

ODONTOLOGAI REKOMENDUOJA

**BISFOSFONATŲ  
SUKELTOS  
OSTEONEKROZĖS  
PROFILAKTIKA  
IR GYDYMAS**  
PRAKTINĖS  
REKOMENDACIJOS



# BISFOSFONATŲ SUKELTOS OSTEONEKROZĖS PROFILAKTIKA IR GYDYMAS PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

PARENGĖ:

gydytojas odontologas,

gydytojas burnos, veido ir žandikaulių chirurgas

prof. dr. Gintaras Janužis

## ĮVADAS

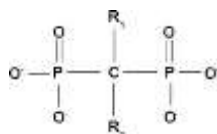
Bisfosfonatai (BF), dar kitaip vadinami difosfonatai – antirezorbcinių vaistų grupė, pirmą kartą susintetinti maždaug prieš šimtmetį Vokietijos chemikų. Šie medikamentai tarpusavyje skiriasi savo struktūra, farmakologija ir veikimo mechanizmu, taip pat išskiriamos kelios BF rūšys. Į šiuos aspektus būtina atsižvelgti juos skiriant skirtingiems pacientams ir gydant skirtingas ligas ar būkles. 2024 m. sukaks daugiau kaip 50 metų nuo pirmųjų viešai publikuotų straipsnių apie bisfosfonatų biologinį poveikį. Ligi šios dienos BF yra vieni iš pagrindinių dabartiniame farmakologiniame arsenale esančių medikamentų, kovojant su osteoklastų inicijuotu kaulų nykimu dėl besivystančios osteoporozės, Pedžet'o liga, onkologinėmis ligomis, kai metastazės aptinkamos kauluose, daugybine mieloma. Be šių indikacijų, jie taip pat skiriami gydyti ir keletą kitų retų skeleto ligų ir būklių, pavyzdžiui *osteogenesis imperfecta*. Nustatyta, jog šių medikamentų vartojimas apsaugo pacientus nuo spontaniškos kaulų lūžių sergant osteoporoze bei padeda sumažinti skausmą ir hiperkalcemiją, navikui metastazavus į kaulus. Nepaisant teigiamo BF sisteminio poveikio gydant minėtas ligas, nuo 2003 m. imta gilintis į bisfosfonatų nepageidaujamą šalutinį poveikį ir pagrindinę komplikaciją – su bisfosfonatais susijusią žandikaulių osteonekrozę (BSŽO).

BSŽO gydymas yra kompliktuotas, reikalauja daug laiko, priemonių, skirtingų intervencijų bei patyrusių specialistų kompleksinio gydymo. Į chirurginį gydymą įtraukiamos tokios procedūros kaip kiuretažas, sekvestrektomija, osteoektomija, o siekiant sėkmingo rezultato kartu turi būti pasitelkiamas ir konservatyvus medikamentinis gydymas, siekiant sukurti minimaliai invazyvius gydymo protokolus [10].

Neabejotinai, suprantant ligos komplikotumą ir sudėtingą gydymo strategiją, BSŽO prevencijai turi būti skiriamas didžiausias dėmesys – dar prieš planuojant atlikti bet kokias chirurgines intervencijas būtina gydytojų odontologų bei gydytojų odontologų specialistų kompetencija: atpažinti, atsižvelgti į šią ligą, įvertinti galimas rizikas ir pasirinkti tinkamą taktiką, kurią naudojant galima sumažinti žandikaulių osteonekrozės išsivystymo riziką.

## KAS YRA BISFOSFONATAI?

Visi bisfosfonatai pasižymi bendru „stuburu“ – molekulę sudaro dvi fosfato grupės, susijungusios per anglies atomą. Ilgasis molekulės radikalas (R2) nulemia chemines vaisto savybes – jo veikimo stabilumą ir hidrolizės potentiškumą. Trumpasis radikalas (R1), kuris turi hidroksilo grupę, lemia didelę BF trauką ir specifiškumą kaului (1 pav.). Pagal savo struktūrą BF yra skirstomi į azoto turinčius bei azoto neturinčius BF. Šiuo metu skiriami amino-bisfosfonatai yra stipriausi, lyginant su kitais savo pirmtakais.



1 pav. Pagrindinė bisfosfonatų cheminė struktūra.

Bisfosfonatų vartojimas galimas peroraliai arba intraveniniu (IV) būdu, įprastai pastarieji veikia daug stipriau, todėl vartojami esant sudėtingesnėms ligoms, tuo tarpu *per os* preparatai dažniausiai skiriami osteoporozės gydymui.

Į organizmą patekę bisfosfonatai absorbuojasi skirtingai – *per os* vaistų iš žarnyno absorbuojasi nuo 0,6% iki 1%, o IV bisfosfonatų biologinis prieinamumas – nuo 40% iki 50% – lemia didesnę intraveninių BF potentiškumą.

Absorbuotos vaistų molekulės per kraują pasiekia kaulus ir ten prisijungia prie kalcio bei hidroksiapatito kristalų ir išlieka ten ilgą laiką – su hidroksiapatitu susijungę BF pasižymi nuo 3-jų mėnesių iki net 10-ies metų pusamžiu. Bisfosfonatai ypatingai gerai veikia kauluose, kurie pasižymi intensyvia remodeliacija, t.y. tose vietose, kur yra aktyvi kaulo rezorbcija. Neabsorbuota ir su kaulu nesusijungusi bisfosfonatų dalis yra pašalinama per inkstus, todėl skiriant šiuos vaistus turi būti atsižvelgta į kreatinino klirensą bei lėtines inkstų ligas, kadangi tai gali sukelti BF kaupimąsi organizme, netinkamą pašalinimą ir skatinti komplikacijų išsivystymo riziką.

Svarbiausia bisfosfonatų savybė, kuri aktuali ir kalbant apie osteonekrozės išsivystymą po chirurginių intervencijų – kaupimasis kaule ir stipri sąjunga su hidroksiapatitu. BF „įsijungia“, vos tik prasideda kaulo persitvarkymas – molekulės atpalaiduojamos ir inicijuojamos kartu su osteoklastų veikla.

Ne azotiniai bisfosfonatai yra metabolizuojami osteoklastų viduje iki junginių, kurie pakeičia adozintrifosfato (ATP) molekules ląstelių metabolizme, o kadangi jie yra citotoksiški, taip sukeliama osteoklastų apoptozė. Azoto turintys bisfosfonatai veikia susijungdami su pagrindiniu fermentu farnezil-pirofosfato sintaze (FPPS) mevalonato/cholesterolio grandinėje, todėl sutrinka dviejų metabolitų formavimasis (farnezolio ir geranilgeranolio). Šie metabolitai atsakingi už baltymų įtraukimą į ląstelės membraną, ko pasekoje osteoklastų vystymasis yra inhibuojamas, kaulo remodeliacija stabdoma.

## BISFOSFONATŲ SUKELIAMA OSTEONEKROZĖ

Bisfosfonatų sukelta žandikaulių osteonekrozė yra sunkiai kontroliuojama ir gydoma patologija, pasireiškianti pažeisto kaulo apsinuoginimu po chirurginės intervencijos, dėl lėtinės traumos ar net spontaniška. Dažniausiai procesas prasideda be uždegimo, tik po to komplikuojasi infekcijos plitimu į nekrotinį kaulą. Sisteminis kaulo pažeidimas tampa nepriimtinas minkštiesiems audiniams, jo struktūra tampa panaši į svetimkūnį, kurį minkštieji audiniai (antkaulis ir gleivinė) pradeda izoliuoti ir trauktis nuo jo. Apie 40 procentų kaulo apsinuoginimų atsiranda spontaniškai, tai yra be jokios minkštųjų audinių pažeidimo. Apsinuoginusio kaulo plotas negydant arba netinkamai gydant gali vis didėti, o tai sukelia nekrotizavusio kaulo infekavimą (2, 3 pav.).



2 pav. BSŽO kaulo atsidengimas po dantų pašalinimo.

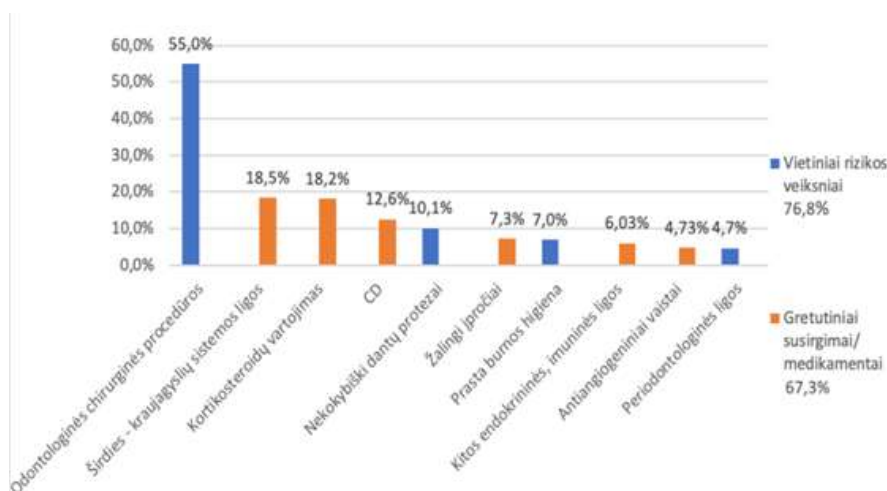


3 pav. BSŽO komplikauta infekciniu uždegimu.

## BSŽO RIZIKOS VEIKSNIAI

Bisfosfonatų sukeltos osteoporozės rizikos veiksniai gali būti suskirstyti į 3 pagrindines grupes:

1. Vietiniai rizikos veiksniai: dantų ekstrakcijos, periodontologinis gydymas bei implantacija sugrupuotos į vieną rizikos veiksnį – odontologines chirurgines procedūras, dėl to, kad šios procedūros turi panašų poveikį BSŽO išsivystymui; žalojantys dantų protezai, restauracijos; periodonto patologija; netinkama IBH;
2. Gretutinės ligos ir medikamentai: širdies – kraujagyslių sistemos ligos, cukrinis diabetas, kortikosteroidų ir antiangiogeninių medikamentų vartojimas; kitos endokrininės, imunodeficitinės ligos;
3. Su bisfosfonatų vartojimu susiję rizikos veiksniai – vartojamų BF tipas: intraveniniai ar peroraliniai (4 pav.).



4 pav. Rizikos faktorių pasiskirstymas tarp BSŽO sergančių žmonių (%).

Amerikos veido ir žandikaulių chirurgų asociacija (AAOMS) pacientus, sergančius BSŽO, suskirstė į tris stadijas, atsižvelgiant į kaulo pakitimus ir struktūrą, paciento nusiskundimus ir infekcijos (ne)buvimą (5 pav.).

STADIJA	KAULAS	SIMPTOMAI	INFEKCIJA
I	Atidengtas, nekrotinis	Asimptominis pacientas	Nestebima
II	Atidengtas, nekrotinis	Simptominis pacientas (pvz., pacientas jaučia skausmą)	Stebima
III	Atidengtas, nekrotinis, taip pat vienas pakitimas iš šių: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patologinis lūžis;</li> <li>- Fistulė burnos gleivinėje;</li> <li>- Osteolizė, nusitęsianti iki apatinio apatinio žandikaulio krašto</li> </ul>	Simptominis pacientas (pvz., pacientas jaučia skausmą)	Stebima

5 pav. Bisfosfonatų sukeltos žandikaulių osteonekrozės stadijos, pasiūlytos Amerikos veido ir žandikaulių chirurgų asociacijos (AAOMS) [39]

Vietiniai rizikos veiksniai pacientams nustatyti šiek tiek dažniau (76,8%) nei gretutiniai (67,3%). Tarp sergančiųjų bisfosfonatų indukuota osteonekroze dažniausiai pasitaikantis ligą provokuojantis rizikos faktorius yra chirurginės odontologinės intervencijos, kurios atliekamos maždaug pusei visų sergančiųjų. Antrą vietą pagal rizikos faktorių dažnumą užima širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (18,5%). 18,2% ligonių BSŽO išsivystymo rizika siejama su kortikosteroidų vartojimu. Rečiausiai pasitaikęs rizikos faktorius – periodonto patologija, vos 4,7% pacientų.

Nustatyta, jog dažniausiai vartojami yra intraveniniai medikamentai (62%). Tik 38% susergančių osteonekroze vartojo peroralinius BF. Didžioji dalis pacientų (42%) vartoja zoledrono rūgštį. 29% pacientų skiriama *per os* būdu vartoti alendronatą. Literatūros duomenimis, mažiausiai vartotas klondronatas, kuris buvo paskirtas vos 1% tiriamųjų.

Atlikus mokslinių tyrimų analizę, tarp kai kurių rizikos faktorių rasta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp:

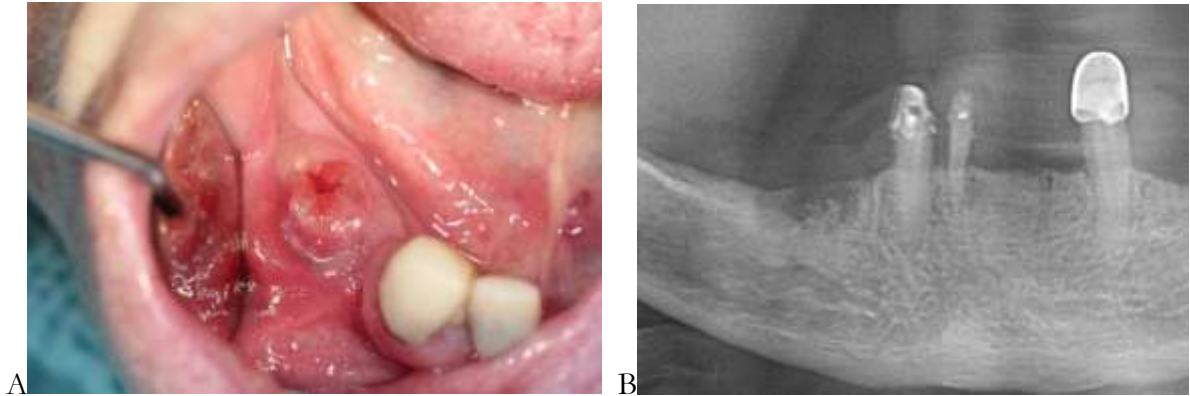
- Cukrinio diabeto bei odontologinių chirurginių procedūrų derinio bei osteonekrozės išsivystymo rizikos;
- Širdies – kraujagyslių sistemos ligų bei cukrinio diabeto kombinacijos ir BSŽO rizikos;
- IV vartojamo bisfosfonato – zoledrono rūgšties bei odontologinių chirurginių procedūrų derinio ir BSŽO išsivystymo.

#### APIBENDRINIMAS

1. Tyrimų rezultatai rodo, kad BSŽO sukelia 3 pagrindinės rizikos faktorių grupės – vietiniai rizikos veiksniai, gretutinės ligos ir joms gydyti vartojami medikamentai bei vartojamų bisfosfonatų tipas ir rūšis. Remiantis rezultatais galima teigti, kad vietiniai rizikos veiksniai turi didžiausią įtaką BSŽO predisponavime.
2. Svarbiausias bisfosfonatų sukeltą žandikaulių osteonekrozę provokuojantis rizikos faktorius yra chirurginės odontologinės procedūros – dantų ekstrakcijos, chirurginis periodonto gydymas, dantų implantacijos. Taip pat reikšmingos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (arterinė hipertenzija, aterosklerozė ir kt) bei kortikosteroidų vartojimas.
3. BSŽO rizika priklauso ir nuo pacientams paskirtų bisfosfonatų vartojimo būdo (intraveniniai ar peroraliniai) bei rūšies. Didžiausia rizika siejama su intraveniniu būdu vartojamais bisfosfonatais. Iš intraveninių bisfosfonatų, su BSŽO atsiradimo rizika didžiausią sąsają turi zoledrono rūgštis, iš peroralinių – alendronatas.
4. Rizikos faktorių kombinacijos labiausiai turi reikšmės bisfosfonatų indukuotos žandikaulių osteonekrozės išsivystymui.
5. Bisfosfonatai išlieka vieni plačiausių naudojamų vaistų endokrinologijoje, onkologijoje, reumatologijoje, todėl svarbu ir gydytojams odontologams parinkti tinkamą sanavimą:
  - Pacientams, kuriems planuojamas gydymas bisfosfonatais, prieš tai reikalinga savalaikė burnos sanacija – visos invazinės procedūros, tokios kaip dantų šalinimas, implantacija, kiuretažas ar endodontinis gydymas turi būti atliekamos iki bisfosfonatų terapijos pradžios, pašalinant bet koki galimos infekcijos šaltinį. Tai efektyviausias profilaktikos metodas;
  - Pacientams, jau pradėjusiems antirezorbcinę terapiją, būtina gera burnos higiena ir profilaktiniai vizitai pas gydytoją odontologą kas 6 mėnesius;
  - Jei chirurginė intervencija yra neišvengiama bisfosfonatų vartojimo metu, reikėtų įvertinti osteonekrozės išsivystymo riziką prieš pradėdant gydymą, jo metu ir po to.
  - Esant palankioms sąlygoms gali būti skiriama HBO terapija ar parenkami kiti inovatyvūs prevencijos metodai.

## BISFOSFONATŲ SUKELTOS OSTEONEKROZĖS DIAGNOSTIKA

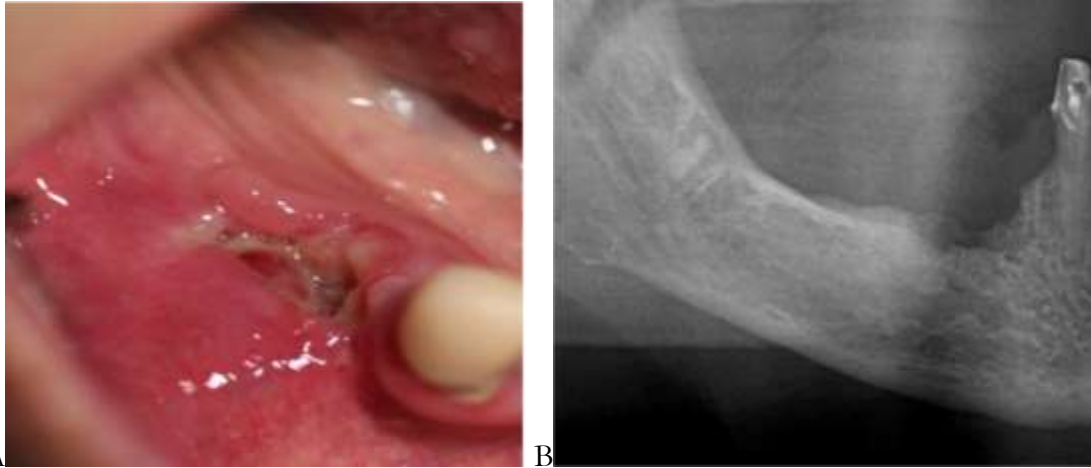
BSŽO diagnozuojama remiantis klinikiniais simptomais. Pirmiausia atsiranda kaulo apsinuoginimo požymiai. Skausmas ir uždegiminiai reiškiniai nėra būtinas simptomas. Jei įvyko spontaninė kaulo ekspozicija, skausmo gali nebūti. Uždegiminis procesas gali atsirasti tik po kurio laiko, kai kaulas infekuojasi. Bet dažniausiai ši problema išryškėja tada, kai neišsiaiškinami rizikos veiksniai, pašalinamas dantis. Tokiais atvejais, pažeidimo klinika būna būdinga netipiskam alveolitui, kuris nėra labai skausmingas, bet alveolė negyja (6, 7 pav.).



6 pav. Negyjanti alveolė pacientui, gydomam BF: A - alveolė užpildyta granuliacijomis; B - Rentgenogramoje kaulo destrukcijos apie išrauto danties alveolę nėra.



7 pav. Revizuojant alveolę, randamas patamsėjęs negyvybingas kaulas, kuris pašalinamas iki sveikai atrodančio kaulo.



8 pav. Pooperacinis rezultatas. A - alveolė negyja, matosi granuliacijos ir pūlingas sekretas. B - rentgenogramoje matomas pooperacinis defektas, tačiau osteodestrukcijos požymių nėra.

Taip dažniausiai nutinka, nesilaikant BSŽO gydymo diagnostikos ir gydymo protokolų (8 pav.).

### GLIUKOKORTIKOIDŲ ĮTAKA BSŽO

Gliukokortikoidai yra steroidiniai hormonai, vartojami uždegimo bei imuninių reakcijų slopinimui. Žinoma, kad gliukokortikoidų vartojimas gali sukelti nepageidaujamų šalutinių poveikių: hiperglikemiją, nutukimą, padidėjusį imlumą infekcijoms. Dažniausia jatrogeninė šių medžiagų vartojimo komplikacija – gliukokortikoidų sukelta osteoporozė. Jau pirmaisiais gliukokortikoidų vartojimo mėnesiais inicijuojama kaulo rezorbcija dėl osteoklastų diferenciacijos ir brendimo skatinimo, dėl ko vystosi kaulų retėjimas. Ilgalaikis gliukokortikoidų naudojimas taip pat sutrikdo osteoblastogenezę, skatinant osteoblastų ir osteocitų apoptozę. Pacientų, kurie gydomi šiuo medikamentu, gydymo plane turi būti įtraukta kaulų lūžių rizikos kontrolė ir atitinkamas neigiamo gliukokortikoidų poveikio valdymas. Pasitelkiami nefarmakologiniai metodai (mitybos reguliavimas, traumų vengimas), o kaulų mineralų tankis gali būti didinamas profilaktiniais farmakologiniais būdais – vartojant bifosfonatus, kurie veikia kaip kortikosteroidų antagonistai. Deja, bifosfonatų vartojimas kaulų lūžių prevencijai yra kontraversiškas, nes jis pasižymi nepageidajamu efektu kauliniam audiniui, stabdydamas osteoklastų vystymąsi ar sukeldamas jų apoptozę, kurią lydi osteonekrozė.

Gliukokortikoidai plačiai naudojami imuninių, alerginių reakcijų ir uždegimo slopinimui. Teigiama, jog 1 – 2% visos žmonių populiacijos gauna ilgalaikį gydymą sisteminiiais gliukokortikoidais.

Gliukokortikoidai šiuo metu skirti gydyti šias būkles:

1. Virškinimo sistemos ligas;
2. Antinksčių nepakankamumą;
3. Uždegimines ligas (artropatijas ir sąnarių pažeidimus: reumatą, reumatoidinį artritą, sisteminę raudonąją vilkligę);
4. Sunkias alergines reakcijas (anafilaksinį šoką);
5. Limfocitų kilmės piktybinius navikus (limfoleukozę, Hodžkino limfomą);
6. Bronchinę astmą.

Kaulo lūžių prevencija pasiekama farmakologiniais ir nefarmakologiniais metodais. Nefarmakologiniams būdams priklauso mitybos korekcija: rekomenduojama maisto racioną praturtinti kalcio turinčiais produktais (suvartoti 700 – 1200 mg kalcio per dieną) normalios kaulo mineralizacijos palaikymui. Be to, patartina gerinti kalcio ir fosforo pasisavinimą vartojant vitaminą D. Teigiama, kad optimali vitamino D koncentracija kraujo serume yra  $\geq 50$  nmol/l. Amerikos reumatologų kolegija pataria

vartoti šiuos maisto papildus: 1,0 – 1,2 g kalcio bei 600 – 800 TV vitamino D. Taip pat verta atsisakyti alkoholio, nerūkyti, kontroliuoti kūno svorį didinant fizinį aktyvumą. Farmakologiniai metodai, kovojant su osteoporoze – osteoklastų aktyvumą slopinantys medikamentai (pvz. denozumabas, peroraliniu būdu vartojami bifosfonatai, teriparatidas). Dėl nedidelės kainos šiandien bifosfonatai yra pirmo pasirinkimo vaistas, kovojant su osteoporoze.

Nors bifosfonatai slopina osteoklastų veiklą, palaiko pastovų kaulo tankį ir slopina naujo kaulo formavimąsi, žandikauliuose gali pasireikšti šalutinis bifosfonatų poveikis – negrįžtamas kaulo nykimas. Bifosfonatų sukelta osteonekrozė dažniau diagnozuojama apatiniame žandikaulyje (65%) nei viršutiniame (28.4%). 6,5 % atvejų nustatyta abiejuose žandikauliuose. Taip pat nustatyta, kad osteonekrozė dažniausiai vystosi srityse, kurias dengia plonas gleivinės sluoksniu (torusai, kaulinės egzostozės, malamoji poliežuvių linija) bei tankesnėse kaulo zonose.

Amerikos burnos ir žandikaulių chirurgų asociacija išskyrė 3 požymius, padedančius atskirti bifosfonatų sukeltą osteonekrozę nuo kitų kaulinio audinio atidėto gijimo dėl osteonekrozės tipų:

1. jei pacientas buvo ar yra gydomas gliukokortikoidais;
2. jei daugiau nei 8 savaites stebimas atviras, nekrotizavęs kaulas veido ir žandikaulių srityje;
3. pacientas nebuvo gydytas jonizuojančia terapija žandikaulių srityje.

Išskirtos stadijos pagal infekcijos, fistulės, skausmo buvimą ir radiologinius duomenis:

- 1 stadija – atviras nekrotinis kaulas, nestebima infekcija ar skausmo simptomatika;
- 2 stadija – atviras nekrotinis kaulas, stebima infekcija ir skausmo simptomatika;
- 3 stadija – atviras nekrotinis kaulas, stebima infekcija, skausmo simptomatika bei pataloginis kaulo lūžis, ekstraoralinė ar intraoralinė fistulė arba osteolizės sritis apatiniame apatinio žandikaulio krašte ar sinuso dugne.

## **BSŽO IŠSIVYSTYMO HIPOTEZĖ**

Žandikaulių osteonekrozės etiologija nėra detaliai išaiškinta. Teigiama, kad egzistuoja kelios osteonekrozės vystymosi hipotezės:

1. Osteoklastų aktyvumo sutrikdymas, kuomet nutraukiama kaulo remodeliacija;
2. Angiogenezę kontroliuojančių vaistų (bifosfonatų) poveikis mikrocirkuliacijai;
3. Sutrikusi gynybinė funkcija prieš vietinę infekciją.

Osteonekrozė histopatologijoje apibūdinama kaip osteocito apoptozė, o žuvę osteocitai išlieka, kadangi jie neatlieka fagocitozės. Gliukokortikoidų vartojimas yra vienas iš žandikaulių osteonekrozės rizikos faktorių, nes jie slopina osteoblastogenezę. Dėl vaisto pertekliaus sumažėja kaulo remodeliacijos potencialas ir apoptavę osteocitai lieka nepakeisti. Minima, jog žuvęs osteocitas vis dar gali būti stebimas savo lakūnoje net po kelių metų nuo ligos pradžios. Osteonekrozė taip pat siejama su vietinės išemijos pasireiškimu dėl steroidų sukeliama vazokonstriktinio efekto.

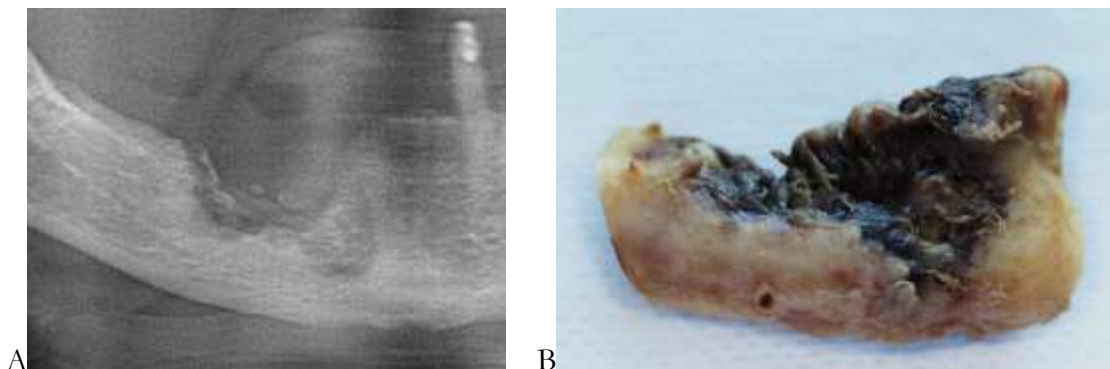
Teigiama, jog osteonekrozė pasireiškia dažniau ir anksčiau vartojantiems ir bifosfonatus, ir gliukokortikoidus, nei vartojantiems tik bifosfonatus. Negana to, ligos eiga vartojantiems abu preparatus kartu yra sunkesnė. Tarp osteoporoze sergančių pacientų, 0.001 - 0.01% jų diagnozuota žandikaulių osteonekrozė. Vadinasi, osteoporotiški kaulai turi didesnę potencialą osteonekrozės vystymuisi. Tačiau kituose tyrimuose pastebėta, kad gliukokortikoidų sukelta osteonekrozė gali išsivystyti ir be osteoporozės pasireiškimu.

Apžvelgiant bifosfonatų vaidmenį osteonekrozės etiologijoje, rasta hipotezių, teigiančių, jog bifosfonatai tiesiogiai mažina osteocitų gyvavimo trukmę ir greitina nekrotinio kaulo matriksą formavimąsi. Kita vertus, Plotkin tyrime su pelėmis buvo nustatyta, jog bifosfonatai yra veiksmingi stabdant steroidų sukeltą osteoblastų ir osteocitų apoptozę. Taigi, bifosfonatų veikimas sąveikoje su gliukokortikoidais lieka dviprasmiškas.

Ne mažiau svarbi kaulinio audinio rezorbcijos reguliavime yra RANKL/RANK/OPG sistema. RANKL signalinė molekulė, gaminama osteoblastų, prisijungia prie nesubrendusių osteoklastų prekursorių RANK [10]. Tokiu būdu preosteoklastinė ląstelė gauna „komandą“ subręsti ir vykdyti kaulo rezorbciją. Tuo pačiu osteoblastai gamina citokiną osteoprotegeriną (OPG), kuris stabdo perteklinę kaulo

rezorbciją, susijungdamas su RANKL ir neleisdamas jam perduoti signalo RANK. Gliukokortikoidai paveikia šį signalo perdavimo kelią, skatindami RANKL ekspresiją ir stabdydami OPG išskyrimą. Kobayashi ištyrė, jog bifosfonatai sumažina gliukokortikoidų sužadintą RANKL ekspresiją [18]. Taigi, anot šio tyrimo, bifosfonatai, veikdami per RANKL molekules, yra veiksmingi osteoporozės terapijoje.

Pacientams dėl besikartojančio uždegiminio proceso eksponuotame kaule nekrotini kaulas atsidengia vis plačiau ir infekavimo gyelis gali pasiekti kritinę ribą.



9 pav. A - žandikaulio defektas po kelių bandymų pašalinti pažeistą kaulą. B - gydymo tikslu rezeikuota žandikaulio dalis.

## GLIUKOKORTIKOIDŲ IR BSŽO RIZIKOS FAKTORIAI

Vyresnio amžiaus pacientams, moterims po menopauzės vis dažniau skiriama antirezorbcinė terapija bifosfonatais spontaninių klubų, stuburo slankstelių lūžių prevencijai, tačiau žinoma, kad tai padidina osteonekrozės riziką.

Išskiriami papildomi osteonekrozės vystymosi rizikos faktoriai:

1. Bendriniai:
  - a. ilga medikamentų vartojimo trukmė. Tyrimuose nustatytas tiesioginis osteonekrozės vystymosi ryšys tarp atidengto nekrotinio kaulinio audinio ploto ir šių medikamentų vartojimo trukmės. Taip pat teigiama, kad osteonekrozės tikimybė padidėja po 3 metų nuo bifosfonatų vartojimo pradžios. Šis laikotarpis gali sutrumpėti priklausomai nuo to, ar pacientas kartu vartoja ir steroidus. Rizikai sumažinti patariama nevartoti bifosfonatų 6 mėnesius prieš ir 3 mėnesius po invazinių odontologinių procedūrų;
  - b. medikamentų dozavimas. Trumpas gydymo ciklas gliukokortikoidais didelėmis dozėmis padidina osteonekrozės tikimybę;
  - c. vartojimo būdas. Intraartikulinės gliukokortikosteroidų injekcijos pavojingesnės osteonekrozės etiologijoje už peroralinį vartojimą;
  - d. kiti sisteminiai faktoriai: diabetas, vėžinės būklės, piktnaudžiavimas alkoholiu ir rūkalais, nepatenkinama burnos higiena.
2. Lokalūs:
  - a. anksčiau atliktos dentoalveolarinės srities chirurginės intervencijos, pažeidusios kaulinio audinio vientisumą (dantų šalinimas, implantų sriegimas, periodonto audinių chirurginis gydymas bei lydinčios burnos ir dantų ligos). Šaltiniuose nurodoma, jog dantų šalinimas yra pagrindinis jatrogeninis veiksnys, lemiantis osteonekrozės iniciaciją.

## REKOMENDACIJOS ABIEM PREPARATAIS GYDOMIEMS PACIENTAMS

Antirezorbcinį preparatą didelėmis dozėmis vartojantį pacientą privalu stebėti. Gydytojas odontologas turėtų identifikuoti pirmuosius osteonekrozės požymius paciento apklausos ir apžiūros

metu, nors dažnai pirmosios ligos stadijos pasireiškia be ryškių simptomų. Vienas pirmųjų vizualiai stebimų požymių gali būti burnos gleivinės išopėjimas. Vėlesniems požymiams priskiriamas skausmas, tinimas, eritema, dantų paslankumas, nervų pažeidimų sukelta parestezija ar net į uždegiminio proceso įtrauktos trišakio nervą inervuojamos srities anestezija.

Diagnostikai pasitelkiama rentgenografija (OPG, KT, MRT) – rentgenogramose ieškoma nekrozės židinių, kaulo sekvestrų, tačiau tyrimas nėra specifiškas. Diagnostikai taip pat gali būti indikuojama scintigrafija, kuriai naudojama gama spinduliuotė ir radiofarmpreparatas metileno difosfonatas. Radiologiškai įvertinamas kaulo gyvybingumas, kaulinio audinio metabolizmo pokyčiai, destruktijos židiniai pagal skirtingą radiofarmpreparato susitelkimą kauluose. Pažymima, kad pacientų, vartojančių ir bifosfonatus, ir gliukokortikoidus, sumažėjęs radiofarmacinio preparato intensyvumas ar defektas tam tikrose srityse rodo didelę osteonekrozės tikimybę. Verta pabrėžti, kad defektus yra sunku pastebėti, todėl tyrimo jautrumas šiuo atveju yra mažesnis nei intensyvių kaupimo židinių (navikų, metastazių, osteomielitų židinių, lūžių) paieškoje.

Odontologijos specialistų komanda atsakinga už paciento burnos sveikatos užtikrinimą paruošiant medikamentų vartojimui kompleksiniais burnos ir dantų ligų gydymo metodais: derėtų, jei indikuojama, atlikti terapinį (ėduonies bei endodontinį) gydymą, konservatyvų periodontologinį (PBH, kiuretažą) bei chirurginį gydymą pažengusiose ligos stadijose – infekcijos židinių šalinimą (beviltiškų dantų rovimą) ir galiausiai atstatomąjį gydymą bei protezavimą. Diagnozavus vaistų sukeltą osteonekrozę skiriama antibiotikoterapija, sekvestrotomija, mandibulektomija, hiperbarinės oksigenacijos procedūrų ciklas bei pažeistos srities praturtinimas mezenchiminėmis ląstelėmis.

Svarbus ir paciento indėlis kontroliuojant neigiamo medikamentų poveikio pasireiškimą. Rekomenduojama palaikyti nepriekaištingą burnos higieną, atlikti dažnus burnos ertmės praplovimus antiseptinėmis priemonėmis bei reguliariai lankytis pas gydytoją odontologą ligos sekimui.

#### APIBENDRINIMAS

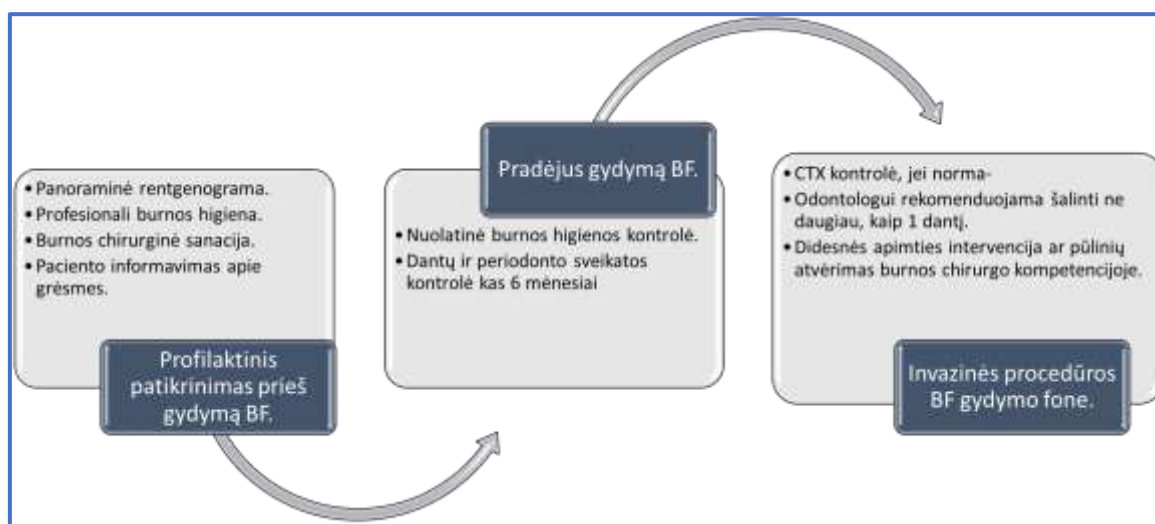
1. Gliukokortikoidai naudojami imuninių reakcijų, alergijų ir uždegimo slopinimui. Intraveniniai bifosfonatai vartojami piktybinėms ligoms gydyti, o *per os* vartojami gliukokortikoidų sukeltos osteoporozės slopinimui. Paveikdami RANKL signalines molekules, bifosfonatai yra veiksmingi steroidų sukeltos osteoporozės terapijoje, nes blokuoja RANKL signalo perdavimą preosteoklastams, kurie vykdo kaulo rezorbciją.
2. Vartojant bifosfonatus slopinama geranilgeranolio proteinų, atsakingų už ląstelės membranos struktūros palaikymą, gamyba. Tai stabdo osteoklastų vystymąsi ir kaulo remodeliaciją.
3. Gliukokortikoidai trikdo osteoblastogenezę, slopindami citokino osteoprotegerino ekspresiją, kurio funkcija – stabdyti perteklinę kaulo rezorbciją. Osteoporotiški kaulai turi didesnę potencialią osteonekrozės vystymuisi. Sunkesnės eigos osteonekrozė pasireiškia dažniau ir anksčiau vartojantiems ir bifosfonatus, ir gliukokortikoidus, nei vartojantiems tik bifosfonatus. Osteonekrozė siejama ir su vietine išemija dėl steroidų sukeltos vazokonstrikcijos.
4. Gydytojas odontologas atsakingas už ligos diagnozavimą ir sekimą surenkant išsamią paciento anamnezę. Planuojant būtinas odontologines intervencijas verta koreguoti farmakologinį gydymą – nutraukti bifosfonatų vartojimą ar keisti dozavimą. Osteonekrozės atveju skiriamos papildomos intervencijos: sekvestrotomija, mandibulektomija. Efektyvesniam poveikiui pasirenkamas ir konservatyvus gydymas: antibiotikoterapija, hiperbarinės oksigenacijos procedūros.

## KOMPLIKACIJŲ PREVENCIJA

Reguliari burnos apžiūra (kuri ir taip rekomenduojama kas 6-12 mėn.) bei bent kartą per 1-2 metus atliekamos panoraminės rentgeno nuotraukos gali padėti užkirti kelią BSŽO. Burnos ertmės apžiūra ir sanacija yra privaloma prevencijos priemonė, siekiant išvengti žandikaulių osteonekrozės, sukeltos BF vartojimo. Šiomis priemonėmis osteonekrozės dažnį galima sumažinti nuo 3,2% iki 1,3% paprasčiausiai įvedus minėtą prevencinių priemonių programą. Visi pacientai, prieš pradėdami gydyti BF, turi būti nukreipti į gydytojus odontologus, kad šie įvertintų burnos būklę dėl galimos infekcijos ir uždegiminių procesų. Po klinikinės apžiūros ir ortopantomogramos įvertinimo privaloma atlikti burnos sanaciją: šalinti 3-4° paslankumo dantis, atlikti periodonto ligų gydymą, profesionalią burnos higieną, kiuretažą ir kt., siekiant išvengti BSŽO.

Pacientams, kuriems jau skiriamas gydymas BF, numatomos kitos profilaktinės priemonės. Vienas naujausių prevencijos metodų – teriparatido (TPD) hormonas, sudarytas iš 34-ių parathormono aminorūgščių, susintetintų biosintezės būdu. Jo vartojimas stimuliuoja kaulo remodeliaciją per osteoblastų ir osteoklastų aktyvaciją – šios anabolinės savybės neutralizuoja neigiamą BF poveikį.

Pacientui atliekamų invazinių procedūrų indikacijos ir kontraindikacijos paremtos bisfosfonatų toksiško kaulo pažeidimo vertinimu, todėl svarbu žinoti kontrolės priemones ir vykdyti jas pagal kompetenciją bei pateiktas rekomendacijas. Visa BSŽO profilaktika ir atsiradusios patologijos valdymas pateiktas algoritme.



10 pav. Odontologinės pagalbos algoritmas iki gydymo BF ir gydymo metu.

Ką privalu išsiaiškinti renkant anamnezę prieš atliekant bet kokią intervencinę procedūrą ir net burnos higieną? Vartojant BF net burnos higienos procedūra gali būti lemiama paskatinant kaulo apsinuoginimą. Ypatingai tais atvejais, kai yra podanteninių apnašų arba stambių konkretumų.



11 pav. BSZO kaulo ekspozicija po burnos higienos procedūros.

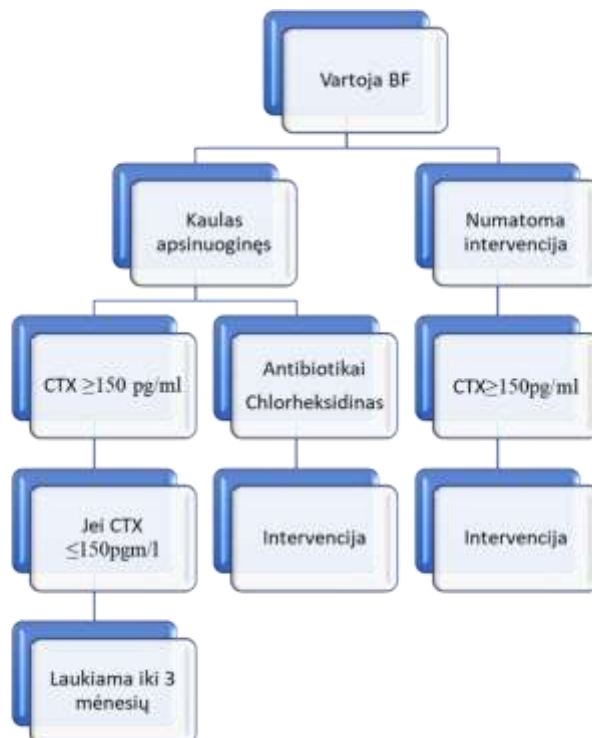
Pacientui turi būti užduodami konkretūs klausimai:

1. Ar serga osteoporozė (kaulų retėjimu)?
2. Ar serga kokia nors onkologine liga?
3. Ar vartoja *per os* ar kitu būdu kokius nors vaistus, veikiančius kaulus?

Jei nors vienas atsakymas yra taip, būtina išsiaiškinti, kokius vaistus pacientas vartoja. Jei pacientas negali prisiminti vaistų pavadinimo, būtina prašyti šeimos gydytojo išrašo apie lėtines ligas ir taikomą gydymą. Jei pasitvirtina, kad pacientas vartoja BF, reikia vertinti riziką:

1. Vartojant peroralinius bifosfonatus pirmus 3 mėnesius nėra jokio pavojaus;
2. Kai gydymas vyksta ilgiau nei 3 metus – rizika yra minimali;
3. Riziką didina sisteminės ligos ir kai kurie medikamentai jų gydymui.

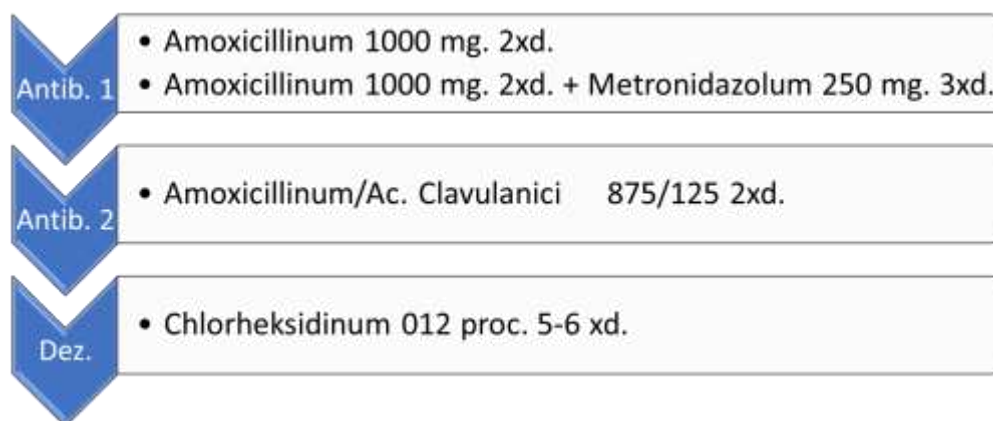
Nežiūrint į tai, kokia yra rizika, pagalba visada teikiama tokia algoritmo tvarka.



12 pav. Bisfosfonatų poveikio valdymo algoritmas.

**Prieš pradėdant bet kokią intervenciją, kai pacientas vartoja BF, rekomenduojama atlikti specifinį CTX tyrimą.** Šis tyrimas yra Carboxyterminal telopeptido kolageno I tipo kiekio nustatymas. CTX dar gali būti vadinamas Beta-Cross Laps rodikliu. Šis peptidas atskirtas nuo kolageno vykstant kaulo desorbicijai dėl osteoklastų veiklos, todėl tiksliai atspindi BF poveikį. Saugu atlikti intervenciją, kai rodmuo yra 150 *pg/ml*. **Šio tyrimo patikimumas nėra visiškai įrodytas, literatūroje yra straipsnių su kontraversiškais rezultatais, tačiau šiuo metu šis tyrimas yra bent koks objektyvius duomenis pateikiantis rodmuo, todėl jo panaudojimas yra rekomenduojamas saugios chirurgijos prognozei ir geresniam komplikacijų valdymui.**

Infekcijos kontrolė esant BSŽO. Labai svarbu laiku paskirti gydymą ir užtikrinti, kad infekcija neplistų. Prieš intervenciją arba apsinuoginus kaului rekomenduojama tokia infekcijos kontrolė:



13 pav. Infekcijos kontrolei naudojamos priemonės.

Antimikrobinis gydymas skiriamas kartu su vietinių dezinfektantų intensyviu naudojimu, kai kaulas apsinuogina, arba kai prasideda uždegimas dėl antrinės infekcijos. Antimikrobinis gydymas rekomenduojamas tęsti iki tol, kol bus atlikti tyrimai ir suplanuotas chirurginis gydymas, bet ne ilgiau kaip 20 dienų. Jei CTX tyrimo rezultatai nėra palankūs chirurgijos planavimui, antimikrobinis gydymas gali būti nutraukiamas, bet skalavimai dezinfektantu intensyviai tęsiami visą laiką. Koreguojant gydymą BF, taikant antimikrobinį gydymą, stengiamasi kuo artimiausiu laiku suplanuoti ir atlikti chirurginį atsidengusio kaulo pašalinimą ir defekto uždengimą. Specializuotai pagalbai taikomos papildomos priemonės, tokios kaip hiperbarooksigenacija ir trombocitų koncentratų panaudojimas.

## LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Frank H. Ebetino, Shuting Sun, Philip Cherian, Sahar Roshandel, Jeffrey D. Neighbors, Eric Hu, James E. Dunford, Parish P. Sedghizadeh, Charles E. McKenna, Venkat Srinivasan, Robert K. Boeckman, R. Graham G. Russell, Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use, *Bone*, 10.1016/j.bone.2021.116289, 156, (116289), (2022).
2. Gelažius, Rokas, et al. Treatment and prevention of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *SVEIKATOS* 28.3 (2018): 61.
3. Lambert AS, Rothenbuhler A, Charles P, et al. Lower incidence of fracture after IV bisphosphonates in girls with Rett syndrome and severe bone fragility. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0186941.
4. Sarasquete ME, González M, San miguel JF, García-sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis*. 2009;15(6):382-7.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7.
6. Jha S, Wang Z, Laucis N, Bhattacharyya T. Trends in Media Reports, Oral Bisphosphonate Prescriptions, and Hip Fractures 1996-2012: An Ecological Analysis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(12):2179-87
7. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580–7.
8. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:433–41.
9. Kos M, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Kurzynowski T, Gluza K. Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71:1010–6.
10. Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2018;24(1- 2):52-56.
11. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(2):186-93
12. Nakaya Y, Takaya M, Hinatsu Y, et al. Enhanced Oral Delivery of Bisphosphonate by Novel Absorption Enhancers: Improvement of Intestinal Absorption of Alendronate by NAcyl Amino Acids and N-Acyl Taurates and Their Absorption-Enhancing Mechanisms. *J Pharm Sci*. 2016;105(12):3680-3690.
13. Fazil M, Baboota S, Sahni JK, Ameduzzafar, Ali J. Bisphosphonates: therapeutics potential and recent advances in drug delivery. *Drug Deliv*. 2015;22(1):1-9.
14. Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(9):951-65.
15. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011 Jul;49(1):42-9. doi: 10.1016/j.bone.2011.01.014. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21281748.
16. Yamashita J, Mccauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):233-47
17. Baroncelli, G.I., Bertelloni, S., 2014. The use of bisphosphonates in pediatrics. *Horm. Res Paediatr*. 82, 290-302
18. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10):2049-59.
19. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45.

20. Frith J, Mönkkönen J, Blackburn G, Russell R, Rogers M (1997). "Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'- (beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro". *J Bone Miner Res.* 12 (9): 1358–67 32
21. van Beek E, Cohen L, Leroy I, Ebetino F, Löwik C, Papapoulos S (November 2003). "Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates". *Bone.* 33 (5): 805–11.
22. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):27-34.
23. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65:369, 2007
24. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected antiangiogenic side effect. *Vasc Cell.* 2013;5(1):1. Published 2013 Jan 14. doi:10.1186/2045- 824X-5-1
25. Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. (2013). Diabetes Microvascular Disease and the Risk for bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: A Single Center Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 98. 10.1210/jc.2013-2434.
26. Watters A, Hansen H, Williams T, Chou J, Riedel E, Halpern J, et al. (2012). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 115. 10.1016/j.oooo.2012.05.017.
27. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 40. 303-9. 10.1016/j.jcms.2011.05.003.
28. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, et al. (2016). Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Diseases.* 23. 10.1111/odi.12632.
29. Bagán I, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. (2017). Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal.* 2017 Sep 1;22(5):e582-e585. doi: 10.4317/medoral.22133. 34
30. Beninati, Francesco & Pruneti, Riccardo & Ficarra, Giuseppe. (2013). Bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal.* 18. 10.4317/medoral.18076.
31. Diniz-Freitas M, López-Cedrún J, Sanromán J, García-García A, Fernández-Feijoo J, Diz Dios P. (2012). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal.* 17. e751-8. 10.4317/medoral.18041
32. Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. (2013). Diabetes Microvascular Disease and the Risk for bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: A Single Center Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 98. 10.1210/jc.2013-2434.
33. Di Fede O, Fusco V, Matranga D, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta G, et al. (2013). Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: A retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *European journal of internal medicine.* 2013 Dec;24(8):784-90. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.011
34. Watters A, Hansen H, Williams T, Chou J, Riedel E, Halpern J, et al. (2012). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 115. 10.1016/j.oooo.2012.05.017

35. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 40. 303-9. 10.1016/j.jcms.2011.05.003
36. Thumbigere M, Tu L, Huckabay S, Dudek A, Lunos S, Basi D et al. (2011). A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *American journal of clinical oncology*. 35. 386-92. 10.1097/COC.0b013e3182155fcb.
37. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, et al. (2016). Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Diseases*. 23. 10.1111/odi.12632.
38. Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y, Yamamoto N, Yamauchi K, Nogami S, et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ -. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1):e22-8. doi:10.4317/jced.51213
39. Erkan M, *et al*. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. *JOP. J Pancreas (Online)* 2009; 10(2):212-214.
40. Ruggiero, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 72, Issue 10, 1938 – 1956
41. Tardast A, Sjöman R, Løes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci* 2015; 23(3):310–4.
42. Mücke T, Deppe H, Hein J, Wolff K, Mitchell D, Kesting M, et al. (2016). Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Patients with Prostate Cancer Treated with Zoledronic acid – a prospective study over 6 years. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 44. 10.1016/j.jcms.2016.07.026.
43. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW. et al . What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(7):1573–83
44. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20(1):137-45.
45. Kwon YD, Lee DW, Choi BJ, Lee JW, Kim DY. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2721-5.
46. Kim KM, Park W, Oh SY, et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1625-32.
47. Ersan N, Van ruijven LJ, Bronckers AL, Olgaç V, Ilgüy D, Everts V. Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a rat model. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014;43(1):20130144.
48. Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-mofrad A, Amini P, Vahdatinia F. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(2):275-280.
49. Chotiyarnwong, P., McCloskey, E. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 16, 437–447 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
50. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018 Jul;61(1):7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29691807; PMCID: PMC5997116.

51. Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, Adachi JD, Cadarette SM. Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses. *J Bone Miner Res.* 2018 Mar;33(3):419-429. doi: 10.1002/jbmr.3318. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29068496.
52. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 2002 Apr;109(8):1041-8. doi: 10.1172/JCI14538. PMID: 11956241; PMCID: PMC150947.
53. Felice S, O'Ryan, Joan C. Lo, Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure: Clinical Course and Outcomes, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 70, Issue 8, 2012, Pages 1844-1853, ISSN 0278-2391, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.08.033>.
54. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum.* 2011 Feb;63(2):325-8. doi: 10.1002/art.30135. PMID: 21279986; PMCID: PMC3069536.
55. Chee C, Sellahewa L, Pappachan JM. Inhaled corticosteroids and bone health. *Open Respir Med J.* 2014 Jan 31;8:85-92. doi: 10.2174/1874306401408010085. PMID: 25674178; PMCID: PMC4319192.
56. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine.* 2012 Apr;41(2):183-90. doi: 10.1007/s12020-011-9580-0. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22169965; PMCID: PMC3712793
57. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999 Nov;104(10):1363-74. doi: 10.1172/JCI6800. PMID: 10562298; PMCID: PMC409837.
58. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):139-46. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.018. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18395508; PMCID: PMC2413418.
59. Kaibuchi N, Iwata T, Yamato M, Okano T, Ando T. Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model. *Acta Biomater.* 2016 Sep 15;42:400-410. doi: 10.1016/j.actbio.2016.06.022. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27326918.
60. Kato H, Uchibori M, Nakanishi Y, Kaneko A. A Case of Osteomyelitis of the Mandibular Condyle Secondary to Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw. *Tokai J Exp Clin Med.* 2020 Sep 20;45(3):126-130. PMID: 32901900.
61. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1055-63. doi: 10.1016/j.joms.2009.12.030. PMID: 20403529.
62. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405. PMID: 25414052.
63. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon.* 2020 Apr 27;6(4):e03795. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03795. PMID: 32373730; PMCID: PMC7191576.
64. Kim R, Kim SW, Kim H, Ku SY. The impact of sex steroids on osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Sarcopenia.* 2022 Jun;8(2):58-67. doi: 10.1016/j.afos.2022.05.003. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35832420; PMCID: PMC9263170.

65. Wolf Drescher, Georg Schlieper, Jürgen Floege, Frank Eitner, Steroid-related osteonecrosis—an update, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 9, September 2011, Pages 2728–2731, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr212>
66. Kobayashi, A., Hirano, F., & Makino, I. (2005). The inhibitory effect of bisphosphonates on glucocorticoid-induced RANKL expression in human cells. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 34(6), 480–484. doi:10.1080/03009740510026788
67. 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*. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;73(7):1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Sep;73(9):1879. PMID: 25234529.
68. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 6;10(10):CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul 12;7:CD012432. PMID: 28983908; PMCID: PMC6485859.
69. Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Sep 1;21(5):e595-600. doi: 10.4317/medoral.20980. PMID: 27475683; PMCID: PMC5005097