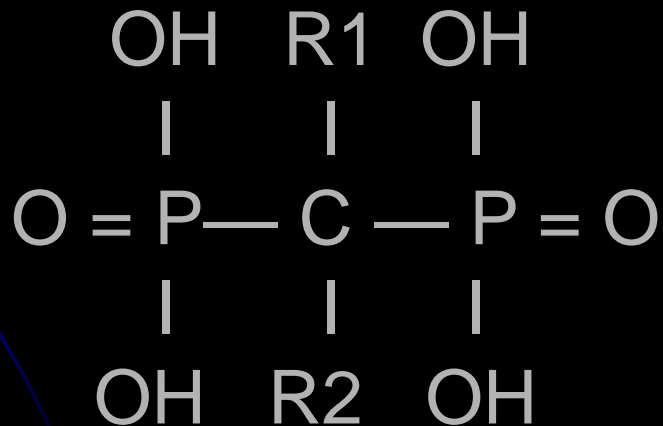


# Indikacije za terapiju bifosfonatima

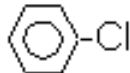
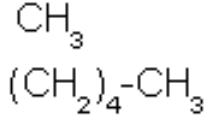
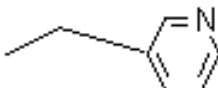
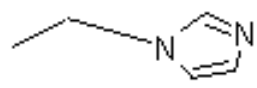
- postmenopauzalna, senilna i kortikosteroidima izazvana osteoporoza/osteopenija;
- hiperkalcemija izazvana osteolizom kod malignih bolesti (multipli mijelom, Ca pluća, prostate, dojke u žena);
- Pagetova bolest;
- CROM (kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis u sklopu SAPHO sindroma);
- Gaucher – ova bolest;
- fibrozna displazija;
- osteogenesis imperfekta ...

# Bifosfonati

- analog pirofosfata (P – O – P)
- 2 fosfatne skupine vezane na jedan atom ugljika (P – C – P)
- R1 – “hook” lanac određuje farmakokinetiku
- R2 – određuje kemijska svojstva

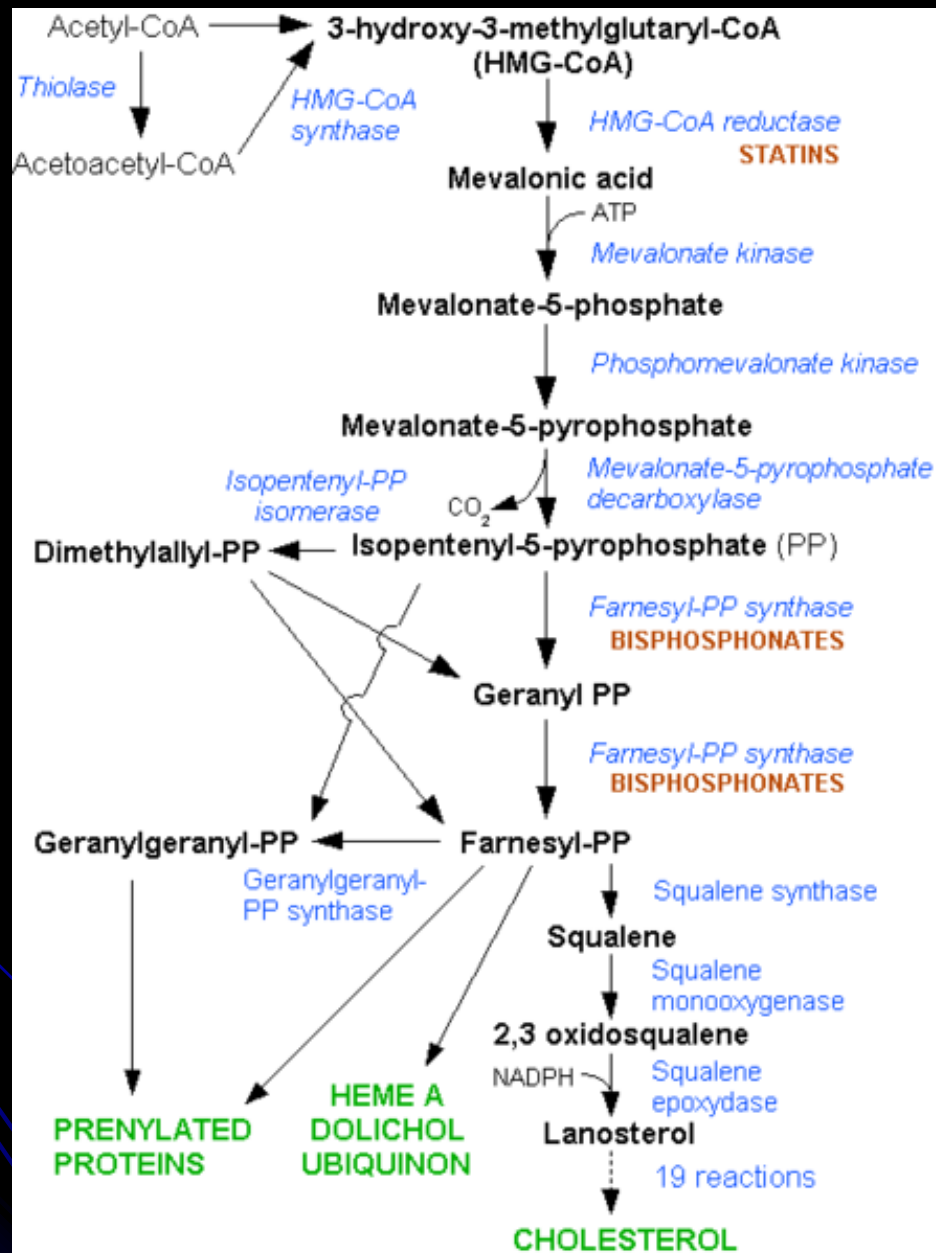


## Postranični lanci bifosfonata

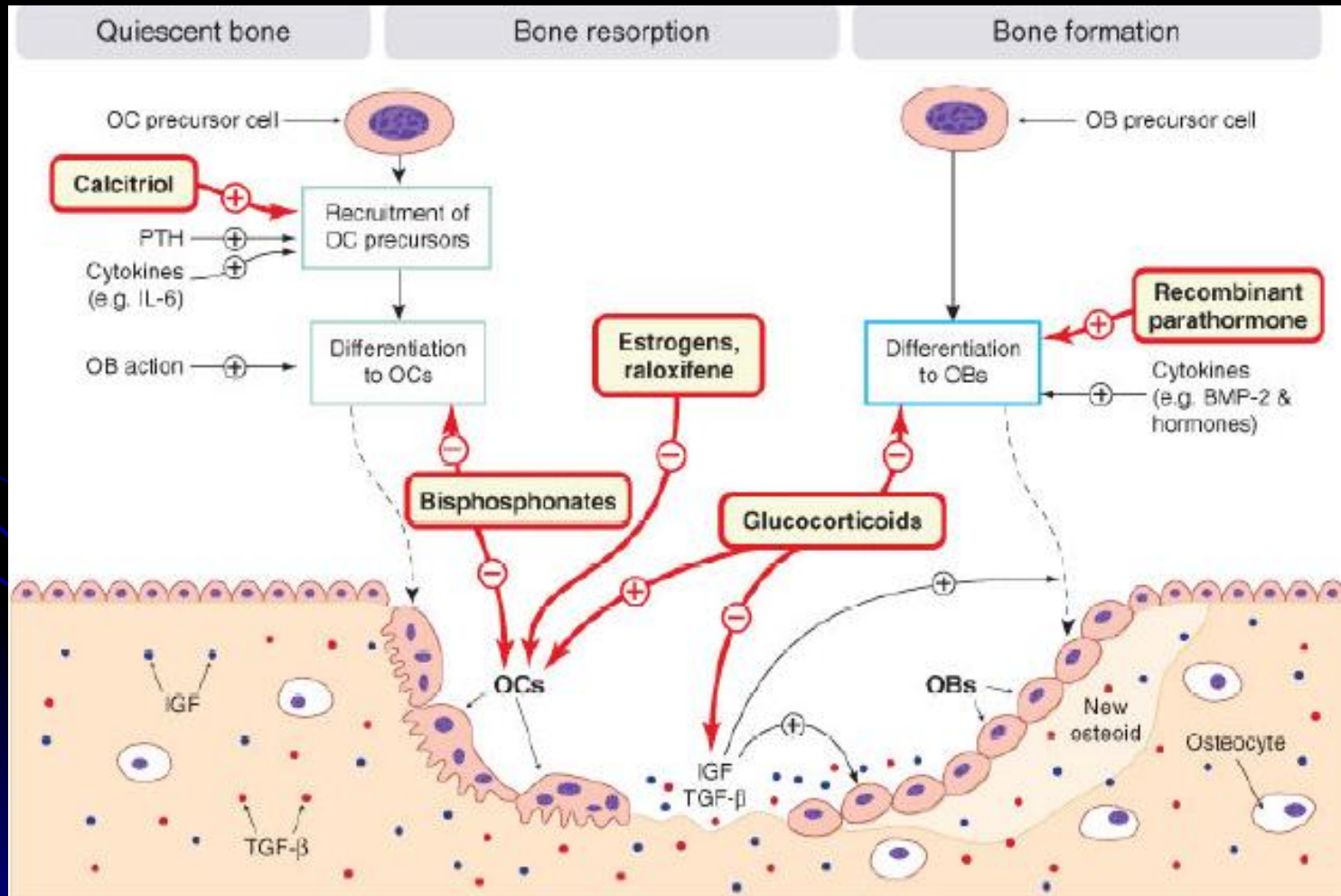
Agent	R <sub>1</sub> side chain	R <sub>2</sub> side chain
Etidronate	-OH	-CH <sub>3</sub>
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S-  -Cl
Pamidronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
Neridronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>
Olpadronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
Ibandronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N 
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

# Mehanizam djelovanja

- vrlo brzo odlaganje u kosti 24-48 h u nemetaboliziranom stabilnom P – C – P obliku u hidroksilapatitni kompleks;
- inhibicija osteoklasta (*smanjena aktivnost, frekvencija aktivacije, apoptoza*) na molekularnoj razini u koje ulaze za vrijeme same osteoklastičke aktivnosti:
  - *non N-BP: metabolička inkorporacija u nehidrirani analog ATP-a*
  - *N-BP: inhibicija isoprenalina kao dijela GTP-aze*
- antiangiogenetski učinak (*supresija VEGF*);
- osteoblastična aktivnost očuvana;
- povećanje koštane mase;
- inhibicija mineralizacije kod starije generacije lijekova.



# Razgradnja i nastajanje kosti





# Farmakokinetika

- akumulacija na mjestu mineralizacije kosti;
- slaba biološka iskoristivost nakon peroralne primjene;
- hrana umanjuje biološku iskoristivost;
- učinkovitiji nakon parenteralne primjene (i.v.);
- duga retencija u kostima;
- izlučivanje u 50 % nepromjenjenom obliku putem bubrega.

# Nuspojave terapije bifosfonatima

- Poremećaji gornjeg probavnog sustava - disfagija, ezofagitis, erozije i ulkusi sluznice jednjaka, gastritis, duodenitis, ulkus ( peroralni N – BP ),
- Gastrointestinalne smetnje ( mučnina, dispepsija, vjetrovi, dijareja, opstipacija ),
- Bolovi u kostima, zglobovima i mišićima ; glavobolje,
- Reakcije preosjetljivosti ( angioedem, urtikarija, svrbež ),
- Reaktivacija herpes simplex i zoster,
- Poremećaj elektrolita ...

# Nuspojave terapije bifosfonatima

- *Avaskularna nekroza sluznice*
- *Osteonekroza čeljusnih kostiju*  
( *BRON / Bisphosphonate-Related Osteonecrosis* )

Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for diagnosis and treatment. Chicago: Quintessence, 2002:36-8.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-57.

An article in the *British Medical Journal* 1899. " Phossy yaw " .

Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. J Dent Res 1997;76:336.

## Preparati za peroralnu primjenu:

*Pleostat (Krka) Didronel (Procter and Gable)*  
( *etidronat – dinatrij* ) – non – N-BP **1**

*Bonefos (Schering AG) ( klodronat – dinatrij )* – non – N-BP **10**

*Skelid (Sanofi aventis) ( tiludronat )* – non – N-BP **50**

*Fosamax (Merck) Alendor (Pliva) ( alendronat – natrij )* **500**

*Boniva (Roche) ( ibandronat )* **1 000**

*Actonel (Procter and Gamble) ( risedronat )* **2 000**

## Preparati za intravenoznu primjenu:

*Boniva (Roche) ( ibandronat )* **1 000**

*Aredia (Novartis) ( pamidronat – dinatrij )* **1 000 - 5 000**

*Zometa (Novartis), Reclast (Roche) ( zoledronat )* **10 000 +**

FDA (Food and Drug Association) 2014:

Zolendronat i.v. jednom godišnje = ibandronat parenteralno svaka 3 mjeseca za osteoporozu

# Ne – bifosfonatni preparati povezani s osteonekrozom čeljusti

- **Denosumab (Prolia , Xgera)** – Ca dojke, prostate, koštane metastaze
- **Bevacizumab (Avastin)** – Ca dojke, pluća, debelog crijeva, bubrega, glioblastom (FDA)
- **Sorafenib (Nexavar)** – Ca hepatocelularni, Ca bubrega
- **Sirolimus (Rapamune)** – transplantacije bubrega
- **Sunitinib (Sutent)** – Ca bubrega, GIT-a, gušterače (FDA)
- Troeltzch M, Kriegelstein S, Messlinger K. Physiology and Pharmacology of Nonbisphosphonate Drugs Implicated in Osteonecrosis of the Jaw. J Can Dent Assoc **2012**;78:c85.
- **nema utjecaja na koštanu pregradnju 6 mjeseci nakon prekida terapije**
- **nemaju antiangiogenetskog utjecaja i utjecaja na sluznicu usne šupljine**

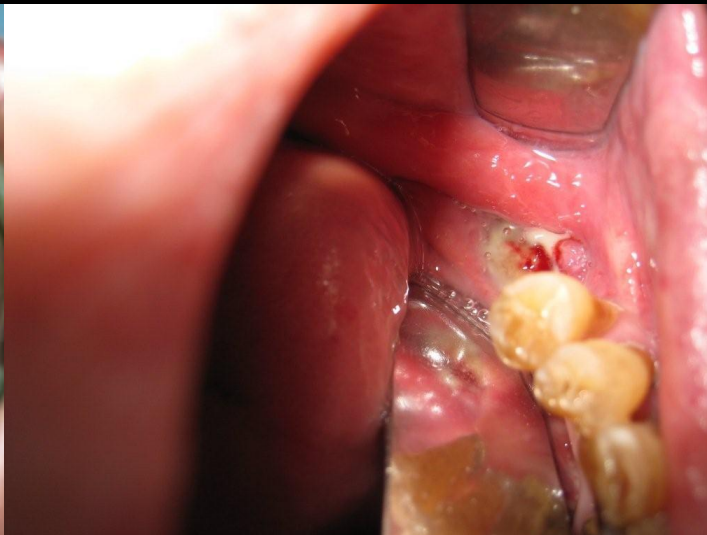
**Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws (BP-ONJ)**

**Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws (BAONJ)**

**Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ)**

**Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ)**

**Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ)**



## Rizici terapije bifosfonatima su u korelaciji s:

- Prisustvom dušičnih lanaca u sastavu lijeka;
- Kumulativnim učinkom doza lijeka;
- Vremenom trajanja terapije;
- Prisustvom medicinskog i dentalnog komorbiditeta;
- Izvođenjem invazivnih kirurških zahvata tijekom terapije.

# Kriteriji za postavljanje dijagnoze BIONJ/MRONJ-a

- Eksponirana, nekrotična kost u području čeljusti duže od 8 tjedana;
- Pacijent jest, ili je bio na terapiji bifosfonatima/ antiresorptivnim lijekovima;
- Pacijent nije zračan u području čeljusti.

Advisory Task Force on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of The Jaws,  
AAOMS position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws.  
J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar; 65(3):369-76.

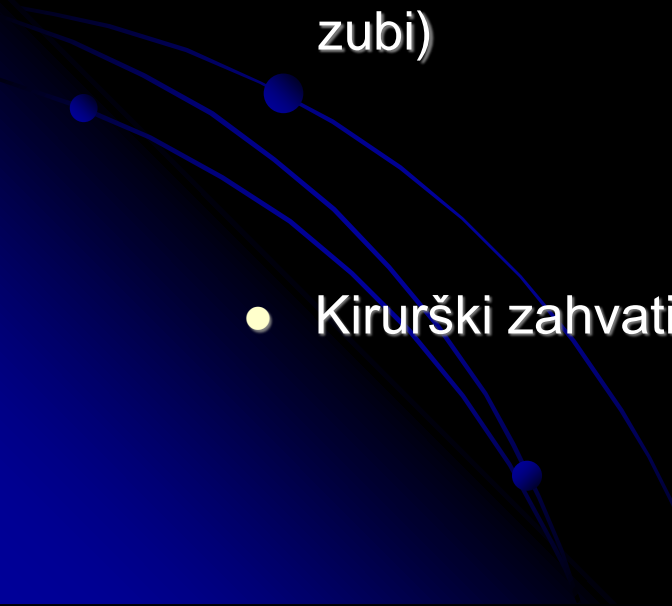




# Rizici za razvoj BRONJ-a

- preparati za peroralnu primjenu:  
0.01 – 0.04 %, a nakon invazivnog kirurškog zahvata  
0.09 – 0.34 % !
- preparati za i. v. primjenu:  
0.8 – 12 %, a nakon invazivnog kirurškog zahvata 7 puta veći !

# Preventivne mjere prije početka terapije bifosfonatima:

- Stomatološka priprema pacijenta prije terapije - pregled i sanacija zubala, eliminacija lokalnih faktora rizika !  
(zubi zahvaćeni parodontnim bolestima, torusa, poluimpaktirani zubi)
  - Kirurški zahvati – 2-3 tjedna prije početka terapije !
- 

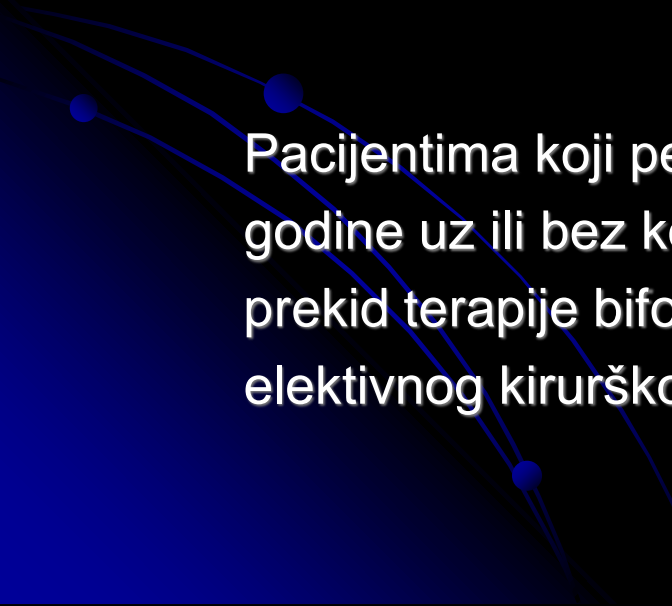
# Preventivne mjere kod pacijenata koji su započeli peroralnu terapiju bifosfonatima :

- Redoviti kontrolni pregledi !
- Elektivni kirurški zahvati nisu kontraindicirani !

Rizik za razvoj BRONJ-a se povećava kod uzimanja terapije na duže vrijeme od 3 godine !

# “Drug holiday”

Pacijentima koji peroralno uzimaju bifosfonate kraće od 3 godine i na terapiji su kortikosteroidima, preporuča se prekid terapije bifosfonatima najmanje 3 mjeseca prije elektivnog kirurškog zahvata !



Pacijentima koji peroralno uzimaju bifosfonate duže od 3 godine uz ili bez kortikosteroidne terapije, preporuča se prekid terapije bifosfonatima najmanje 3 mjeseca prije elektivnog kirurškog zahvata !

# CTX

(C-terminal cross-linking telopeptide test)

- Indeks koštane pregradnje visoke osjetljivosti !
- Normalne serumske vrijednosti: 300 – 600 pg/mL
- Povećan rizik za razvoj BRONJ-a: **CTX < 150 pg/mL**

Rosen HN, Moses AC, Garber J et al. Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;66:100-3.

# Zamjenska terapija osteoporoze

- Raloxifene (**Evista**, Eli Lilly)
    - *modulator estrogen receptora*
  - Teriparatide (**Forteo**, Eli Lilly)
    - *rekombinirani PTH*
  - Calcitonin-salmon (**Miacalcic**, Novartis)
    - *sintetski kalcitonin lososa*
- 

## Preventivne mjere kod pacijenata koji su započeli intravenoznu terapiju bifosfonatima:

- Redoviti kontrolni pregledi !
  - Izbjegavati svaki oblik invazivog kirurškog zahvata na čeljustima !
- 

# **Klasifikacija pacijenata na terapiji bifosfonatima prema riziku za razvoj BRONJ-a (AAOMS 2007.) :**

stadij I Ekspozirana/nekrotična kost kod asimptomatičnih pacijenata bez znakova infekcije;  
( Ia < 1 cm < Ib)

stadij II Ekspozirana/nekrotična kost kod pacijenata s bolovima i klinički evidentom infekcijom;  
( IIa < 2 cm < IIb)

stadij III Ekspozirana/nekrotična kost kod pacijenata s bolovima, infekcijom i najmanje jednim od sljedećih znakova bolesti: patološkim prijelomom, ekstraoralnom fistulom, osteolizom do donjeg ruba čeljusti.  
( IIIa < 3 cm < IIIb)

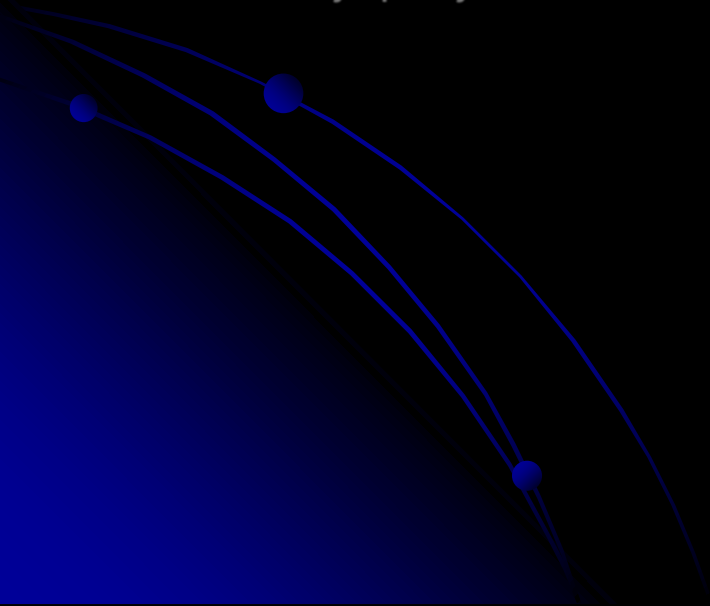
Advisory Task Force on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of The Jaws,  
AAOMS position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws.  
J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar; 65(3):369-76.



# Terapija pacijenata prema klasifikaciji rizika za razvoj BRONJ-a:

1.) Pacijenti s rizikom: nema znakova eksponirane nekrotične kosti

- nema indikacije za liječenjem.
- edukacija pacijenta.



# Terapija pacijenata prema klasifikaciji rizika za razvoj BRONJ-a:

2.) Pacijenti s dijagnozom BRONJ-a:  
stadij 1. Ekspanirana/nekrotična kost  
kod asimptomatičnih pacijenata bez  
znakova infekcije

- ispiranje usta 0.12 % klorheksidinom !
- edukacija pacijenta.



# Terapija pacijenata prema klasifikaciji rizika za razvoj BRONJ-a:

2.) Pacijenti s dijagnozom BRONJ-a:  
stadij 2. Ekspozirana/nekrotična kost  
kod pacijenata s bolovima i klinički  
evidentom infekcijom

- edukacija pacijenta;
- ispiranje usta 0.12 % klorheksidinom;
- penicilinski preparati;
- kod alergije na penicilin: kinolonski preparati, metronidazol, klindamicin, doxicilin, eritromicin;
- kontrola boli;
- površinsko uklanjanje nekrotične kosti u svrhu smanjivanja iritacije mekog tkiva.



# Terapija pacijenata prema klasifikaciji rizika za razvoj BRONJ-a:

2.) Pacijenti s dijagnozom BRONJ-a: stadij 3. Ekspanirana/nekrotična kost kod pacijenata s bolovima, infekcijom i najmanje jednim od sljedećih znakova bolesti: *ekstraoralnom fistulom, osteolizom do donjeg ruba čeljusti ili patološkim prijelomom*

- edukacija pacijenta;
- ispiranje usta 0.12 % klorheksidinom;
- kontrola boli;
- resekcija u kombinaciji s antibiotskom terapijom bez ekspaniranja nezahvaćene kosti !
- razmotriti prekid terapije !



# Kirurško liječenje

The discontinuity of bisphosphonate therapy for at least 3 months, if possible, combined with surgical debridement to obtain clear and bleeding margins together with long-term antibiotic therapy administration includes clindamycin for the first 2 weeks, amoxicilin and clavulonic acid for another 2 weeks and penicilin G for a period of the time which depends on the microbiology culture of the defect.

Dimitrakopoulos I, Magopoulos D, Karakis D, " Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases," J Oral Maxillofac Surg 2006; 35(7):588-93.

**Kratkotrajni prekid terapije i.v. preparata nema značajnog brzog učinka, dok dugotrajni smanjuje rizik za daljnji razvoj bolesti !**

**Prekid terapije peroralnim preparatima na 6 – 12 mjeseci može rezultirati spontanom sekvestracijom i regresijom bolesti (do 60% slučajeva)!**

**Upotreba zamjenske terapije osteoporoze u svrhu prevencije/recidiva BRONJ-a !**

**Upotreba hiperbarične oksigenacije neučinkovita – nije do kraja istražena?!**

# Hiperbarična komora (HBO)

Adjunctive HBO therapy may benefit in patients with BRON, however, the outcome is improved with cessation of BP administration ! ?

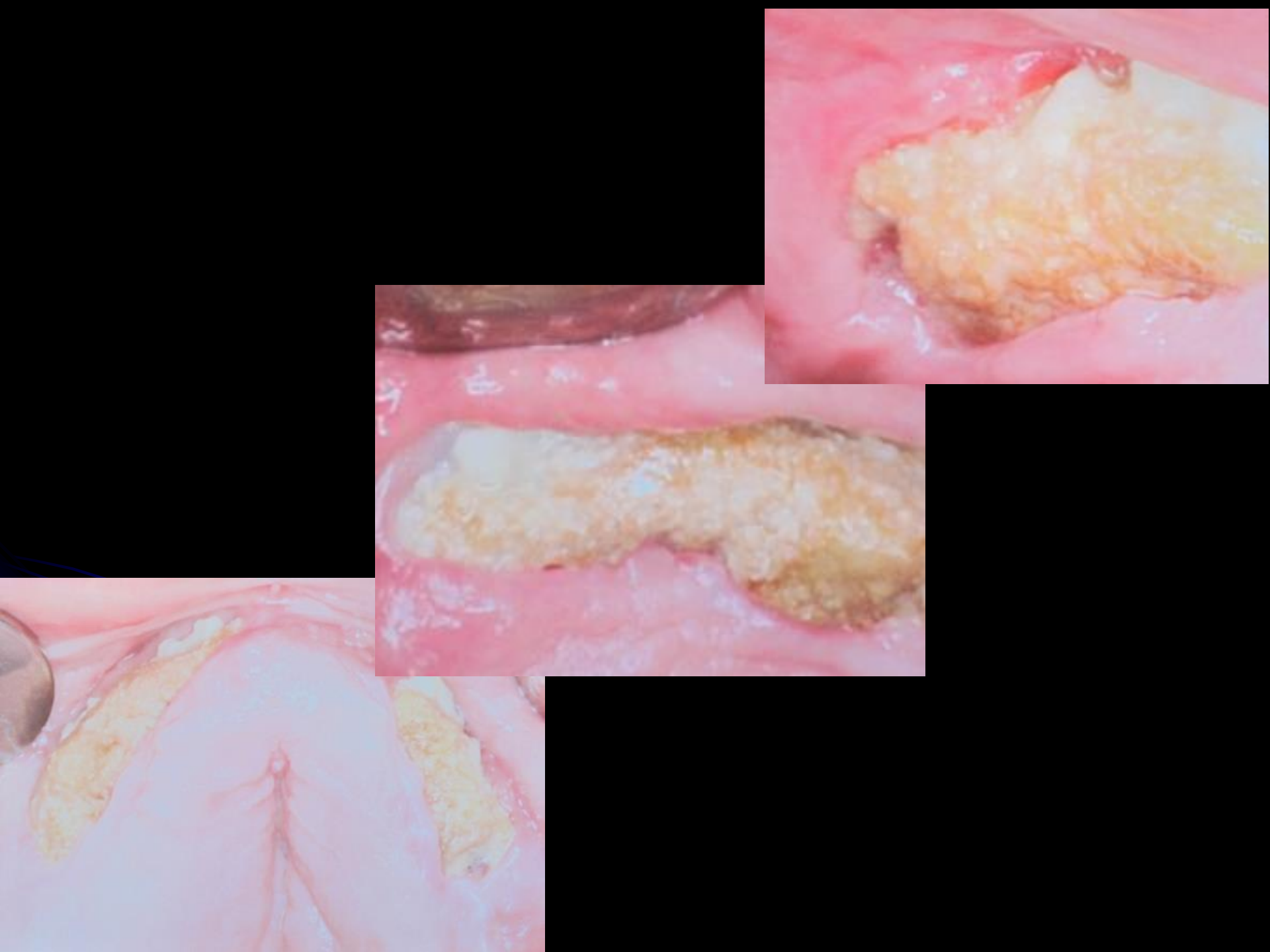
Freiberger J, Burgos RP, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA, " Hyperbaric Oxygen Treatment and Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series, J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:1321-1327.



Česta suprainfekcija  
aktinomicetama (žuto)

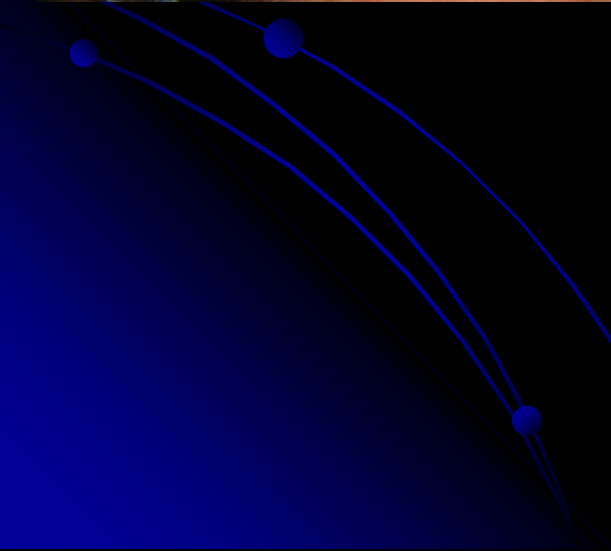








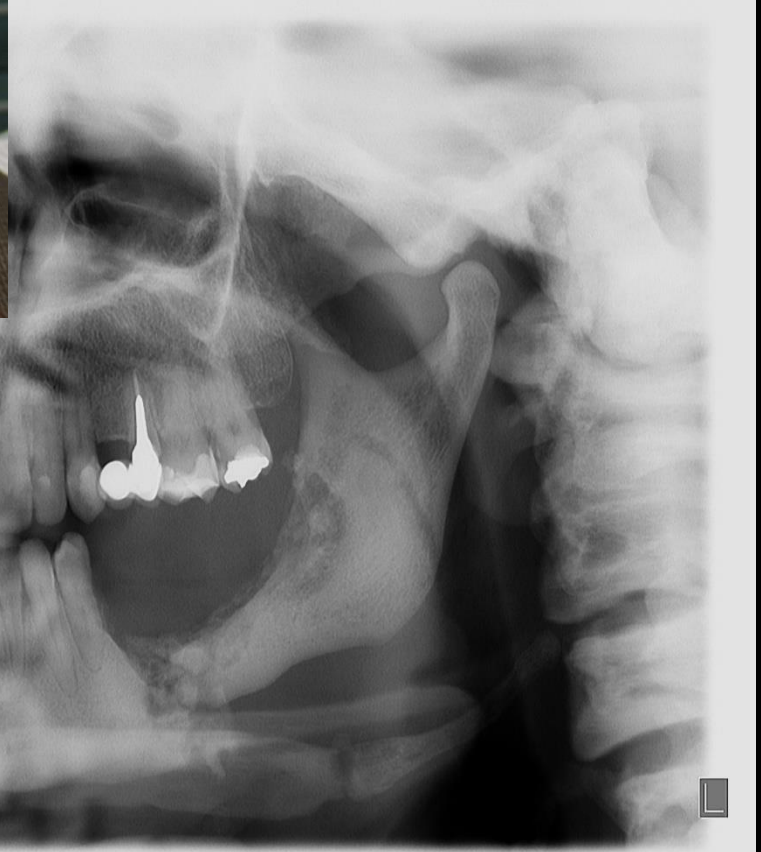
# Osteopetroza



# Osteopetroza



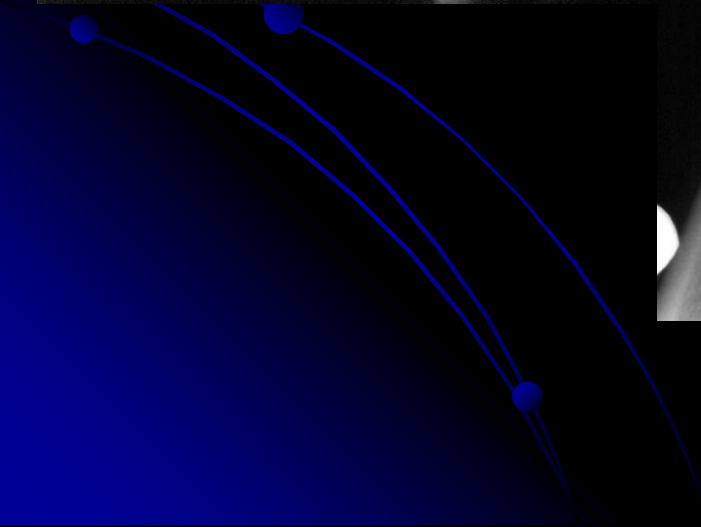
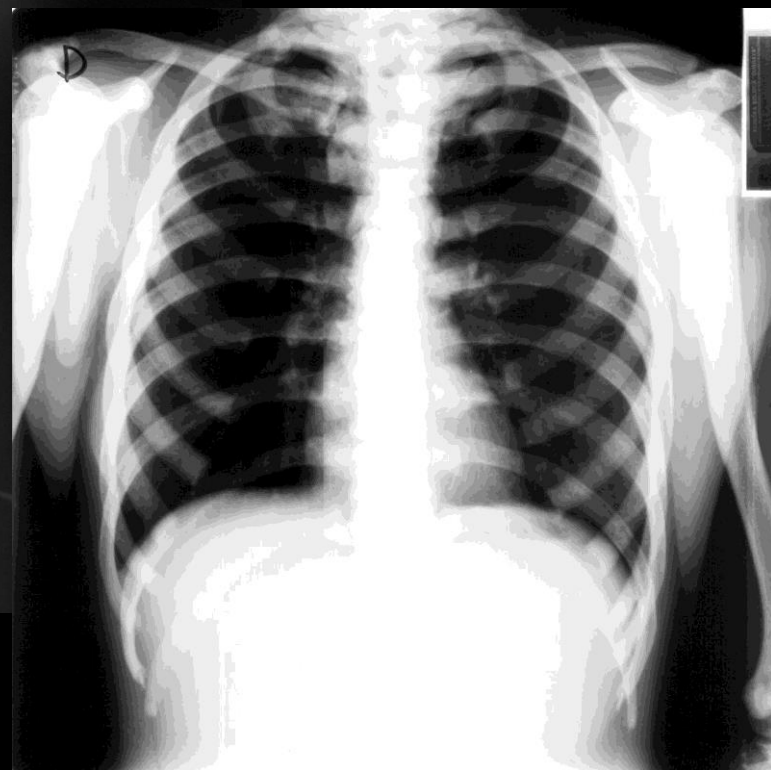
# Osteopetroza



Orthopantomograph



# Osteopetroza



# OSTEOPETROZA ( Albers – Schönbergova bolest )

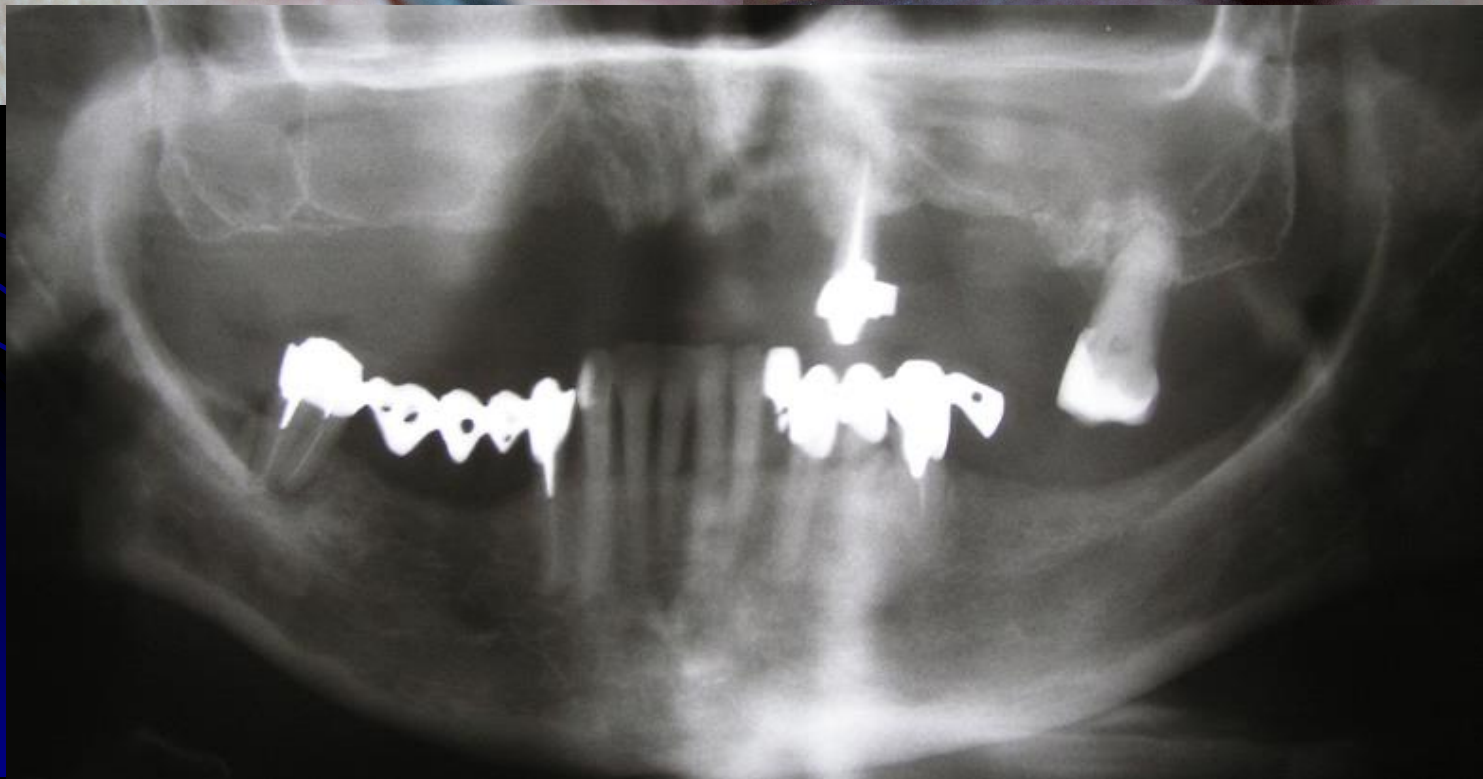
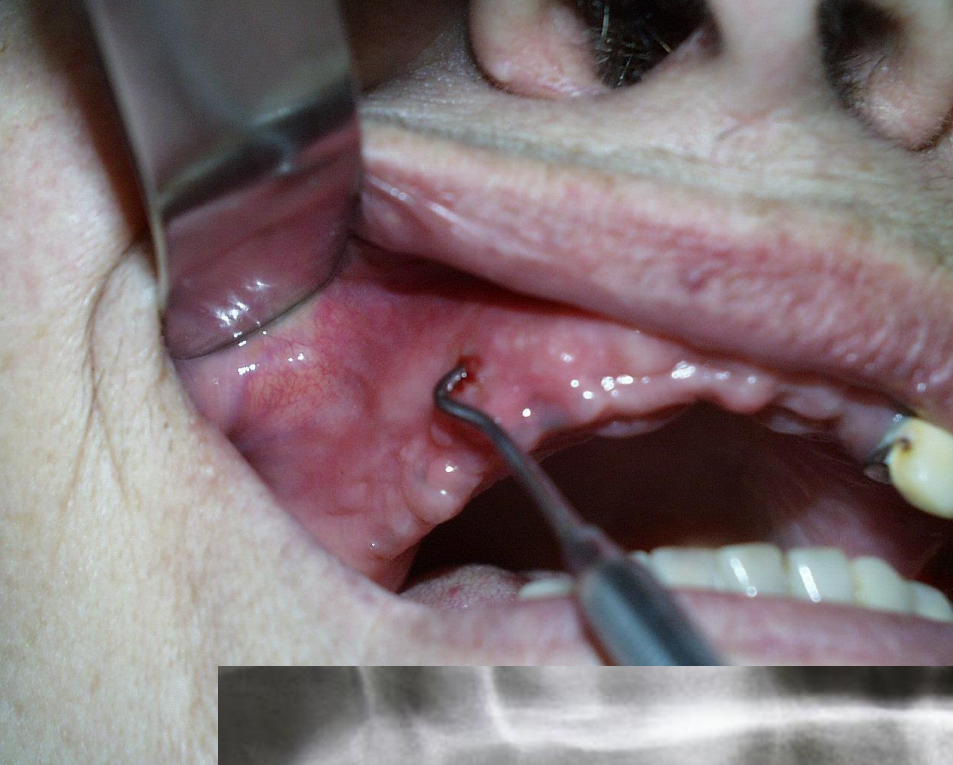
- Rijedak poremećaj povećanog odlaganja kalcija i smanjene resorpcije kosti što dovodi do njihove povećane krhkosti, deformiteta i okluzije koštane srži ( *marble bones* ).
- Genetski vezana bolest – prenosi se autosomno recesivno.
- Postoji više oblika bolesti, od manje do više izraženog maligniteta.
- U slučajevima jače izražene okluzije koštane srži dovodi do anemije.
- Th. kortikosteroidna; simptomatska.
- **PREOPERATIVNI PROTOKOL:**
  - Kontrola krvne slike !
  - Razmotriti antibiotsku zaštitu !
  - RTG !

**OPREZ!**

**OPASNOST OD RAZVOJA OSTEOMIJELITISA.**

**GENETSKI EKVIVALENT MRONJ-a!**





KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB  
KLINIKI ZA UNUTARNJE BOLESTI REBRO  
ZAVOD ZA HEMATOLOGIJU

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB

Klinika za unutarnje bolesti

Kišpatićeva 12 — Zagreb

Predstojnik:

Prof. dr. sc. Boris Vucelić



[redacted] rođena 1941. godine

Dg: Plasmocytoma IgG kappa st IIA

29.03.2007. Kontrola. U obradi oralnog kiruga zbog nastale osteonekroze maksile obostrano, u području +6 s avaskularnom nekrozom sluznice i 5+, sa sponatanom fistulacijom. Uzrok nekroze je vjerojatno parenteralna primjena Aredije.

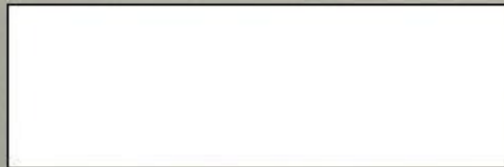
Učinila i pregled neurologa, nalaz EMNG upućuje na kronilnu neuralnu leziju rediksa L5 i S1 sa senzomotoričkom neuropatijom toksične etiologije. Preporučen Neurontin 300 mg 3x1 tbl, s postepenim uvođenjem lijeka do pune doze.

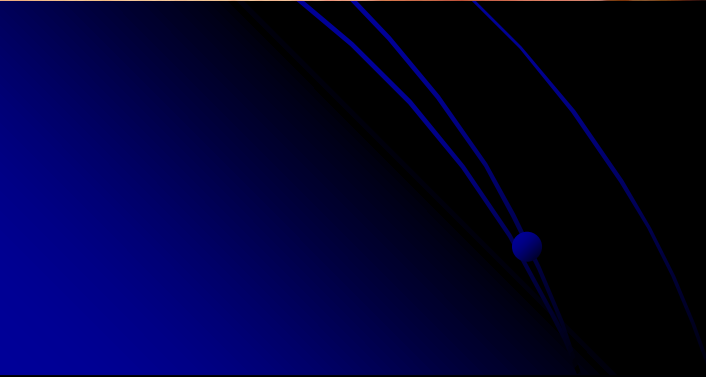
Inače dobro, PS 0-1.

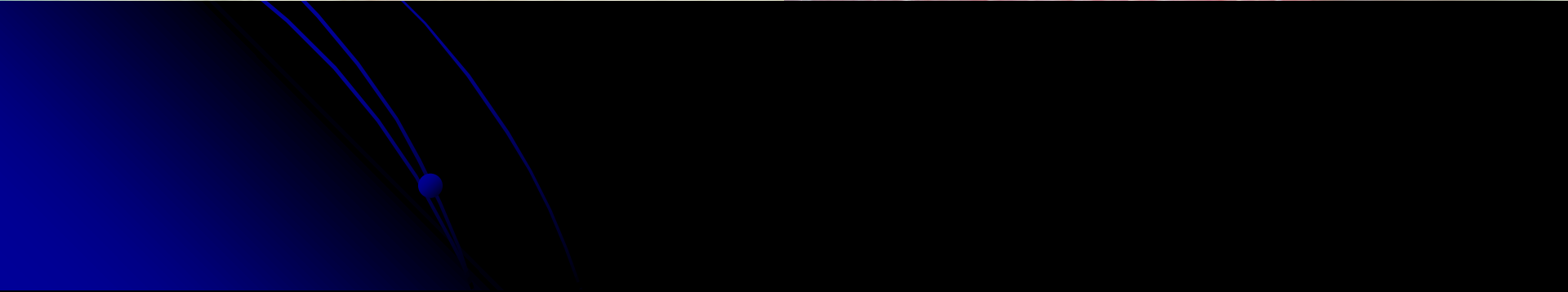
Preporučam svakako izostaviti Arediju! Dalja terapija po oralnom kirurgu.

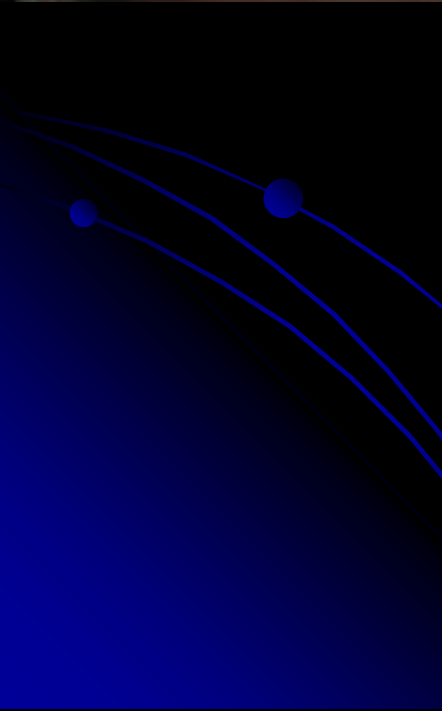
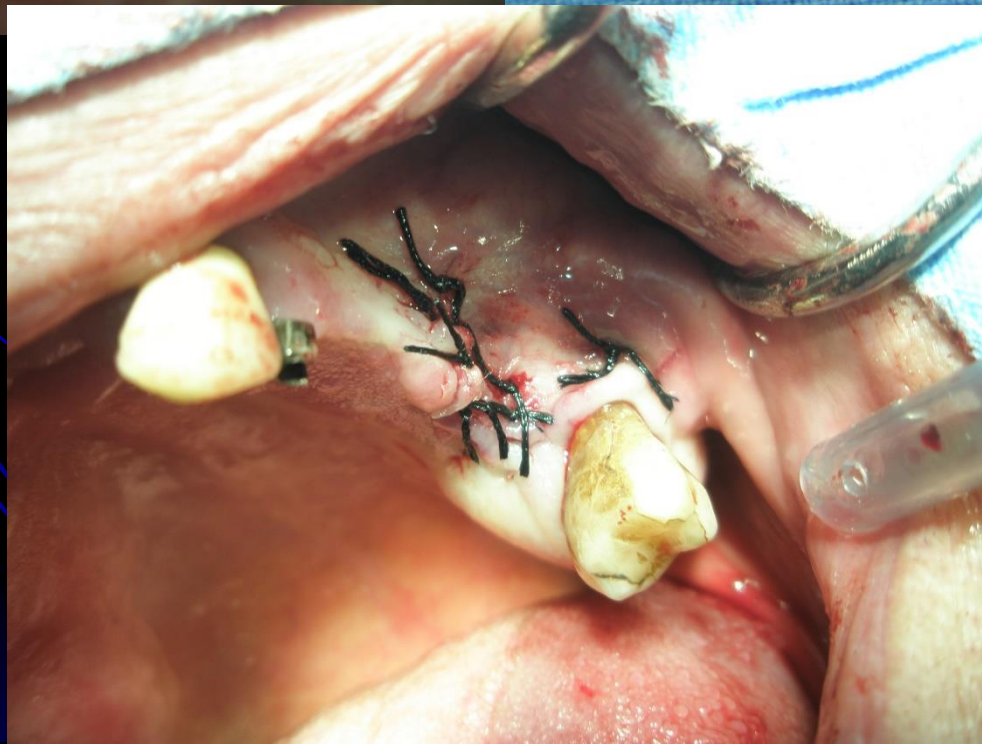
Kontrola ovdje za mjesec dana.

Kontrola s nalazima za reevaluacijom bolesti u 6 mj.

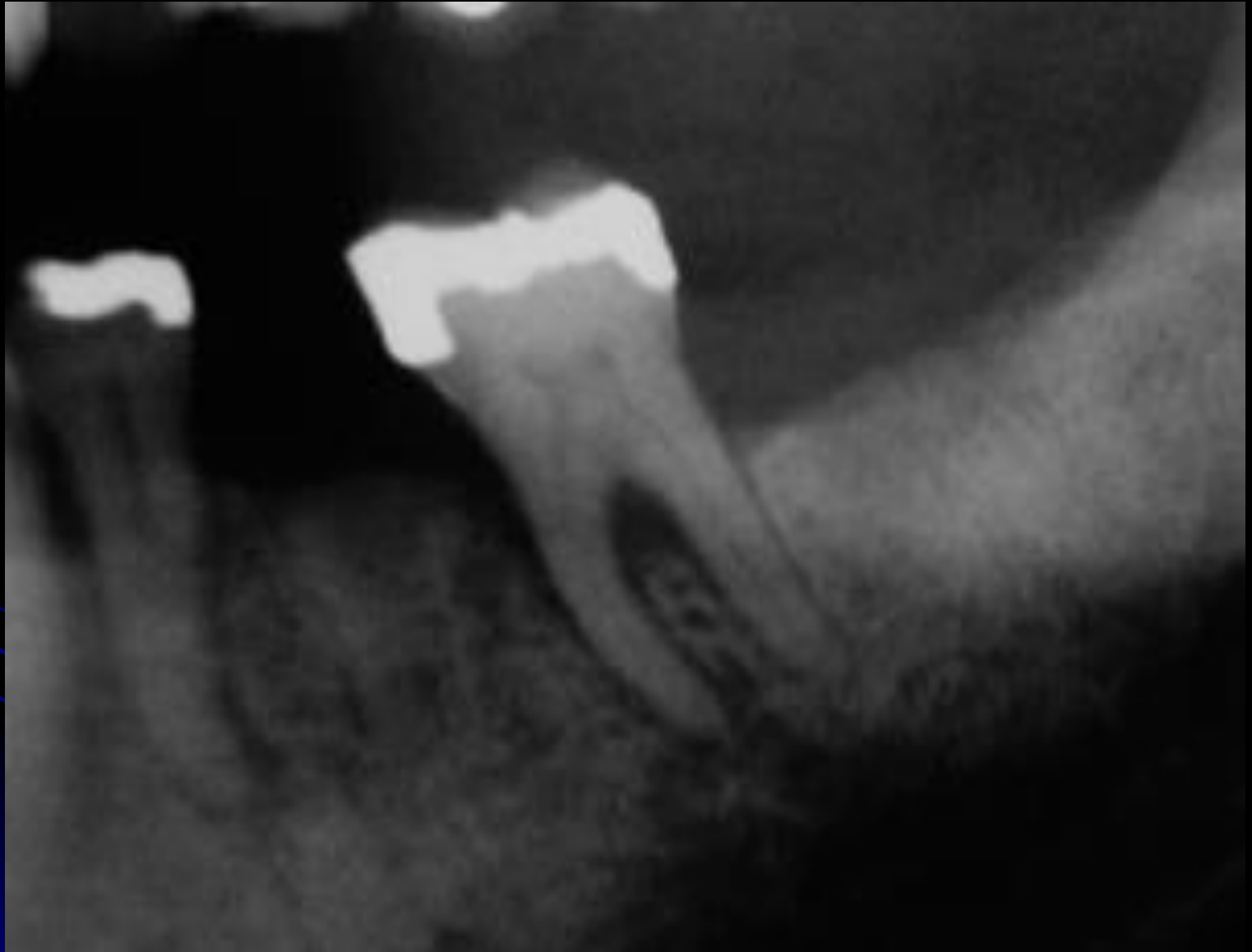


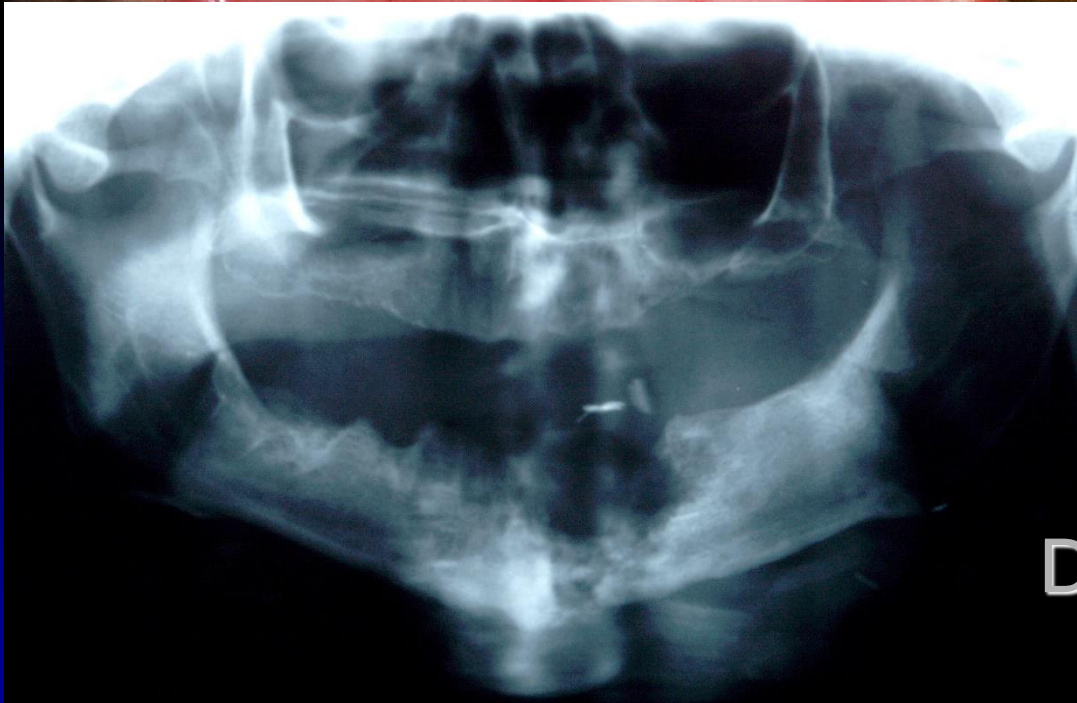






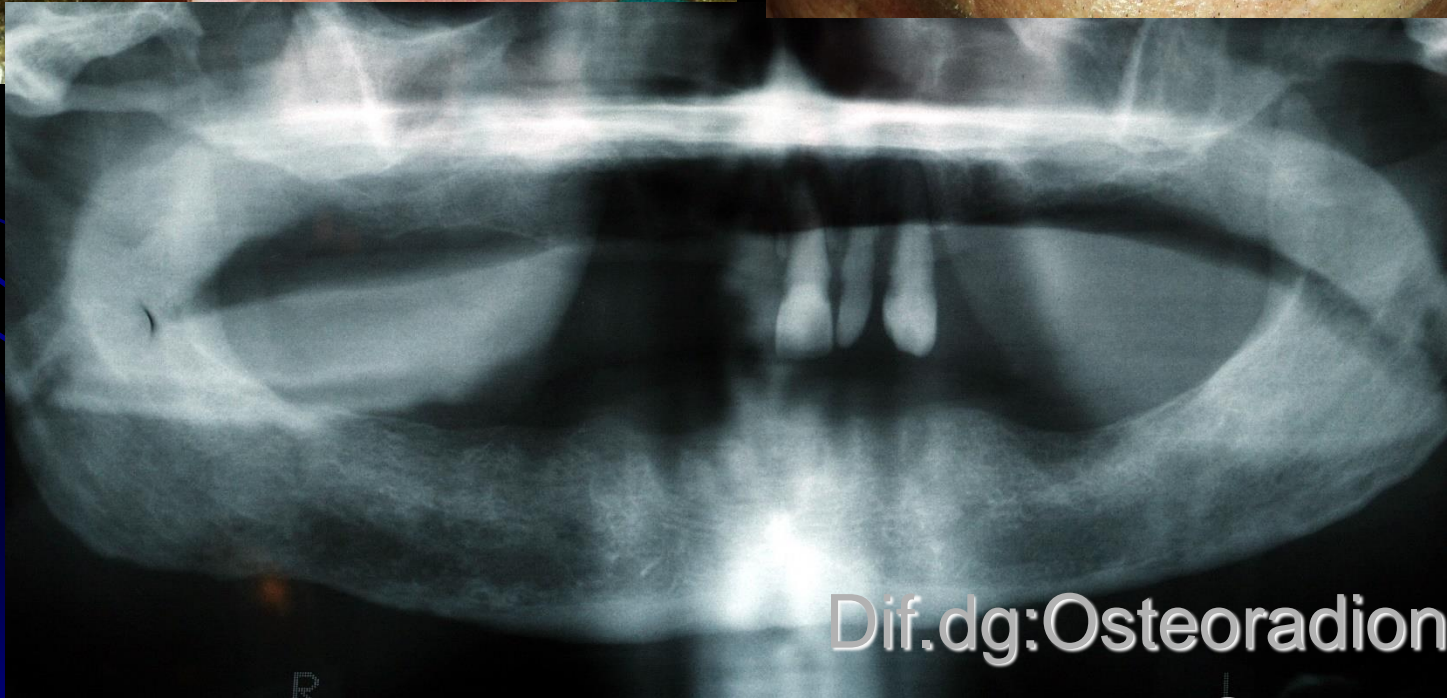






Dif.dg:Osteoradioneekroza



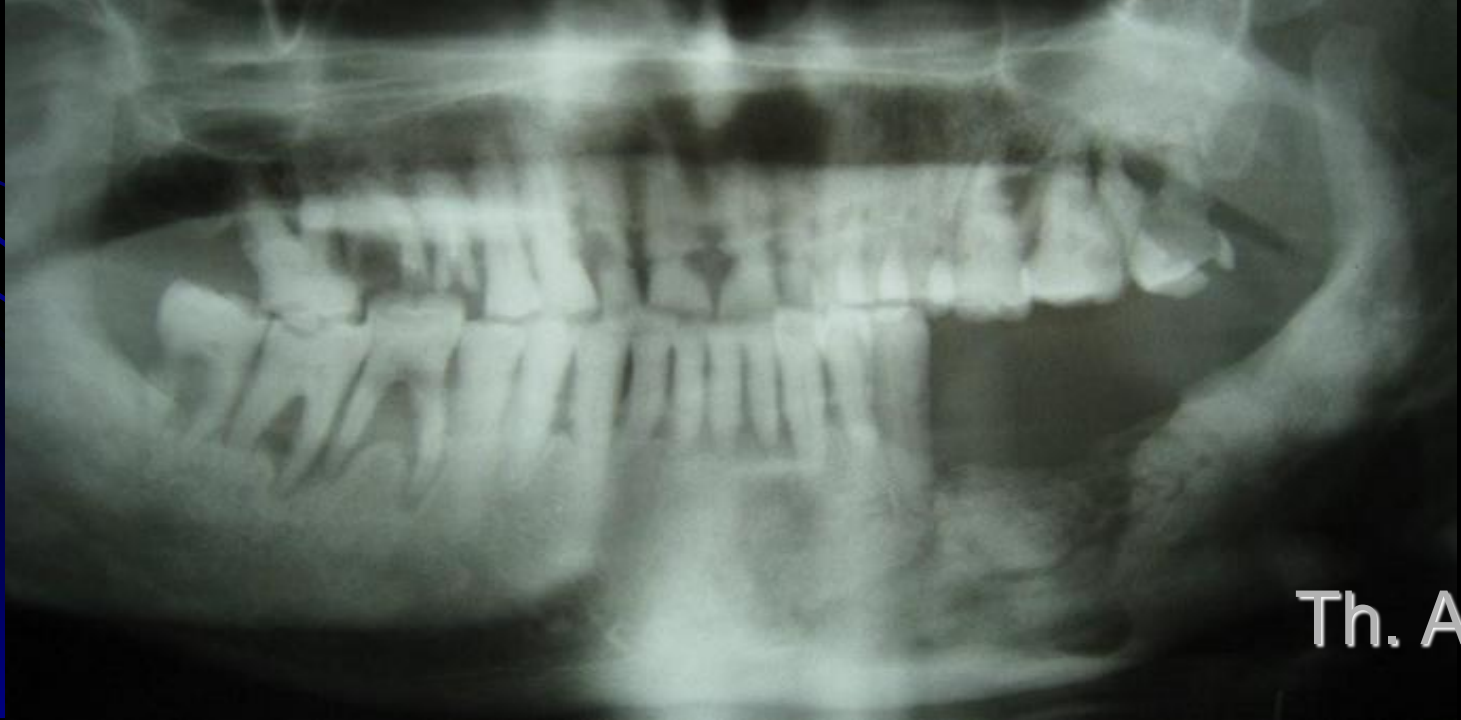
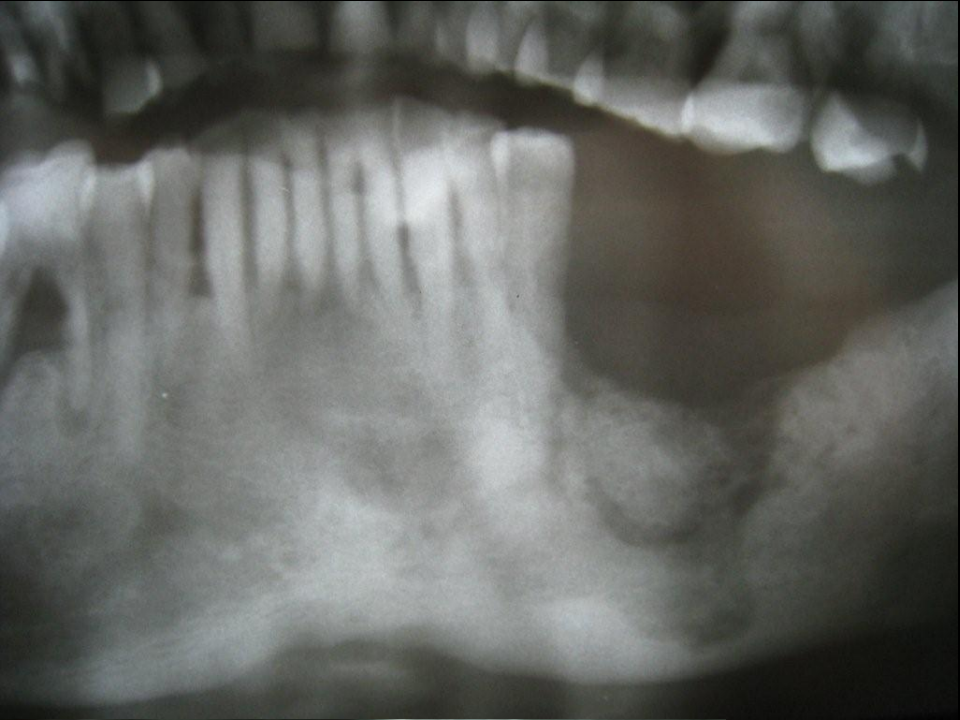
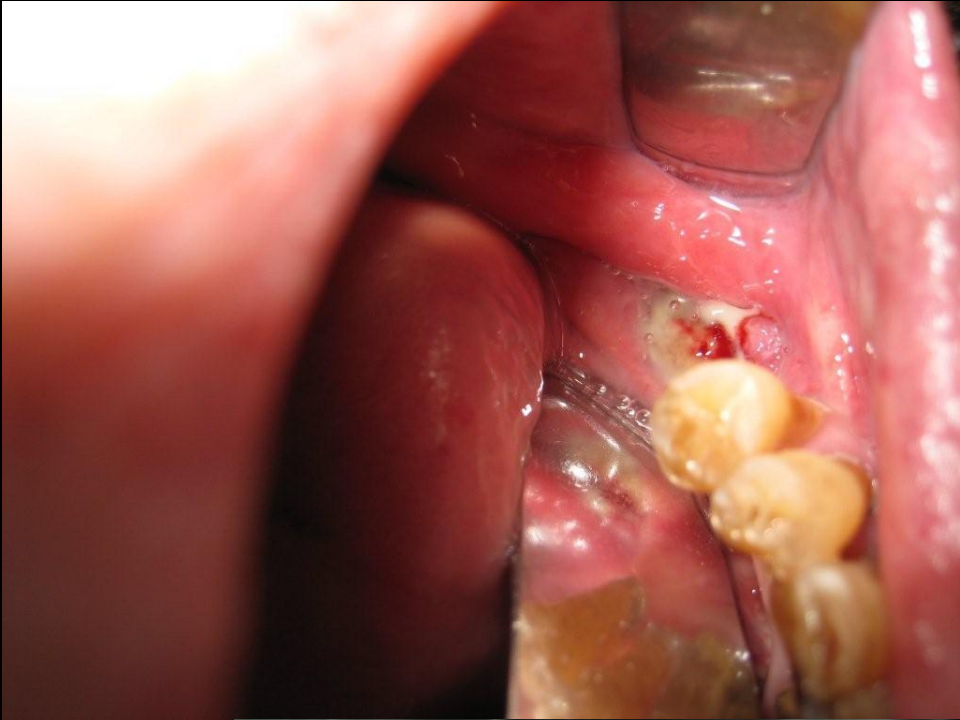


Dif.dg:Osteoradionekroz

a

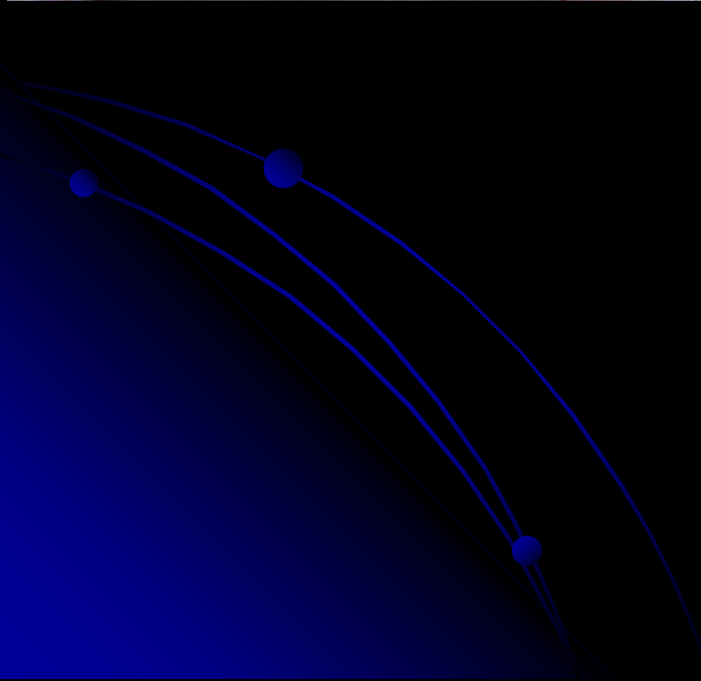


Th. Aredia



Th. Aredia

Dif.dg: Wegenerova  
granulomatoza



# Dif.dg: Wegenerova granulomatoza



PERVIGORNA ZDRAVKA  
AMB  
8106  
M/1953  
D#8318  
I#10

OB VINOVA 1107  
30/ 8/6  
13:27:42

120kV  
100mA  
2.8sec  
280mAs  
S/5mm



K3  
512  
A=178  
14X  
28Y

Level  
35  
Width  
320

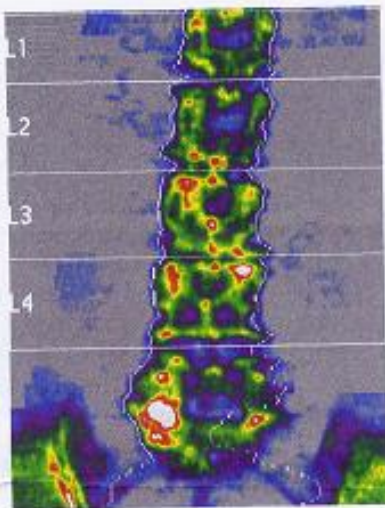


S#8  
TL+14  
M +25

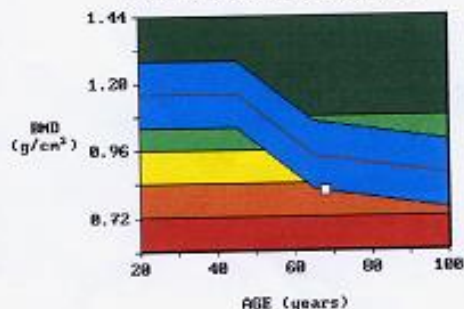
AP SPINE BONE DENSITY

Facility:  
68 years 12.07.33  
167.0cm 55.0kg White Female  
Physician:

Acquired: 26.06.02 (4.1g)  
Analyzed: 26.06.02 (4.1g)  
Printed: 26.06.02 (4.1g)  
forstm00.s98



L2-L4 Comparison to Reference



Region	BMD <sup>1,2,7</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young-Adult <sup>2</sup>		Age-Matched <sup>1</sup>	
		%	T	%	Z
L1	0.677	60	-3.8	78	-1.6
L2	0.739	62	-3.8	79	-1.6
L3	0.903	75	-2.5	97	-0.3
L4	0.801	67	-3.3	86	-1.1
L2-L4	0.814	68	-3.2	87	-1.0

Image not for diagnosis  
3.00mm:Hi-Res Fast DEXIQ 0.6x1.2mm 1.68mm  
642120:372224 274.11:205.65:145.30  
SPat = 26.4(1.339)

- 1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.
- 2 - USA AP Spine Reference Population, Ages 20-45. See Appendixes.
- 3 - Matched for Age, Weight(25-100kg), Ethnic.
- 7 - Standardized BMD for L2-L4 is 776 mg/cm<sup>2</sup>. See J Bone Miner Res 1994; 9:1503-1514

Comments: Mineralne gustoće slabinske kralježnice u predjelu L2-L4 iznosi 0,814 g/cm<sup>2</sup>, što je 68%(-3,2SD)u odnosu na kontrolnu populaciju i 87%(-1,0SD)u odnosu na vlastitu dob.

Redi se o osteoporozu slabinske kralježnice te je uputno započeti terapiju POSAMAX 40 mg dnevno uz kalcij prema nelezu.

Prethodno učiniti biokemijske pretrage:Ca,P,elk,fosf, i u slučaju nižih ili normalnih vrijednosti kalcije, uzeti oko 1500 mg dnevno. Ukoliko je kalcij viši od normale tada učiniti i PTH.

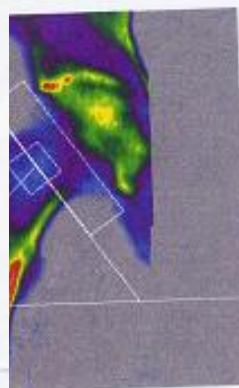
LUNAR DEXIQ #5299

FEMUR RESULTS

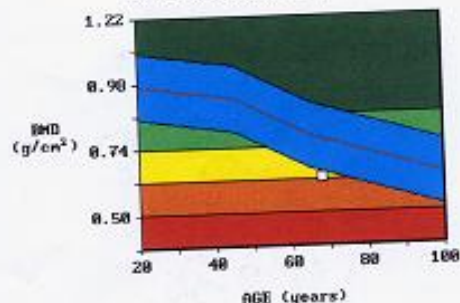
RIGHT FEMUR BONE DENSITY

Acquired: 26.06.02 (4.1g)  
Analyzed: 26.06.02 (4.1g)  
Printed: 26.06.02 (4.1g)  
forstm00.f98

7.33  
g White Female



NECK Comparison to Reference



Region	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Young-Adult <sup>2</sup>		Age-Matched <sup>1</sup>	
		%	T	%	Z
NECK	0.631	64	-2.9	82	-1.1
WARDS	0.417	46	-3.8	69	-1.5
TROCH	0.711	90	-0.7	106	0.4
SHAFT	1.028	-	-	-	-
TOTAL	0.837	84	-1.3	102	0.1

Image not for diagnosis  
Hi-Res Fast DEXIQ 0.6x1.2mm 1.68mm  
10:372224 274.11:205.65:145.30  
SPat = 26.9(1.338) Neck Angle = 55

- 1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.
- 2 - USA Femoral Neck Reference Population, Ages 20-45. See Appendixes.
- Weight(25-100kg), Ethnic.

Redi se o osteoporozu vrata bedrene kosti(T score -2,9 SD) i pred-ovog trokute(t score -3,8 SD)

Uputno je započeti s terapijom

Prim.dr.sc.M.Antoš

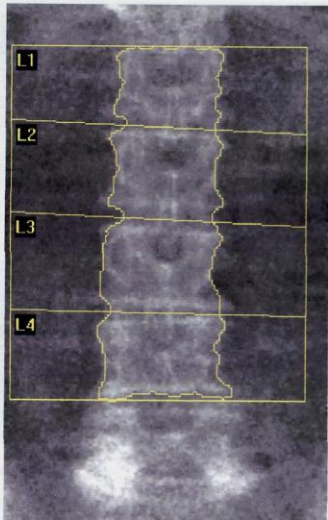
LUNAR DEXIQ #5299

# KLINICKA BOLNICA "SESTRE MILOSDRNICNE"

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu; Predstojnik: Prof. dr. Zvonko Kusic  
Vinogradska 29, 10000 Zagreb Hrvatska

Name: [redacted] Sex: Female Height: 165.0 cm  
Patient ID: 6981 Ethnicity: White Weight: 65.0 kg  
DOB: 12 July 1933 Menopause Age: 38 Age: 72

Referring Physician: Mr.sc.dr. A. Balenovic



k = 1.128, d0 = 45.4  
116 x 139

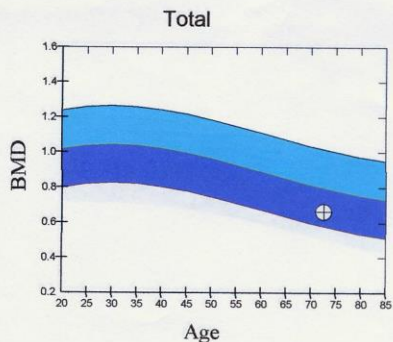
### Scan Information:

Scan Date: 06 February 2006 ID: A02060607  
Scan Type: f Lumbar Spine  
Analysis: 06 February 2006 12:00 Version 11.2.7  
Lumbar Spine  
Operator: AP  
Model: Delphi C (S/N 70977)  
Comment: AMB.

### DXA Results Summary:

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L1	12.40	6.87	0.554	-3.4	60	-1.4	79
L2	14.61	9.69	0.663	-3.3	65	-1.1	85
L3	16.01	11.25	0.703	-3.5	65	-1.1	85
L4	15.16	10.69	0.705	-3.7	63	-1.3	83
<b>Total</b>	<b>58.18</b>	<b>38.50</b>	<b>0.662</b>	<b>-3.5</b>	<b>63</b>	<b>-1.2</b>	<b>83</b>

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.021, BCF = 1.002, TH = 7.462  
WHO Classification: Osteoporosis  
Fracture Risk: High



Reference curve and scores matched to White Female

Source: Hologic

### Physician's Comment:

Mr. sc. ANTONIJA BALENOVIĆ, dr. med.  
Specijalist nuklearne medicine  
129020



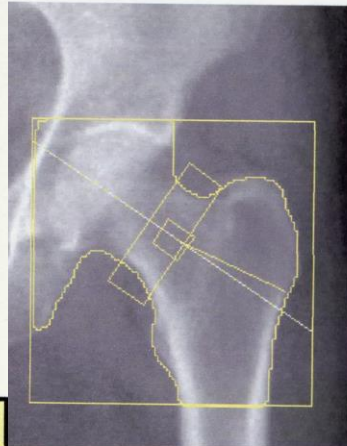
NES

# KLINICKA BOLNICA "SESTRE MILOSDRNICNE"

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu; Predstojnik: Prof. dr. Zvonko Kusic  
Vinogradska 29, 10000 Zagreb Hrvatska

Name: [redacted] Sex: Female Height: 165.0 cm  
Patient ID: 6981 Ethnicity: White Weight: 65.0 kg  
DOB: 12 July 1933 Menopause Age: 38 Age: 72

Referring Physician: Mr.sc.dr. A. Balenovic



k = 1.123, d0 = 48.8  
97

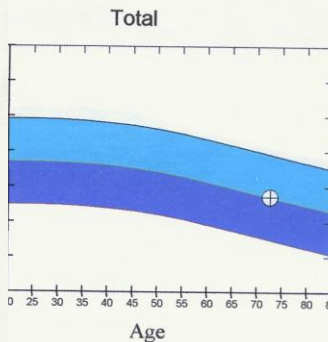
### Scan Information:

Scan Date: 06 February 2006 ID: A02060608  
Scan Type: f Left Hip  
Analysis: 06 February 2006 11:57 Version 11.2.7  
Left Hip  
Operator: AP  
Model: Delphi C (S/N 70977)  
Comment: AMB.

### DXA Results Summary:

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
Neck	5.14	2.98	0.580	-2.4	68	-0.5	91
Troch	10.40	5.72	0.550	-1.5	78	-0.1	99
Inter	17.77	16.06	0.904	-1.3	82	0.1	102
<b>Total</b>	<b>33.31</b>	<b>24.76</b>	<b>0.743</b>	<b>-1.6</b>	<b>79</b>	<b>0.0</b>	<b>100</b>
Ward's	1.16	0.38	0.325	-3.5	44	-0.8	78

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.021, BCF = 1.002, TH = 6.164  
WHO Classification: Osteopenia  
Fracture Risk: Increased



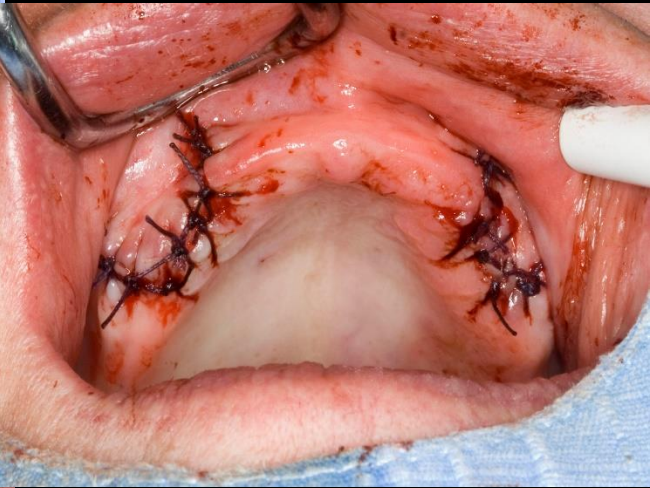
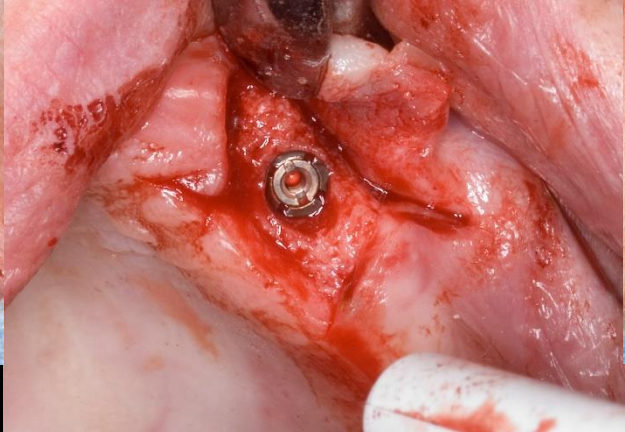
Reference curve and scores matched to White Female

### Physician's Comment:

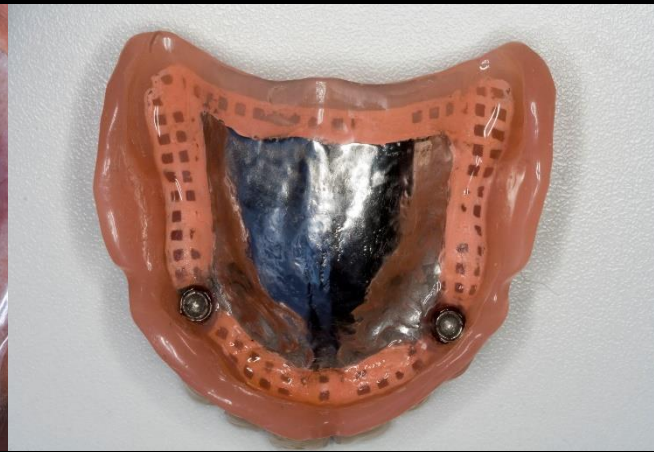
U regiji lijevog kuka registrirana se osteopenija. U području L-kralježnice registrirana se osteoporozna. Visok rizik za prijelom! Preporuča se kontrola u ambulanti za osteoporozu.

Mr. sc. ANTONIJA BALENOVIĆ, dr. med.  
Specijalist nuklearne medicine  
129020









# IMPLANTATI U PACIJENTATA NA TERAPIJI BIFOSFONATIMA – DA? NE? KADA?

- **NE:**

U pacijenata koji su kandidati ili su na parenteralnoj terapiji.

U pacijenta koji su na peroralnoj terapiji uz dijagnozu BRONJ/MRONJ-a.

- **DA:**

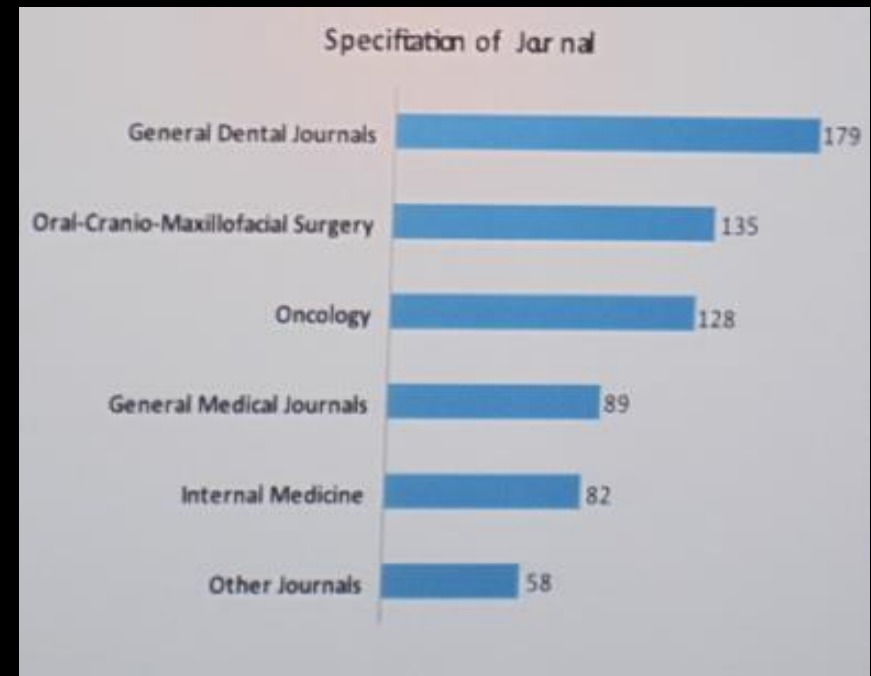
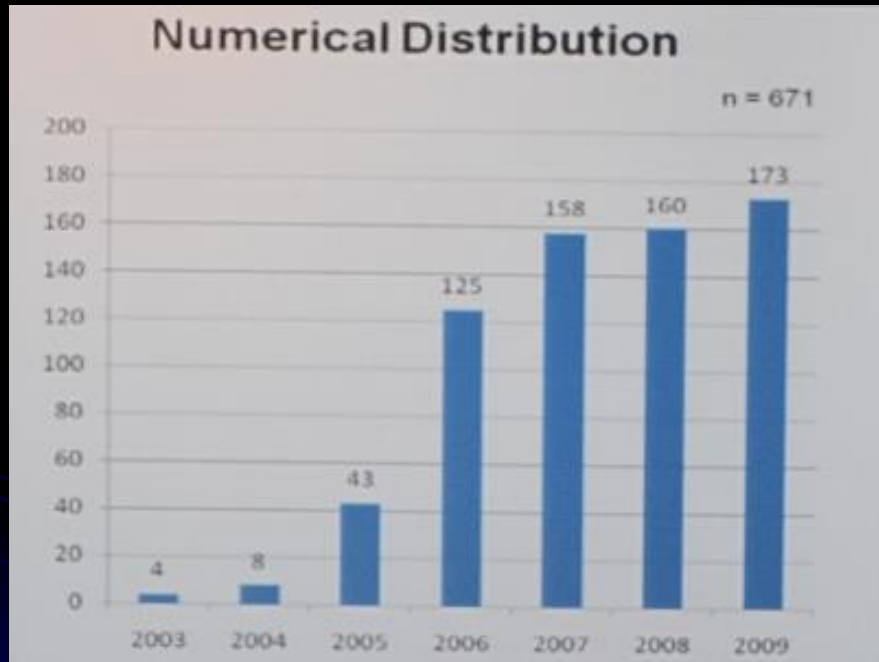
U pacijenata koji su kandidati ili su na peroralnoj terapiji.

- **KADA ?** Samo kod pacijenata koji su na peroralnoj terapiji:

- Kraće od 3 godine.
- Kraće od 3 godine uz kortikosteroide ili duže od 3 godine uz prekid terapije od 3 mjeseca (*nalaz CTX  $\geq 150$  pg/mL*) uz nastavak terapije 3 mjeseca nakon elektivnog zahvata.
- Nakon preboljelog BRON-a prelaskom na zamjensku terapiju.
- Nisu više na terapiji.

# Kühl S, Walter C, Achram S, Pfeffer R, Lamfrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws –

A review. Oral Oncol. 2012.



# Incidencija razvoja MRONJ-a:

- 0 – 0,019 % kod onkoloških pacijenata bez terapija
- 0,7 – 6,7 % kod onkoloških pacijenata uz zolendronat ili denosumab
- 0,017 – 0,04% kod osteoporotičnih pacijenata uz zolendronat ili denosumab
- povećava se s vremenom uzimanja!
- 73% mandibula, 22,5% maksila, 4,5% obje čeljusti
- upalna stanja čeljusti predhode 50% slučajeva, kao i kirurški zahvati na čeljusti
- veća prevalencija u ženskoj populaciji, povećava se sa starnjem
- nije zabilježeno kod djece !?
- povećava se kod anemije, dijabetesa, pušača, pojedinih tipova karcinoma, uzimanja kortikosteroida!

# Incidencija razvoja MRONJ-a prema primarnoj bolesti:

- **Metaboličke koštane bolesti i koštane metastaze:**
  - Plazmocitom ( Multipli mijelom) **1,2 – 21** %;
  - Karcinom prostate u muškaraca **3 – 19** %;
  - Karcinom dojke u žena **1,2 – 11** %;
  - Osteoporoza **0,017 - 4,3** %;
  - Karcinom pluća;
  - Karcinom bugrega;
  - M. Paget;
  - Kronični sklerozirajući osteomijelitis;
  - Mijeloproliferativne bolesti (leukemija, limfomi);
  - Fibrozna displazija.

# Biokemijski markeri za procijenu rizika za razvoj MRONJ-a

- **S-CTX** = serum c-terminal telopeptide cross-link of type I collagen test for resorptive capacity
- **S-OCN** = serum osteocalcin test for formative capacity
- Kwon Y, Ohe J, Kim D, Chung D, Park Y. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assesment of oral bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? Clin Oral Impl Res. 2011;22:100-5.
- **nisu dovoljno standardizirani i kao takvi nisu preporučljivi !**

Walter C, Pabst A, Ziebart T, Klein M, Al-Naraws B. Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro. Oral Dis. 2011;17(2):194-99.

Walter C, Klein MO, Pabst A, Al-Naraws B, Duschner H, Ziebart T. Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. Clin Oral Investig. 2010;14(1):35-41.

Ziebart T, Koch F, Klein MO, Guth J, Adler J, Pabst A, Al-Naraws B, Walter C. Geranygeranyol – A new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. Oral Oncol. 2011;47(3):195-201.

Hansen T, Kirkpatrick J, Walter C, Kunkel M. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis – a paradoxical observation? Virchows Arch. 2006;449(4):448-454.

Wyngaert et al: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Cause and effect or post hoc fallacy? Anal Oncol. 2006;17:1197-1204.

## **Dr. Richard L. Wynn PhD**

**Professor of Pharmacology at the Baltimore College of  
Dental Surgery, Dental School, University of Maryland  
Baltimore**

- Are the Fosamax® drugs, used to treat osteoporosis, really associated with a risk of causing necrotic jaw syndrome? A new Harvard study suggests they are not.
- **Carstos VM, Zhu S, Zavras AI, “Bisphosphonate Use and the Risk of Adverse Jaw Outcomes, A Medical Claims Study of 714 217 People”, JADA, 2008; 139:23-30.**
- Fosamax®-type drugs do not cause osteonecrosis of the jaw in patients having dental implants.
- **Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA, “Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases,” J Oral Maxillofac Surg, 2008, 66:223-30.**





# Publicirane studije: Bisfosfonati / dentalni implantati

Name year	i.v. bp	oral bp patients	suc rate	BP-ONJ
Bell, 2008	no	42	95%	no
Fugazzotto, 2007	no	61	100%	no
Grant, 2008	no	115	99.6%	no
Jeffcoat, 2006	no	25	100%	no

# Publicirane studije: Bifosfonati / dentalni implantati

## **BP negative prognostic faktor on Implantat survival:**

Case report: Starck & Epker 1995 (LoE IV)  
Wang et al. 2007 (LoE IV) (oral BP > 10 J)

## **BP no negativer prognostic faktor on Implant survival**

Case report: Degidi & Piattelli 2003 (LoE IV)  
case control study: Jeffcoat 2006 (LoE III) Koka et al 2010 (LoE III)  
Retrospective Analysis: Fugazzotto et al 2007 (LoE III) (only oral BP)  
Grant et al. 2008 (LoE III) (only oral BP)  
Bell & Bell 2008 (LoE III) (only oral BP)

## **BP positive Prognostic faktor on Implantat Osseointegration**

In-vitro-Experiment: Denissen et al. 1997  
Teronen et al. 1997  
animal experiments: Denissen et al. 2000 Giro et al. 2008  
Tokugawa et al. 2003 Viera-Negrón et al. 2008  
Chacon et al. 2006 Langhoff et al. 2008

BP coatings to enhance Osseointegration: Wermelin and Asperg et al

Abtahi, J., P. Tengvall, and P. Aspenberg. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone*, 2012. 50(5): p. 1148-51

# Dentalni implantati i rizik za razvoj BIONJ-a

- **Review:**
- **„studies currently available on this topic are of moderate to weak strength of evidence“**
- Gadha, G.K., et al., Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: A systematic review. J Oral Implantol, 2012.

prospect. Study: 335 Female; 1181 Implants

- **OR oral BP Medi. 2.69 (95% CI, 1.49-4.86) (p = 0.41)**
  - OR upper yaw 2.60 (95% CI, 1.36-4.96)**
  - OR lower yaw 1.38 (95% CI, 0.51-3.73)**

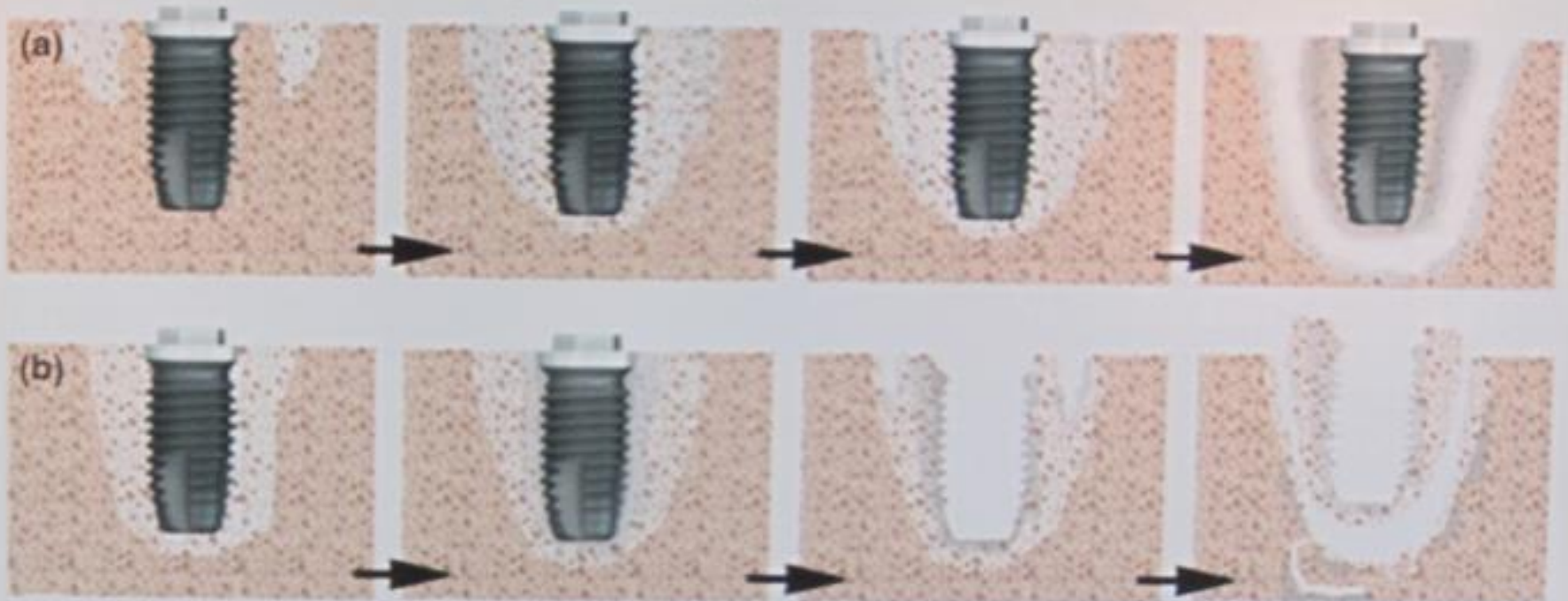
Based on the current literature, all of the retrospective studies with moderate strength of evidence indicate that the occurrence of BRONJ in dental implant patients taking oral or intravenous BP is negligible compared to dental implant patients not taking BP.

Yip, J.K., et al., Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. J Clin Periodontol, 2012. 39(4): p. 408-14.



# Kwon et al. BRONJ associated with dental implants. Clin Oral Impl Res 2013.

- a) BRONJ
- b) periimplantitis



# Rizik za razvoj BIONJ-a

<b>Nizak rizik</b>	<b>Visoki rizik</b>
Benigna primarna bolest	Maligna primarna bolest
Bisfosfonati niskog stupnja potentnosti	Bisfosfonati visokog stupnja potentnosti
Peroralna primjena	i.v. primjena
Kratko vrijeme uzimanja	Duže vrijeme uzimanja
Bez primjene drugih lijekova	Primjena drugih lijekova (kemoterapija, kortikosteoidi)
<b>Postavljanje dentalnih implantata i augmentacija uz moguć rizik</b>	<b>Izbjegavati postavljanje dentalnih implantata i augmentacije</b>

# PROCJENA RIZIČNIH SKUPINA I PREPORUKA ZA LIJEČENJE

RIZIK NASTANKA	PACIJENT	+	POSTUPAK	PREPORUKA
minimalan	niskorizični	+	niskorizični	Nema specijalne preporuke. Upotreba antibiotika nije indicirana. Dozvoljene sve rutinske neinvazivne i invazivne metode liječenja.
umjeren	niskorizični visokorizični	+	visokorizični niskorizični	Preporuka za upotrebom antibiotika. Konzultacija s oralnim kirurgom.
maksimalan	visokorizični	+	visokorizični	Obavezatna upotreba antibiotika. Preporuka je uputiti pacijenta oralnom kirurgu.



# **TRAJANJE TERAPIJE I PREPORUKA ZA PREKID TERAPIJE UZ DOGOVOR S PRIMARNIM LIJEČNIKOM ZBOG KIRURŠKOG ZAHVATA NA ČELJUSTI (AAOMS 2014.)**

- per os kraće od 4 godine: Minimalan rizik - nema potrebe za prekidom terapije
- per os kraće od 4 godine uz kortikosteroide: Umjeren rizik - prekid dva mjeseca prije zahvata
- per os dulje od 4 godine: Umjeren/visoki rizik - prekid dva mjeseca prije i tri mjeseca poslije zahvata (*do završetka koštanog cijeljenja*)
- i.v. jednom godišnje kod osteoporoze: Umjeren rizik - zahvat izvesti 6 mjeseci nakon apliciranja lijeka
- i.v. kod malignih bolesti: Maksimalni rizik - Ukoliko osnovna bolest zadovoljava prekid 6 mjeseci prije i 3 mjeseca poslije zahvata

# **PREPORUČENI ANTIBIOTSKI PROTOKOL ZA MINIMALIZIRANJE RIZIKA ZA NASTANAK MRONJ-a**

- **PREOPERATIVNI POSTUPCI - POČEVŠI 5 DANA PRIJE OPERACIJE (DAN 1-5)**

**Klindamicin 300 mg 4x1, uz ispiranje usne šupljine 3 x dnevno s 0.12% klorheksidinom.**

- **OPERATIVNI POSTUPCI – DAN 5**

**Ako je moguće primijeniti provodne umjesto infiltracijske anestezije, manje koncentracije vazokonstriktora. Primijeniti atraumatsku tehniku. Potencirati lokalno krvarenje (iz alveole ako je moguće). Ranu primarno zašiti.**

- **POSTOPERATIVNI POSTUPCI – DAN 5-11**

**Nastaviti s klindamicinom 300 mg 4x1 uz ispiranje usne šupljine s 0.12% klorheksidinom.**

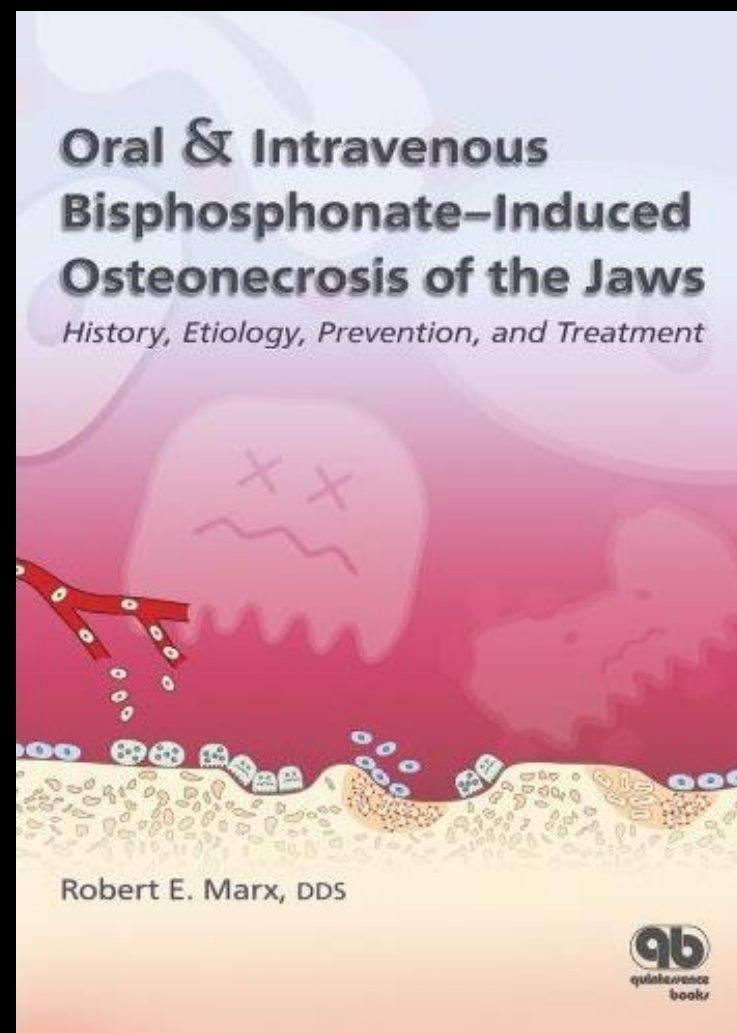
# **PROTOKOL ZA UGRADNJU DENTALNIH IMPLANTATA PACIJENTIMA S RIZIKOM ZA RAZVOJ MRONJ-A**

- **PREOPERATIVNI POSTUPCI - POČEVŠI 5 DANA PRIJE OPERACIJE (DAN 1-5)**
  - Klindamicin 300 mg 4x1 uz ispiranje usne šupljine 3x dnevno s 0.12% klorheksidinom.
- **OPERATIVNI POSTUPCI – DAN 5**
  - Postavljanje dentalnih implantata (imati na umu otežano koštano cijeljenje, stoga izbjegavati rana opterećenja protetskom suprastrukturuom iako je primarana stabilnost zadovoljavajuća – minimalna oseointegracija 4 - 6 mjeseci).
  - Primijeniti provodnu umjesto infiltracijske anestezije, manje koncentracije vazokonstriktora.
  - Augmentacija kontraindicirana.
  - Ranu primarno zašiti. Orijentirati se obzirom na trajanje bisfosfonatne terapije. Ukoliko pacijent parenteralno prima bisfosfonate postavljanje dentalnih implantata je kontraindicirano.
- **POSTOPERATIVNI POSTUPCI – DAN 5-11**
  - Nastaviti s klindamicinom 300 mg 4x1 uz ispiranje usne šupljine s 0.12% klorheksidinom.

## Position Paper American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014. – Management Strategies

- Nizak rizik : osteoporoza i peroralni BP **0.1%**
- Srednji rizik: osteoporoza i i.v. BP **1%**
- Visoki rizik: onkološki pacijenti i i.v. BP **4 – 20 %**
  
- Rizik za razvoj BRONJ-a i kod pacijenata na peroralnim BP kod postavljanja dentalnih implantata.
- CTX test može samo orijentacijski pomoći kod pacijenata na peroralnim preparatima.
- Visoki rizik za razvoj BRONJ-a kod onkoloških pacijenata na i.v. th. kod postavljanja dentalnih implantata.
- Rizik od BRONJ-a usporediv s rizikom za razvoj osteonekroze uzrokovane drugim lijekovima (Denusomab, Bevacizumab, Sunitimib...)  
→ **MRONJ**
- Preporučljiva prevencija i očuvanje oralnog zdravlja.

Naslov <i>Title</i>	<b>ORAL &amp; INTRAVENOUS BISPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAWS: HISTORY,ETIOLOGY,PREVENTION, AND TREATMENT</b>
Autor <i>Author</i>	Robert E. Marx
Izdavač <i>Publisher</i>	Quintessence Publishing Co, Inc
Jezik <i>Language</i>	Engleski • English
Format	Mekani uvez • soft copy
Broj stranica <i>Number of pages</i>	150
Ilustracije <i>Illustrations</i>	208
Veličina <i>Size</i>	24 cm x 17.3 cm
Datum izdavanja <i>Date of publishing</i>	2007
Cijena <i>Prise</i>	Eur 98,00
ISBN-13	978-0-86715-462-7



HVALA NA PAŽNJI !

