

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Stomatologická klinika



Habilitační práce

Lukáš Hauer

2019

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Stomatologická klinika



Habilitační práce

**Chirurgická terapie osteonekrózy čelistí
způsobené léčivý**

Lukáš Hauer

Plzeň 2019

Obor: Stomatologie

Abstrakt:

Úvod: Osteonekróza čelistí způsobená léčivými (MRONJ) je vzácná, ale závažná komplikace vznikající u pacientů s antiresorptivní a/nebo cílenou léčbou ovlivňující kostní metabolismus. Postihuje tak především onkologicky nemocné, v podstatně menší míře pak i pacienty s metabolickým onemocněním skeletu. Dosud není jednoznačný konsenzus na ideálním způsobu terapie. Cílem této práce je vyhodnocení úspěšnosti jednotného chirurgického protokolu jako časné terapie MRONJ u onkologických a osteoporotických pacientů léčených různými typy farmakoterapie, která je spojena se vznikem čelistní osteonekrózy.

Materiál a Metody: Monocentrická studie retrospektivně vyhodnocující výsledky chirurgické terapie 1. až 3. stadia MRONJ u onkologických a osteoporotických pacientů, kteří byli léčeni na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni v období 3/2013-3/2018 jednotným chirurgickým protokolem s využitím fluorescenčně řízené chirurgie a různých rekonstrukčních technik. Byly sledovány tyto ukazatele: pohlaví, věk, základní onemocnění, typ a délka antiresorptivní terapie, komorbidity, další riziková farmakoterapie, iniciační faktory, lokalizace a stadium MRONJ, způsob chirurgické léčby, výsledky a follow-up. Kontrolní soubor tvořili pacienti s MRONJ, kteří byli léčeni konzervativně.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 113 MRONJ lézí u 85 pacientů. Kontrolní soubor představoval 34 pacientů se 40 lézemi.

Onkologická skupina: chirurgicky bylo léčeno 59 pacientů s 81 MRONJ lézemi 1. stadia (14,8 %), 2. stadia (60,5 %) a 3. stadia (24,7 %). 92,5 % z 80 lézí se zhojilo po débridementu a/nebo sekvestrektomií. Jedna léze byla úspěšně léčena primární resekcí mandibuly. Průměrný follow-up byl 12,1 měsíce. Kontrolní soubor tvořilo 32 lézí u 26 pacientů. Ke zhojení došlo u 18,8 % lézí, v průměru za 52 týdnů. Průměrný follow-up byl 14,9 měsíce.

Skupina pacientů s osteoporózou: chirurgicky bylo léčeno 26 pacientů s 32 MRONJ lézemi 1. stadia (9,4 %), 2. stadia (75,0 %) a 3. stadia (15,6 %). Ke zhojení došlo u všech lézí (100 %), 31 lézí bylo léčeno débridementem a/nebo sekvestrektomií, jedna léze pak primárně resekčním výkonem na čelisti. Průměrný follow-up byl 20,5 měsíce. Kontrolní soubor tvořilo 8 lézí u 8 pacientů. Ke zhojení došlo u 50 % lézí, v průměru za 82 týdnů. Průměrný follow-up byl 36 měsíců.

Závěr: Prezentovaný chirurgický protokol byl efektivní při léčbě MRONJ 1. až 3. stadia u onkologických pacientů i nemocných s osteoporózou.

Klíčová slova: osteonekróza čelistí, MRONJ, antiresorptivní léky, cílená terapie, antiangiogenní terapie, onkologický pacient, osteoporóza, fluorescenčně řízená chirurgie.

Abstract:

Objectives: Medication – related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a rare but serious complication of antiresorptive and/or targeted therapy which affects bone metabolism. It mainly affects oncological patients, however, it can occur in patients with metabolic bone diseases, although this is less frequent. There is still no ideal consensus for treatment. The goal of this paper is to evaluate the success rate of the uniform surgical protocol as an early therapy of MRONJ in cancer and osteoporotic patients exposed to various type of pharmacotherapy associated with MRONJ.

Material and Method: A monocentric retrospective evaluation of surgical therapy of MRONJ stages 1 to 3 in cancer and osteoporotic patients, treated in the time period 3/2013-3/2018 using the uniform department-specific protocol including fluorescence-guided surgery and various reconstructive techniques was performed. The monitored parameters were: gender, age, underlying disease, type and duration of antiresorptive medication, co-morbidity, other risk pharmacotherapy, initiating factors, localization and stage of MRONJ, type of surgical therapy, outcomes and follow-up. The control group was consisted of patients with MRONJ treated conservatively.

Results: 113 MRONJ lesions in 85 patients were included in this study. The control group was represented by 34 patients with 40 lesions.

Cancer group: 59 patients with 81 MRONJ lesions of stage 1 (14.8%), stage 2 (60.5%) and stage 3 (24.7%) were treated surgically. Complete healing was achieved in 92.5% of 80 lesions treated primarily by debridement and/or sequestrectomy. One lesion healed after the primary segmental resection of the mandible. The mean follow-up was 12.1 months. The control group was consisted of 32 lesions in 26 patients. Complete healing occurred in 18.8% of lesions, on average in 52 weeks. The mean follow-up was 14.9 months.

Osteoporosis group: 26 osteoporotic patients with 32 MRONJ lesions of stage 1 (9%), stage 2 (75%) and stage 3 (16%) were treated surgically. Complete healing was observed in all patients (100%) treated primarily by debridement and/or sequestrectomy and also one patient who underwent segmental mandibulectomy. The mean follow-up was 20.5 months. The control group was consisted of 8 lesions in 8 patients. Complete healing occurred in 50% of lesions, on average in 82 weeks. The mean follow-up was 36 months.

Conclusion: The presented protocol for surgical therapy was effective in the management of MRONJ stages 1 to 3 in the cancer and osteoporotic patients described here.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, MRONJ, antiresorptive drugs, targeted therapy, antiangiogenic therapy, cancer patient, osteoporosis, fluorescence-guided surgery.

Poděkování:

Rád bych na tomto místě poděkoval doc. MUDr. Antonínovi Zichovi, CSc., prim. MUDr. Danielovi Hrušákovi, Ph.D. a prof. MUDr. Janovi Kiliánovi, DrSc. za jejich podporu během mého působení na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni. Dále pak celému týmu lékařů oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN v Plzni za spolupráci při léčbě pacientů, kteří jsou prezentováni v této práci. Poděkování patří i Klinice zobrazovacích metod LF UK a FN v Plzni (přednosta prof. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.) za možnost použití snímků zobrazovacích vyšetření.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto habilitační práci vypracoval samostatně, uvedl jsem všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Plzni 10. 4. 2019

MUDr. et MUDr. Lukáš Hauer, Ph.D.

Obsah

1. Úvod

2. Materiál a metody

3. Výsledky

4. Diskuze

4. 1. Popis současného stavu řešeného tématu

4. 1. 1 Osteonekróza čelistí způsobená léčivý a jiné typy čelistních osteonekróz

4. 1. 2 Léky rizikové pro vznik osteonekrózy čelistí

4. 1. 2. 1 Antiresorptivní léky

4. 1. 2. 2 Romosozumab

4. 1. 2. 3 Cílená antiangiogenní léčba

4. 1. 2. 3. 1 Léky cílené na VEGF

4. 1. 2. 3. 2 Inhibitory proteinových kináz

4. 1. 2. 4 Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru

4. 1. 2. 5 Ostatní léčiva riziková pro vznik MRONJ

4. 1. 3 Definice a staging MRONJ

4. 1. 4 Epidemiologie MRONJ

4. 1. 5 Patogeneze MRONJ

4. 1. 6 Rizikové a vyvolávající faktory MRONJ

4. 1. 7 Klinické projevy MRONJ

4. 1. 8 Diagnostika MRONJ

4. 1. 9 Léčba MRONJ

4. 1. 9. 1 Konzervativní terapie MRONJ

4. 1. 9. 2 Chirurgická terapie MRONJ

4. 1. 10 Prevence MRONJ

4. 1. 10. 1 Primární prevence

4. 1. 10. 2 Sekundární prevence

4. 1. 10. 3 Terciární prevence

4. 2 Diskuze ke studovanému souboru a výsledkům

5 Závěr

6 Literatura

7 Přílohy

Seznam používaných symbolů a zkratk:

AAOMS – (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), Americká asociace orálních a maxilofaciálních chirurgů, USA

ARONJ – (antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw), osteonekróza čelistí v souvislosti s antiresorptivní terapií

ATP - adenosintrifosfát

BRONJ – (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw), osteonekróza čelistí v souvislosti s terapií bisfosfonáty

CA - celková anestézie

CBCT - (cone-beam computed tomography), výpočetní tomografie kuželovým svazkem

c-KIT (SCFR) – (stem cell factor receptor), receptor pro růstový faktor kmenových buněk

CSF-1R – (colony stimulating factor 1 receptor), receptor kolonie stimulujícího faktoru 1

CT – (computed tomography), výpočetní tomografie

CTLA-4 – (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), cytotoxický T-lymfocytární antigen-4

CTx - karboxyterminální telopeptid kolagenu I

DM - diabetes mellitus

DNA – (deoxyribonucleic acid), kyselina deoxyribonukleová

DRONJ - (denosumab-related osteonecrosis of the jaw), osteonekróza čelistí v souvislosti s terapií denosumabem

DS - débridement a/nebo sekvestrektomie

EPF – kináza receptoru pro efrin

FDA – (Food and Drug Administration), Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, USA

¹⁸F-FDG - fluorodeoxyglukoza značená radioaktivním fluorem ¹⁸F

FLT3 – (Fms-like tyrosine kinase-3), receptor Fms-podobné tyrozinkinázy 3

¹⁸F-NaF - fluorid sodný značený radioaktivním fluorem ¹⁸F

GIOP – (glucocorticoid-induced osteoporosis), glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

CHT - chemoterapie

i.v. – intravenózní

LA - lokální anestézie

MET - receptor pro růstový faktor hepatocytů

ML - lalok musculus mylohyoideus

MODS/ MOF - (multiple organ dysfunction syndrome/ multiple organ failure), syndrom mnohočetné orgánové dysfunkce

MR – magnetická rezonance

MRONJ – (medication – related osteonecrosis of the jaw), osteonekróza čelistí způsobená léčivou

mTOR - (mammalian target of rapamycin), cílový receptor pro rapamycin u savců

OAK - oroantrální komunikace

ONK - oronazální komunikace

OPG - ortopantomogram

PDGFR – (platelet-derived growth factor receptor), receptor pro destičkový růstový faktor

PET - pozitronová emisní tomografie

PMO – (postmenopausal osteoporosis), postmenopauzální osteoporóza

p.o. - perorální

RA – revmatoidní artritida

RANK/ RANKL – (receptor activator of nuclear factor-kappa B), receptorový aktivátor nukleárního faktoru kappa β / a jeho ligand

RET - receptor pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk

R-CHOP- imunochemoterapie (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednisolon)

RS – roztroušená skleróza

RT - radioterapie

RVG - radioviziografie

SPECT – (single photon emission computed tomography), jednofotonová emisní výpočetní tomografie

SR - segmentální resekce

STTL - stopkatý tvářový tukový lalok

^{99m}Tc-MDP - metylendifosfonát značený metastabilním techneciem

TNF – (tumor necrosis factor), tumor nekrotizující faktor

USG - ultrasonografie

VELscope - Visually Enhanced Lesion Scope, přístroj pro screening premaligních změn ústní sliznice

VGFR/VEGF – (vascular endothelial growth factor receptor), receptor cévního endoteliálního růstového faktoru/ a jeho ligand

1 ÚVOD

Pacienti, kteří užívají antiresorptivní medikaci nebo cílenou antiangiogenní léčbu, jsou v riziku vzniku osteonekrózy čelistí (MRONJ) [1]. Hlavní indikací pro tuto terapii je léčba různých malignit a prevence kostních příhod u onkologicky nemocných a dále prevence zlomenin u pacientů s osteoporózou. Současné užívání více léků z jednotlivých výše jmenovaných skupin může nejen zvyšovat riziko vzniku čelistní osteonekrózy a zkracovat latentní období, ale způsobuje zpravidla i závažnější průběh onemocnění [2]. Tento efekt bývá navíc potencován při konkomitantním užívání imunosupresiv [3]. V současné době se uvažuje i o vlivu dalších léků na vznik MRONJ. Kromě některých cytostatik jsou to například inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) nebo jiné cílené léky bez antiangiogenního účinku využívané v onkologii nebo v revmatologii [4, 5].

Obecně uznávaná definice a staging MRONJ byly stanoveny American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a v současné době jsou již dobře známé nejen zubním lékařům a maxilofaciálním chirurgům, ale i lékařům řady jiných odborností, kteří indikují výše uvedenou léčbu. MRONJ může být diagnostikována, pokud jsou splněny všechny následující podmínky. Obnažená kost nebo kost sondovatelná přes intraorální nebo extraorální píštěl v maxilofaciální oblasti perzistující po dobu více jak 8 týdnů u pacienta s anamnézou užívání antiresorptivních a/nebo antiangiogenních léků, který nikdy nepodstoupil radioterapii do oblasti čelistí. Zároveň je nutné vyloučit čelistní nádorové postižení [1].

Více jak 90 % případů MRONJ vzniká u onkologických pacientů, kteří jsou z tohoto hlediska stokrát rizikovější než pacienti s osteoporózou, protože jsou vystaveni vysokodávkovaným režimům antiresorptivní terapie [1, 6]. Kvalita života nemocných s MRONJ bývá významně zhoršena kvůli bolesti, halitóze, ztrátě zubů, postižení větví nervus trigeminus s poruchou cití v dané oblasti, dále vznikem píštělí s hnisavou exsudací, patologických zlomenin mandibuly, orotránálních a oronazálních komunikací, rozvojem kolemčelistního zánětu nebo rinosinusitidy s dalšími možnými komplikacemi těchto patologických stavů. Může tak dojít i k významnému omezení až znemožnění perorálního příjmu stravy. U nemocných s nekomplikovanou osteoporózou bývá MRONJ mnohdy vnímána pacienty hůře než základní onemocnění [7].

Léčebné možnosti MRONJ jsou i v současnosti nadále předmětem diskuze. Stále je nedostatek dobře navržených, prospektivních, randomizovaných

klinických studií, které by pomohly zpřesnit indikace pro konzervativní nebo chirurgickou léčbu u jednotlivých skupin pacientů [8]. Úplné zhojení lézí s eliminací všech symptomů je sice vysoce žádoucím, ale velmi náročným cílem terapie MRONJ. Proto zejména u pacientů v terminálním stadiu nádorového onemocnění a s předpokládanou krátkou délkou života mohou mít význam i paliativní postupy zajišťující eliminaci bolesti a infekce bez zhojení lézí [6]. U většiny pacientů toho lze alespoň dočasně dosáhnout konzervativní terapií (především užitím lokálních a celkových antimikrobiálních léčiv), s nejlepšími výsledky u časných stadií MRONJ [6, 9]. Tato léčba však zřídka vede ke slizničnímu překrytí lézí. Hojení je navíc často prolongované a obtížně predikovatelné [10].

V posledních několika letech se na základě publikovaných prací ukazuje, že chirurgickou terapií je dosahováno nejlepších a nejlépe předvídatelných výsledků ve smyslu úplného zhojení, a to u všech stadií MRONJ [10, 11]. Následná protetická rekonstrukce chrupu umožňuje obnovu postižených funkcí a tito pacienti pak mohou dále pokračovat ve farmakologické léčbě základního onemocnění, pokud byla kvůli MRONJ přerušena. To je vysoce přínosné nejen u osteoporotických pacientů, ale i u onkologicky nemocných, kdy vzhledem ke zlepšení výsledků onkologické terapie u některých pokročilých typů malignit se prodlužuje i jejich přežívání. Principem chirurgické léčby je úplné odstranění nekrotické kosti čelisti, egalizace ostrých kostních okrajů a primární uzávěr rány většinou pomocí lokálních měkkých tkání při současném perioperačním zajištění pacienta antibiotiky [6, 10]. V některých případech jsou nutné i resekce s přerušением continuity dolní čelisti a následnou rekonstrukcí. Chirurgické techniky a postupy nejsou dosud standardizované a do značné míry závisí na schopnostech a zkušenostech chirurga.

Navzdory těmto skutečnostem někteří autoři stále doporučují chirurgickou léčbu pouze pro vyšší symptomatická stadia onemocnění nebo v případech selhání konzervativní terapie [1, 4, 12, 13, 14]. Tento přístup má za cíl zabránit „overtreatmentu“ a uchránit asymptomatického pacienta před rozsáhlými chirurgickými výkony. Obavy z progresu MRONJ v důsledku chirurgického traumatu se dnes již jeví jako neopodstatněné.

Cílem této práce je vyhodnocení úspěšnosti jednotného chirurgického protokolu jako časně terapie 1. až 3. stadia MRONJ u onkologických a osteoporotických pacientů léčených různými typy farmakoterapie, která je spojena se vznikem čelistní osteonekrózy.

2 MATERIÁL A METODY

Retrospektivně byla vyhodnocena úspěšnost chirurgické terapie 1. až 3. stadia MRONJ u pacientů, kteří byli léčeni na Stomatologické klinice LF UK a FN v Plzni v období 3/2013-3/2018 jednotným chirurgickým protokolem. Vzhledem k rozdílné rizikovosti onkologických a osteoporotických pacientů z hlediska vzniku MRONJ, a tak i předpokládané rozdílné odpovědi na chirurgickou léčbu, byly tyto dvě skupiny vyhodnoceny odděleně. Byly sledovány tyto ukazatele: pohlaví, věk, základní onemocnění, typ a délka antiresorptivní terapie (do vzniku MRONJ), komorbidity (především choroby spojené se sníženou funkcí imunitního systému), další riziková farmakoterapie, iniciační faktory (extrakce zubu/ spontánní vznik), lokalizace a stádium MRONJ, způsob chirurgické léčby (débridement a/nebo sekvestrektomie, segmentální resekce mandibuly, využití stopkatého tvářového tukového laloku a laloku musculus mylohyoideus), nutnost opakovaných chirurgických výkonů, typ anestézie, výsledky léčby a délka follow-up. Diagnostická kritéria a staging byly v souladu s doporučeními navrženými AAOMS v roce 2014 **tabulka 1** [1]. Všechny chirurgické výkony byly provedeny stejným týmem maxilofaciálních chirurgů.

Tabulka 1 – Staging MRONJ [1]

Pacienti v riziku	léčba antiresorptivní a/nebo antiangiogenní terapií, bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, bez příznaků
0. stádium	bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, nespecifické příznaky, jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nález
1. stádium	asymptomatická obnažená nekrotická kost čelistí nebo kost sondovatelná přes intraorální/extraorální píštěl, bez známek infekce
2. stádium	symptomatická obnažená nekrotická kost čelistí nebo kost sondovatelná přes intraorální/extraorální píštěl, se známkami infekce - bolest, erytém přilehlých měkkých tkání, s/bez hnisavé exsudace
3. stádium	příznaky 2. stadia a alespoň jeden z následujících: obnažená nekrotická kost přesahující oblast alveolu (dolní okraj nebo větev mandibuly, čelistní dutina, lícní kost), patologická zlomenina, oroantrální/oronazální komunikace, osteolýza až k dolní hraně mandibuly nebo ke spodině čelistní dutiny, zevní píštěl

Chirurgický protokol:

Pacienti s MRONJ 1., 2. a 3. stadia byli primárně indikováni k chirurgické léčbě. Pouze nemocní, kteří tuto terapii odmítli a asymptomatictí onkologičtí pacienti s předpokládanou krátkou dobou přežití byli léčeni konzervativně. Všichni byli odesláni k lékařům zodpovědným za léčbu onkologického onemocnění nebo osteoporózy z důvodu nahlášení tohoto nežádoucího účinku systémové farmakoterapie na Statní ústav pro kontrolu léčiv. V případě, že pacienti užívali bisfosfonáty, nebylo pro potřeby chirurgického výkonu požadováno jejich vysazení. Naopak u nemocných léčených denosumabem se před výkonem vysadily dvě až tři dávky toho léku, pokud to jejich zdravotní stav dovolil. U pacientů s osteoporózou se pak operace načasovala přibližně doprostřed půlročního cyklu podávání denosumabu. Ostatní změny v protinádorové, antirevmatické či jiné systémové terapii z důvodu potenciálních lékově navozených poruch hojení byly ponechány na rozhodnutí ošetřujících lékařů příslušných odborností.

V rámci stagingu a předoperačního plánování bylo u všech pacientů provedeno CBCT event CT vyšetření čelistí. Pacienti podstoupili standardní předoperační vyšetření. Všechny výkony byly provedeny za krátkodobé hospitalizace. U MRONJ lézí doprovázených výraznými projevy zánětu (2. a 3. stadium) nebo lézí, které byly příčinou kolemčelistních zánětů, se primárně léčily tyto komplikace (antibiotická léčba, incize, drenáž) před vlastním chirurgickým řešením osteonekrózy. Pokud byla hnisavá exsudace z oblasti nekrotické kosti a přilehlých měkkých tkání prokazatelně způsobena odlučováním kostního sekvestru, byla provedena sekvestrektomie a débridement bez zbytečných odkladů a vyčkávání do odeznění známk zánětu. Pacienti trpící maxilární nebo i extenzivnější rinosinusitidou v důsledku MRONJ maxilly užívali perioperačně nosní dekongescencia (po dobu jednoho týdne) a poté nosní kortikosteroidy (po dobu týdnů až měsíců). Anestézie na výkon (lokální/celková) byla volena podle předpokládaného rozsahu lézí, jejich lokalizace, stadia onemocnění, celkového zdravotního stavu a spolupráce pacienta. Pokud se jevila plánovaná operace proveditelná v lokální anestézii, byla tato upřednostněna.

U všech pacientů byla použita tzv. fluorescenčně řízená chirurgie, tedy metoda umožňující peroperační rozlišení nekrotické a vitální kostní tkáně využitím fluorescence tetracyklinového antibiotika navázaného v kosti vizualizované při expozici světla o specifických vlnových délkách. K tomuto vyšetření byl použit přístroj VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope, LED Dental, White Rock, British Columbia, Canada) emitující viditelné

světlo vlnové délky 400-460 nm. Týden před výkonem začali pacienti perorálně užívat doxycyklin, 100 mg jedenkrát denně. Den před operací bylo podávání doxycyklinu přerušeno a bylo zahájeno podávání antibiotické profylaxe, a to co-amoxicilinu (intravenózně nebo perorálně) v běžném dávkování po dobu 10-14 dnů. V případě alergie na penicilin užívali pacienti klindamycin (intravenózně nebo perorálně) nebo bylo pokračováno v léčbě doxycyklinem.

U lézí bez známek sekvestrace se nekrotická kost kompletně odstranila pomocí rotačních nástrojů (kostních fréz). V případech rozsáhlých osteonekróz se k urychlení procedury a zabránění tvorby velkého objemu infekčního tkáňového detritu nejprve provedla resekce nevitální kosti s okraji v nekrotické kostní tkáni a poté se zbylá nekróza opět odstranila kostními frézami. Ve spongióze byl výkon proveden do krvácejících kostních okrajů a pod kontrolou VELscopem. U lézí se známkami sekvestrace se standardním způsobem odstranil kostní sekvestr (sekvestrektomie) a zbylá nekrotická kost pak byla kompletně odbroušena pomocí rotačních nástrojů. Je třeba poznamenat, že byla odstraňována pouze nekrotická a infikovaná kost bez dodržování preventivní extenze a bezpečnostních okrajů, tak jak jsou vnímány v onkochirurgii. Takto provedené osteonekrectomie shrnujeme pro potřeby této práce a v souladu s mezinárodním názvoslovím užívaným v této problematice pod termín débridement a/nebo sekvestrektomie. V průběhu operací byly co nejvíce šetřeny nervově-cévní svazky a čelist se deperiostovala jen v nejnutnějším rozsahu. Ostré kostní okraje byly egalizovány do šíře nejméně 2 mm. Zuby lokalizované na samém rozhraní vitální a nevitální kosti nebo přímo v osteonekróze, stejně jako zuby se špatným biologickým faktorem byly extrahovány. Zánětlivá granulační tkáň v oblasti MRONJ lézí i vrstva infikované periostálně novotvořené kosti na povrchu intaktní kortikalis čelisti byla odstraněna. Periost byl ale co nejvíce šetřen. Podobně konzervativně bylo přistupováno i k zánětlivě změněné sliznici čelistní dutiny, kdy byla většinou excidována pouze nejvíce infikovaná sliznice v bazální části maxilárního sinu naléhající na MRONJ lézi. Vzorčky nekrotické kosti a v některých případech i granulační tkáň byly odeslány na histopatologické vyšetření k vyloučení primárního kostního nádoru, metastázy nebo jiného onemocnění čelistí. U pacientů s empyémem čelistní dutiny byl odebrán i hnis na mikrobiologické vyšetření a stanovení citlivosti mikrobiálních agens k antibiotikům. Po sanační fázi výkonu (tzn. po odstranění nekrotických tkání) byla provedena ranná antiseptice 3 % peroxidem vodíku a 10 % roztokem Betadinu. Poté byla rána uzavřena

pomocí lokálních měkkých tkání, tzn. mukoperiostálními laloky. V distálních partiích bylo k překrytí defektu čelisti využito dvou vrstev tkání. První vrstvu v maxille tvořil stopkatý tvářový tukový lalok, a to i v případě absence oroantrální komunikace a v mandibule pak lalok musculus mylohyoideus. Druhá vrstva pak byla standardně zajištěna mukoperiostálním lalokem. Ve frontálních úsecích čelistí, kde není tento způsob ošetření možný, byly alespoň v hloubce založeny stehy částečně přibližující měkké tkáně nad defekt, bez dosažení krytí souvislou první vrstvou. K uzávěru ran bylo především v posledních 3 letech sledovaného období použito vstřebatelného šicího materiálu ve všech vrstvách sutury.

U pacientů s patologickými frakturami mandibuly nebo s nekrotickými lézemi v plné tloušťce dolní čelisti byla provedena segmentální resekce čelisti s rekonstrukcí pomocí rekonstrukční osteosyntetické dlahy (load-bearing fixace).

Všichni nemocní pooperačně přijímali perorálně tekutou až kašovitou stravu. Ani v jednom případě nebyla použita nazogastrická sonda. Kromě již zmiňované antibiotické profylaxe byla aplikována běžná symptomatická a podpůrná terapie. V případech, kdy bylo použito nevstřebatelné sutury, došlo k jejímu odstranění za dva týdny po výkonu. U pacientů se sekundárním hojením ran se za pečlivé dispenzarizace vyčkávalo dohojení. Pokud nebylo dosaženo úplného uzávěru měkkými tkáněmi nad operovanou oblastí a část kosti zůstávala nadále exponovaná do dutiny ústní, byl individuálně zvažován další operační výkon. U pacientů se zhojenými lézemi byl dodržován follow-up v následujících časových intervalech: 1 měsíc / 1 měsíc / 6 měsíců / 6 měsíců a poté jednou ročně nebo byl pacient dále předán do péče praktického zubního lékaře. Případné kontrolní vyšetření pomocí zobrazovacích metod bylo indikováno individuálně, většinou při symptomech svědčících pro komplikaci či recidivu.

Pokud v průběhu dispenzarizace přetrvával kompletní slizniční uzávěr v operované oblasti a pacienti byli dále bez bolestí a známek infekce, hodnotili jsme výkon jako úspěšný. Perzistující poruchy senzitivní inervace (většinou hypestézie) nebyly považovány za neúspěch, vzhledem k delší době nutné k regeneraci nervových struktur i možnému nevratnému poškození postižených nervů. K následnému protetickému ošetření chrupu s důrazem na minimalizaci traumatizace měkkých tkání byli pacienti odesláni k praktickým zubním lékařům nebo ošetření proběhlo v režii protetického oddělení Stomatologické kliniky LF UK a FN v Plzni.

Jako kontrolní soubor byli vybráni onkologičtí pacienti a pacienti s osteoporózou trpící MRONJ, kteří byli léčeni konzervativně v období 6/2005-3/2018. Konzervativní terapie byla definována jako systémová antibiotická a lokálně antiseptická léčba doplněná méně radikálními chirurgickými výkony ze symptomatické indikace (egalizace ostrých kostních okrajů k zabránění traumatizace měkkých tkání, chirurgická či nechirurgická sekvestrektomie ve stadiu uvolněného sekvestru, extrakce symptomatických zubů v nekrotické kosti, standardní chirurgická léčba kolemčelistních zánětů). Kontrolní soubor je tvořen pacienty léčenými konzervativně v období před zavedením chirurgické terapie MRONJ na našem pracovišti (v té době v souladu s aktuálními terapeutickými doporučeními) a nemocnými, u nichž byla chirurgická léčba kontraindikována. Byly sledovány stejné ukazatele jako u chirurgické skupiny. Výsledky chirurgické a konzervativní terapie byly srovnány.

3 VÝSLEDKY

Do studie bylo zařazeno 113 MRONJ lézí u 85 pacientů. 81 z celkem 87 lézí u 59 onkologických pacientů bylo léčeno chirurgicky výše popsaným protokolem **tabulka 2 (Příloha 1)**. 32 lézí u 26 pacientů s osteoporózou bylo taktéž léčeno podle daného chirurgického protokolu **tabulka 3 (Příloha 2)**.

Demografické údaje

Onkologická skupina: Muži byli postiženi v 62,7 % případů (n=37), ženy pak v 37,3 % případů (n=22). Poměr mužů a žen byl 1,7:1. Průměrný věk nemocných v době diagnózy MRONJ byl $66,8 \pm 8,6$ let (v rozmezí 39-85 let).

Skupina pacientů s osteoporózou: Většina pacientů byly ženy (96,2 %; n=25). Pouze jeden muž byl identifikován v této skupině nemocných (3,8 %; n=1). Průměrný věk pacientů v době diagnózy byl $73,4 \pm 10,1$ let (v rozmezí 53–92 let).

Základní onemocnění

Onkologická skupina: Nejčastějším zaznamenaným zhoubným onemocněním u pacientů s MRONJ byly pokročilé a generalizované malignity urogenitálního traktu s metastázami do kostí. Solidní nádory s kostními metastázami byly zastoupeny v 35,6 % případů (n=21) karcinomem prostaty, v 23,7 % (n=14) karcinomem prsu, v 15,2 % (n=9) karcinomem ledviny, v 5,1 % (n=3) karcinomem plic, v 1,7 % (n=1) karcinomem

močového měchýře, v 1,7 % (n=1) karcinoidem neznámé primární lokalizace a v 1,7 % případů (n=1) karcinomem žaludku. Mnohočetný myelom reprezentoval 13,6 % případů (n=8) a jeden pacient (1,7 %) byl léčen pro folikulární lymfom.

Skupina pacientů s osteoporózou: Postmenopauzální osteoporóza byla důvodem pro antiresorptivní terapii u 76,9 % pacientů (n=20). Zbývajících 23,1 % nemocných (n=6) bylo léčeno pro glukokortikoidy indukovanou osteoporózu. Tato sekundární osteoporóza vznikla u pacientů jako nežádoucí účinek léčby revmatoidní artritidy (15,4 %; n=4) a roztroušené sklerózy (7,7 %; n=2).

Antiresorptivní léčba a další riziková farmakoterapie

Onkologická skupina: 30,5 % pacientů (n=18) užívalo bisfosfonáty (ibandronát perorálně nebo intravenózně, klodronát nebo zoledronát). Léčba bisfosfonáty byla typicky dlouhodobá, kdy průměrná doba užívání léků do vzniku MRONJ byla $37,7 \pm 22,2$ měsíce (v rozmezí 14–103 měsíců). 7 pacientů (38,9 %) bylo postupně léčeno více než jedním typem bisfosfonátu v průběhu terapie onkologického onemocnění. Denosumab dostávalo 47,5 % pacientů (n=28). MRONJ vznikla v průměru po $18,7 \pm 13,4$ dávkách tohoto léku (v rozmezí 1–58 dávek, medián=19,5 dávky). Oba typy antiresorptivní terapie, tzn. bisfosfonáty (ibandronát perorálně, zoledronát nebo klodronát) a denosumab, byly zjištěny u 20,3 % pacientů (n=12). Všichni nemocní, kteří někdy užívali klodronát, měli navíc v anamnéze léčbu jinými, více potentními antiresorptivními medikamenty (aminobisfosfonáty nebo denosumab).

45,8 % pacientů (n=27) užívalo kromě antiresorptivní terapie také cytostatika, imunosupresiva, antiangiogenní léky nebo inhibitory proteinových kináz (např. kortikoidy, sunitinib, erlotinib, everolimus, pazopanib nebo bevacizumab). U jednoho nemocného (1,7 %) vznikla MRONJ v průběhu léčby folikulárního lymfomu pouze při imunochemoterapii R-CHOP a následné udržovací terapii rituximabem.

Skupina pacientů s osteoporózou: 69,2 % pacientů (n=18) užívalo bisfosfonáty (ibandronát perorálně nebo intravenózně, alendronát nebo risedronát). Doba užívání těchto léků do vzniku MRONJ byla zjištěna jen u 17 nemocných. Průměrná terapie bisfosfonáty trvala $73,1 \pm 38,0$ měsíců (v rozmezí 18–144 měsíců). V průběhu léčby osteoporózy 7 pacientů (38,9 %) užívalo postupně více než jeden typ bisfosfonátu. Denosumabem bylo léčeno 15,4 % pacientů (n=4). MRONJ u nich vznikla v průměru po 6 dávkách

tohoto léku. Stejný počet nemocných (15,4 %; n=4) pak byl v průběhu terapie osteoporózy převeden z léčby bisfosfonáty (alendronát nebo ibandronát perorálně) na terapii denosumabem.

Iniciační a rizikové faktory, lokalizace a staging MRONJ

Onkologická skupina: MRONJ byla nejčastěji diagnostikována v souvislosti s extrakcí zubů (56,8 %; n=46), kdy se následně nehojily extrakční rány. Ve zbývajících 35 případech nebyl prokázán žádný spouštěcí faktor, což ale nevylučuje možnost vzniku čelistní osteonekrózy v souvislosti s chronickou traumatizací snímatelnými protézami. Většina lézí postihovala mandibulu (59,3 %; n=48). Poměr výskytu v maxille vůči mandibule byl 1:1,5. U 23,7 % pacientů (n=14) bylo zaznamenáno mnohočetné postižení jedné čelisti a ve 20,3 % případů (n=12) se MRONJ vyskytovala v obou čelistech (současně nebo metachronně). Nejčastěji bylo diagnostikováno 2. stadium (60,5 %; n=49;), následováno 3. stadiem (24,7 %; n=20) a 1. stadiem (14,8 %; n=12). Kolemčelistní zánět jako komplikace MRONJ (absces submentální a submandibulární krajiny) byl diagnostikován u dvou pacientů (pacienti číslo 13 a 41). Nemocní s osteonekrózou maxilly třetího stadia měli klinické a/nebo radiologické známky maxilární rinosinusitidy, v některých případech i etmoiditidy. U dvou pacientů (číslo 14 a 16) vznikla patologická zlomenina mandibuly jako komplikace MRONJ. Konkomitantní rizikové faktory (komorbiditidy a další riziková farmakoterapie) byly identifikovány u 35 pacientů (59,3 %). U 10 nemocných (16,9 %) byl prokázán diabetes mellitus 2. typu.

Skupina pacientů s osteoporózou: Nejčastějším iniciačním faktorem byla extrakce zubů (81,3 %; n=26) s následnou poruchou hojení ran. Ve zbývajících 6 případech nebyl prokázán žádný spouštěcí faktor, což ale nevylučuje možnost vzniku čelistní osteonekrózy v souvislosti s chronickou traumatizací snímatelnými protézami. Většina lézí postihovala mandibulu (68,8 %; n=22). Poměr výskytu v maxille vůči mandibule byl 1:2,2. U 19,2 % pacientů (n=5) bylo zaznamenáno mnohočetné postižení jedné čelisti. Nejčastěji bylo diagnostikováno 2. stadium (75,0 %; n=24), následováno 3. stadiem (15,6 %; n=5) a 1. stadiem (9,4 %; n=3). Kolemčelistní zánět jako komplikace MRONJ (absces parafaryngeálního prostoru a infratemporální jámy a absces submentální krajiny) byl diagnostikován u dvou pacientů (pacienti číslo 4 a 10). Nemocní s osteonekrózou maxilly třetího stadia měli klinické a/nebo radiologické známky maxilární rinosinusitidy, v některých případech i etmoiditidy. U jednoho pacienta (číslo 10) se tato infekce

paranazálních dutin komplikovala orbitální celulitidou s proptózou, oftalmoplegií a diplopií. Patologická fraktura mandibuly jakožto komplikace MRONJ byla zaznamenána u jednoho nemocného (číslo 22). V oblasti dvou lézí dolní čelisti byly lokalizovány reziduální cysty (pacienti číslo 2 a 4). Konkomitantní rizikové faktory (komorbidity a další riziková farmakoterapie) byly identifikovány u 11 pacientů (42,3 %). U 5 nemocných (19,2 %) byl prokázán diabetes mellitus 1. nebo 2. typu a 6 pacientů (23,1 %) bylo léčeno pro revmatoidní artritidu a roztroušenou sklerózu. 19,2 % nemocných (n=5) užívalo kromě antiresorptivní léčby i další rizikovou medikaci (kortikoidy, leflunomid, metotrexát, azathioprin, etanercept).

Výsledky chirurgické léčby MRONJ

Onkologická skupina: Před vlastní terapií osteonekrózy čelistí byl u dvou pacientů (číslo 13 a 41) úspěšně léčen kolemčelistní zánět, a to zevní incizí, drenáží a antibiotiky. Rinosinusitidy byly u všech takto postižených nemocných залéčeny odstraněním nekrotické kosti maxilly jakožto vyvolávajícího faktoru (viz níže) a konzervativní terapií (nosní dekongescence a kortikoidy). Kvůli opakovaným chirurgickým výkonům u pacientů s nezhojenými lézemi po primárních operacích byl celkový počet výkonů ve sledovaném období 92. V lokální anestézii bylo provedeno 65 operací (70,7 %), zbývajících 27 (29,3 %) pak v anestézii celkové.

Débridementem a/nebo sekvestrektomií se primárně léčilo 80 lézí. Celkem došlo ke zhojení 92,5 % lézí (n=74) za podmínek uvedených dále. V 16,2 % případů (n=13) proběhlo hojení per secundam intentionem, s průměrnou dobou 11 týdnů do úplného zhojení (v rozmezí 4-76 týdnů, medián=4 týdny). 76,3 % lézí (n=61) se zahojilo per primam intentionem do dvou týdnů. U 7,5 % MRONJ lézí (n=6) došlo ke zlepšení symptomů, ale v době vyhodnocení výsledků léčby u pacientů dále přetrvávalo obnažení kosti do dutiny ústní nebo perzistující píštěle (hodnoceno jako nezhojené léze). Kvůli poruchám hojení bylo nutné 9krát opakovat chirurgickou terapii, a to u 7 pacientů (lézí), ale zhojení bylo dosaženo jen u 4 z nich. U pacienta číslo 14 po dvou operacích typu débridement a/nebo sekvestrektomie spontánně vznikla patologická zlomenina mandibuly. Ta byla řešena odstraněním nekrotické kosti segmentální resekci čelisti a load-bearing osteosyntézou pomocí rekonstrukční dlahy z kombinovaného intraorálního a submandibulárního přístupu. Tento pacient byl v době hodnocení chirurgické léčby asymptomatický, ale v jizvě submandibulárně přetrvávala inaktivní kožní píštěl bez obnažení kosti mandibuly nebo známek selhání osteosyntézy.

Lalok z musculus mylohyoideus byl použit ve 22 případech a stopkatý tvářový tukový lalok pak u 21 lézí (v 11 případech ke krytí oroantrální komunikace). Oronázální komunikace v bezzubé premaxille spontánně vzniklá po uvolnění sekvestru u pacienta číslo 38 byla uzavřena kombinací transpozičního patrového mukoperiostálního laloku a tvářového posuvného laloku (Wassmundova plastika). Po kompletním odstranění nekrotické kosti dolní čelisti u pacienta číslo 11 nedošlo sice k přerušení kontinuity čelisti, ale dolní hrana mandibuly měřila méně než 1 cm, proto byla použita rekonstrukční dlaha z intraorálního a transbukálního přístupu jako prevence zlomeniny.

Pouze jeden pacient (číslo 16) podstoupil jako primární chirurgický výkon segmentální resekci mandibuly s šetřením nervově-cévního svazku a obnovením kontinuity čelisti pomocí rekonstrukční dlahy. Důvodem byla osteonekróza postihující mandibulu v plné tloušťce a nedislokovaná zlomenina bez patologické pohyblivosti. Následně byla ke zhojení nutná egalizace kostního okraje exponovaného do dutiny ústní. Po 10 měsících se zjistilo selhání osteosyntetického materiálu (fraktura šroubu) a při reoperaci se rozšířil rozsah resekce okrajů kostních pahýlu a zhotovila nová load-bearing osteosyntéza. Došlo ke zhojení a další průběh byl již bez komplikací.

Zbývajících 6 z 87 MRONJ lézí bylo sice plánováno k chirurgické léčbě, ale vzhledem ke zhoršujícímu se celkovému zdravotnímu stavu pacientů v důsledku onkologických onemocnění se chirurgické řešení jevílo již nepřijatelně rizikové, a proto byl zvolen konzervativní postup.

Průměrný follow-up byl 12,1 měsíce (v rozmezí 1–55 měsíců, medián=3 měsíce).

Skupina pacientů s osteoporózou: Kolemčelistní záněty a rinosinusitidy vzniklé v souvislosti s MRONJ byly úspěšně léčeny stejným způsobem jako u pacientů z onkologické skupiny. Pouze u pacienta číslo 10 s orbitální celulitidou byla provedena funkční endoskopická endonazální chirurgie se supraturbinální antrostomií a etmoidektomií. Orbitální infekce byla léčena konzervativně parenterální antibiotickou terapií bez nutnosti další chirurgické intervence v oblasti očnice. Došlo k úplné regresi zánětu bez trvalých následků. 28 MRONJ lézí (87,5 %) bylo operováno v lokální anestézii a zbývajících 4 (12,5 %) pak v anestézii celkové.

Débridement a/nebo sekvestrektomie byly provedeny jako primární chirurgický výkon u 31 lézí. Lalok z musculus mylohyoideus byl použit v 9 případech a stopkatý tvářový tukový lalok pak u 4 lézí (ve 3 případech ke

krytí oroantrální komunikace). Dva případy reziduálních cyst byly řešeny exstirpací v jedné době s chirurgickým výkonem pro MRONJ.

Pouze jeden pacient (číslo 22) podstoupil jako primární chirurgický výkon segmentální resekci mandibuly s šetřením nervově-cévního svazku z intraorálního a submandibulárního přístupu s obnovením kontinuity čelisti pomocí load-bearing osteosyntézy rekonstrukční dlahou, a to z důvodu nedislokované patologické fraktury a osteonekrózy postihující mandibulu v plné tloušťce. Rekonstrukční dlahu byla předoperačně natvarována podle individuálního modelu mandibuly vytisknutého podle CT dat pacienta na 3D tiskárně. To přispělo ke zkrácení operačního výkonu.

Všechny léze se zahojily (100 %; n=32), v 9,4 % případů (n=3) proběhlo hojení per secundam intentionem s průměrnou dobou 6 týdnů do úplného zhojení. 90,6 % lézí (n=29) se zahojilo per primam intentionem do dvou týdnů. U žádného z pacientů nebylo zapotřebí opakovaných chirurgických výkonů.

Průměrný follow-up byl 20,5 měsíce (v rozmezí 1–97 měsíců, medián=20 měsíců).

Kontrolní soubor pacientů s MRONJ léčených konzervativně.

Onkologická skupina, 32 lézí u 26 pacientů tabulka 4 (Příloha 3).

muži: 73,1 % (n=19)

ženy: 26,9 % (n=7)

poměr mužů a žen: 2,7:1

průměrný věk nemocných v době diagnózy MRONJ: $63,4 \pm 10,6$ let (v rozmezí 37-80 let).

základní onemocnění:

karcinom prostaty 26,9 % pacientů (n=7)

mnohočetný myelom 26,9 % pacientů (n=7)

karcinom prsu 15,4 % pacientů (n=4)

karcinom ledviny 15,4 % pacientů (n=4)

karcinom plic 7,7 % pacientů (n=2)

karcinom štítné žlázy 3,85 % pacientů (n=1)

meningeosarkom 3,85 % pacientů (n=1)

antiresorptivní léčba:

bisfosfonáty (klodronát, zoledronát, pamidronát, alendronát, ibandronát perorálně): 92,3 % pacientů (n=24); průměrná doba užívání do vzniku MRONJ (n=22): $23,1 \pm 17,9$ měsíce (v rozmezí 4–70 měsíců).

denosumab: 3,85 % pacientů (n=1).

bisfosfonáty (zoledronát) a denosumab: 3,85 % pacientů (n=1).

další riziková medikace: 65,4 % pacientů (n=17) - cytostatika, imunosupresiva, antiangiogenní léky nebo inhibitory tyrozinkináz (např. kortikoidy, sunitinib, sorafenib, everolimus nebo pazopanib).

U 26,9 % nemocných (n=7) byl prokázán diabetes mellitus 2. nebo 1. typu.

lokalizace a stadium MRONJ:

mandibula 68,8 % lézí (n=22)

maxilla 31,2 % lézí (n=10)

U 15,4 % pacientů (n=4) bylo zaznamenáno mnohočetné postižení jedné čelisti a ve 3,8 % případů (n=1) se MRONJ vyskytovala v obou čelistech.

1. stadium 3,1 % lézí (n=1)

2. stadium 59,4 % lézí (n=19)

3. stadium 37,5 % lézí (n=12)

follow-up: 14,9 ± 16,4 měsíce (v rozmezí 3–86 měsíců, medián=4 měsíce)

výsledky:

zhojeno 18,8 % lézí (n=6), v průměru za 52,0 ± 26,6 týdne (medián=50 týdnů)

nezhojeno 81,2 % lézí (n=26)

*Skupina pacientů s osteoporózou, 8 lézí u 8 pacientů **tabulka 5 (Příloha 4).***

ženy: 100 % (n=8)

průměrný věk nemocných v době diagnózy MRONJ: 67,9 ± 11,7 let (v rozmezí 55-87 let).

základní onemocnění:

postmenopauzální osteoporóza 75,0 % pacientů (n=6)

glukokortikoidy indukovaná osteoporóza 25,0 % pacientů (n=2)

antiresorptivní léčba:

bisfosfonáty (alendronát, risedronát, ibandronát perorálně): 87,5 % pacientů (n=7); průměrná doba užívání do vzniku MRONJ (n=6): 60,5 ± 28,9 měsíce (v rozmezí 33–108 měsíců).

bisfosfonáty (ibandronát perorálně) a denosumab: 12,5 % pacientů (n=1).

další riziková medikace: 37,5 % pacientů (n=3) – cytostatika nebo imunosupresiva (např. metotrexát, kortikoidy, leflunomid).

U 62,5 % nemocných (n=5) byl prokázán diabetes mellitus 2. typu a/nebo revmatoidní artritida.

lokalizace a stadium MRONJ:

mandibula 62,5 % lézí (n=5)

maxilla 37,5 % lézí (n=3)

1. stadium 0 % lézí (n=0)

2. stadium 87,5 % lézí (n=7)

3. stadium 12,5 % lézí (n=1)

follow-up: 36,0 ± 39,3 měsíce (v rozmezí 8–134 měsíců, medián=78,5 měsíce)

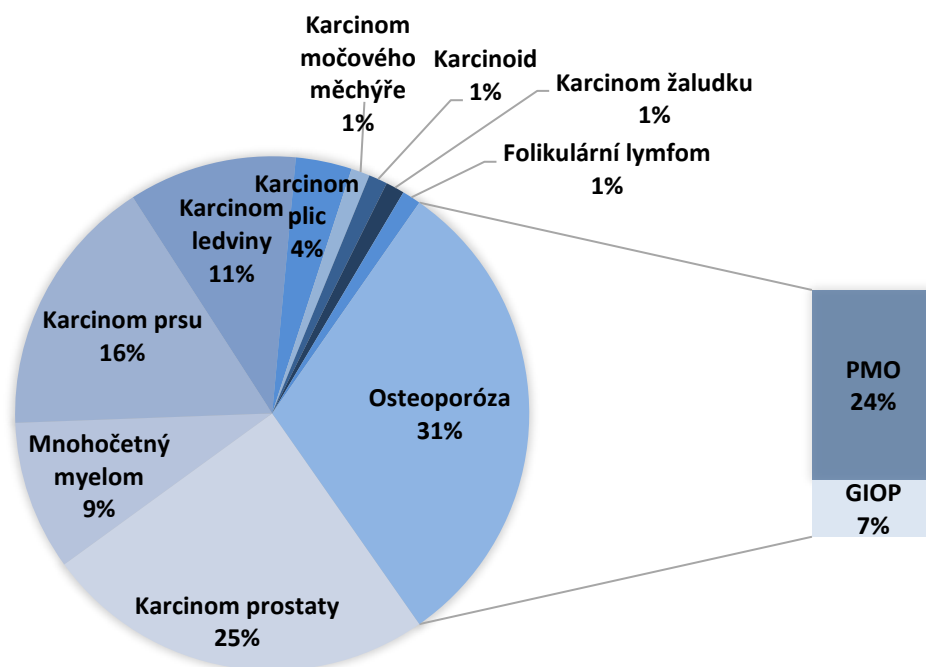
výsledky:

zhojeno 50 % lézí (n=4), v průměru za 82,0 ± 72,1 týdne (medián=20 týdnů)

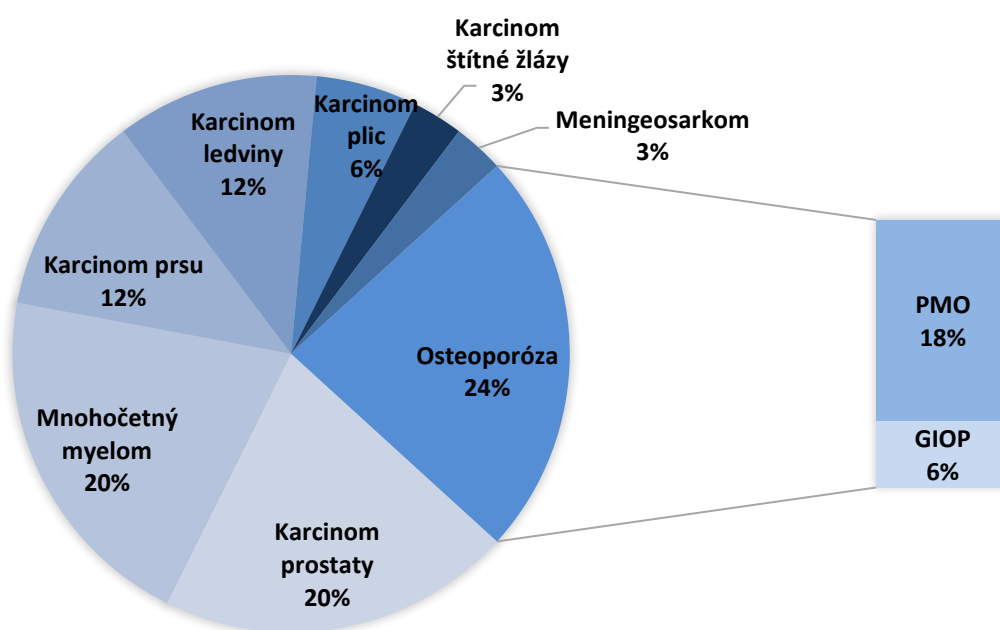
nezhojeno 50 % lézí (n=4).

Základní onemocnění, stadium MRONJ a výsledky léčby u pacientů léčených chirurgickou a konzervativní terapií shrnuje **graf 1-3** a **tabulka 6**.

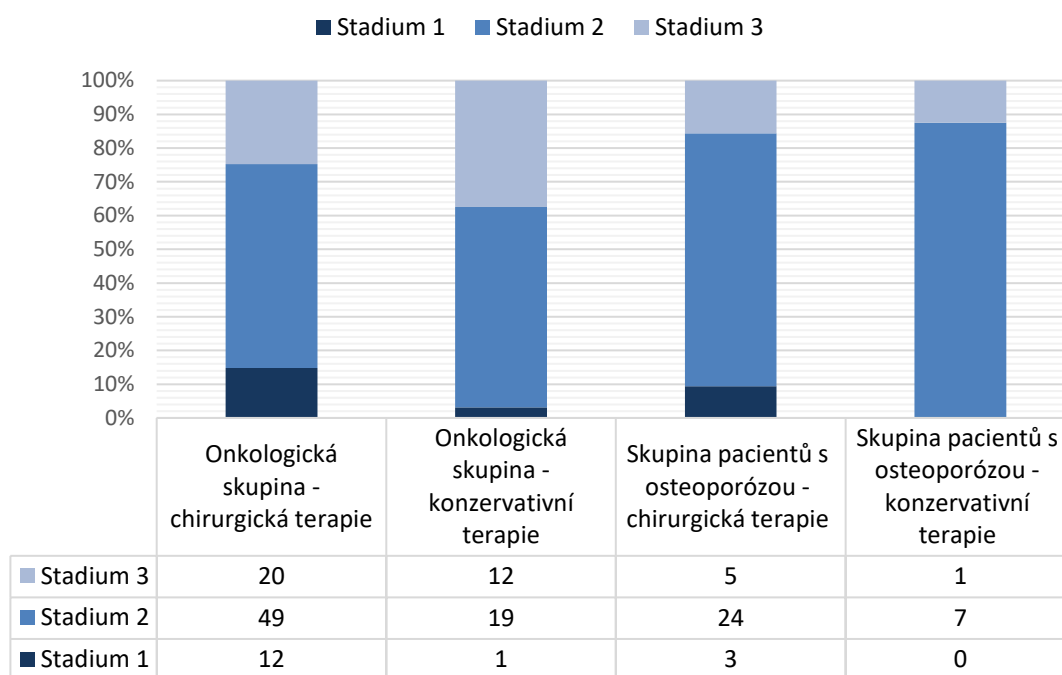
**Graf 1 - Základní onemocnění pacientů s MRONJ
léčených chirurgickou terapií**



**Graf 2 - Základní onemocnění pacientů s MRONJ
léčených konzervativní terapií**



Graf 3 - Stadium MRONJ



Tabulka 6 – Shrnutí výsledků terapie MRONJ ve sledovaném souboru pacientů

Skupina pacientů	Způsob terapie MRONJ		Kompletní zhojení lézí	Doba hojení
Onkologická	Chirurgická terapie (DS)	primární	87,5 %	v 76,3 % primární hojení do 2 týdnů
		sekundární	92,5 %	
	Konzervativní terapie		18,8 %	v průměru za 52 týdnů
Pacienti s osteoporózou	Chirurgická terapie (DS)	primární	100 %	v 90,6 % primární hojení do 2 týdnů
		sekundární	-	
	Konzervativní terapie		50 %	v průměru za 82 týdnů

4 DISKUZE

4. 1. Popis současného stavu řešeného tématu

4. 1. 1 Osteonekróza čelistí způsobená léčivý a jiné typy čelistních osteonekróz

Osteonekróza čelistí je patologický stav charakterizovaný různě rozsáhlou nekrózou čelistních kostí, kdy často alespoň část nevitální kosti je obnažena slizniční ranou do dutiny ústní nebo i kožní ranou extraorálně [15, 16]. V některých případech není sice nekrotická kost viditelně exponována, ale je sondovatelná přes intraorální nebo zevní píštěle. Příčiny vzniku těchto lézí jsou nejčastěji iatrogenní (radioterapie, určitý typ farmakoterapie, vzácně i jako komplikace chirurgického výkonu). Mohou ovšem vznikat i následkem rozsáhlých traumat, působením chemických nox, v důsledku infekcí orofaciální krajiny nebo na podkladě některých systémových kostních onemocnění eventuálně i malignit hlavy a krku **tabulka 7** [15, 16]. U některých pacientů se setkáváme s etiologií smíšenou, méně často se pak příčinu vzniku těchto lézí nepodaří zjistit (idiopatické osteonekrózy) **obrázek 1-8**. V užším slova smyslu se dnes za osteonekrózu čelistí považuje především osteoradionekróza a osteonekróza čelistí způsobená léčivý. Klinický i radiologický nálezn je nehledě na etiologii těchto lézí ve většině případů podobný. Čelistní osteonekrózy se však liší od nekroz jiných částí skeletu (tzv. avaskulárních kostních nekroz), a to některými etiologickými faktory, patogenezí, klinickým i radiologickým obrazem a samozřejmě i léčbou. I přes rozdílné vyvolávající faktory je patofyziologický mechanismus vzniku čelistních nekroz pravděpodobně pouze dvojn. Buď se jedná o poruchu některé ze složek podílejících se na kostní remodelaci, a/nebo o ischemickou nekrózu (infarkt) kosti na podkladě trombózy nutričních cév [16].

Historicky se některé případy čelistních osteonekróz staly významným zdravotním a sociálním problémem a dodnes tvoří i důležitou kapitolu v dějinách pracovního lékařství. Jedná se především o tzv. “phossy jaw”, osteonekrózu čelistí vzniklou při chronické inhalaci par bílého fosforu u dělníků v továrnách na výrobu sirek (největší incidence v Evropě v letech 1838-1906) [16]. Teprve v roce 2008 Marx prokázal, že se v podstatě jednalo o léze podobné bisfosfonátové osteonekróze čelistí, neboť páry bílého fosforu v dýchacím traktu reagovaly s vodou, oxidem uhličitým a aminokyselinami za vzniku sloučenin velmi podobných alendronátu či pamidronátu [17]. V první polovině 20. století pak byly popsány

osteoradionekrózy čelistí vzniklé nadměrným užíváním léčebných a kosmetických přípravků obsahujících radium (^{226}Ra), případně mesothorium I (^{228}Ra) [16]. Profesionální osteoradionekrózy čelistí vznikaly u pracovníků v hodinářském průmyslu, kteří natírali ciferníky a ručičky hodinek a jiných přístrojů luminiscentními barvivy s obsahem ^{226}Ra (např. zaměstnanci společnosti US Radium Corporation, 1917-1926, Orange, New Jersey, USA) [16].

Tabulka 7 – Etiologické faktory způsobující kostní nekrózu čelistí nebo onemocnění, u nichž může být tento patologický stav jedním z projevů [2, 5, 15, 16, 18-30].

ionizující záření	nejčastěji radioterapie – osteoradionekróza
systémová farmakoterapie	MRONJ – <i>antiresorptivní léky</i> (bisfosfonáty, denosumab) <i>osteoanabolika</i> (romosozumab) <i>anti VEGF monoklonální protilátka</i> (bevacizumab) <i>VEGF decoy receptor</i> (aflibercept) <i>inhibitory tyrozinkináz</i> (sunitinib, pazopanib, sorafenib, kabozantinib, axitinib, imatinib, dasatinib) <i>cytostatika</i> (metotrexát, azacitidin) <i>inhibitory TNF</i> (etanercept, adalimumab), <i>inhibitory proteinkinázy mTOR</i> (everolimus, temsirolimus) <i>ostatní</i> (rituximab, ipilimumab)
infekce	<i>virová</i> - herpes zoster <i>bakteriální</i> - osteomyelitis, nekrotizující ulcerativní parodontitis, noma <i>invazivní mykotická</i> - aspergilóza, mukormykóza
chemické noxy	olovo, rtuť, arsen, bismut, bílý fosfor
abusus	kokain, metamfetamin, “Krokodil”
trauma a chirurgický výkon alterující cévní zásobení čelistí	
idiopatická benigní sekvestrace linguální plochy mandibuly	
sklerozující kostní dysplazie	např. osteopetrosis, pycnodysostosis, dysosteosclerosis
floridní oseální dysplazie	
Pagetova kostní choroba	
maligní onemocnění	např. dlaždicobuněčný karcinom, extranodální NK/ T buněčný lymfom (nazální typ)



Obrázek 1 – Osteoradionekróza mandibuly a maxilly.



Obrázek 2 – Osteonekróza maxilly po Caustinerf arsenical (přípravek pro devitalizaci zubní dřevě s obsahem arsenu).



Obrázek 3 – Bakteriální sekundární chronická osteomyelitida mandibuly.



Obrázek 4 – Adenoidně cystický karcinom malé slinné žlázy ústní předsíně dolní čelisti.



Obrázek 5 – Pokročilý orální dlaždicobuněčný karcinom.



Obrázek 6 – Osteonekróza mandibuly smíšené etiologie (RT (42,5 Gy), CHT, zoledronát a sorafenib pro hepatocelulární karcinom).



Obrázek 7 – Osteonekróza maxilly neznámé etiologie (bez anamnézy všech známých rizikových faktorů a onemocnění).



Obrázek 8 – Osteonekróza maxilly v terénu fibrózní dysplazie.

Osteonekróza čelistí způsobená léčivý je relativně vzácná a závažná komplikace léčby onkologických pacientů i nemocných s metabolickým onemocněním skeletu. Tyto léze jsou popsány jako nežádoucí efekt antiresorptivní terapie i cílené léčby nejen s antiangiogenním účinkem, která ovlivňuje kostní metabolismus [31, 32]. První případy byly publikovány v souvislosti s léčbou bisfosfonáty (rok 2003), v pozdějších letech pak i jako následek užívání bevacizumabu (rok 2008), denosumabu (rok 2010) a sunitinibu (rok 2011) [25, 26, 33, 34]. Se zvyšující se incidencí užívání léků ovlivňujících kostní metabolismus (bone modifying agents) a zaváděním nových léčiv nejen z této skupiny do lékařské praxe se zvyšuje incidence osteonekróz čelistí. Spektrum medikamentů potenciálně způsobujících toto onemocnění se stále rozšiřuje **tabulka 7**. Osteonekróza čelistí může vznikat při monoterapii těmito léky, v případě jejich vzájemné kombinace se však

zvyšuje nejen riziko vzniku a závažnějšího klinického průběhu MRONJ, ale zkracuje se i doba od začátku užívání těchto léků do vzniku čelistní osteonekrózy [2, 3].

4. 1. 2 Léky rizikové pro vznik osteonekrózy čelistí

4. 1. 2. 1 Antiresorptivní léky

Antiresorptivní terapie zahrnuje užití léků, které primárně inhibují osteoklastickou kostní resorpci a sekundárně i osteoblastickou kostní novotvorbu. Tento efekt vede z krátkodobého hlediska k mírnému nárůstu objemu kostní hmoty (zaplněním přechodného remodelačního prostoru), v dlouhodobé perspektivě pak k zástavě úbytku kostní hmoty, která je doprovázena zvýšením mineralizace organického osteoidu. Tím dochází ke zvýšení mechanické odolnosti kosti a snížení rizika vzniku zlomeniny [35]. Zvýšená aktivita osteoklastů je také klíčovým prostředkem destrukce kostí při jejich metastatickém postižení jak u solidních nádorů, tak i u mnohočetného myelomu. U onkologických pacientů tak působí antiresorptivní léky preventivně na vznik kostních příhod (skeletal-related events). Pod tento termín zahrnujeme patologické zlomeniny, kompresivní fraktury obratlů s možným míšním postižením, potřebu radiační nebo chirurgické léčby kostí, nádorem indukovanou hyperkalcémií a kostní bolest [4]. Mezi léky s antiresorptivními účinky patří historicky kalcitonin, dále estrogeny, selektivní modulátory estrogenových receptorů, stronciumranelát, bisfosfonáty a denosumab, přičemž pouze poslední dva jmenované jsou spojeny s rizikem vzniku MRONJ [35].

Výzkum v oblasti využití inhibitorů katepsinu K, které by představovaly nový způsob léčby osteoporózy, naráží především na bezpečnost těchto léků, a to včetně odanacatibu (klinické studie fáze III). Inhibice katepsinu K vede ke zvýšení počtu osteoklastů, které, ačkoliv mají narušenou schopnost kostní resorpce, zůstávají na povrchu kosti, kde díky přetrvávající buněčné signalizaci udržují osteoblasty funkčními. Tím pádem je účinně omezena kostní resorpce s relativním zachováním novotvorby kosti. Ačkoliv v rámci studií byly popsány atypické zlomeniny femuru, nevyskytl se žádný případ MRONJ spojený s léčbou inhibitory katepsinu K [36].

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty byly syntetizovány již v druhé polovině 19. století, ale v humánní medicíně byly poprvé použity až v roce 1968 pro terapii myositis ossificans [37]. Prvním bisfosfonátem schváleným pro lékařskou praxi byl etidronát (rok 1977). V dnešní době podle odhadů existují ve světě asi 3

miliony pacientů, kteří užívají bisfosfonáty intravenózně, a asi 22 milionů nemocných, kteří jsou léčeni perorálními preparáty patřícími do této skupiny léků [38]. Bisfosfonáty jsou syntetickými analogy anorganických pyrofosfátů s vysokou afinitou ke kostnímu hydroxyapatitu. Z této vazby jsou pak uvolňovány proteázami a acidifikačním účinkem osteoklastů, což umožňuje i jejich následný průnik a cílové působení v těchto buňkách. Zde bisfosfonáty způsobují snížení resorpční aktivity, ale také počtu osteoklastů indukci jejich apoptózy a inhibicí diferenciaci z jejich prekurzorů [39]. Výsledným efektem je tak útlum kostní resorpce. Bisfosfonáty jsou klasicky děleny do tří generací. Účelnější je rozdělení podle charakteru ligandu v postranním řetězci na aminobisfosfonáty a bisfosfonáty bezdusíkaté **tabulka 8**.

Tabulka 8 – Základní rozdělení bisfosfonátů [39]

Generace		Generický název (relativní potence inhibice kostní resorpce ve vztahu k etidronátu)
I. generace (neobsahující dusík)		kyselina klodronová (10)
Aminobisfosfonáty	II. generace	kyselina pamidronová (100)
		kyselina alendronová (500)
	III. generace	kyselina ibandronová (1000)
		kyselina risedronová (2000)
		kyselina zoledronová (10000)

Účinek na osteoklasty je u těchto dvou skupin zprostředkován odlišnými biochemickými mechanismy způsobujícími těžkou poruchu buněčného metabolismu s následnou ztrátou architektury a zánikem těchto kostních buněk. U aminobisfosfonátů se jedná o inhibici intracelulární mevalonátové cesty syntézy cholesterolu (inhibice farnesyldifosfátsyntázy). Bezdusíkaté bisfosfonáty pak účinkují prostřednictvím cytotoxického působení ATP analog vzniklých intracelulární inkorporací bisfosfonátů první generace do ATP [40]. Antiresorptivní potenciál bisfosfonátu, tzn. intenzita s jakou je lék schopen utlumit kostní resorpci, bývá vyjadřován jako relativní potence inhibice resorpce. Tato veličina je určena koncentrací léku inhibující kostní resorpci u potkanů, jako základ byla zvolena koncentrace etidronátu (hodnota

1) [41]. Největší je u kyseliny zoledronové (10000násobek potence etidronátu), která je tak v tomto ohledu nejúčinnějším dostupným bisfosfonátem.

Afinita a tím i poločas uvolňování z kosti se liší podle typu léku (např. zoledronát má vyšší afinitu než alendronát a ten zase vyšší než ibandronát), u některých bisfosfonátů se odhaduje až na roky. V průběhu léčby se bisfosfonáty mohou v kosti akumulovat prakticky neomezeně. Z tohoto rezervoáru se pak i po ukončení terapie uvolňují. Uvádí se, že po desetileté léčbě množství alendronátu uvolňované z kostního kompartmentu po dobu několika měsíců až let odpovídá zhruba čtvrtině obvyklé dávky [35]. Vazba na kostní tkáň je nepřímo ovlivněna i farmakokinetikou léčiv. Bisfosfonáty obecně mají krátký plazmatický poločas. U bezdusíkatých bisfosfonátů se vyváže na kostní tkáň přibližně 20–30 % z celkového množství léku obsaženého v krvi na rozdíl od aminobisfosfonátů, kde toto množství činí 50–70 %, zbytek se vyloučí ledvinami v nezměněné formě [42]. Perorální podání má oproti intravenóznímu velmi nízkou biologickou dostupnost, která je navíc ovlivněna časovým intervalem od příjmu potravy i typem přijímané stravy (ze střeva se vstřebá maximálně 1–3 % podané látky, u aminobisfosfonátů <1 %) [42]. Aminobisfosfonáty stimulují i tvorbu osteoprotegerinu v osteoblastech, což je přirozený solubilní receptor a inhibitor ligandu receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa β (RANKL). Některé aminobisfosfonáty mají navíc i antiangiogenní efekt díky inhibici cévního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [40].

Bisfosfonáty se využívají k léčbě řady metabolických kostních chorob i postižení skeletu při maligních onemocněních **tabulka 9**. Zabraňují ztrátě kostní hmoty a předcházejí kostním příhodám.

Tabulka 9 - Indikace pro léčbu bisfosfonáty [39]

osteoporóza – primární (PMO, senilní), sekundární (GIOP aj.)
osteolytické postižení kostí při mnohočetném myelomu, kostní metastázy solidních karcinomů (především karcinom prsu, prostaty, štítné žlázy, močového měchýře, plic a ledvin)
nádorem vyvolaná hyperkalcémie
Pagetova kostní choroba
osteogenesis imperfecta
fibrózní dysplazie
avaskulární nekróza hlavice kosti stehenní a jiné méně časté indikace

Z indikace osteoporózy se alendronát užívá perorálně v dávce 70 mg jednou týdně, ibandronát pak 150 mg jednou měsíčně perorálně nebo v dávce 3 mg jednou za 3 měsíce intravenózně. Registrovanou dávkou risedronátu pro léčbu osteoporózy je 35 mg aplikovaných perorálně jednou týdně. Zoledronát se z důvodu terapie osteoporózy podává v dávce 5 mg v intravenózní infúzi jednou ročně. U onkologických nemocných jsou dávky ibandronátu pro perorální podání 50 mg jednou denně a pro intravenózní podání pak 6 mg každé 3-4 týdny. Kyselina zoledronová se z onkologické indikace k prevenci kostních příhod aplikuje intravenózně v dávce 4 mg každé 3-4 týdny. Pamidronát se ze stejné indikace užívá v dávce 90 mg každé 4 týdny. Klodronát se intravenózně podává pouze pro léčbu hyperkalcémie způsobené maligním onemocněním a pro prevenci kostních příhod je dávkování individuální (nedoporučuje se překročit 3,2 g denně) [42].

Denosumab

Denosumab je humánní monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou i specificitou váže na ligand RANKL, čímž zabraňuje interakci RANKL/RANK a tak i diferenciaci nových a aktivaci zralých osteoklastů [42]. Oproti podobně působícímu osteoprotegerinu má však denosumab delší účinek a způsobuje i výraznější inhibici kostní resorpce. Narozdíl od bisfosfonátů nedochází u denosumabu k extravaskulární distribuci a vazbě léku na kostní tkáň a jeho účinek na kostní remodelaci je reverzibilní. Poločas eliminace, který je závislý na dávce, se udává 26–28 dní. Přibližně za 6 měsíců od posledního podání je u většiny pacientů hladina denosumabu neměřitelná [43]. Ve srovnání s bisfosfonáty zasahuje ale denosumab do kostního metabolismu hlouběji. Po přerušení jeho aplikace dochází 12–18 měsíců po poslední dávce k vzestupu kostní remodelace nad vstupní úroveň (rebound fenomén), což je spojeno s akcelerovaným poklesem denzity kostního minerálu [44].

Indikace pro léčbu denosumabem jsou podobné jako u bisfosfonátů. Využívá se k prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím skelet a pro léčbu velkobuněčného kostního nádoru, kde z různých důvodů není vhodná chirurgická resekce. Další indikací je terapie postmenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, léčba úbytku kostní hmoty v důsledku hormonální ablace u mužů s karcinomem prostaty nebo v důsledku dlouhodobého systémového užívání glukokortikoidů u nemocných se zvýšeným rizikem zlomenin. Denosumab se podává subkutánně. Pro prevenci kostních příhod u onkologických pacientů se používá dávka 120 mg jednou za 4 týdny. Dávka u pacientů z osteologické indikace je 60 mg jednou za 6 měsíců [42].

4. 1. 2. 2 Romosozumab

Zcela novým lékem zatím testovaným v rámci klinických studií fáze III v indikaci snížení rizika zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou je romosozumab. Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti sklerostinu (negativního regulátoru kostní tvorby produkovaného osteocyty), která má osteoanabolický efekt, ale snižuje i kostní resorpci. V rámci studií byla zaznamenána i osteonekróza čelisti jako nežádoucí účinek léčby tímto preparátem [19].

4. 1. 2. 3 Cílená antiangiogenní léčba

Cílená antiangiogenní léčba působí proti nádorové novotvorbě cév a zároveň postihuje i cévy již vytvořené. To má za následek omezení zásobení tumoru kyslíkem a živinami, a tak zpomalení až zastavení nádorového růstu a inhibici progresu metastatického procesu. Řadíme sem léky s různým mechanismem účinku, nicméně antiangiogenní efekt je většinou zprostředkován cílením na VEGF nebo VEGF receptory (VEGFR) na cévních endotelových buňkách.

4. 1. 2. 3. 1 Léky cílené na VEGF

Bevacizumab

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na VEGF a tím inhibuje jeho vazbu na receptory (VEGFR-1, VEGFR-2) na povrchu endoteliálních buněk [25]. Bevacizumab je indikován jako součást léčebných režimů v různých fázích řady většinou pokročilých a metastazujících maligních onemocněních, jako jsou kolorektální karcinom,

karcinomu prsu, nemalobuněčný karcinom plic (jiný histologický typ než predominantně dlaždicobuněčný), karcinom ledviny, epitelový nádor vaječníků, vejcovodů nebo primární nádor pobřišnice a karcinom děložního čípku [42].

Aflibercept

Aflibercept je rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén VEGFR-1 a VEGFR-2 fúzovaných na Fc fragment humánního imunoglobulinu G1. Působí jako solubilní falešný receptor, který váže ligandy s vyšší afinitou, než tak činí jejich přirozené VEGF receptory, které tím pádem nejsou aktivovány. Aflibercept je indikován jako součást terapeutických režimů pro léčbu pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem [21, 22, 42].

4. 1. 2. 3. 2 Inhibitory proteinových kináz

Inhibitory proteinových kináz jsou léky blokuující specifické kinázy, a tak i přenos signálu na další molekuly buněčné signální kaskády (např. inhibice prorůstového signálu nebo signálu bránícímu apoptóze). Inhibice nemusí být mířena jen na angiogenezi, ale i přímo na nádorovou buňku.

MRONJ byla popsána v souvislosti s léčbou inhibitory tyrozinkináz (konkrétně sunitinib, pazopanib, sorafenib, kabozantinib, axitinib, imatinib a dasatinib) a inhibitory proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycin - cílový receptor pro rapamycin u savců), konkrétně everolimus a temsirolimus [18, 20, 26, 28, 45, 46]. Tyto léky jsou účinnými inhibitory růstu a proliferace nádorových buněk i nádorové angiogeneze.

Sunitinib

Sunitinib je inhibitor mnoha receptorových tyrozinkináz, a to receptorů pro destičkový růstový faktor (PDGFR-alfa a PDGFR-beta), VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3, receptoru pro růstový faktor kmenových buněk (c-KIT, SCFR), Fms-podobné tyrozinkinázy 3 (FLT3), receptoru kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptoru pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (RET). Sunitinib se používá v rámci léčebných režimů u maligního gastrointestinálního stromálního tumoru, renálního karcinomu a dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů [26, 42].

Pazopanib

Pazopanib je inhibitor tyrozinkinázových domén pro VEGFR 1-3, pro PDGFR alfa a beta a pro SCFR (c-KIT). Využívá se u vybraných pacientů k léčbě renálního karcinomu a sarkomu měkkých tkání [42].

Sorafenib

Sorafenib inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách (rodina serin-treoninových kináz RAF - CRAF, BRAF, V600E BRAF a dále c-KIT a FLT-3) a v cévním systému tumoru (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-beta). Používá se k léčbě hepatocelulárního karcinomu, renálního karcinomu nebo diferencovaného karcinomu štítné žlázy u vybraných pacientů [42].

Kabozantinib

Kabozantinib je inhibitor receptoru pro růstový faktor hepatocytů (MET), VEGFR, GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, c-KIT, TRKB, FLT3 a TIE-2. Tento lék je součástí terapeutických režimů pro pacienty s renálním karcinomem [42].

Axitinib

Axitinib je selektivní inhibitor tyrozinkinázových domén VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3. Taktéž se používá jako součást léčebných režimů u pacientů s renálním karcinomem [42, 45].

Imatinib

Imatinib inhibuje bcr-abl tyrozinkinázu, enzym, jehož patologická aktivita je spojena s patogenezí chronické myeloidní leukemie. Dále inhibuje c-KIT, CSF-1R, PDGFR-alfa a PDGFR-beta a receptory discoidinové domény (DDR1 a DDR2). Využívá se v rámci léčebných režimů u vybraných pacientů s chronickou myeloidní leukemií, akutní lymfatickou leukemií, myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním, u nemocných se syndromem pokročilé hypereozinofilie a/nebo s chronickou eozinofilní leukemií a u pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans [20, 42].

Dasatinib

Dasatinib je inhibitor tyrozinkináz druhé generace, který je účinný u většiny mutovaných forem bcr-abl tyrozinkinázy rezistentních k imatinibu. Dále inhibuje c-KIT, kinázu receptoru pro efrin (EPF) a PDGFR-beta. Využívá se k léčbě chronické myeloidní leukemie u vybraných pacientů [42, 46].

Everolimus

Everolimus je selektivní inhibitor proteinkinázy mTOR. Využívá se ve specifických případech k léčbě karcinomu prsu, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů, dobře diferencovaných nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů a renálního karcinomu [28, 42].

Temsirolimus

Temsirolimus je esterový analog sirolimu patřící mezi selektivní inhibitory proteinkinázy mTOR, který se využívá u vybraných pacientů k terapii renálního karcinomu a lymfomu z plášťových buněk [42].

4. 1. 2. 4 Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru

Tumor nekrotizující faktor je cytokin, který hraje významnou úlohu v patogenezi revmatoidní artritidy, ale i dalších autoimunitních nebo zánětlivých onemocnění. MRONJ byla popsána v souvislosti s terapií dvěma preparáty z této skupiny léků. Jedná se o etanercept a adalimumab [5].

Etanercept

Etanercept působí jako kompetitivní inhibitor vazby TNF na jeho receptory. Je to rekombinantní solubilní receptor pro TNF, jehož molekula je složena ze dvou identických řetězců, které byly vytvořeny spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc fragmentem lidského imunoglobulinu G1. Používá se v rámci terapeutických režimů u vybraných pacientů s revmatoidní artritidou, juvenilní idiopatickou artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, ankylozující spondylitidou a ložiskovou psoriázou [42].

Adalimumab

Adalimumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka proti TNF, na který se váže a inhibuje tak vazbu TNF na jeho buněčné povrchové receptory p55 a p75. Moduluje také biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů. Je využíván k léčbě vybraných pacientů trpících juvenilní idiopatickou artritidou, ložisková psoriázou, Crohnovo chorobou a uveitidou [42].

4. 1. 2. 5 Ostatní léčiva riziková pro vznik MRONJ

Vznik MRONJ byl popsán i v souvislosti s terapií dalšími medikamenty, které se využívají v léčbě onkologických nebo revmatických onemocnění.

Azacitidin

Azacitidin je analog přirozeného nukleosidu cytidinu, který je řazen mezi cytostatika - antimetabolity. Jeho molekula obsahuje místo skeletu pyrimidinového skelet triazinový. Poprvé byl syntetizován v šedesátých letech minulého století v Československu. Mechanismy protinádorového účinku tohoto cytostatika nejsou dosud plně objasněny, kromě jiného

zahrnují cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni a hypometylaci DNA. Azacitidin se v indikovaných případech využívá k léčbě pacientů s myelodysplastickými syndromy, chronickou myelomonocytovou leukemií nebo akutní myeloidní leukemií [23, 42].

Metotrexát

Metotrexát je cytostatikum- antimetabolit, které je analogem kyseliny listové. Mechanismus účinku spočívá v zabránění vzniku tetrahydrofolátu inhibicí dihydrofolát reduktázy, čímž nepřímo dochází k zbrzdění syntézy nukleových kyselin a buněčného dělení. Metotrexát se používá pro terapii jak nádorových onemocnění, tak i aktivně proliferujících tkání neonkologického původu. Jednou z hlavních indikací je léčba revmatoidní artritidy, kde se pro své imunosupresivní účinky podává jako chorobu modifikující lék. Dalšími indikacemi jsou vybraní pacienti s juvenilní idiopatické artritidou, psoriázou a psoriatickou artritidou a Crohnovo nemocí [5, 42].

Ipilimumab

Ipilimumab je rekombinantní humánní monoklonální protilátka proti cytotoxickému T-lymfocytárním antigenu-4 (CTLA-4), který je negativním regulátorem aktivace T-buněk. Blokadou inhibičního signálu CTLA-4 dochází k aktivaci T-buněk, což má za následek usmrcení buněk tumoru. Mechanismus cytostatického účinku je tak nepřímý prostřednictvím zvýšené T-buněčné imunitní odpovědi. Ipilimumab je řazen mezi imuno-onkologické léky / regulátory kontrolního bodu a využívá se v indikovaných případech k léčbě maligního melanomu [24, 42].

Rituximab

Rituximab je rekombinantní chimérická monoklonální protilátka proti transmembránovému antigenu CD20, který je exprimován u více než 95 % všech ne Hodgkinových lymfomů B-typu a není přítomen na fyziologických buňkách. Rituximab po vazbě na antigen indukuje cytolýzu B-lymfocytů zprostředkovanou komplementem a zároveň navozuje jejich apoptózu a zvyšuje citlivost k protinádorové chemoterapii. Využívá se v terapeutických režimech u vybraných pacientů k léčbě folikulárního lymfomu, difúzního velkobuněčného lymfomu z B buněk, chronické lymfatické leukemie, revmatoidní artritidy, granulomatózy s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) a mikroskopickou polyangiitidou [5, 42].

4. 1. 3 Definice a staging MRONJ

Nejvíce rozšířená a používaná definice a stagingový systém MRONJ byly navrženy AAOMS. První doporučení od této odborné společnosti pocházejí

z roku 2006, a to pro osteonekrózu čelistí v souvislosti s terapií bisfosfonáty (nejčastěji označované pod zkratkou BRONJ - Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) [47]. Tyto osteonekrózy byly definovány jako obnažená nekrotická kost v maxilofaciální oblasti při splnění všech tří následujících podmínek:

1. perzistence obnažené kosti v maxilofaciální oblasti po dobu více jak 8 týdnů
2. anamnestický údaj o užívání bisfosfonátů (současném nebo i v minulosti)
3. pacient bez léčby radioterapií v oblasti hlavy a krku, kde by čelist byla v ozařovaném poli.

Tím byla vyloučena záměna těchto lézí za osteoradionekrózu čelistí, která je definována jako radiačně navozená ischemická nekróza kosti a okolních měkkých tkání perzistující po dobu minimálně 3 měsíců při absenci primárního tumoru, recidivy nebo metastázy [48]. Vzhledem k tomu, že se postupně začaly objevovat i čelistní nekrózy v souvislosti s terapií jinými léčivy než bisfosfonáty a navíc léze, kde nebyla patrná obnažená nekrotická kost čelisti, byla AAOMS v roce 2014 stanovena definice nová [1]. Osteonekróza čelistí způsobená léčivy může být tedy zvažována, pokud jsou splněny všechny tři následující podmínky:

1. současné/předešlé užívání antiresorptivních nebo antiangiogenních léků
2. obnažená kost nebo kost sondovatelná přes intraorální nebo extraorální píštěl v maxilofaciální oblasti perzistující po dobu více jak 8 týdnů
3. pacient bez léčby radioterapií v oblasti hlavy a krku, kde by čelist byla v ozařovaném poli, bez metastatického postižení čelistí.

Observace lézí po dobu alespoň 8 týdnů je nutná k určení diagnózy pouze ve sporných případech, většinou při nehojících se extrakčních ranách, a to z důvodu, aby nedošlo ke stanovení chybné diagnózy (záměně alveolitidy za MRONJ). Pokud na základě anamnézy, klinického a zobrazovacího vyšetření nepanují diagnostické pochyby, pak není nutné po toto období vyčkávat [4]. Nová definice sice vedla ke zpřesnění diagnostiky těchto lézí, nicméně i tak může na jejím základě docházet k falešně pozitivní diagnóze MRONJ. Jedná se především o případy málo rizikových pacientů (většinou s osteoporózou), kteří teprve zahájili nízcédávkovanou antiresorptivní léčbu (např. stav po

několika dávkách perorálních bisfosfonátů) a došlo u nich k rozvoji jiného zánětlivého onemocnění v oblasti čelistí (např. bakteriální osteomyelitida).

Kromě označení a zkratky MRONJ se v odborné literatuře můžeme setkat i s termínem osteonekróza čelistí v souvislosti s antiresorptivní terapií (antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw – ARONJ), což je podskupina MRONJ, která zahrnuje pacienty s BRONJ a nemocné s osteonekrózou čelistí v souvislosti s terapií denosumabem (denosumab-related osteonecrosis of the jaw – DRONJ).

První staging osteonekrózy čelistí způsobené léčivými byl vypracován v roce 2006, a to pro BRONJ [47]. V roce 2009 pak bylo AAOMS doplněno 0. stadiem, které bylo v té době značně kontroverzní, protože nesplňovalo platnou definici pro tyto léze, která zůstala beze změny. U 0. stadia totiž není přítomna obnažená nekrotická kost čelisti **tabulka 10** [49].

Tabulka 10 - AAOMS staging BRONJ, 2009 [49]

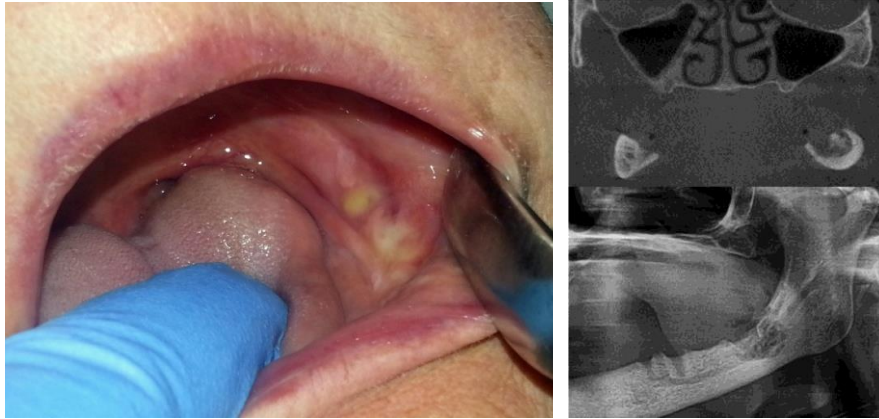
Pacienti v riziku	léčba bisfosfonáty, bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, bez příznaků
0. stádium	bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, nespecifické příznaky, jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nálezn
1. stádium	asymptomatická obnažená nekrotická kost čelistí, bez známek infekce
2. stádium	symptomatická obnažená nekrotická kost čelistí se známkami infekce - bolest, erytém přilehlých měkkých tkání s/bez hnisavé exsudace
3. stádium	příznaky 2. stadia a alespoň jeden z následujících: obnažená nekrotická kost přesahující oblast alveolu (dolní okraj nebo větev mandibuly, čelistní dutina, lícní kost), patologická zlomenina, oroantrální/oronazální komunikace, osteolýza až k dolní hraně mandibuly nebo ke spodině čelistní dutiny, zevní píštěl

Mezi nespecifické příznaky a jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nálezn u 0. stadia patří: bolest, poruchy cití (parestezie, hypestezie v inervační oblasti větví trojklaného nervu), viklavost a ztráta zubů, přítomnost píštělí, osteolýza nebo naopak zvýšená denzita určité části čelistních kostí, zúžená periodontální štěrbina u zubů nebo zúžený mandibulární kanál, zesílení lamina dura a perzistence nezremodelované kosti v extrakčních ranách staršího data [1]. Z hlediska stagingu bylo nové zavedení 0. stadia problematické, protože se lékaři stále častěji setkávali se stavy, kdy nebyla přítomná obnažená nekrotická kost čelisti, ale daná léze se projevovala

příznaky druhého a třetího stadia (kolemčelistní zánět, intraorální a zevní píštěle, sekvestrace kosti, rinosinusitida i patologická zlomenina mandibuly). V těchto případech mohl být patologický nález hodnocen podle AAOMS stagingu z roku 2009 pouze jako 0. stadium (s jistými výhradami), což bylo ale zavádějící, protože se většinou již jednalo o závažné postižení **obrázek 9-11**. AAOMS stagingový systém tedy nebyl přesně schopen identifikovat rozsah a závažnost onemocnění [50]. Někteří autoři proto navrhovali klasifikace, které určovaly stadium lézí při současném rozlišení osteonekrózy čelistí s/bez obnažené nekrotické kosti, což podstatně lépe zohledňovalo klinickou situaci [51]. Také byly vypracovány stagingy, které se snažily podchytit i časná stadia onemocnění a u nichž se vycházelo mimo jiné i z CT nálezu [50, 52].



Obrázek 9 – DRONJ mandibuly 0. stadia. Na RVG je patrné zesílení lamina dura u 65leté pacientky se základní diagnózou mnohočetného myelomu léčeného 31 měsíců denosumabem. Zub 46 byl extrahován s dodržením preventivních opatření z důvodu jinak neošetřitelné pulpitydy, která byla u pacientky jedinou obtíží. Došlo k primárnímu zhojení rány, ale s odstupem 26 měsíců se v této oblasti rozvinula DRONJ 2. stadia.



Obrázek 10 – BRONJ mandibuly bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti.

Stav po extrakci zubu 37 bez preventivních opatření u 63leté ženy léčené 57 měsíců alendronátem a 69 měsíců perorálním ibandronátem pro GIOP při RA (konkomitantní terapie kortikoidy a leflunomidem). V dutině ústní je přítomná pouze píštěl s hnisavou exsudací, ale dle CBCT a OPG je patrná osteolýza zasahující pod mandibulární kanál se sekvestrací kosti. Subjektivně pacientka udávala pozitivní Vincentův příznak. Dle AAOMS 2009 lze tento nález hodnotit pouze jako 0. stadium, dle AAOMS 2014 pak jako 2. stadium.

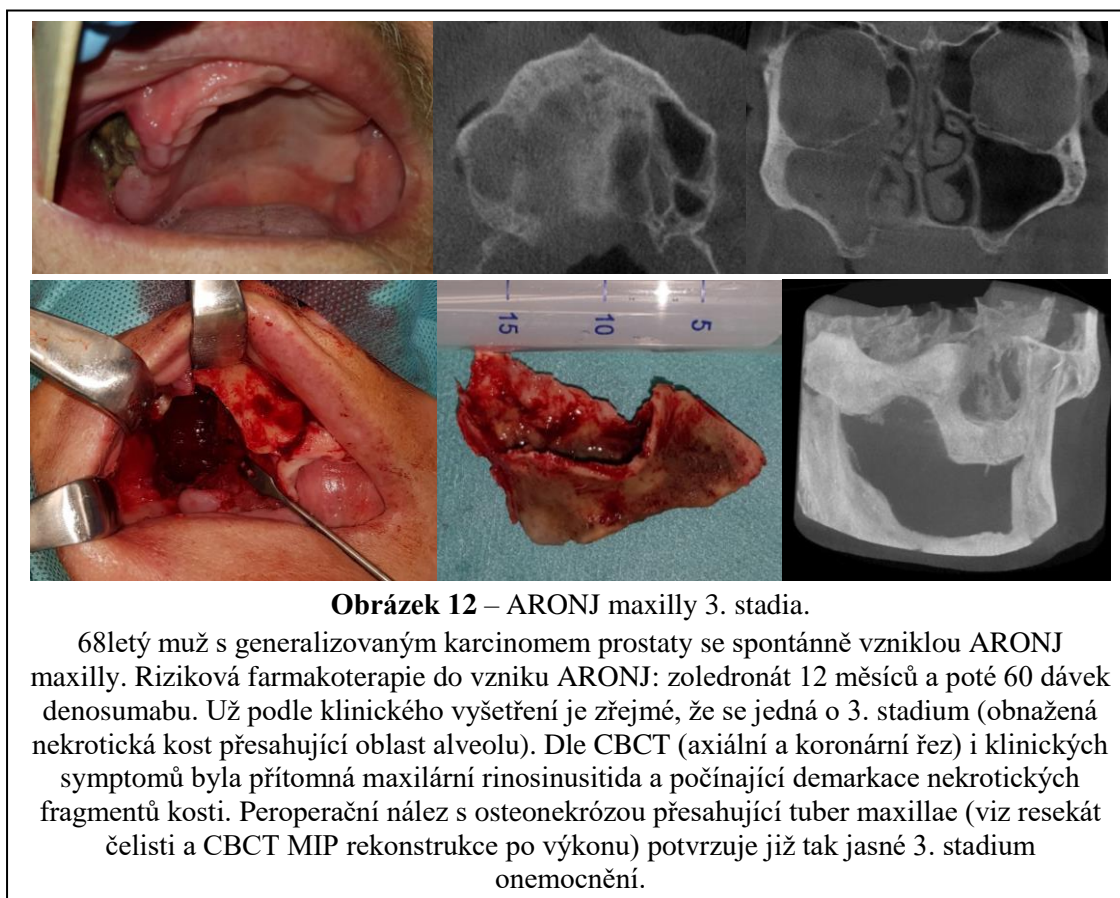


Obrázek 11 – BRONJ mandibuly bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti.

Stav po extrakci zubů 46 a 47 bez preventivních opatření u 85leté ženy léčené 100 měsíců perorálním ibandronátem pro PMO. V dutině ústní je přítomná téměř neznamatelná píštěl s hnisavou exsudací, ale dle CT je patrná výrazná sekvestrace mandibuly až k dolní hraně s přítomností patologické zlomeniny. Dle AAOMS 2009 lze tento nález hodnotit pouze jako 0. stadium, dle AAOMS 2014 pak jako 3. stadium.

Až v roce 2014 AAOMS upravila definici i staging osteonekrózy čelistí způsobené léčivými, čímž byly odstraněny výše zmíněné kontroverze **tabulka 1**, i když nadále může být staging problematický z jiných důvodů [1]. Pokud totiž není na základě klinického a radiologického vyšetření jednoznačně patrné, že se jedná již o 3. stadium MRONJ, pak definitivní stanovení stadia je možné až podle peroperačního nálezu **obrázek 12**. Žádná zobrazovací vyšetřovací metoda není dosud schopna určit přesný rozsah nekrotického

postižení čelisti a u lézí bez sekvestrace a osteolýzy nemusí být dokonce radiologicky patrná žádná patologie [53]. Takto se u lézí původně diagnostikovaných jako 1. nebo 2. stadium může během operace zjistit nekrotická kost v plné tloušťce horní nebo dolní čelisti a léze je pak překlasifikována na 3. stadium. Ovšem ne všechny čelistní osteonekrózy jsou léčeny chirurgicky, takže vyšší stadium nemusí být rozpoznáno. MRONJ 1. a 2. stadia se liší pouze nepřítomností nebo přítomností známek infekce, což může být poměrně dynamický proces, a klinické stadium se tak mění na základě exacerbace zánětu nebo jeho zaléčení antibiotiky. Dodnes také není jasné, jaké je riziko progresse lézí 0. stadia do stadií vyšších [1] **obrázek 9**.



4. 1. 4 Epidemiologie MRONJ

Incidence MRONJ u pacientů s osteoporózou užívajících antiresorptivní léčbu se pohybuje v rozmezí 0,001-0,01 %, což představuje ve srovnání s incidencí v běžné populaci (<0,001 %) jen hraniční zvýšení rizika [54]. U pacientů léčených perorálními bisfosfonáty pro osteoporózu se udává incidence BRONJ až 0, 1 % se vzrůstem po více jak 4 letech terapie na 0, 21 % [1, 55]. Ve studii HORIZON PFT s kyselinou zoledronovou v indikaci osteoporózy nebyly publikovány žádné případy BRONJ po 3 letech léčby,

nicméně po dalším přezkoumání byli zjištěni dva potenciální pacienti s osteonekrózou čelistí (jeden ve skupině placebo a jeden ve skupině zoledronátu) [56]. V průběhu prodloužení fáze III studie FREEDOM s nízcédávkovaným denosumabem pro osteoporózu bylo identifikováno 13 případů DRONJ, přičemž riziko vzniku DRONJ vzrůstalo s délkou léčby denosumabem (0,04 % ve 3 letech, 0,06 % v 5 letech a 0,44 % v 10 letech) [57]. I přes tyto údaje ale MRONJ postihující nejméně rizikovou skupinu pacientů, tedy nemocné léčené nízcédávkovanou antiresorptivní léčbou, tvoří téměř 10 % všech případů [58, 59]. To lze vysvětlit vysokou prevalencí osteoporózy (přes 200 miliónů lidí celosvětově), kdy v České republice toto onemocnění postihuje přibližně 7 % populace, tzn. přibližně 700 000 lidí s 50 000 ročně zaznamenanými osteoporotickými zlomeninami [60, 61]. Počet žen starších 50 let, jež vyhovují definici osteoporózy, se v České republice v roce 2010 odhadoval na 426 000 [35]. Tím pádem je i velké množství pacientů léčeno antiresorptivní terapií (odhaduje se 190 miliónů preskripcí perorálních bisfosfonátů celosvětově za jeden rok) [49].

Více jak 90 % případů MRONJ vzniká u onkologických pacientů léčených vysokodávkovanými režimy antiresorptivní terapie a/nebo cílenou antiangiogenní léčbu [1, 6]. MRONJ vzniká přibližně u 1–10 % pacientů užívajících intravenózní antiresorptivní léky z důvodu maligního onemocnění [62]. Nejčastěji jsou postiženi nemocní s mnohočetným myelomem (přibližně 30 % všech MRONJ) [63]. V primárních fázích léčby ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných prospektivních studiích fáze III porovnávajících účinnost denosumabu oproti kyselině zoledronové u pacientů s kostními metastázami byl zjištěn výskyt osteonekrózy čelistí u 1,8 % pacientů léčených denosumabem versus 1,3 % nemocných s terapií zoledronátem. U 81 % pacientů s potvrzenou ARONJ byly přítomné rizikové faktory pro vznik čelistní osteonekrózy [64, 65, 66]. V klinických studiích fáze III zaměřených na prevenci kostních příhod u pacientů s mnohočetným myelomem byla ARONJ potvrzena u 5,9 % nemocných léčených denosumabem a u 3,2 % pacientů užívajících kyselinu zoledronovou. Incidence DRONJ byla během prvního roku léčby 2,0 %, v druhém roce 5,0 % a dále 4,5 % ročně [67]. V rámci klinických studií u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty byla DRONJ zjištěna u 6,9 % nemocných užívajících denosumab během fáze prodloužení léčby. Riziko vzniku DRONJ vzrůstalo s délkou terapie (po dobu prvního roku 1,1 %, v druhém roce 3,7 % a poté 4,6 % ročně) [68].

Podle literární review, která zpracovávala publikace do prosince roku 2017 bylo publikováno 35 případů pacientů, kteří nikdy neužívali anti-resorptivní terapii a u nichž MRONJ vznikla v souvislosti cílenou antiangiogenní léčbou [18]. Ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných prospektivních studiích fáze III u pacientů s HER2-negativním lokálně rekurentním nebo metastatickým karcinomem prsu byl při léčbě bevacizumabem zaznamenán výskyt osteonekrózy čelistí v 0, 2 % případů [69].

MRONJ dosud nebyla diagnostikována u dětí léčených bisfosfonáty, denosumabem nebo bevacizumabem [70, 71].

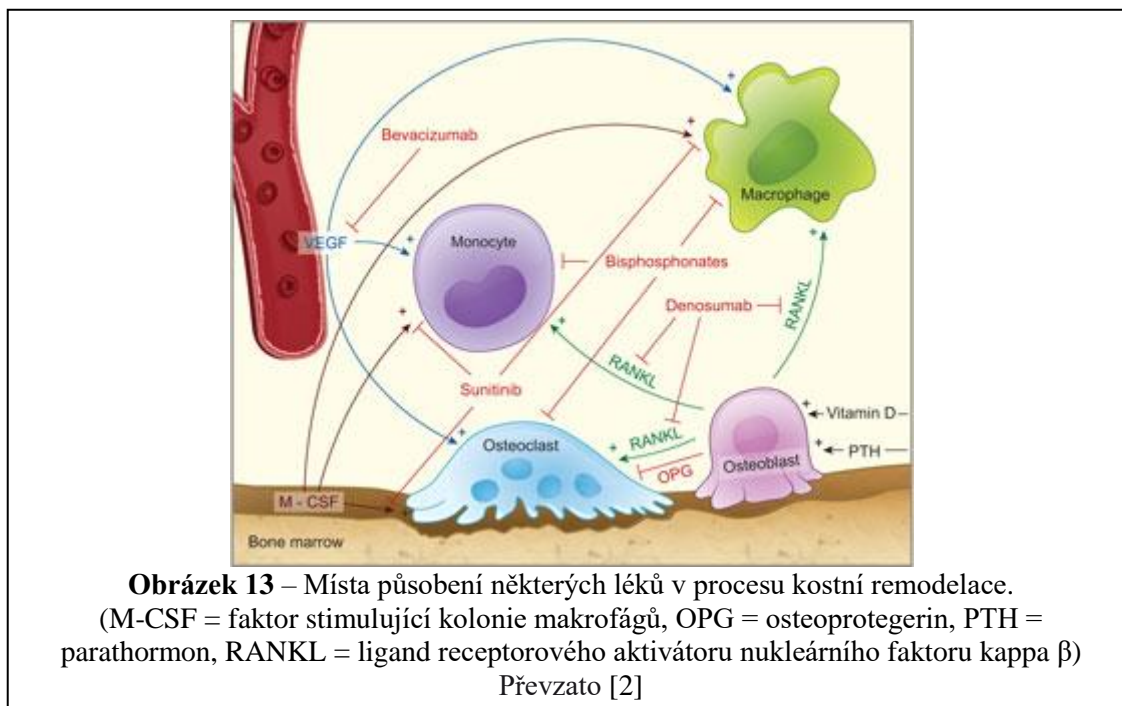
4. 1. 5 Patogeneze MRONJ

Patogeneze lékově navozených osteonekróz čelistí je nejasná, pravděpodobně je multifaktoriální [4]. Dosud nebyla prokázána jasná kauzalita mezi užíváním některých rizikových léčiv a vznikem čelistní osteonekrózy, nicméně experimentální a epidemiologické studie především u anti-resorptivních léků potvrzují silnou vazbu mezi touto terapií a MRONJ [1]. Ani jeden z etiopatogenetických faktorů sám o sobě není schopen vysvětlit vznik těchto lézí. Za hlavní patogenetický mechanismus je považováno narušení kostní homeostázy patologickým působením na monocyto-makrofágovou linii, které vede k poruše kostní remodelace i lokálních obranných mechanismů kosti [2]. V současné době se předpokládá, že synergistický efekt lokální infekce, traumatu a snížené kostní remodelace je hlavní příčinou vzniku těchto lézí [4, 6].

Na patogenezi MRONJ se mohou podílet tyto faktory:

1. *Útlum kostní remodelace.* Remodelace kosti je cyklický nepřetržitý proces kostní výstavby a odbourávání, který je zprostředkován koordinovanou činností osteoklastů a osteoblastů. Právě vzhledem k tomu, že je aktivita osteoklastů těsně spjata s osteoblasty a naopak, dochází při inhibici kostní resorpce do určité míry také k porušení kostní apozice. Suprese kostní přestavby vede ke kumulaci mikropoškození vzniklých při zátěži (mastikaci), stejně jako k poruše hojení kostních ran (např. po extrakcích zubů), které jsou pak často „triggerem“ pro vznik těchto lézí [39, 62]. Po extrakci zubu nedochází k fyziologické resorpci ostrých kostních okrajů zubního lůžka, což poté může bránit zhojení sliznice nad extrakční ranou. Ovlivnění procesu kostní remodelace je u výše zmíněných léků způsobeno odlišnými mechanismy (přímým intracelulárním působením v osteoklastech, působením přes RANKL/RANK, VEGFR, PDGFR, CSF-

1R) **obrázek 13** [2]. To, že některé antiresorptivní léky (bisfosfonáty) jsou schopny přespříliš utlumit kostní remodelaci, se například ukazuje i při neúměrně dlouhodobé léčbě osteoporózy, kdy může docházet ke zvýšené fragilitě skeletu a vzniku atypických fraktur, tedy k paradoxnímu účinku terapie [35].



2. *Orální slizniční cytotoxicita.* Tímto faktorem se dá alespoň částečně vysvětlit, proč je nekrotická kost obnažena slizniční ranou do dutiny ústní. Nicméně orální slizniční cytotoxicita byla prokázána jen u aminobisfosfonátů [62, 72]. Toxické působení těchto léků na epiteliální buňky ústní sliznice (keratinocyty) neprobíhá jen systémově (v závislosti na plazmatických koncentracích), ale především lokálně (stálým uvolňováním bisfosfonátů z kosti čelistí). Inhibice proliferace a migrace epiteliálních buněk může výrazně zpomalit uzavření extrakční rány, což následně zvyšuje i riziko bakteriální infekce. Určitý vliv na vznik osteonekróz čelistí může mít i mukozitida, která narušuje slizniční bariéru a je popsána nejen jako nežádoucí účinek chemoterapie obecně, ale například i léčby některými inhibitory proteinových kináz nebo bevacizumabem [42].

3. *Infekce.* Infekce orálními patogenními mikroorganismy se považuje za jeden z hlavních faktorů pro vznik a následnou progresi MRONJ. V této souvislosti je diskutována hlavně úloha bakterií rodu *Actinomyces*, které jsou histologicky a někdy i kultivačně prokazovány ve většině případů

osteonekróz čelistí [73]. Dle retrospektivní review, která shrnula 21 prací z let 2004 až 2013, byly prokázány aktinomycety se známkami tkáňové invaze v 73,2 % případů (407/556), přičemž téměř polovina studovaných prací udávala 100 % výskyt [74]. Autoři review považovali tuto zjištěnou prevalenci invazivní aktinomykotické infekce u BRONJ za podhodnocenou. Kostní tkáň, která je pod vlivem bisfosfonátů, je mnohem vnímavější k bakteriální infekci, a to včetně aktinomycet [2, 75, 76]. Není dosud jasné, zda se aktinomycety na vzniku MRONJ podílejí nebo se jedná jen o sekundární kolonizaci a infekci nekrotické kosti. Někteří autoři považují BRONJ dokonce za formu cervikofaciální aktinomykózy, a to za bisfosfonáty indukovanou aktinomykotickou osteomyelitidu čelistí [74, 77]. Zdůvodňují to 5 faktory: 1) téměř stoprocentní přítomnost aktinomycet se známkami osteomyelitidy v lézích BRONJ, 2) téměř shodný histopatologický nálezn u BRONJ a aktinomykotické osteomyelitidy, 3) téměř vždy u zvířat i lidí předchází vzniku BRONJ událost narušující orální slizniční bariéru (týdny až měsíce před vznikem), 4) BRONJ vzniká téměř výhradně v kostech, které jsou v kontaktu s orální sliznicí, 5) BRONJ dobře reaguje na dlouhodobou léčbu antibiotiky, která jsou účinná proti aktinomycetám [74]. Infekční teorii vzniku MRONJ podporuje i fakt, že tyto léze často vznikají u pacientů s nízkou úrovní orálního zdraví, tzn. s četnými odontogenními infekčními fokusy v čelistech a změněnou patogenní orální mikroflórou. Především paradontitida nebo periodontitida může osteonekróze čelistí předcházet [78]. Při lékově navozené poruše lokálních obranných mechanismů v oblasti čelistí a porušené slizniční bariéry pak bakterie mohou snáze pronikat do kosti a zde i patologicky působit. Bakteriální infekce se tak velmi pravděpodobně podílí i na progresi těchto lézí, kdy na jejich podkladě vzniká v podstatě osteomyelitida. Využitím molekulárních technik k detekci bakterií se v osteonekrotických lézích zjistily především anaerobní bakterie paradontální mikroflóry, přičemž dominovalo 8 rodů: Porphyromonas, Lactobacillus, Tannerella, Prevotella, Actinomyces, Treponema, Streptococcus a Fusobacterium [79]. Infekční zánět navíc způsobuje i změny pH ve smyslu acidifikace, což má za následek větší toxicitu aminobisfosfonátů i jejich zvýšené uvolňování z kosti [80, 81].

4. *Imunitní dysfunkce.* Působením na monocyto-makrofágovou linii výše zmíněné léky narušují nejen funkci osteoklastů, ale i monocytů a makrofágů, což snižuje imunitní odpověď na bakteriální infekci [2, 62]. U cílené terapie je imunodeficience často navozena i jinými mechanismy. Řada pacientů je

navíc konkomitantně léčena dalšími imunosupresivy (kortikosteroidy, některá onemocnění modifikující antirevmatika aj.).

5. *Antiangiogenní efekt.* Antiangiogenní vlastnosti některých léků byly primárně považovány za jeden z hlavních faktorů vzniku MRONJ. V současnosti se předpokládá, že tento efekt hraje při vzniku MRONJ pravděpodobně jen minimální roli a je spíše zpochybňován [2, 62]. Nicméně některá léčiva mohou obecně zhoršovat hojení chirurgických ran, typickým příkladem je bevacizumab [42, 82].

4. 1. 6 Rizikové a vyvolávající faktory MRONJ

Hlavní rizikové faktory vzniku MRONJ souvisejí s léčbou základního onemocnění. Jedná se především o velikost dávkování antiresorptivní medikace a celkový počet dávek, tedy dobu, po kterou pacient tyto léky užíval (možno označit jako kumulativní dávka) [4]. U bisfosfonátů, které se váží na kostní tkáň, je kumulativní dávka určena způsobem podání léku (intravenózní/perorální), dávkováním (tj. velikostí dávky a frekvencí podávání), dále délkou terapie a afinitou jednotlivých léků ke kosti, a tím i dobou perzistence v této tkáni. Z hlediska rizika je tak důležitý i typ bisfosfonátu s jeho antiresorptivním potenciálem [39]. Z výše uvedeného je zřejmé, že největší riziko vzniku BRONJ je v případě dlouhodobého intravenózního podávání kyseliny zoledronové z onkologické indikace. Pacienti užívající tyto vysokodávkované režimy antiresorptivní terapie mají stokrát vyšší riziko vzniku čelistní osteonekrózy než nemocní léčení nízcédávkovanou terapií (např. z důvodu osteoporózy) [1]. Onkologičtí pacienti mají při nitrožilním podávání bisfosfonátů 8,8krát vyšší riziko vzniku BRONJ, než tito nemocní bez bisfosfonátové terapie [83]. U osteoporotických pacientů bez dalších rizikových faktorů užívajících perorální bisfosfonáty riziko vzniku BRONJ výrazněji narůstá až po 4 letech léčby [1].

BRONJ vzniká především v souvislosti s léčbou aminobisfosfonáty, které jsou výrazně silnějšími inhibitory kostní resorpce než bezdusíkaté preparáty, navíc u některých léků s antiangiogenním efektem. U pacientů užívajících bisfosfonáty bez obsahu dusíku vzniká BRONJ jen zcela výjimečně [84]. Z hlediska délky terapie osteoporózy se v současné době na návrh Food and Drug Administration (FDA) uplatňuje koncept přerušování léčby (drug holiday) ke snížení incidence nežádoucích příhod spojených s užíváním bisfosfonátů, tedy potenciálně i BRONJ. Tento koncept je založen na individuálním přehodnocení vhodnosti pokračování aplikace bisfosfonátů po

3–5 letech terapie [85]. Přerušeni léčby by u žen se středním rizikem zlomeniny mělo nastat po 3-5 letech, zatímco u pacientek s vysokým rizikem zlomeniny pak po 10 letech užívání bisfosfonátů. Doba přerušeni terapie se pak odvíjí od dalšího vývoje hodnot denzity kostního minerálu a markerů kostní remodelace, nově vzniklých zlomenin a skeletální afinity použitého bisfosfonátu [35].

U denosumabu, který se neváže na kostní tkáň a jehož antiresorptivní potenciál je srovnatelný s kyselinou zoledronovou, je z hlediska rizika vzniku DRONJ taktéž zásadní velikost dávky a celkový počet podaných dávek (délka terapie) [4]. Největší riziko tak mají onkologičtí pacienti s vysokodávkovaným režimem tohoto léku. Narozdíl od bisfosfonátů je léčba osteoporózy denosumabem účinná a bezpečná po dobu až 10 let a neměla by se vzhledem k rebound fenoménu neplánovaně přerušovat [44].

Mezi další faktory zvyšující riziko vzniku MRONJ patří konkomitantní chemoterapie a/nebo cílená či imunosupresivní léčba [63]. Podle jedné z recentních studií pacienti užívající antiresorptivní léky v kombinaci s inhibitory tyrozinkináz mají 5 až 10krát vyšší riziko vzniku MRONJ oproti nemocným, kteří jsou léčeni jen antiresorptivní terapií [86]. Tato konkomitantní léčba se relativně často užívá u pacientů s pokročilými urologickými malignitami, především generalizovaným karcinomem ledviny, kteří jsou tak jedni z nejrizikovějších z hlediska vzniku MRONJ [87]. Obecně lze ale konstatovat, že benefit antiresorptivní terapie převyšuje riziko vzniku MRONJ u onkologických i osteoporotických pacientů [4].

Z komorbidit je rizikový především diabetes mellitus, anémie a jiná onemocnění negativně ovlivňující imunitní systém (revmatoidní artritida, nádorová onemocnění aj.). Z hlediska abuzu je pak nejrizikovější kouření cigaret [4, 63].

Za hlavní lokální rizikové faktory jsou považovány chirurgický výkon a trauma postihující kost nebo měkké tkáně v dutině ústní a zánětlivé dentální onemocnění nebo jiný typ odontogenní infekce (parodontitida, periodontitida, periimplantitida aj.). Z hlediska možné traumatizace jsou v čelistech rizikové poměrně snadno zranitelné anatomické struktury, jakými jsou torus palatinus a mandibularis a linea mylohyoidea. Osteonekróza může vzniknout i při chronické traumatizaci nevyhovující snímatelnou protézou [4, 63, 88].

Vznik MRONJ je nejčastěji popisován v souvislosti s extrakcemi zubů (přibližně 45 % případů). Může ovšem být i spontánní, respektive bez jasně identifikovatelné vyvolávající příčiny [4, 63]. Extrakce zubu však nemusí být

a často pravděpodobně také není vyvolávající příčinou, ale jedná se již o důsledek osteonekrózy čelistí, která dosud není exponována do dutiny ústní. Ta se může projevovat podobnými klinickými a radiologickými známkami jako zánětlivé dentální onemocnění (bolest, viklavost zubu, intraorální píštěl aj.), což vede ošetřujícího zubního lékaře k indikaci extrakce zubu. Vzniká tak nehojící se kostní rána s následnou progresí patologického stavu. V rámci uplatňování preventivních opatření při extrakcích zubů (egalizace kosti a primární uzávěr rány) byla v některých případech zjišťována nekrotická kost alveolu již v době extrakce, což potvrzuje výše uvedené [89].

Téměř výhradní postižení čelistí u BRONJ bylo zdůvodňováno zvýšeným vychytáváním bisfosfonátů v těchto kostech v důsledku rychlejší kostní přestavby. Udává se, že remodelace alveolu je díky mastikaci a zatížení kosti přes dentici a periodontální vlákna až 10krát rychlejší než přestavba kostí dlouhých (zjištěno na zvířecích modelech) [38]. Pravděpodobnějším vysvětlením platným pro všechny MRONJ léze je fakt, že čelisti jsou ve srovnání s ostatním skeletem vzhledem k anatomickým poměrům (přítomnost zubů, tenká slizniční bariéra) jedinými kostmi, které jsou exponovány zevnímu prostředí, a tak podstatně snáze infikovatelné mikroorganismy, pokud jsou pro to příhodné podmínky (např. právě lékově navozená porucha homeostázy a obranných mechanismů kosti). To také podporuje infekční teorii vzniku těchto čelistních lézí. Mimo oblast čelistí byla popsána i osteonekróza zevního zvukovodu v souvislosti s léčbou bisfosfonáty nebo denosumabem, přičemž rizikové faktory a patogeneze jsou pravděpodobně podobné jako u MRONJ [90].

Z hlediska ošetřování pacientů s rizikovou farmakoterapií je důležitá jejich stratifikace podle rizika vzniku MRONJ. Faktory určující zařazení nemocných do jednotlivých skupin se mohou mírně lišit podle doporučení jednotlivých států, především nepanuje úplná shoda ohledně délky antiresorptivní terapie [4].

Nízce rizikový pacient – nízcédávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání po dobu kratší než 3 roky (bisfosfonáty, denosumab většinou z důvodu osteoporózy), bez přídatných rizikových faktorů.

Pacient se zvýšeným rizikem - vysokodávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání nebo nízcédávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání po dobu delší než 3 roky nebo nízcédávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání u pacientů s přídatnými rizikovými faktory.

Přidatné rizikové faktory: konkomitantní chemoterapie a/nebo cílená či imunosupresivní léčba, radioterapie hlavy a krku, užívání antiresorptivní léčby již v minulosti, nevyhovující protézy, nízká úroveň orální hygieny, přítomnost odontogenních infekčních fokusů, kouření, komorbidity negativně ovlivňující imunitní systém.

4. 1. 7 Klinické projevy MRONJ

Osteonekróza čelistí způsobená léčivý má podobné klinické projevy bez ohledu na typ léku, při jehož podávání tento nežádoucí účinek léčby vznikl a který je jeho pravděpodobnou příčinou. Může postihovat bezzubé i ozubené části alveolárního výběžku jako léze solitární nebo vícečetná, s možným výskytem buď pouze v jedné, nebo i obou čelistech současně (cca 10 % případů) [40]. Dolní čelist je postižena přibližně dvakrát častěji než čelist horní. MRONJ se projevuje jako žlutohnědá až šedá nevitální kost čelisti, která je obnažena slizniční ranou do dutiny ústní, vzácněji pak i kožní ranou navenek **obrázek 14-23**. Velikost klinicky patrné léze většinou neodpovídá skutečnému rozsahu kostního postižení, které je téměř vždy extenzivnější [91].

Osteonekróza čelistí způsobená bisfosfonáty (BRONJ)



Obrázek 14 – MRONJ maxilly.

61letá žena s generalizovaným karcinomem prsu, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ:* 23 měsíců perorálně klodronát, 6 měsíců zoledronát.



Obrázek 15 – MRONJ mandibuly.

80letá žena s mnohočetným myelomem, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ:* 21 měsíců perorálně ibandronát.

Osteonekróza čelistí způsobená konkomitantní léčbou bisfosfonáty a cílené terapie



Obrázek 16 – MRONJ maxilly.

45letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 2 měsíce zoledronát, 11 měsíců pamidronát, 12 měsíců sunitinib, 2 měsíce sorafenib.



Obrázek 17 – MRONJ mandibuly.

57letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 7 měsíců perorálně kłodronát, 10 měsíců zoledronát, 3 měsíce pamidronát, 13 měsíců sunitinib.

Osteonekróza čelistí způsobená denosumabem (DRONJ)



Obrázek 18 – MRONJ maxilly.

57letý muž s mnohočetným myelomem, spontánní vznik, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 38 dávek denosumabu.



Obrázek 19 – MRONJ mandibuly.

80letá žena s postmenopauzální osteoporózou, vznik po extrakci zubu bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 5 dávek denosumabu.

Osteonekróza čelistí způsobená konkomitantní léčbou denosumabem a cílené terapie



Obrázek 20 – MRONJ maxilly.

70letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 10 dávek denosumabu, 11 měsíců sunitinib.



Obrázek 21 – MRONJ maxilly.

71letý muž s generalizovaným karcinomem prostaty, vznik po užívání nové snímatelné protézy, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 16 měsíců zoledronát, 21 dávek denosumabu.

Osteonekróza čelistí způsobená léčbou bisfosfonáty a následně denosumabem v konkomitanci s cílenou terapií



Obrázek 22 – MRONJ maxilly.

56letý muž s generalizovaným karcinomem ledviny, vznik po extrakci zubů bez preventivních opatření, *rizikové léky do vzniku MRONJ*: 4 měsíce zoledronát, poté 6 dávek denosumabu, 6 měsíců sunitinib, 11 měsíců everolimus. V dolní čelisti je patrné metastatické postižení při základním onemocnění.

Osteonekróza čelistí způsobená jinou než antiresorptivní léčbou



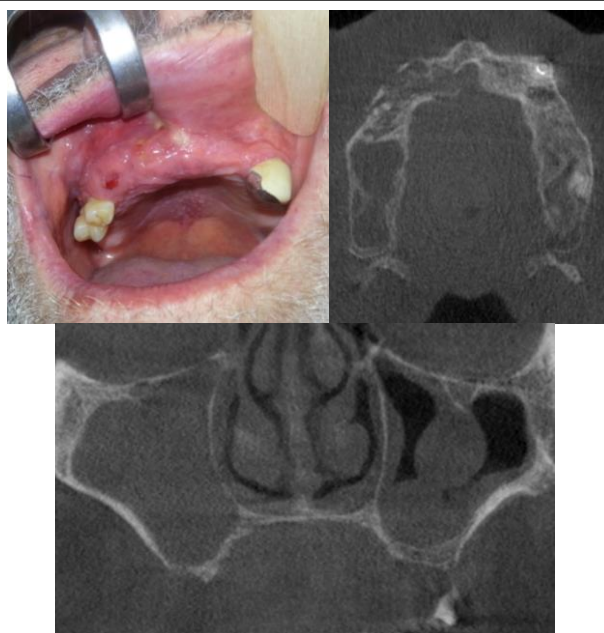
Obrázek 23 – MRONJ maxilly.

59letá žena s difuzním velkobuněčným B – lymfomem postihujícím nejen horní čelist, před a po 2 cyklech imunochemoterapie R-CHOP. V případech, kdy v místě čelistní nekrózy byl před léčbou lokalizovaný nádor, nelze vyloučit ani vliv této malignity na vznik osteonekrózy.

V posledních několika letech se setkáváme častěji s lézemi bez exponované nekrotické kosti s přítomností píštělí (především intraorálních), kterými je sondovatelná kost čelistí **obrázek 24**. To lze vysvětlit tím, že na toto onemocnění již bývá více myšleno v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy u praktických zubních lékařů a příznaky MRONJ jsou známy i lékařům jiných zainteresovaných odborností. Pacienti se tak dostávají k vyšetření podstatně dříve, kdy je ještě nevitální kost čelisti kryta měkkými tkáněmi. Neznamená to ale, že se vždy musí jednat o léze menšího rozsahu, byť by tomu klinický nálezh nasvědčoval **obrázek 25**. I pro tyto léze platí, že nelze na základě klinického obrazu určit přesný rozsah postižení.



Obrázek 24 – MRONJ bez exponované nekrotické kosti čelistí.
Jsou patrné jen intraorální píštěle s/bez hnisavé exsudace.



Obrázek 25 – Rozsáhlá DRONJ maxilly vpravo 3. stadia bez exponované kosti u 75letého muže s generalizovaným karcinomem prostaty po 17 dávkách denosumabu. Klinický nálezn a CBCT axiální a koronární řez.

MRONJ může být zcela asymptomatická. Častěji ale pacienti udávají různě vyjádřené obtíže související s infekcí a zánětem postižených oblastí nebo jsou symptomy následkem komplikací, které doprovázejí tyto patologické stavy.

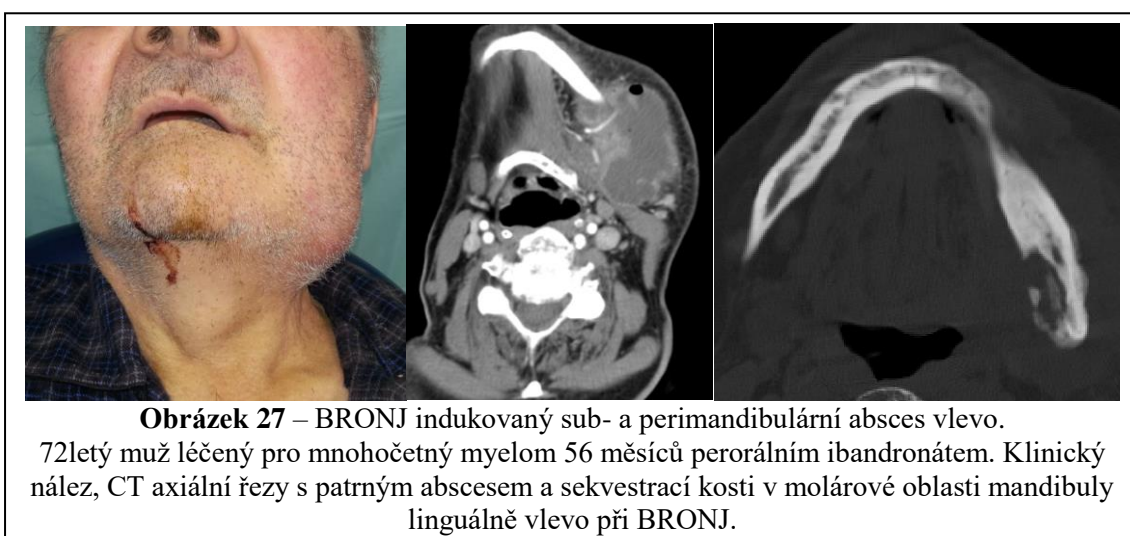
Bakteriální kolonizace nekrotické kosti často vede k zánětlivým projevům přímo v lokalizaci osteonekrózy nebo i v okolních měkkých tkání. Typickými

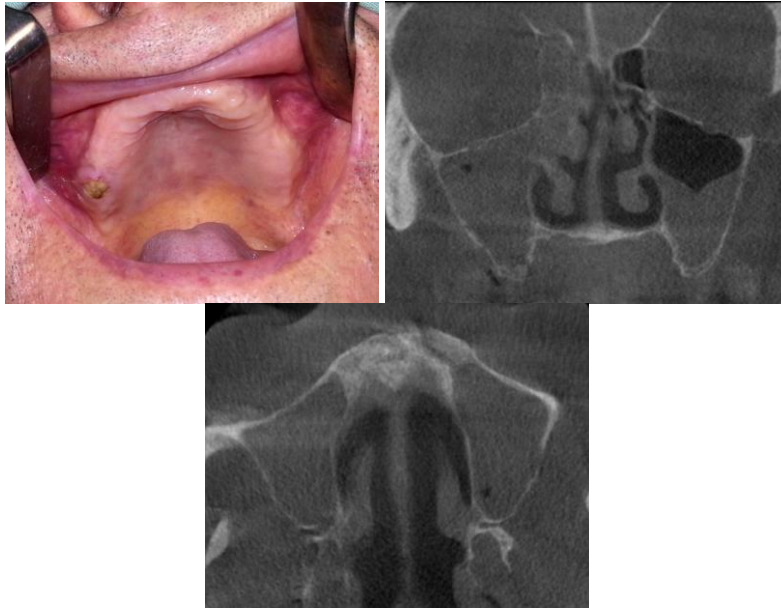
příznaky jsou otok, erytém a hnisavá exsudace z čelistních lézí nebo intraorálních či kožních píštělí obličeje a krku **obrázek 26** [1]. To bývá doprovázeno bolestí, zápachem z úst (foetor ex ore) a reaktivní regionální lymfadenopatií. Obličejová asymetrie může být způsobena nejen otokem měkkých tkání, přítomností abscesu, ale i periostální reakcí, která je nezřídka osifikující (proliferativní periostitida). Závažnými komplikacemi jsou kolemčelistní zánět (zánět hlubokých prostor hlavy a krku) a rinosinitida s jejich lokálními i celkovými příznaky **obrázek 27-28**. Klinické projevy kolemčelistního zánětu jsou dány jeho lokalizací a rozsahem, množstvím a virulencí infekčních agens, celkovým zdravotním stavem pacienta a výkoností jeho lokálních a celkových imunitních mechanismů. Zánět může postihovat jednu nebo více anatomických topografických krajin a prostor hlavy a krku (vždy kontinuálně). U pacienta může být přítomna dysfagie, odynofagie, subfebrilie až febrilie, tachykardie, tachypnoe až příznaky sepse. Příznaky ohrožení průchodnosti dýchacích cest jsou neschopnost polykat vlastní sliny, kašel, inspirační stridor, dysfonie, paradoxní pohyby hrudníku, interkostální, jugulární a supraklavikulární vtahování, anxieta a ortopnoe [92]. Podle typu svalů, které jsou postiženy zánětem, může dojít k omezenému otvírání až nemožnosti otevřít ústa (reflexní ochranná kontrakce, trismus), eventuálně k omezeným pohybům hlavy (tortikolis). Otok měkkých tkání obličeje a krku může být doprovázen i zánětlivým emfyzémem nebo trofickými defekty.

Nebezpečné komplikace těchto zánětů vznikají v důsledku ohrožení průchodnosti dýchacích cest, šíření zánětu do okolí, lokální destrukce tkáně a celkové reakce organismu na probíhající infekci. Jedná se o život ohrožující stavy s možností trvalých následků. Řadíme sem postseptální orbitocelulitidu, intrakraniální komplikace (meningitidu, mozkový, subdurální a epidurální absces, septickou trombózu kavernózního sinu), sepsi, septický šok, syndrom mnohočetné orgánové dysfunkce (MODS, MOF), obstrukci dýchacích cest s asfyxií, descendentní nekrotizující mediastinitidu a vaskulární komplikace (trombózu vena jugularis interna se septickou embolizací - Lemierreův syndrom, trombózu arteria carotis, krvácení při spontánní erozi respektive ruptuře vena jugularis interna nebo arteria carotis) [92].

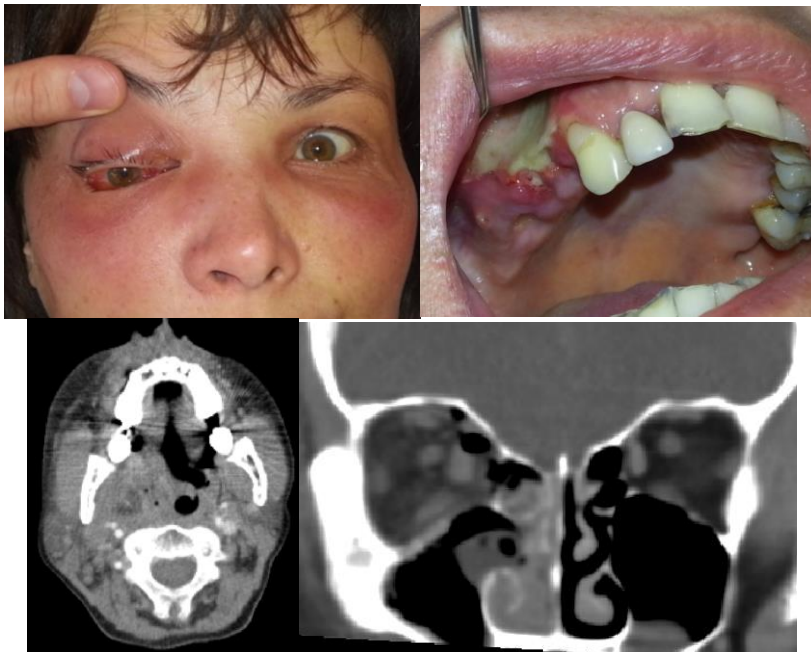
Maxilární rinosinitidy indukované MRONJ relativně často doprovázejí léze v horní čelisti (40-50 % pacientů s MRONJ maxilly) [93, 94, 95]. Při obstrukci ostiomeatálního komplexu může docházet i k postižení dalších vedlejších nosních dutin, nejčastěji etmoidů. Hlavními klinickými příznaky

jsou obturace nosního dýchání, nosní sekrece (přední nebo zadní směrem do nosohltanu), tlak nad dutinami až bolest a snížení nebo ztráta čichu. I rinosinusitidy se mohou dále závažně komplikovat šířením zánětu z vedlejších nosních dutin do okolí. Nebezpečné jsou především orbitální (orbitální celulitida, subperiostální absces, absces očnice) a nitrolební komplikace, které jsou stejné jako u kolemčelistních zánětů **obrázek 29** [92]. Je třeba zdůraznit, že závažné komplikace kolemčelistních zánětů a rinosinusitid u pacientů s MRONJ jsou sice vzácné, ale vzhledem k možnému fulminantnímu průběhu je nutná znalost jejich projevů, včasná diagnostika a okamžité zahájení adekvátní terapie. V odborné literatuře byl již popsán případ mozkového abscesu jako komplikace rinosinusitidy indukované ARONJ maxilly u onkologického pacienta, subperiosteální orbitální absces jako komplikace rinosinusitidy indukované BRONJ maxilly u nemocného s osteoporózou i letální průběh submandibulárního abscesu jako komplikace BRONJ mandibuly u osteoporotického pacienta, kdy došlo k embolizaci vnitřní jugulární žíly, sepsi a multiorgánovému selhání [96, 97, 98].



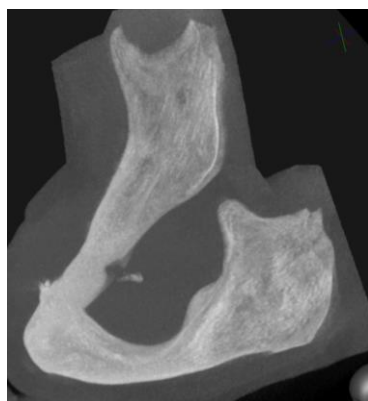


Obrázek 28– DRONJ indukovaná maxilární a etmoidální rinosinusitida vpravo s empyémem pravé čelistní dutiny (dle klinického, radiologického a peroperačního nálezu). 68letý muž léčený pro generalizovaný karcinom močového měchýře, po 16 dávkách denosumabu spontánně vzniklá DRONJ maxilly 3. stadia v lokalizaci ad 17 (s expozicí nekrotické kosti) a 2. stadia v lokalizaci ad 23 (bez expozice nekrotické kosti). Klinický nále v dutině ústní, CBCT koronární a axiální řez s patrnou počínající sekvestrací kosti v lokalizacích MRONJ. Částečné zastření v levé čelistní dutině jsou pouze slizniční hyperplazie, klinicky bez známek rinosinusitidy.



Obrázek 29 – Orbitocelulitida s proptózou, oftalmoplegií a diplopií jako závažná komplikace BRONJ indukované maxilární a etmoidální rinosinusitidy vpravo, navíc s BRONJ indukovaným abscesem parafaryngeálního prostoru a infraorbitální krajiny vpravo. 53letá žena léčená 72 měsíců perorálním ibandronátem pro PMO. Klinický nále v oblasti orbity a v dutině ústní, CT axiální řez s patrným parafaryngeálním abscesem a CT koronární řez s částečným zastřením pravé čelistní dutiny a etmoidů a zánětlivou pneumoorbitou.

Nekrotická kost může postupně sekvestrovat a spontánně se odlučovat od kosti vitální, což je ale právě u MRONJ v důsledku farmakologické suprese kostní remodelace dlouhodobý proces. Odlučování kostního sekvestru je doprovázeno hnisavou exsudací, která ve většině případů není řešitelná celkovým podáváním antibiotik, ale pouze sekvestrektomií. Volné kostní sekvestry, které jsou odstranitelné nechirurgicky nebo jen po incizi měkkých tkání nad nimi, jsou většinou přítomné jen u lézí trvajících po delší dobu (měsíce), často u pacientů s již vysazenou antiresorptivní medikací (především denosumab). Kostní sekvestry se mohou také uvolnit do měkkých tkání obličeje a krku, což je spojeno se zánětlivou reakcí až vznikem kolemčelistního zánětu **obrázek 30**.



Obrázek 30 – BRONJ mandibuly se sekvestrací do měkkých tkání submandibulární krajiny. 81letá žena léčená 60 měsíců alendronátem pro PMO, vznik BRONJ po extrakci zubů bez preventivních opatření. CBCT MIP rekonstrukce s patrnou osteolýzou při dolní hraně mandibuly, osifikující periostitidou a uvolněným sekvestrem do měkkých tkání submandibulární krajiny. Drobný sekvestr je i na vrcholu alevolu ad 43.

V oblasti čelisti postižené osteonekrózou dochází dále k viklavosti a ztrátě zubů. U pokročilých stavů pak není výjimkou ani vznik patologické zlomeniny mandibuly v důsledku strukturálních kostních změn snižujících mechanickou odolnost čelisti, ale i díky ztrátě kosti dané sekvestrací nebo chirurgickými výkony [99]. V horní čelisti pak mohou vznikat oroantrální (1/3 pacientů s MRONJ maxilly) nebo i oronazální komunikace [95]. Na měkkých tkáních (nejčastěji jazyka a ústní spodiny) přilehlých k těmto lézím mohou být přítomné známky traumatizace ostrými okraji zející nekrotické kosti [1].

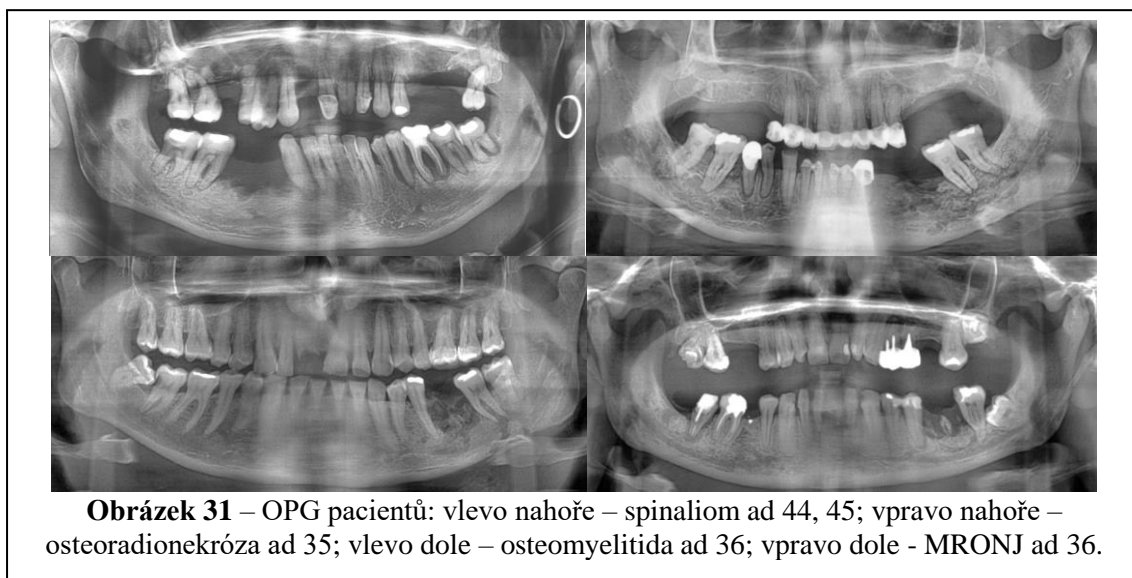
V důsledku zánětu nebo i patologických zlomenin mandibuly se MRONJ může projevovat také příznaky z postižení nervových struktur (hypestezie až anestezie, parestezie, dysestezie a neuropatická bolest) v inervační zóně některé z větví trojklanného nervu. Nejčastěji bývá zasažen nervus alveolaris

inferior (Vincentův příznak) nebo nervus infraorbitalis, přičemž postižení může být i trvalé [100]. Bolest bývá projevem zánětu, patologické fraktury dolní čelisti (při pohybech fragmentů zlomeniny) nebo jde o bolest neuropatickou.

V pokročilých stádiích tak MRONJ svými projevy významně snižuje kvalitu života a může ztěžovat až znemožňovat perorální příjem stravy. Vždy je nutné odlišit tyto léze od jiných onemocnění, u kterých je přítomná nekrotická kost čelisti exponovaná intraorálně nebo extraorálně **tabulka 7**, dále od osteomyelitidy čelistí a dalších běžnějších patologických stavů jakými jsou alveolitida, gingivitida, parodontitida a periodontitida [4].

4. 1. 8 Diagnostika MRONJ

Ke stanovení diagnózy MRONJ v současnosti ve většině případů postačují pouze anamnestické údaje a klinické vyšetření pacienta (viz AAOMS definice onemocnění). Vyšetření jednotlivými zobrazovacími metodami se ukazují jako nespecifická, neodlišující tyto léze od některých jiných patologií (např. osteomyelitida čelistí, osteoradionekróza čelistí, spinaliom alveolárního výběžku čelisti s invazí do kosti aj.) **obrázek 31** [101]. Jsou však nezbytná pro staging onemocnění a plánování chirurgické terapie, i když žádná zobrazovací vyšetřovací metoda není dosud schopna určit přesný rozsah nekrotického postižení čelisti.



Je nutné mít na paměti, že kostní tkáň je schopna jen omezeně reagovat na patologické podněty nehledě na jejich etiologii. Proto stejně jako u jiných patologických stavů i v případě osteonekrózy čelistí se v závislosti na stadiu léze setkáváme s osteolýzou, osteosklerózou a periostální nebo endostální reakcí spojenou s kostní apozicí [102].

Jednotlivé projevy se mohou vyskytovat samostatně, častěji se však setkáváme se smíšeným radiologickým obrazem. U BRONJ můžeme radiologicko-morfologické znaky rozdělit na znaky způsobené přímým účinkem bisfosfonátů a na ty, které vznikají následkem osteonekrózy a infekce. Mezi prvně jmenované patří zvýraznění a zesílení lamina dura, sklerotizace spongiózy, která může v oblasti mandibulárního kanálu způsobit jeho zúžení, a zesílení kosti kortikální [102]. Tyto příznaky mohou být patrné i u pacientů užívajících bisfosfonáty bez postižení čelistní osteonekrózou a jsou pravděpodobně způsobeny antiresorptivním účinkem bisfosfonátů umožňujícím prodlouženou sekundární mineralizaci se zvýšením kostní denzity. Dle AAOMS stagingu mohou být hodnoceny už jako 0. stadium onemocnění. Osteoskleróza obvykle začíná na alveolárním výběžku, kde za fyziologických okolností probíhá nejintenzivnější kostní remodelace, a poté se šíří dále do spongiózní kosti těla čelisti. V některých případech může mít především mandibula až osteopetrotické vzezření. Za radiologické, ale i klinické známky infekce v oblasti nekrotické kosti je považována neostře ohraničená, nepravidelná osteolýza, tvorba píštělí, sekvestrů, periostální reakce, v pozdějším stádiu i osifikovaná, a reaktivní perifokální osteoskleróza [102]. V pokročilých stádiích je možné zaznamenat patologické zlomeniny a oronazální nebo oroantrální komunikace bez nebo s radiologickými známkami rinosinusitidy (hyperplastická sliznice, přítomnost exsudátu v paranazálních dutinách aj.). Pouhá slizniční hyperplazie maxilárního sinu vzniklá v souvislosti s MRONJ bez dalších známek rinosinusitidy by neměla vést ke stanovení této diagnózy [103].

I když jsou určité patologické změny detekovatelné i 2D zobrazovacími metodami (intraorální rentgenogram, OPG), je při osteonekróze čelistí nezbytné 3D zobrazení, většinou pomocí CT nebo CBCT. Časně nebo malé léze (<1 cm) totiž nebývají na skiagramu patrné. Stejně tak nemusí být zřejmá sekvestrace kosti, především pak „zarakvující“ se sekvestr (involucrum). Jedná se o stav, kdy novotvořená kost produkovaná periostem postupně obklopuje sekvestr kostěným pouzdem [102, 104]. Aby byla na OPG patrná osteolýza, je nutná ztráta kostního minerálu větší než 30–50 % **obrázek 32** [105]. Dle jedné studie byla v souboru 24 pacientů osteonekróza čelistí

detekovatelná na OPG pouze v 54 % případů, oproti 92 % na MR a 96 % na CT [106]. Je třeba si také uvědomit, že na OPG nelze vzhledem k nekonstantnímu zvětšení provádět přesnou metrickou analýzu. Přesto je OPG vhodným screeningovým zobrazením poskytujícím i celkový přehled o stavu chrupu u pacientů v riziku vzniku MRONJ.

První volbou při MRONJ je tak CT nebo CBCT, které umožní stanovit přesnou lokalizaci a rozsah kostních morfologických změn, nikoliv ale přesný rozsah nekrotického kostního postižení. Slouží k diagnostice a určení velikosti kostních sekvestrů, stanovení vzdálenosti patologických změn od nervových struktur nebo čelistní či nosní dutiny, zjištění patologických změn sliznice vedlejších nosních dutin a hrozící nebo již vzniklé patologické zlomeniny mandibuly **obrázek 33-34** [101, 107]. Slizniční hyperplazie maxilárního sinu jsou přítomné téměř u všech pacientů s osteonekrózou horní čelisti v laterálním úseku [108]. Při zánětlivé komplikaci MRONJ pak CT s podáním kontrastní látky umožní rozlišit flegmónu od abscesu nebo regionální reaktivní lymfadenopatii, přičemž v této indikaci lze využít i minimálně invazivní ultrasonografické vyšetření. Častým nálezem na CT jsou i nezhojené extrakční rány, buď zcela prázdné, nebo s perzistencí nezremodelované kosti v důsledku porušené kostní remodelace při antiresorptivní terapii. Ty se mohou vyskytovat i v jiných částech čelistí, které se ale klinicky jako osteonekróza neprojevují (asymptomatické, kryté intaktní sliznicí) a mohou být hodnoceny jako 0. stadium. Výjimkou nejsou ani jiné přidružené patologické nálezy v čelistech (např. cysty) **obrázek 35**. Při srovnání CT změn detekovaných u DRONJ a BRONJ se ukazuje, že u DRONJ jsou častěji diagnostikovány větší kostní sekvestry a periostální reakce. Pacienti s BRONJ způsobenou intravenózními bisfosfonáty mají častější a rozsáhlejší destrukci bukální nebo linguální kortikalis mandibuly než ti, u nichž BRONJ vznikla v souvislosti s perorální medikací [108].

Ostatní 3D zobrazovací metody se v současnosti většinou nepoužívají vzhledem k jejich ceně, dostupnosti a minimálnímu benefitu oproti výpočetní tomografii. Stále jsou ale zkoumány především z hlediska schopnosti detekce subklinických a časných lézí i stanovení přesnějšího rozsahu nekrotického postižení čelistí.

Vyšetření MR díky své schopnosti rozpoznat edém kostní dřene a nekalcifikovanou periostální reakci může být nápomocné v diagnostice časných neexponovaných lézí [104, 109]. Tyto subklinické léze jsou hypointenzivní v T1 obraze a v T2 obraze se projevují zvýšenou intenzitou signálu [104, 109]. Dosud však není dostatečné množství popsaných případů

zobrazení časných lézí na MR. Pokročilá stádia osteonekrózy jsou v T1 obraze také hypointenzivní, vzhled lézí v T2 obraze je variabilní, spíše převládá snížení signálu, hyperintenzivní může být periferie lézí [104, 109]. T2 zobrazení na MR koreluje s histologickým nálezem, kdy zvýšení intenzity signálu znamená osteomyelitický, zatímco snížení nekrotický charakter lézí [104, 110]. MR je i velice senzitivní metodou pro diagnostiku zánětlivého poškození měkkých tkání při čelistní osteonekróze (hyperintenzivní v T2 obraze).

Pokud vycházíme z předpokladu, že při vzniku MRONJ funkční změny předcházejí změnám morfologickým, mají metody funkčního zobrazování, tedy metody nukleární medicíny, výhodu v časně diagnostice onemocnění. Při kostní scintigrafii se nejčastěji jako vhodné osteotropní radiofarmakum, které se váže na hydroxyapatit a vychytává se ve skeletu v místech se zvýšenou osteoblastickou aktivitou, využívá ^{99m}Tc -MDP (metylendifosfonát značený metastabilním techneciem 99). MDP je látka chemickou strukturou blízká bisfosfonátům, jejichž podávání ale výsledek toho vyšetření neovlivňuje [111]. Kostní scintigrafie může být provedena jako celotělová scintigrafie skeletu, statická cílená scintigrafie čelistních kostí nebo třífázová scintigrafie skeletu (zachycující krevní průtok, tkáňovou perfuzi a metabolický obrat kostních buněk – osteoblastickou aktivitu). Zobrazení může být planární nebo tomografické (jednofotonová emisní výpočetní tomografie - SPECT). V oblasti časných lézí může být při kostní scintigrafii přítomno snížené vychytávání radiofarmaka, i když se dle publikovaných prací jedná spíše o vzácný jev, zvýšená kumulace radiofarmaka je frekventnější [104]. Dle jedné z publikovaných studií byla zaznamenána zvýšená metabolická aktivita v čelistech v 66 % případů ze skupiny 35 onkologických pacientů užívajících intravenózní bisfosfonáty ještě před obnažením nekrotické kosti do dutiny ústní (vznik BRONJ), ke kterému došlo právě v lokalitách detekovaných při tomto vyšetření [112]. V jiné práci se u 30 pacientů s generalizovaným karcinomem prostaty léčených bisfosfonáty prokázala u kostní scintigrafie senzitivita 67 % a specificita 79 % pro predikci vzniku BRONJ [113]. Vzhledem k tomu, že u onkologických pacientů s antiresorptivní terapií je relativně často indikováno vyšetření kostní scintografií pro kontrolu léčebné odpovědi v oblastech skeletálních metastáz, může být v rámci tohoto vyšetření vyhodnoceno i zvýšené vychytávání radiofarmaka v čelistech. Pokud by tento jev byl zaznamenán, pak doplňujícím vyšetřením (klinické vyšetření, CT aj.) by bylo vhodné vyloučit jiné kostní patologie, a tak identifikovat pacienty se subklinickými

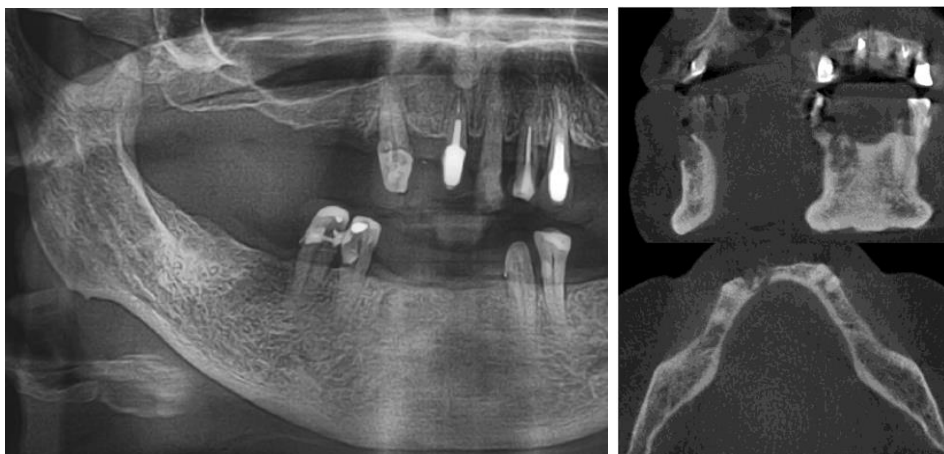
MRONJ lézemi. V další recentní studii provedené na 44 onkologických pacientech s antiresorptivní terapií byla při tomto přístupu využita kvantifikace pomocí indexu kostního scanu pro čelisti (bone scan index), kdy hodnoty 0,09 pro maxillu a 0,06 pro mandibulu byly prediktivní pro vznik ARONJ [114].

Obecně lze říci, že SPECT je nadřazená planárnímu zobrazení. Dle jedné z publikovaných studií 50 % lézí 1. stadia a 22 % lézí 2. stadia lokalizovaných distálně v horní nebo dolní čelisti nebyly při planárním zobrazení spolehlivě identifikovatelné narozdíl od SPECT [115]. Ve shrnutí lze dále konstatovat, že zvýšené vychytávání radiofarmaka je zaznamenáváno v 60-90 % případů čelistních osteonekróz [104], přičemž existuje korelace mezi mírou kumulace radiofarmaka v lézích a stadiem MRONJ (vyšší stadium znamená vyšší kumulaci) [115, 116]. U pokročilých osteonekróz čelistí bývá v lézích registrována i zvýšená metabolická aktivita s možností zobrazení centrálního výpadku (v závislosti na velikosti léze a scintigrafické metodě). Nekrotická kost ale nemá osteoblastickou aktivitu a je avaskulární, proto by zde teoreticky nemělo k tomuto jevu vůbec docházet. Častý výskyt lézí s vysokou metabolickou aktivitou je tak zdůvodňován zvýšeným vychytáváním radiofarmaka buď v reaktivní kosti na periferii lézí nebo v důsledku infekčního zánětu [104, 105]. Kostní scintigrafie je sice metodou vysoce senzitivní, ale nízkou specifickou pro detekci nejen osteonekrózy čelistí (nejčastějším nálezem je zvýšená metabolická aktivita při odontogenních infekčních fokusech v čelistech). Nevýhodou je též pro klinického lékaře nesnadná přesná lokalizace zjištěných abnormalit kostního metabolismu.

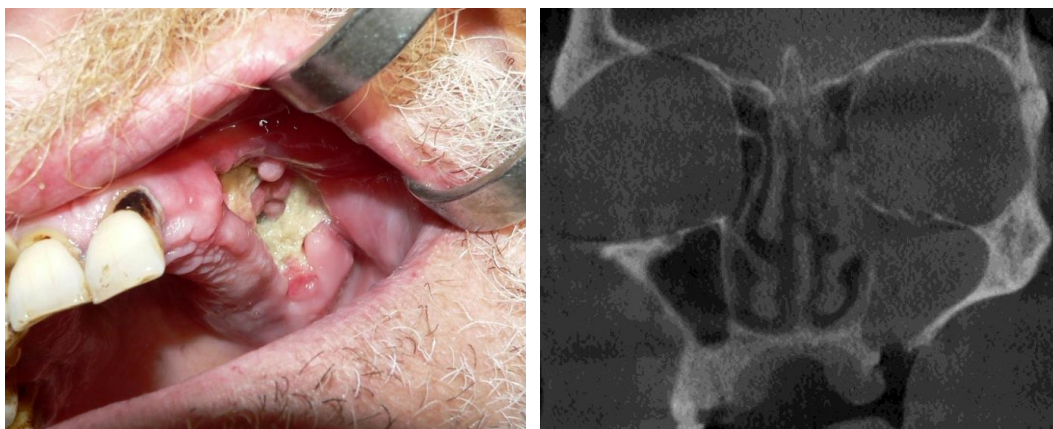
Nízkou specifitu metod nukleární medicíny lze významně zvýšit kombinací s morfologickým zobrazením, zejména CT. Jednou z těchto hybridních metod je SPECT/CT vyšetření (fúzní zobrazení SPECT s CT), které při zachování senzitivity SPECT záznamu poskytuje také dobré prostorové rozlišení a umožňuje přesnou lokalizaci patologického procesu [116]. Díky kombinaci zobrazení kostního metabolismu (osteoblastické aktivity) a strukturálních změn je přesněji patrný rozsah postižení ARONJ, může být i dobře rozlišitelné osteonekrotické jádro od okolní viabilní hyperreaktivní kosti [105, 116]. Rozlišovací schopnost morfologického hodnocení je obecně závislá na typu CT přístroje, který je součástí přístroje hybridního **obrázek 36**. Zajímavou variantou je možnost tzv. off-line fúze záznamu z kostní scintigrafie a obrazové dokumentace z multidetektorového CT. Tento postup umožní velmi kvalitní hodnocení jak morfologického, tak

metabolického obrazu a zároveň nezatíží vyšetřovaného doplňujícími vyšetřeními a tím i vyšší radiační dávkou [53].

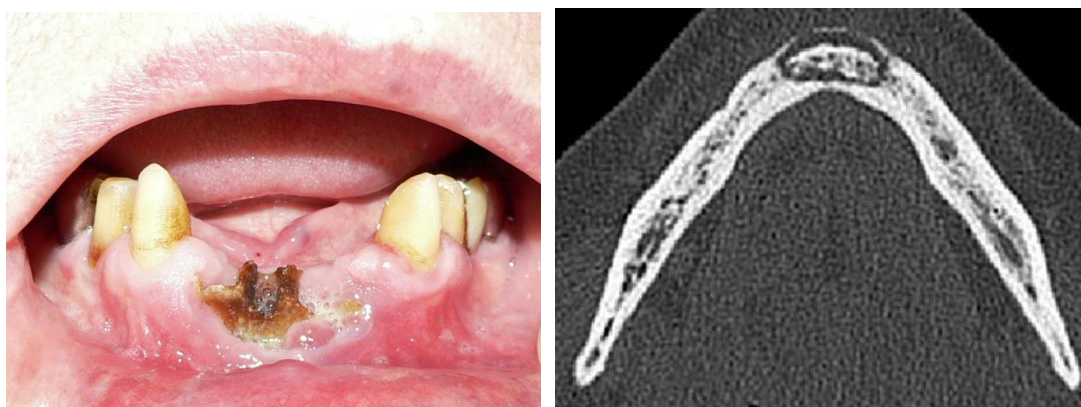
Zatím není dostatek publikovaných studií ohledně využití pozitronové emisní tomografie (PET) při diagnostice MRONJ. Jako radiofarmakum se využívají ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglukoza značená radioaktivním fluorem ^{18}F) a ^{18}F -NaF (fluorid sodný značený radioaktivním fluorem ^{18}F). Při obou těchto vyšetření se oblast osteonekróz projevuje zvýšenou akumulací radiofarmaka [104, 117, 118]. Vyšetření pomocí ^{18}F -FDG mapuje metabolismus glukózy, který je v místech kostní nekrózy zvýšený především díky probíhajícímu infekčnímu zánětu. ^{18}F -NaF se pak zvýšeně vychytává přímo v osteoblastech a odlišuje tak místa s různě vysokou osteoblastickou aktivitou. Z tohoto důvodu se vyšetření s radioaktivním fluoridem sodným z indikace čelistních nekrosů jeví nadřazené předešlému, vizuálně se také projevuje intenzivnějším signálem [117]. Hybridní metoda PET/CT pak skýtá podobné výhody jako SPECT/CT vyšetření **obrázek 37-38**. Bylo prokázáno, že ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření je schopno detekovat lokální i difúzní kostní změny související s ARONJ, které jsou na rentgenogramu (RVG, OPG) neidentifikovatelné [118]. U pacientů s mnohočetným myelomem, kteří užívají bisfosfonáty, se k odlišení nekrosů čelistních kostí od neoplastického osteolytického postižení čelistí při základním onemocnění **obrázek 39** zkoušelo využití kombinace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT a ^{18}F -FDG PET/CT. Zatímco v osteolytických lézích způsobených maligním onemocněním dochází k vychytávání radiofarmaka jak při $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT, tak i při ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření, v oblasti osteonekróz se vychytává radiofarmakum jen při ^{18}F -FDG PET/CT [119]. Na závěr je třeba podotknout, že zobrazení MRONJ metodami nukleární medicíny se liší od avaskulárních kostních nekrosů jiných částí skeletu. Tyto se v prvních týdnech jeví jako chladná ložiska (defekt akumulace) a teprve po jejich vaskularizaci, hojení a přestavbě dochází k difúzně zvýšenému vychytávání radiofarmaka, které přetrvává měsíce.



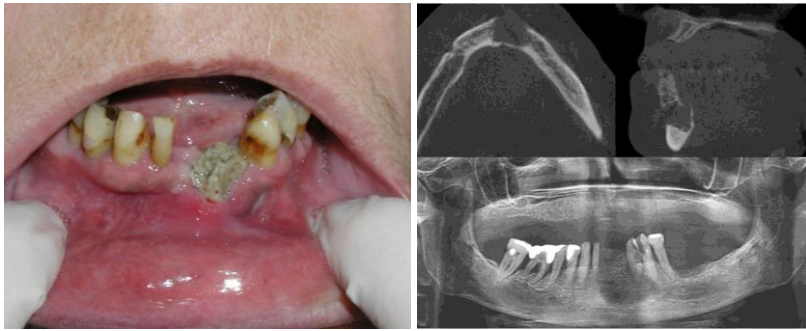
Obrázek 32 – BRONJ mandibuly 2. stadia v lokalizaci ad 43 bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti. Na OPG není nálezně jednoznačně patrný, zatímco na CBCT (sagitální, koronární a axiální řez) je přítomný osteolytický defekt s počínající sekvestrací kosti.



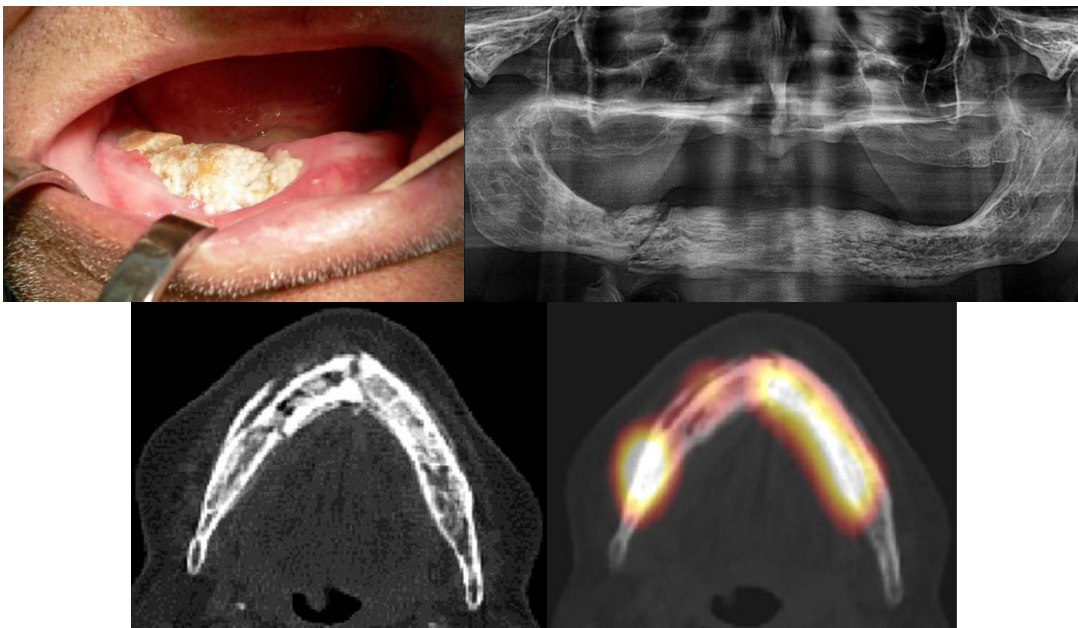
Obrázek 33 – MRONJ maxilly 3. stadia (bisfosfonáty, sunitinib). Na CBCT (koronární řez) je vlevo patrná oroantrální komunikace a slizniční hyperplazie vyplňující celou čelistní dutinu při chronické maxilární rinosinitidě.



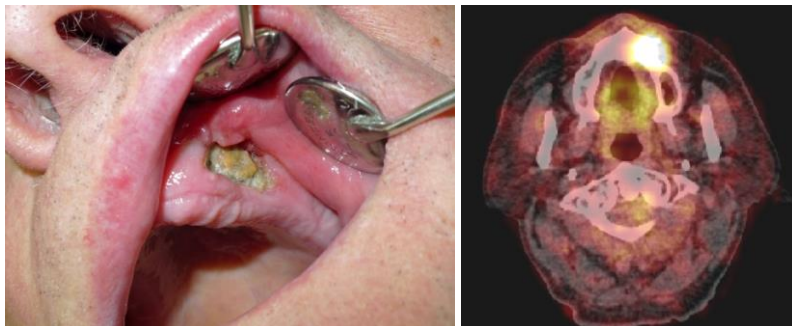
Obrázek 34 – MRONJ mandibuly 2. stadia (bisfosfonáty, sunitinib). Na CT (axiální řez) je patrný odlučující se kostní sekvestr a ventrálně od něj kost novotvořená periostální osifikací. Dále je viditelná zvýšená sklerotizace spongiózy mandibuly způsobená prodlouženou sekundární mineralizací při anti-resorptivní terapii.



Obrázek 35 – BRONJ mandibuly 2. stadia s přidruženou histologicky verifikovanou reziduální cystou zubu 32. CBCT (axiální a sagitální řez), OPG.



Obrázek 36 – BRONJ mandibuly 3. stadia s dvojitou patologickou zlomeninou. Na OPG je patrná pouze lomná linie v těle dolní čelisti vpravo bez dislokace a osifikující periostitida při dolní hraně mandibuly. Na nízkodávkovém nativním CT v rámci SPECT/CT vyšetření (axiální řez) jsou již viditelné dvě lomné linie (v symfýze a v těle mandibuly vpravo ad 45) a osifikovaná periostální reakce na zevní i vnitřní ploše mandibuly. SPECT/CT vyšetření (axiální řez) zobrazuje zvýšené vychytávání radiofarmaka (^{99m}Tc -MDP) v oblasti patologických změn dolní čelisti.

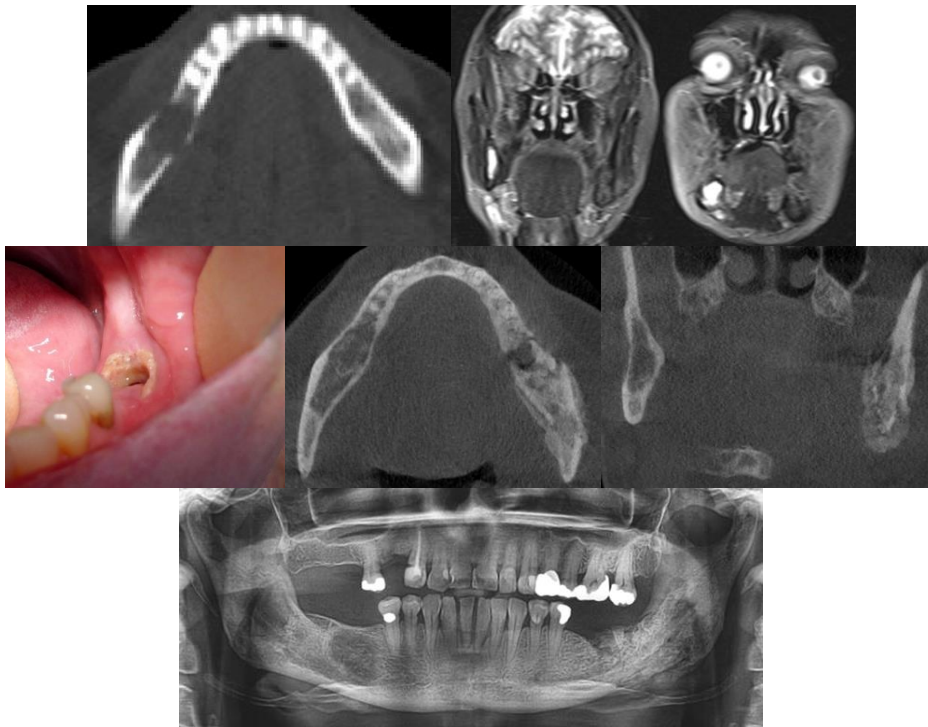


Obrázek 37 – MRONJ maxilly 2. stadia (bisfosfonáty, sunitinib). Zvýšené vychytávání radiofarmaka (^{18}F -FDG) v oblasti osteonekrózy při PET/CT vyšetření.



Obrázek 38 – BRONJ mandibuly 3. stadia.

^{18}F -NaF PET/CT vyšetření zobrazuje zvýšenou osteoblastickou aktivitu při okrajích nekrotické kosti a na periostu.

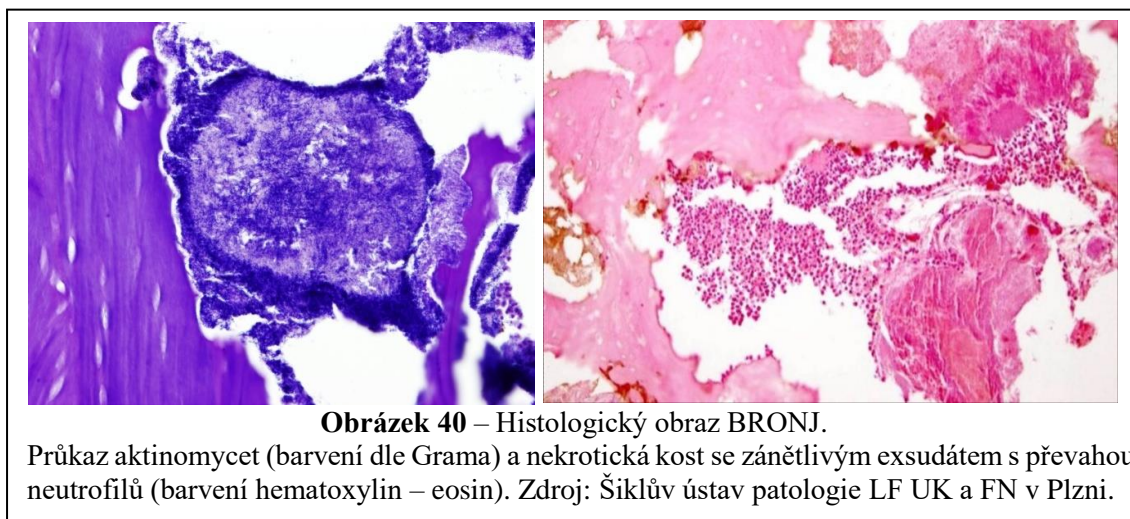


Obrázek 39 – Rozlišení čelistních lézí při mnohočetném myelomu a BRONJ.

Osteolytické léze ve větvi a v těle mandibuly vpravo způsobené základním onemocněním (v době diagnózy mnohočetného myelomu). CT (axiální řez) a MR T2 vážený obraz (koronární řezy). Na MR se léze jeví jako hyperintenzivní.

BRONJ mandibuly vlevo ad 37, 38 u stejného pacienta. Na CBCT (koronární a axiální řez) a OPG již osteolytické léze způsobené mnohočetným myelomem postupně osifikují, osteonekróza se projevuje sekvestrací kosti a výraznou proliferativní periostitidou.

Probatorní kostní biopsie jako součást diagnostiky MRONJ je doporučována pouze při podezření na maligní proces (primární nádor nebo metastatické postižení čelistí při základním onemocnění) [1]. Jsou popsány případy, kdy maligní onemocnění v oblasti čelisti (např. B lymfom) bylo považováno za BRONJ a teprve histologická verifikace vedla k určení správné diagnózy a také případ koincidence BRONJ a metastázy karcinomu prsu ve stejné lokalizaci čelisti [120, 121]. Naopak neznalost diagnózy a projevů BRONJ vedla k nesprávné suspekci na nádorové postižení čelistí a ke zbytečným chirurgickým intervencím [122]. Vzorky nekrotické kosti a v některých případech i granulační tkáň se z lézí odebírají a histopatologicky vyšetřují v rámci chirurgické terapie [10]. Histologický nálezn je při osteonekróze čelistí nespecifický (nevitální kost bez osteoblastů a osteoklastů, přítomnost prázdných lakun bez osteocytů, zánětlivý infiltrát – především neutrofilní granulocyty a plazmocyty, častá přítomnost aktinomycet (až ve více než 90 % případů), eventuálně hyfů a spór mykotických organismů aj.) **obrázek 40** [100].



V případě hnisavé exsudace z píštělí či oblasti exponované nevitální kosti je ještě před léčbou vhodný odběr exsudátu nebo stěru na mikrobiologické vyšetření ke stanovení infekčních agens (mikroskopie, kultivace) a jejich citlivosti k antibiotikům. Stěry z dutiny ústní bývají ale často kontaminovány běžnou orofaryngeální florou bez jasně definovaného patogenu. Možné je i odeslání uvolněného kostního sekvestru k mikrobiologickému vyšetření. Při odběru exsudátu je výhodnější punkce a aspirace ze zánětem postižených měkkých tkání (ne z píštělí) nebo odběr hnisu po provedení zevních incizí u pacientů s MRONJ indukovaným kolemčelistním zánětem [92]. Další vzorky na mikrobiologické vyšetření se mohou odesílat v průběhu většinou

chirurgické léčby, kdy jsou pacienti už vystaveni účinku antibiotik. Vyšetřuje se obsah empyému paranazálních dutin, možné je vyšetření odstraněné nekrotické kostní tkáně. Vzhledem k průkazu anaerobů je důležitý i způsob a rychlost transportu vzorků do mikrobiologické laboratoře (do 15 minut ve sterilní nádobě, v transportním médiu pro anaerobní kultivaci aj.).

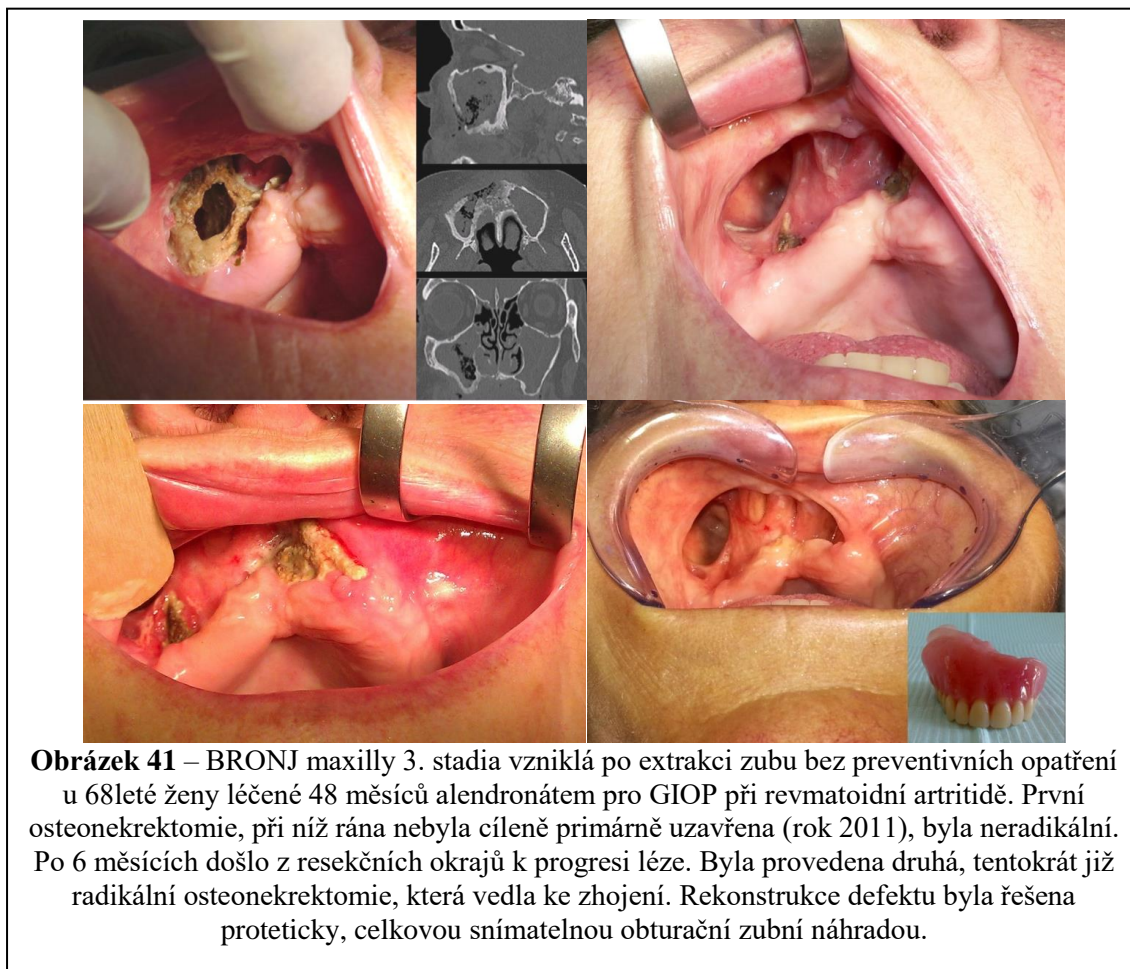
Laboratorní vyšetření při MRONJ může být zcela v normě. V případě infekčních komplikací dochází k elevaci zánětlivých markerů (CRP, prokalcitonin, leukocytóza, lymfopenie, neutrofilie), mohou být přítomny známky dehydratace či hladovění při ztížení či nemožnosti perorálního příjmu, iontová dysbalance, poruchy koagulace při sepsi apod. Bez ohledu na MRONJ se může laboratorně projevat základní onemocnění nebo komorbidity.

4. 1. 9. Léčba MRONJ

Dosud neexistuje úplná shoda mezi odborníky, jakým způsobem MRONJ ideálně léčit. Existují dva hlavní přístupy k terapii MRONJ, a to konzervativní a chirurgický, přičemž kontroverze panují především v indikaci těchto přístupů u jednotlivých skupin pacientů (z hlediska MRONJ rizika, stadia MRONJ aj.). Někteří autoři jsou zastánci konzervativní terapie jakožto hlavní léčebné modality, jiní indikují tento způsob léčby na základě AAOMS stagingu, to znamená, že většinou doporučují chirurgickou léčbu pouze pro vyšší symptomatická stadia onemocnění nebo v případech selhání konzervativní terapie [1, 4, 9, 12, 13, 14]. Třetí skupinou jsou autoři preferující chirurgickou terapii jako léčbu první volby pro všechna stadia MRONJ (respektive pro 1. až 3. stadium) [6, 7, 10].

Z medicínského hlediska je všeobecně akceptováno, že jakákoliv nekrotická tkáň by měla být odstraněna. Může být zdrojem především bakteriální kolonizace a infekce, a tak narušuje a prodlužuje proces hojení. Také v případech MRONJ nekrotická kost čelistí není schopna revaskularizace a obnovení vitality, a proto se jeví jako logické tuto tkáň odstranit [10]. Zpočátku tak byla BRONJ léčena chirurgicky, nicméně tento způsob terapie často vedl k nezhojení a někdy i k progresi lézí se zhoršením klinických příznaků. Bylo to vysvětlováno působením bisfosfonátů (v té době jediného známého příčinného léku) na celou čelist, kdy vznikem nové kostní rány v resekčních okrajích dochází k dalšímu problematickému hojení a vzniku kostní nekrózy [49]. Z dnešního pohledu byla příčinou neúspěchu velmi pravděpodobně neradikální nekrektomie, kdy kvůli ponechaným

reziduím nevitální kosti nedošlo k přehození lézí měkkými tkáněmi, a to v kombinaci s infekcí vedlo k další progresi onemocnění **obrázek 41**.



Obrázek 41 – BRONJ maxilly 3. stadia vzniklá po extrakci zubu bez preventivních opatření u 68leté ženy léčené 48 měsíců alendronátem pro GIOP při revmatoidní artritidě. První osteonekrectomie, při níž rána nebyla cíleně primárně uzavřena (rok 2011), byla neradikální. Po 6 měsících došlo z resekčních okrajů k progresi léze. Byla provedena druhá, tentokrát již radikální osteonekrectomie, která vedla ke zhojení. Rekonstrukce defektu byla řešena protetiky, celkovou snímatelnou obturační zubní náhradou.

Na základě těchto zkušeností AAOMS vypracovala doporučení pro léčbu (rok 2006, 2009), která preferovala co nejkonzervativnější přístup a indikovala chirurgickou intervenci jen pro pacienty se symptomatickým onemocněním ve 3. stadiu nebo pro případy uvolněného, dobře definovaného kostního sekvestru [47, 49]. Cílem této víceméně paliativní terapie tak bylo zlepšit a zachovat kvalitu života pacientů eliminací bolesti, léčbou zánětů měkkých a tvrdých tkání orofaciální oblasti a zabráněním progresi stávajících lézí a vzniku lézí nových. Poslední AAOMS doporučení ohledně terapie MRONJ z roku 2014 pak pokračují v tomto trendu [1].

4. 1. 9. 1 Konzervativní terapie MRONJ

Konzervativní terapií MRONJ se rozumí medikamentózní léčba doplněná méně radikálními chirurgickými výkony ze symptomatické indikace. Řadíme sem systémovou antibiotickou a lokálně antiseptickou terapii. Jsou preferována antibiotika penicilinového typu, v případě alergie na penicilin

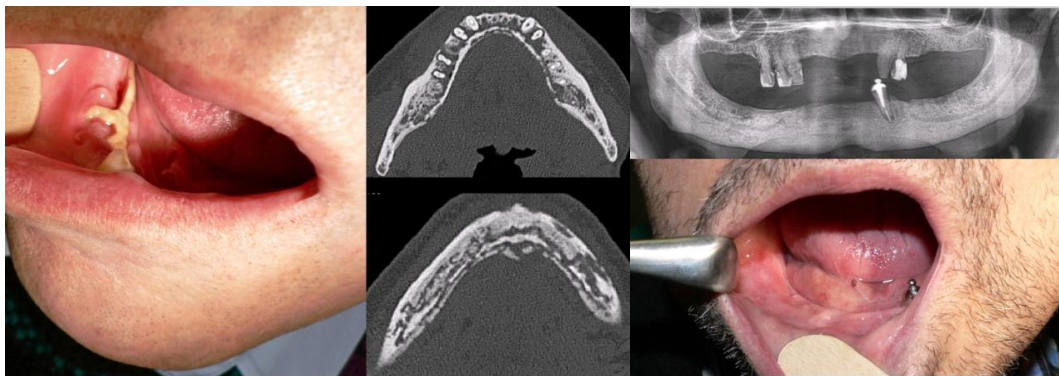
pak tetracyklinová antibiotika nebo linkosamidy. Doporučovány jsou výplachy úst 0,12 % roztokem chlorhexidinu. Důležitá je i léčba bolesti, především chronické, která přetrvává i po zaléčení zánětu. V takových případech je vhodné vyšetření algeziologem s nastavením analgetické terapie. Do konzervativní léčby MRONJ dále spadá egalizace ostrých kostních okrajů k zabránění traumatizace měkkých tkání, chirurgická či nechirurgická sekvestrektomie ve stadiu uvolněného sekvestru, extrakce symptomatických zubů v nekrotické kosti, užití obturačních snímatelných náhrad v případě perzistencí rozsáhlých oroantrálních nebo oronazálních komunikací a standardní chirurgická léčba kolemčelistních zánětů (incize, drenáž) [91, 123].

Konzervativní terapie vede ke zlepšení příznaků MRONJ nebo až k asymptomatickému průběhu téměř v 70 % případů (většinou v časných stadiích onemocnění), nicméně tyto výsledky nelze brát jako vyléčení pacienta [124]. Většinou se jedná jen o dočasný efekt způsobený eliminací infekce s možnou další exacerbací zánětu nebo i progresí lézí. K přehojení oblastí exponované osteonekrózy intaktní sliznicí nebo ke zhojení neexponovaných lézí může při konzervativní terapii dojít pouze v případě spontánního vyloučení nekrotické kosti v podobě sekvestru. Mezi odborníky také není dosud jasný pohled na to, co lze považovat za zhojenou MRONJ. Většina autorů označuje lézi za kompletně zhojenou, pokud přetrvává stav, kdy je původní oblast osteonekrózy kompletně překryta intaktní sliznicí, okolní měkké tkáně intra- i extraorálně jsou bez zánětlivých změn a pacient nemá po dobu dispenzarizace subjektivní obtíže (především bolest) [6, 125]. Někdy může přetrvávat hypestezie související s ireverzibilním poškozením senzitivního nervu. Z hlediska definice zhojení je pak diskutabilní bolest neuropatická. Pacient by dále neměl mít klinické ani radiologické známky rinosinuitidy na podkladě MRONJ maxilly. Radiologicky by neměly být detekovatelné žádné volné sekvestry a buď jsou přítomny známky kostního hojení, nebo je stav stacionární odpovídající situaci po vyloučení kostního sekvestru nebo v případě chirurgické léčby stavu po operačním zákroku [125]. Konzervativní terapií je dle publikovaných prací dosahováno kompletního zhojení jen ve 14,9 – 23 % případů [126, 127, 128]. Jedná se navíc o dlouhodobou léčbu často s nutností opakovaného podávání antibiotik z důvodu exacerbací zánětu, což je především u imunokompromitovaných onkologických a revmatologických pacientů problematické. Výsledky léčby jsou obtížně predikovatelné, jak z hlediska časového, tak i z hlediska úspěšnosti [10]. Někdy může být v průběhu terapie zaznamenána i progresse

lézí **obrázek 42-43**. Na základě těchto údajů lze označit konzervativní přístup v terapii MRONJ za paliativní. Význam má především u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním s předpokládanou krátkou dobou přežití a u nemocných s komorbiditami, kde kvůli celkovému zdravotnímu stavu jsou neakceptovatelná rizika spojená s anestézií nebo chirurgickým výkonem [6]. Indikací je samozřejmě i přání informovaného pacienta a konzervativní terapii lze zvážit také u onkologicky nemocných, kde by následky chirurgického výkonu byly mutilující a vedly ke zhoršení kvality života (při nemožnosti rozsáhlých rekonstrukčních operací). K symptomatické terapii je indikováno i 0. stadium MRONJ [1].



Obrázek 42 – Konzervativní léčba BRONJ mandibuly včetně nechirurgických i chirurgických sequestrektomií (rok 2007). Na OPG je dokumentována postupná progresse osteonekrózy až do 3. stadia se vznikem patologické zlomeniny u 57leté ženy léčené 20 měsíců alendronátem pro GIOP při revmatoidní artritidě. BRONJ vznikla po extrakci zubů bez preventivních opatření. Ke zhojení došlo až po 49 měsících! Na CBCT 3D rekonstrukci je dobře patrný kostní svalek. Na klinických fotografiích v dolní části je stav na počátku léčby a po zhojení.



Obrázek 43 – Konzervativní léčba BRONJ mandibuly 3. stadia (rok 2007) u 53letého muže léčeného 23 měsíců perorálně klodronátem a 21 měsíců zoledronátem pro mnohočetný myelom. Osteonekróza vznikla po extrakci zubů bez preventivních opatření. K zhojení došlo až po 23 měsících! Stav před (včetně CT axiálních řezů) a po zhojení. Na OPG po zhojení je patrná výrazná sklerotizace spongiózy.

4. 1. 9. 2 Chirurgická terapie MRONJ

Přibližně v posledních 10 letech se na základě publikovaných prací ukazuje, že pokud je MRONJ léčena chirurgicky je dosahováno výrazně lepších výsledků terapie než u léčby konzervativní. Principem chirurgické léčby je úplné odstranění nekrotické kosti čelisti, egalizace ostrých kostních okrajů a primární uzávěr rány většinou pomocí lokálních dobře vaskularizovaných měkkých tkání při současném perioperačním zajištění pacienta antibiotiky [6, 10]. Tímto přístupem je podle publikovaných studií docíleno kompletního zhojení lézí v 59-100 % případů (ve většině recentních prací pak ve více než 85 % případů) [125, 129-136]. Chirurgická terapie je indikována jako časná s cílem zabránit progresi lézí a vzniku obtížně řešitelných komplikací (patologické zlomeniny mandibuly, rozsáhlé oroantrální či oronazální komunikace, ale i vzniku kolemčelistního zánětu) [6, 10]. Vzhledem k tomu, že úplné zhojení lézí s eliminací všech symptomů je nejvyšším cílem léčby MRONJ a chirurgická terapie je v tomto ohledu schopna dosahovat vysoké úspěšnosti, jsou k tomuto způsobu léčby indikováni i asymptomatictí pacienti, tedy s 1. stadiem MRONJ. To potvrzuje i jedna z recentních studií, která vyhodnocovala výsledky konzervativní terapie 1. stadia MRONJ u 75 pacientů s 92 lézemi, kdy 84 lézí se nezhojilo (91,3 %), přičemž u 67 z nich se zhoršily příznaky a onemocnění progredovalo do vyšších stadií. U všech pacientů byla přitom přerušena antiresorptivní medikace hned po stanovení diagnózy MRONJ [137].

V indikačním spektru chirurgické terapie jsou tak léze 1. až 3. stadia bez ohledu na to, jakým typem léků byla MRONJ vyvolána [138-141]. Tímto způsobem jsou tedy léčeni jak pacienti s metabolickým onemocněním

skeletu (nejčastěji s osteoporózou), tak onkologicky nemocní. V rámci indikace chirurgického výkonu je nutný individuální přístup a zvážení poměru risk/benefit pro daného pacienta. Především u onkologicky nemocných je třeba indikaci k chirurgickému výkonu volit uvážlivě s ohledem na celkový stav pacienta i jeho preference, předpokládanou dobu přežití, přítomnosti komorbidit a únosnost zákroku jak vzhledem k samotnému výkonu, tak i k typu anestézie. Zohlednit je třeba i přechodné snížení kvality života v pooperačním období a v průběhu rekonvalescence, možné dopady přerušení léčby základního onemocnění a riziko potenciálních komplikací a selhání léčby [6]. Proto je v rámci indikace pacienta k operaci nutná mezioborová spolupráce, vždy by měl být konzultován odborník zodpovědný za léčbu základního onemocnění eventuálně další specialisté podle typu přítomných komorbidit. Při kontraindikaci chirurgické léčby je pak na místě konzervativní přístup.

Obecně lepších výsledků chirurgické terapie je dosahováno u pacientů s osteoporózou [142, 143]. Z hlediska hojení jsou problematičtější nemocní s konkomitancí vysokodávkované antiresorptivní terapie, cílené antiangiogenní a imunosupresivní léčby. K docílení úplného zhojení lézí jsou v řadě případů nutné opakované chirurgické výkony [136]. Komplikovaný průběh hojení lze očekávat i u osteonekróz čelistí smíšené etiologie, tedy při kombinaci rizikových léčiv a radioterapie hlavy a krku. Vlastní chirurgický výkon je třeba důsledně plánovat. Vzhledem k tomu, že rozsah nekrotické kosti obnažené do dutiny ústní či extraorálně neodpovídá skutečnému rozsahu kostní nekrózy, která je prakticky vždy extenzivnější, a zobrazovací vyšetření není navíc schopno přesně stanovit hranice nevitální kosti, je nutno důkladně zvažovat i typ anestézie pro chirurgický výkon. Tato rozvaha pak může zabránit situacím, kdy by při operaci v lokální anestézii byla peroperačně zjištěna nutnost provedení rozsáhlejšího než původně plánovaného výkonu, který ovšem není možné v lokální anestézii realizovat.

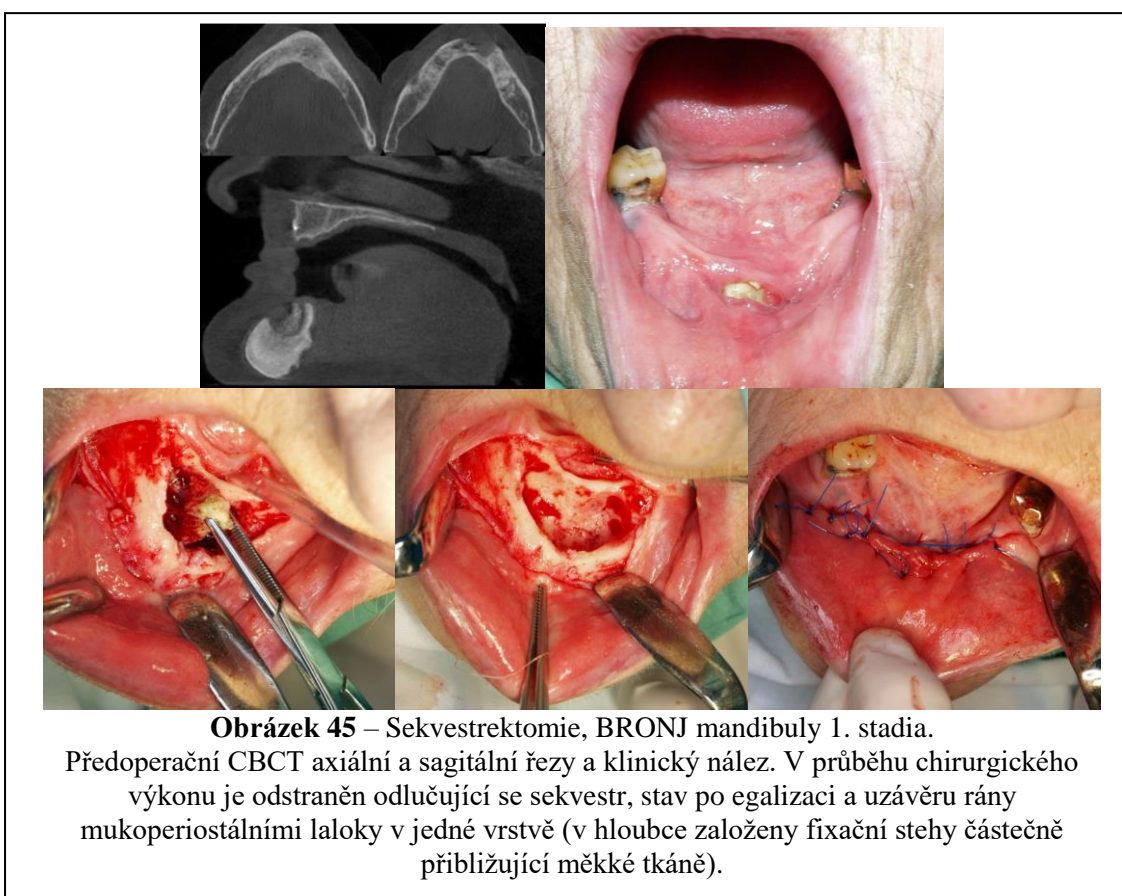
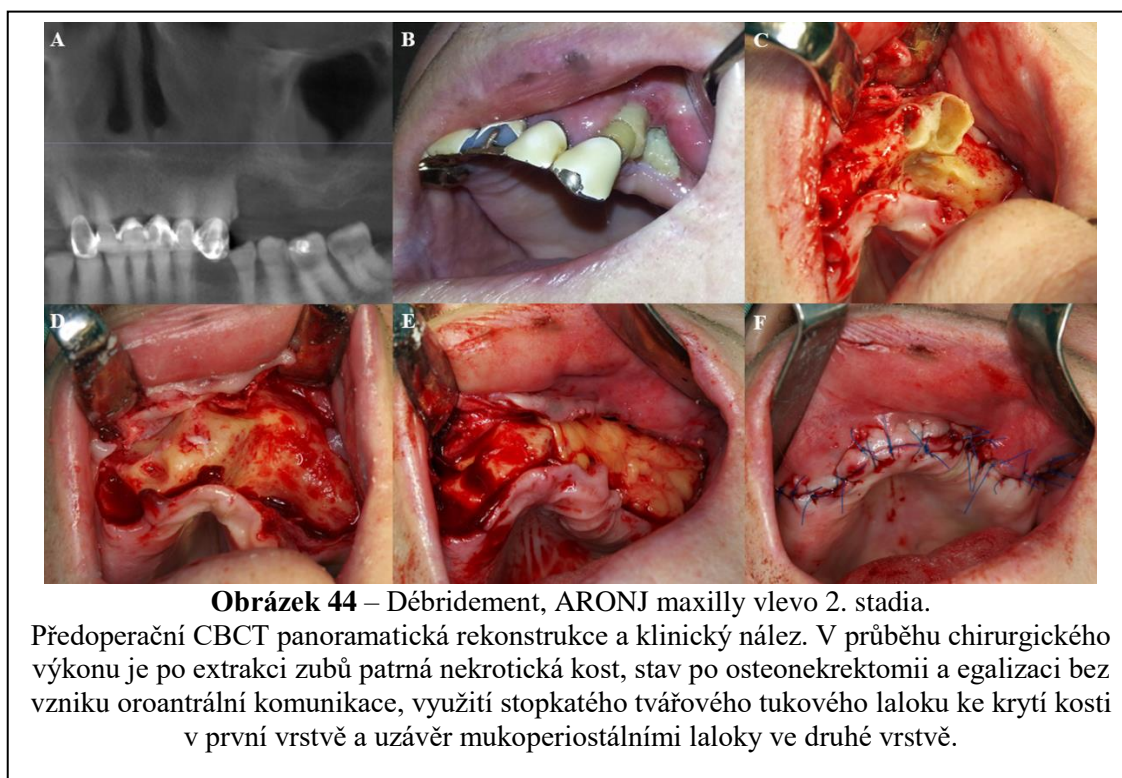
V současnosti nejsou důkazy o tom, že by vysazení rizikové farmakoterapie (drug holiday) umožnilo lepší hojení operovaných oblastí, stejně tak není známo eventuální optimální načasování a bezpečnost tohoto postupu [6]. Přesto někteří autoři doporučují vysazení antiresorptivní léčby. Většina odborníků se shoduje na tom, že předoperační přerušování podávání bisfosfonátů (vzhledem k jejich vazbě a dlouhému poločasu uvolňování z kosti) není nutné a nemá ani signifikantní vliv na úspěšnost terapie [10]. Naproti tomu se na základě současných znalostí o působení denosumabu na kostní remodelaci (reverzibilní účinek) doporučuje zvažovat před

chirurgickou terapií DRONJ vysazení tohoto léku 3 měsíce před výkonem a opětovné zahájení léčby 3 měsíce po výkonu, což může vést k lepšímu hojení [6, 144]. Přerušeni nebo úprava ostatní protinádorové nebo antirevmatické terapie musí být provedeno velmi uvážlivě na individuální bázi a je plně v kompetenci lékařů příslušných odborností. Prioritní je vždy léčba základního onemocnění. Přerušeni jeho terapie může mít za následek zhoršení zdravotního stavu nebo dokonce ohrožení života pacienta v podobě kostních komplikací nebo tumorem indukované hyperkalcémie. Jako prevence komplikace hojení chirurgických ran někteří autoři doporučují vysadit i bevacizumab, a to 6 až 8 týdnů před chirurgickým výkonem s opětovným zahájením terapie 4 týdny po operaci [82].

Chirurgický výkon musí být perioperačně profylakticky zajištěn celkově podávanými antibiotiky. Preferována jsou antibiotika penicilinové řady v běžném dávkování v možné kombinaci s nitroimidazoly, při zjištěné alergii pak tetracykliny nebo linkosamidy, především klindamycin. Dosud není stanoven jednotný protokol. Údaje o délce užívání antibiotik se liší, předoperačně od jednorázového po sedmidenní podávání, pooperačně pak od pětidenního po čtrnáctidenní, a to intravenózně nebo i perorálně [125, 131, 132, 134, 135].

Také chirurgické techniky a postupy nejsou standardizované a do značné míry závisí na schopnostech a zkušenostech chirurga. Jak již bylo řečeno, základem je radikální, tj. úplné odstranění nekrotické kosti čelisti, kterého lze docílit dvěma možnými způsoby. Jedním z nich je débridement, kdy se nekrotická kost odbrušuje pomocí kostních fréz až do dosažení kosti vitální, samozřejmě se počítá i s odstraněním kostních sekvestrů (sekvestrektomie) **obrázek 44-45** [136, 141]. Druhou možností je resekční výkon na čelisti, ať již ve formě marginální (parciální), segmentální (s přerušením kontinuity mandibuly), subtotální až totální [129, 133]. Původně publikovaná větší úspěšnost resekčních výkonů je pravděpodobně dána právě radikalitou odstranění nekrotické kosti, protože již z podstaty těchto operací je osteonekróza odstraněna i s částí vitální kostní tkáně na jejím okraji. Právě peroperační rozlišení mezi kostí nekrotickou a vitální je z hlediska úspěšnosti léčby zásadní. Cílem je odstranění pouze kostní nekrózy a chronicky infikovaných a špatně vaskularizovaných měkkých tkání se zachováním a ponecháním tkání fyziologických. To vede k co nejmenšímu oslabení čelisti a k podpoře hojení. Vytvářejí se tak lepší podmínky pro následnou protetickou rekonstrukci chrupu. Proto by měla být technika débridementu preferována, neboť pomocí ní lze nejlépe dosáhnout úplného odstranění čistě

jen nevitální kosti. Preventivní okraje tak jak jsou chápány v onkochirurgii nejsou při chirurgické terapii MRONJ indikovány [6, 7].



Pokud při MRONJ nedochází k demarkaci a sekvestraci čelistní nekrózy je peroperační stanovení hranice mezi kostí vitální a nekrotickou velmi obtížné, mnohdy až nemožné. Lze se orientovat podle struktury a barvy nevitální kosti (žlutohnědá, šedá) a podle dosažení okrajů kosti živé, která se projeví krvácením. Odbrušováním infikované nekrotické kosti také vzniká poměrně specifický zápach. Nekróza postihuje především kostní spongiózu, kortikální kost je většinou narušena jen osteolytickým procesem a sekvestrací. Kolem osteonekrotických lézí jsou časté oblasti výrazně sklerotické a méně vaskularizované kostní tkáň. Všechny tyto známky ale nelze považovat za spolehlivé [10]. Jako přesnější metoda se jeví peroperační rozlišení nekrotické a vitální kostní tkáň využitím fluorescence tetracyklinového antibiotika navázaného v kosti vizualizované při expozici světla o specifických vlnových délkách (fluorescencně řízená chirurgie). Jedná se o již dříve známou metodu používanou např. v ortopedii při léčbě osteomyelitid. Její princip spočívá v tom, že pacient předoperačně užívá tetracyklinové antibiotikum, které dobře proniká do kosti, ale zůstává pouze v jejích vitálních částech. Při peroperačním osvětlení zdrojem záření ve spektru UVA až viditelného světla fialovo-modré barvy pak živá, nepostížená kost na rozdíl od nekrotické fluoreskuje. Klasicky se při této metodě užívá tzv. Woodova lampa (UVA záření, cca 365 nm) vynalezená R. W. Woodem v roce 1903 a používaná především v dermatologii [145]. Pro léčbu MRONJ byla tato metoda popsána a dále studována s využitím přístroje VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope, LED Dental, White Rock, British Columbia, Canada) emitujícím viditelné světlo vlnové délky 400-460 nm **obrázek 46** [10, 134, 136, 138]. Je to dáno snazší dostupností tohoto přístroje na pracovištích maxilofaciální chirurgie, neboť byl původně vyvinut pro časnou diagnostiku patologických změn ústní sliznice.

Podle původních doporučení pacient užíval doxycyklin 100 mg po 12 hodinách perorálně 10 dní před plánovaným výkonem. Dnes se ukazuje, že lze zkrátit dobu užívání i dávku na 100 mg jednou denně po dobu jednoho týdne před operací [134]. Tato metoda byla úspěšná i při pouhém jednorázovém intravenózním podání 100 mg doxycyklinu 1 hodinu před výkonem (léková forma neregistrovaná v České republice pro humánní medicínské účely) [134]. Podávání tetracyklinových antibiotik z této indikace není vnímáno jako antibiotická profylaxe, i když vzhledem k tomu, že se jedná o bakteriostatická širokospektrá antibiotika s účinností i proti aktinomycetám, tuto úlohu do jisté míry jistě plní. Proto lze především u pacientů alergických na penicilin dále pokračovat v užívání doxycyklinu

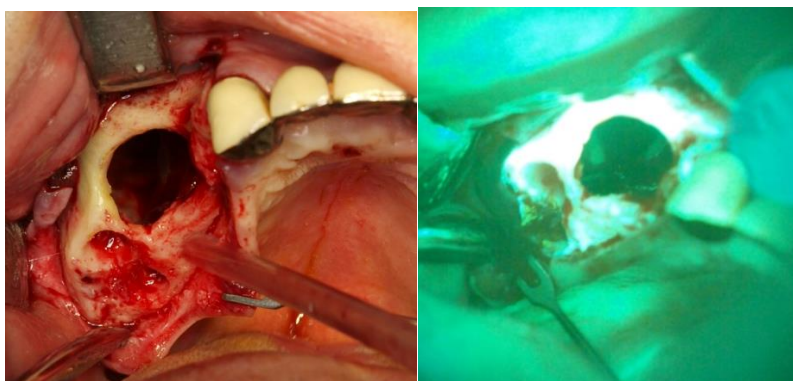
perioperačně. Vlastní vyšetření fluorescence se provádí opakovaně během výkonu při ztlumených či zhasnutých sálových světlech. S výhodou lze využít kontinuálního oplachování kosti fyziologickým roztokem za současného odsávání, neboť krev na kostním povrchu toto vyšetření znemožňuje. Živá kost se jeví jako jasně zelenavě fluoreskující, zatímco nekrotická kost vykazuje jinou nebo ne tolik jasnou fluorescenci. Načervenalá fluorescence, která není podmíněná navázáním tetracyklinového antibiotika v kosti, je považována za znamení bakteriální kolonizace a infekce **obrázek 47-48** [134, 136, 138]. K posouzení těchto nálezů je nutná určitá zkušenost. V poslední době se výzkum také zaměřuje na vlastní fluorescenci kosti. Podle některých studií je využitím autofluorescence při chirurgické terapii MRONJ dosahováno srovnatelných výsledků jako při fluorescenčně řízené chirurgii s doxycyklinem [146].



Obrázek 46 – Přístroj VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope, LED Dental, White Rock, British Columbia, Canada).



Obrázek 47 – Fluorescenčně řízená chirurgie. Nekrotická kost má jinou než jasně zelenou fluorescenci, červená fluorescence je dána bakteriální kolonizací.



Obrázek 48 – Stav po osteonektomii BRONJ maxilly a extrakci zuby 17, oroantrální komunikace. Kraniaolaterálně je patrné zelenošedé zbarvení kosti, které by mohlo být známkou nekrózy. Podle fluorescenčního vyšetření se ale jedná o kost vitální.

Po odstranění veškeré nevitální kosti je nutné egalizovat všechny ostré okraje, které by při snížené kostní remodelaci mohly vést k perforaci krytu měkkých tkání. Kostní okraj širší 2 mm a více se z tohoto hlediska považuje za přijatelný [147]. Diskutabilní je problematika odstraňování periostu naléhajícího na oblast kostní nekrózy a v blízkém okolí. Většina autorů v současnosti tuto tkáň ponechává a využívá ji k následné sutuře (většinou jako součást mukoperiostálního laloku) při primárním uzavěru měkkých tkání nad oblastí provedené osteonektomie [6]. Jiní argumentují, že se jedná o infikovanou tkáň, která by měla být odstraněna, neboť může být příčinou

komplikovaného hojení [148]. Je třeba si uvědomit, že periost má osteogenní vlastnosti, které se mohou uplatnit při následné kostní regeneraci. To potvrzují některé případy MRONJ mandibuly řešené segmentální resekci bez rekonstrukce, kde došlo k úplnému dotvoření kosti v resekovaném úseku [149, 150, 151]. Nicméně infikovanou granulační tkáň v oblasti lézí a na periostu, stejně jako infikovanou osifikující periostální reakci je třeba odstranit z výše zmíněných důvodů. Chirurgická terapie narozdíl od léčby konzervativní umožňuje histologickou verifikaci lézí, byť ta není podmínkou ke stanovení diagnózy. Nejen u onkologických pacientů by mělo být samozřejmostí odeslání patologické tkáně (kost, měkké tkáně) k histologickému vyšetření k vyloučení primárního kostního nádoru, metastázy nebo jiného onemocnění čelistí. V případě, že je nevitální kost odstraňována odbrušováním kostní frézou a nejsou přítomné volné sekvestry, je vhodné k tomuto vyšetření odebrat samostatný vzorek kosti. Zaslání patologické tkáně či exsudátu na mikrobiologické vyšetření může pomoci v následném kauzálním cílení antibiotické terapie **obrázek 49**. Zuby situované v nekrotické kosti jsou indikovány k extrakci, stejně jako zuby se špatným biologickým faktorem v blízkosti těchto lézí. Tato eliminace chronických infekčních fokusů brání možným recidivám onemocnění [10]. Do budoucna to pak pomůže vyhnout se situacím, kdy např. při extrakci zubu v horní čelisti s využitím preventivních opatření (viz dále) v blízkosti zhojené MRONJ může dojít k obnovení oroantrální komunikace.

MIKROSKOPIE			
preparát barvený dle Grama:			
polymorfonukleární leukocyty			++
gramposit. koky drobné intracelulárně			++
gramnegat. tyčinky polymorfní			++
gramlabilní tyčinky			++

KULTIVACE A VYŠETŘENÍ			
Primokultura		kontaminace orofaryngeální florou	
Pomnožení		--dtto--	
Anaerobní kultivace - primokultura	1.	Veillonella species	
Anaerobní kultivace - primokultura	2.	Prevotella melaninogenica	
Anaerobní kultivace - primokultura	3.	Actinomyces odontolyticus	

CITLIVOST K ANTIBIOTIKŮM			

Účinná látka	1*	2	3

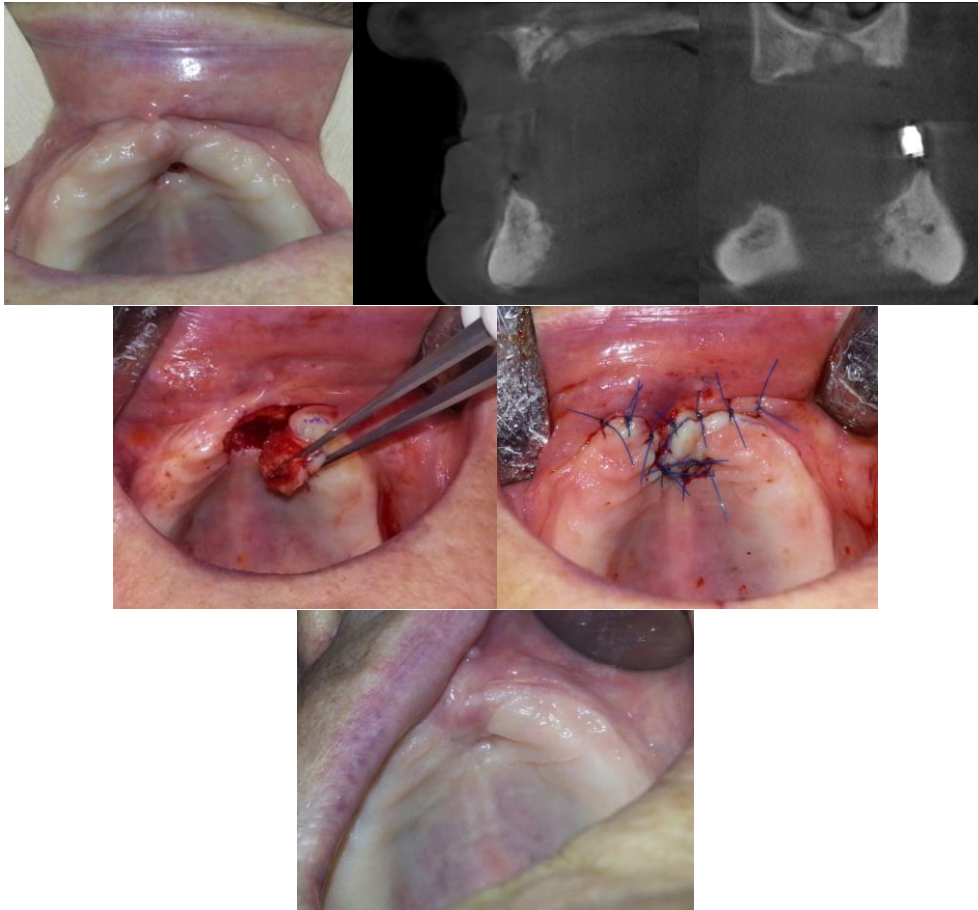
penicilin		R	C
amoxicilin klavulanát		C	C
klindamycin		C	C
metronidazol		C	R

LEGENDA: C-citlivý, R-resistentní, I-hraničně citlivý, X-výsledek k dispozici			
*-test citlivosti nebyl proveden			

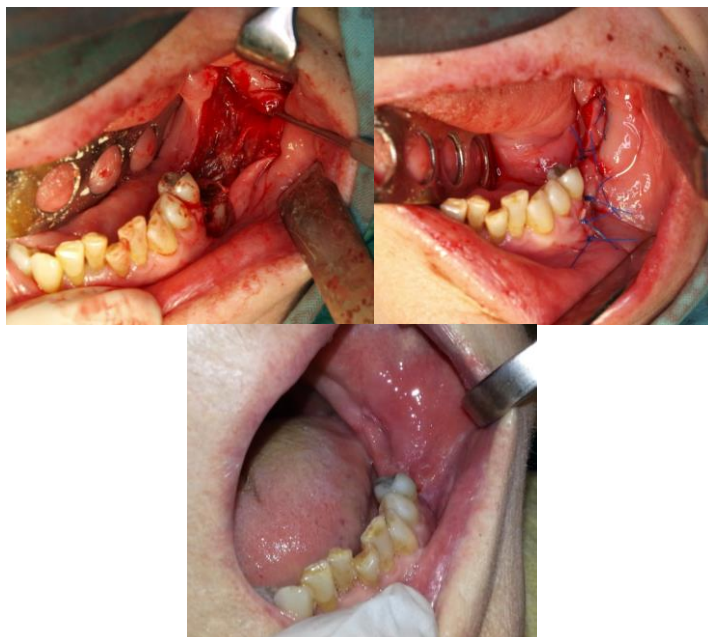
Obrázek 49 – Mikrobiologické vyšetření hnisu z oblasti DRONJ.

I když jsou aktinomycey přítomny téměř ve všech lézích, je jejich kulturační průkaz obtížný. Léčba základními peniciliny nemusí být účinná proti všem příčinným patogenům.

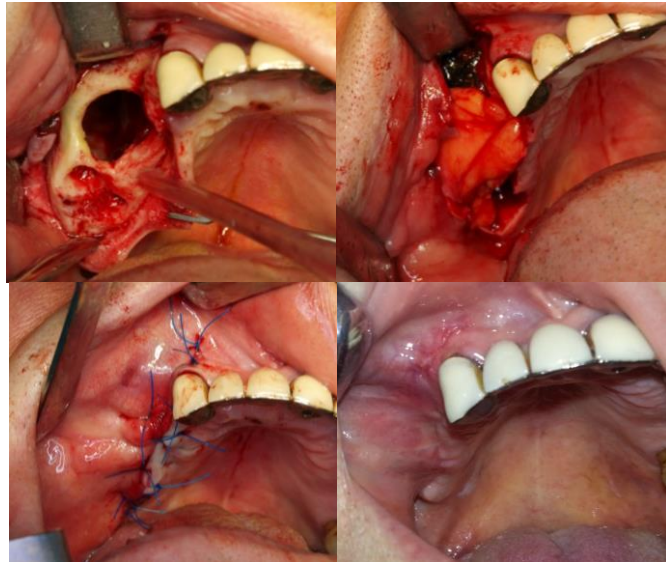
Po nekrektomii a lokální antisepsi se rány primárně uzavírají nejčastěji pomocí dostupných lokálních měkkých tkání, dle potřeby lalokovým posunem **obrázek 50**. Uzávěr rány ve dvou vrstvách bez napětí je s výhodou, neboť pokud dojde k selhání svrchní tkáňové vrstvy, kost je stále kryta a oddělena od bohatě mikrobiálně kolonizovaného prostředí dutiny ústní. Tento způsob ošetření je ale většinou dobře dostupný jen v distálních oblastech horní i dolní čelisti. V dolní čelisti se dá jako první vrstva využít lalok z musculus mylohyoideus, kdy se část tohoto svalu uvolní z oblasti linea mylohyoidea, přetáhne laterálně přes kostní ránu a fixuje vstřebatelnými stehy většinou k periostu na bukální straně **obrázek 51** [152]. Tím dojde sice k změlnění sublinguálního prostoru, ale při správném provedení nedochází k přetažení jeho obsahu do oblasti alveolu ani poškození důležitých anatomických struktur (nervus lingualis, ductus submandibularis). Druhou možností je využití bukálního výběžku tvářového tukového tělesa jako stopkatého tvářového tukového laloku, kterým lze ale kryt maximálně oblast retromolárního trigona. Tento způsob uzávěru může být komplikován trvale omezeným otvíráním úst [153, 154]. Stopkatý tvářový tukový lalok (bukální až část temporálního výběžku tvářového tukového tělesa) se využívá především jako první vrstva k uzávěru oroantrálních nebo oronazálních komunikací **obrázek 52-53**. V této indikaci se dá použít i samostatně s poměrně rychlou epitelizací do 4-6 týdnů. Dosah tohoto laloku je ventrálně do špičkové krajiny a mediálně až do středu patra, přičemž lepších výsledků je docíleno při fixaci stehem ke kosti [153-157]. Výhodné je i jeho využití jakožto první vrstvy v případech rozsáhlejších MRONJ v molárové a premolárové oblasti maxilly bez oroantrálních komunikací [7]. Jedná se o jednoduchou rekonstrukční techniku s vysokou úspěšností a minimální morbiditou donorského místa. Hojení je podpořeno bohatým cévním zásobením tohoto laloku a kmenovými buňkami z tukové tkáně. Bez významu není ani mechanická ochrana operovaných míst, neboť při následné protetické rekonstrukci snímatelnými zubními náhradami může docházet k proříznutí okrajů i vitální kosti s dalším rizikem vzniku MRONJ. Pravděpodobnost této komplikace je pochopitelně větší, pokud byl při léčbě osteonekrózy použit uzávěr jen v jedné vrstvě **obrázek 54**.



Obrázek 50 – Oronázální komunikace v bezzubé premaxille spontánně vzniklá po uvolnění sekvestru v důsledku MRONJ. Chirurgický uzávěr kombinací transpozičního patrového mukoperiostálního laloku a vestibulárního posuvného laloku. Klinický nález před léčbou, CBCT sagitální a koronární řez před uvolněním sekvestru, peroperační nález a zhojená komunikace.



Obrázek 51 – Uzávěr rány ve dvou vrstvách s využitím laloku musculus mylohyoideus.



Obrázek 52 – Uzávěr oroantrální komunikace ve dvou vrstvách s využitím stopkatého tvářového tukového laloku.

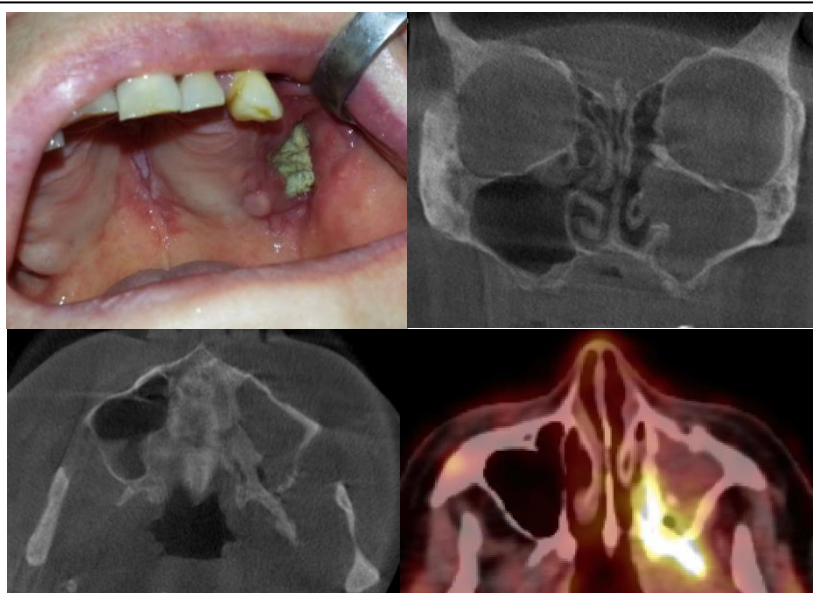


Obrázek 53 – V případě selhání mukoperiostálního laloku první vrstva (zde stopkatý tvářový tukový lalok) dále kryje kost a umožňuje klidné sekundární hojení.

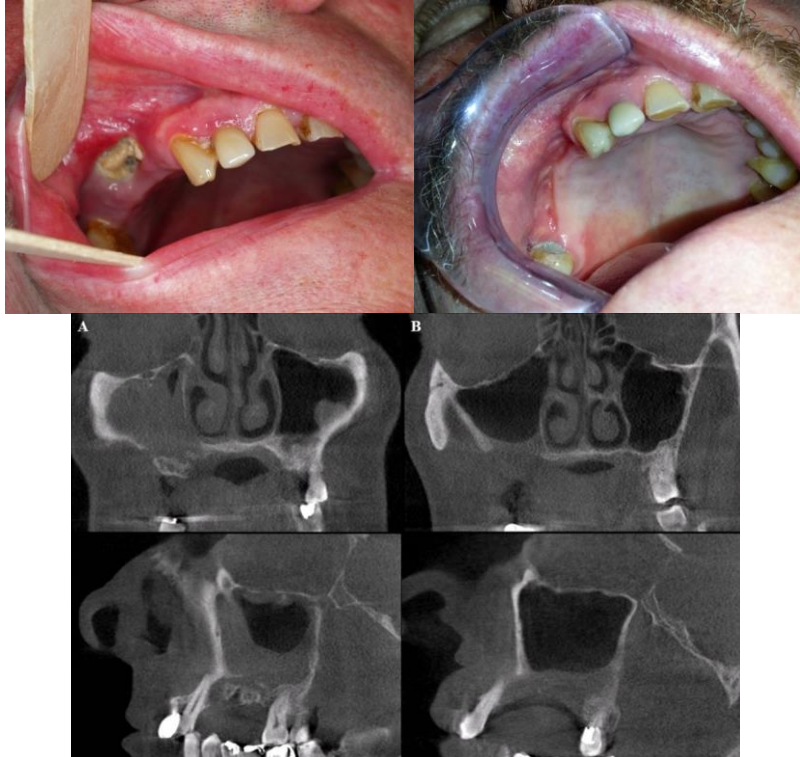


Obrázek 54 – DRONJ maxilly 3. stadia, CBCT axiální řez. CT axiální řez po chirurgické terapii a zhojená horní čelist. Protetická rekonstrukce částečnou snímatelnou zubní náhradou. V těchto případech je nutné zcela atraumatické řešení protéz, jinak může dojít k proříznutí okrajů kosti přes sliznici s rizikem rozvoje MRONJ. S výhodou je uzávěr rány ve dvou vrstvách.

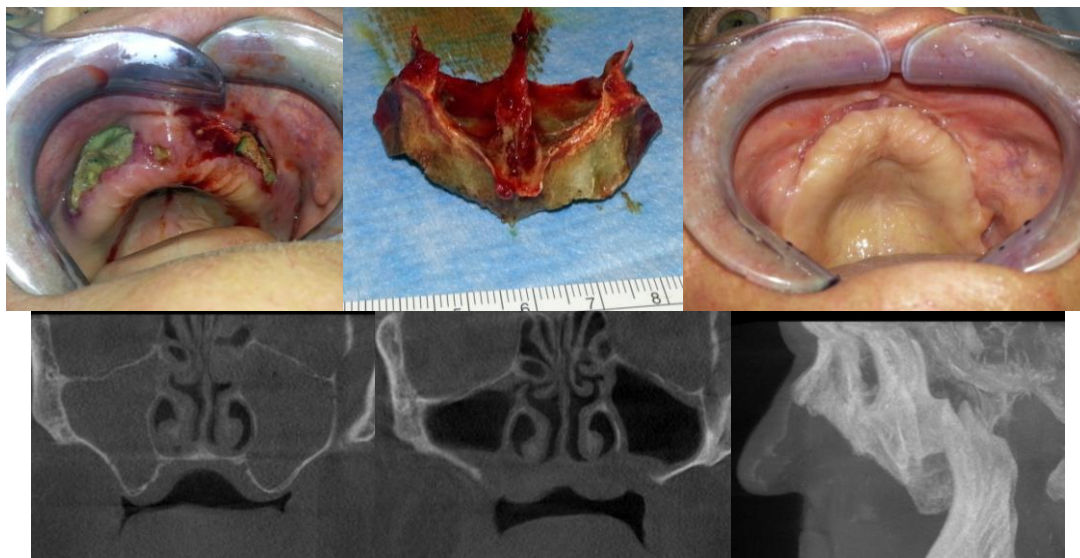
Při léčbě MRONJ horní čelisti v laterálním úseku, která je téměř vždy spojena minimálně s reaktivní hyperplazií sliznice čelistní dutiny, je třeba dbát i obecných principů přístupu k maxilárnímu sinu. To znamená, medikamentózně udržovat dobrou průchodnost ostiomeatálního komplexu (nosní dekonstence a kortikoidy), který zajišťuje ventilaci a drenáž nejen této vedlejší nosní dutiny. Význam využití funkční endoskopické endonazální chirurgie jakožto součást chirurgické terapie osteonekróz maxilly 3. stadia není dosud znám. Zatím jsou publikovány jen jednotky případů [158]. Je ale zřejmé, že léčba MRONJ indukované rinosinusitidy pouze pomocí endonazální chirurgie bez vyřešení příčiny je neúspěšná **obrázek 55-57**. Jak již bylo řečeno, preferován je primární uzávěr oroantrálních komunikací. Nicméně mohou nastat situace, např. stavy po selhání chirurgické léčby, kdy další chirurgické řešení není indikováno, a poté lze pro zlepšení kvality života pacientů s výhodou využít obturátor nebo obturační snímatelnou náhradu [123].



Obrázek 55 – Maxilární rinosinusitida vlevo indukována BRONJ (včetně processus pterygoideus) u 54leté ženy s generalizovaným karcinomem prsu po 37 měsících léčby zoledronátem. Stav 6 měsíců po endoskopické endonazální chirurgii bez terapie příčiny s přetrvávajícími obtížemi. Klinický nález, CBCT koronární a axiální řezy a ¹⁸F-FDG PET/CT.



Obrázek 56 – Maxilární rinosinusitida vpravo indukována BRONJ. Stav před a po léčbě – klinický nález, CBCT koronární a sagitální řezy.



Obrázek 57 – Oboustranná maxilární rinosinusitida indukována MRONJ. Klinický stav před a po léčbě (včetně resektátu nekrotické kosti), CBCT koronární řezy před a po léčbě a MIP rekonstrukce po léčbě (orientována z profilu).

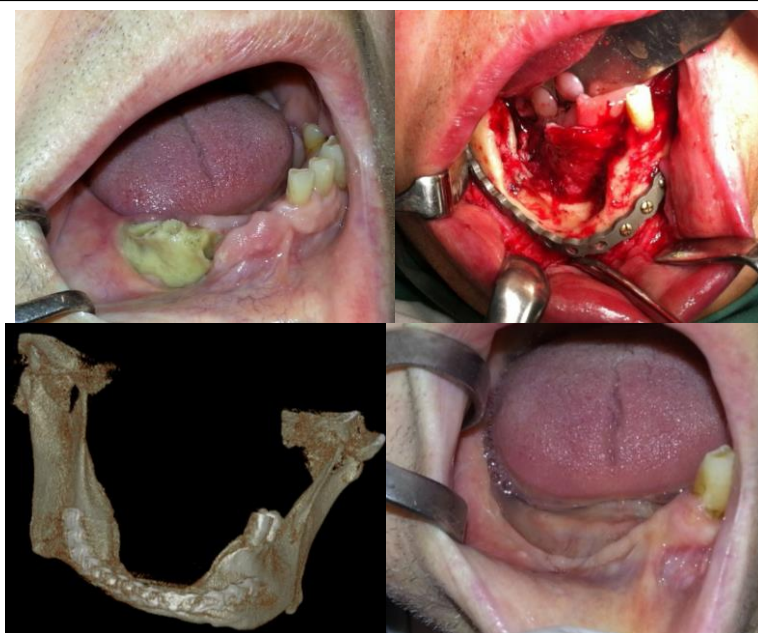
Přerušení kontinuity mandibuly je indikováno u pacientů s MRONJ 3. stadia s patologickými frakturami nebo s nekrotickými lézemi v plné tloušťce dolní čelisti. V obou případech vzniká po nutném kompletním odstranění nekrotické kosti (segmentální resekce) defektní zlomenina. Existuje několik možných postupů, jak tyto situace řešit: resekce mandibuly bez primární rekonstrukce, resekce mandibuly bez primární rekonstrukce s využitím zevního fixátoru a resekce mandibuly s primární rekonstrukcí čelisti [99]. První způsob nabízí lepší kontrolu nad lokální infekcí při absenci cizího materiálu, nicméně je zatížen vznikem obličejové asymetrie v důsledku deviace čelisti a jizvení a dále poruchou hybnosti mandibuly s omezením funkce. Tuto nevýhodu odstraňuje užití zevního fixátoru, který umožní stabilizaci pahýlů mandibuly, a tak i lepší podmínky pro hojení měkkých tkání. Pokud MRONJ léze primárně komunikuje pouze do dutiny ústní je v obou těchto případech při resekcii čelisti preferován intraorální přístup k minimalizaci vzniku orokutánních píštělí. Po zhojení měkkých tkání v ústech je pak v druhé fázi možno provést ze zevního přístupu sekundární rekonstrukci mandibuly s podstatně menším rizikem infikování osteosyntetického materiálu orální mikroflórou [99, 148]. Při rekonstrukci dolní čelisti po segmentální resekcii v důsledku MRONJ se nejčastěji využívá rekonstrukční osteosyntetická dlaha jako load-bearing fixace. Pokud je rekonstrukce provedena jako primární, většinou je nutný zevní přístup, což samozřejmě zvyšuje rizika výše zmíněná (infekce, proříznutí dlahy, orokutánní píštěl). Nicméně i přes to je dosahováno lepších estetických a funkčních výsledků, než pokud je čelist pouze resekována bez primární rekonstrukce či zevního fixátoru **obrázek 58** [99]. Stále je ale nedostatek důkazů a chybí doporučení, jakým způsobem tyto situace ideálně řešit.



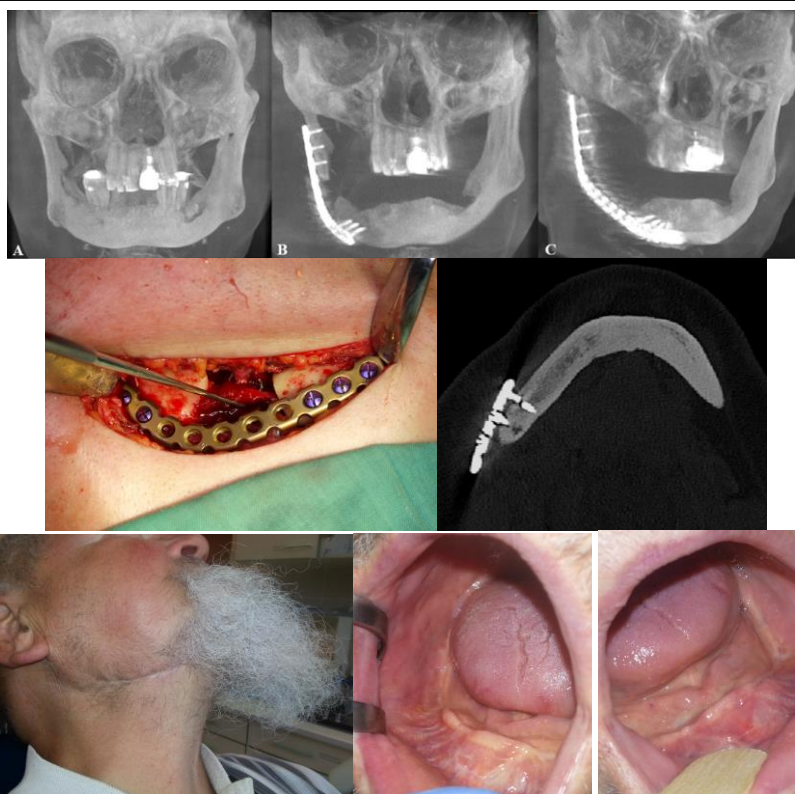
Obrázek 58 – Patologická fraktura při DRONJ mandibuly vpravo. Chirurgická terapie segmentální resekci s primární rekonstrukcí rekonstrukční dlahou (load-bearing fixace). CBCT 3D rekonstrukce před výkonem, peroperační nález po rekonstrukci, CT VRT a klinický nález po výkonu.

Další možností primární nebo sekundární rekonstrukce mandibuly, ale i horní čelisti, je užití volných mikrovaskulárních laloků. V dosud publikovaných pracích byla nejčastěji volena primární rekonstrukce kompozitními laloky, a to fibulárním, skapulárním a z kosti kyčelní [159-163]. Byla prokázána vysoká úspěšnost této terapie s akceptovatelnou incidencí komplikací (včetně vzniku BRONJ v kosti laloku) potvrzená i při dlouhodobé dispenzarizaci [162, 164]. Někteří autoři zdůvodňují užití volných laloků tím, že v oblasti BRONJ 3. stadia jsou měkké tkáně vlivem toxického působení bisfosfonátu uvolňujícího se z kosti nevhodné pro orální lokální laloky. Vysvětlují to jejich nestabilitou a náchylností k infekci a ulceraci [165]. Nicméně indikaci k mikrovaskulárním rekonstrukcím je třeba volit uvážlivě vzhledem k jejich náročnosti a s ohledem na celkový zdravotní stav pacientů.

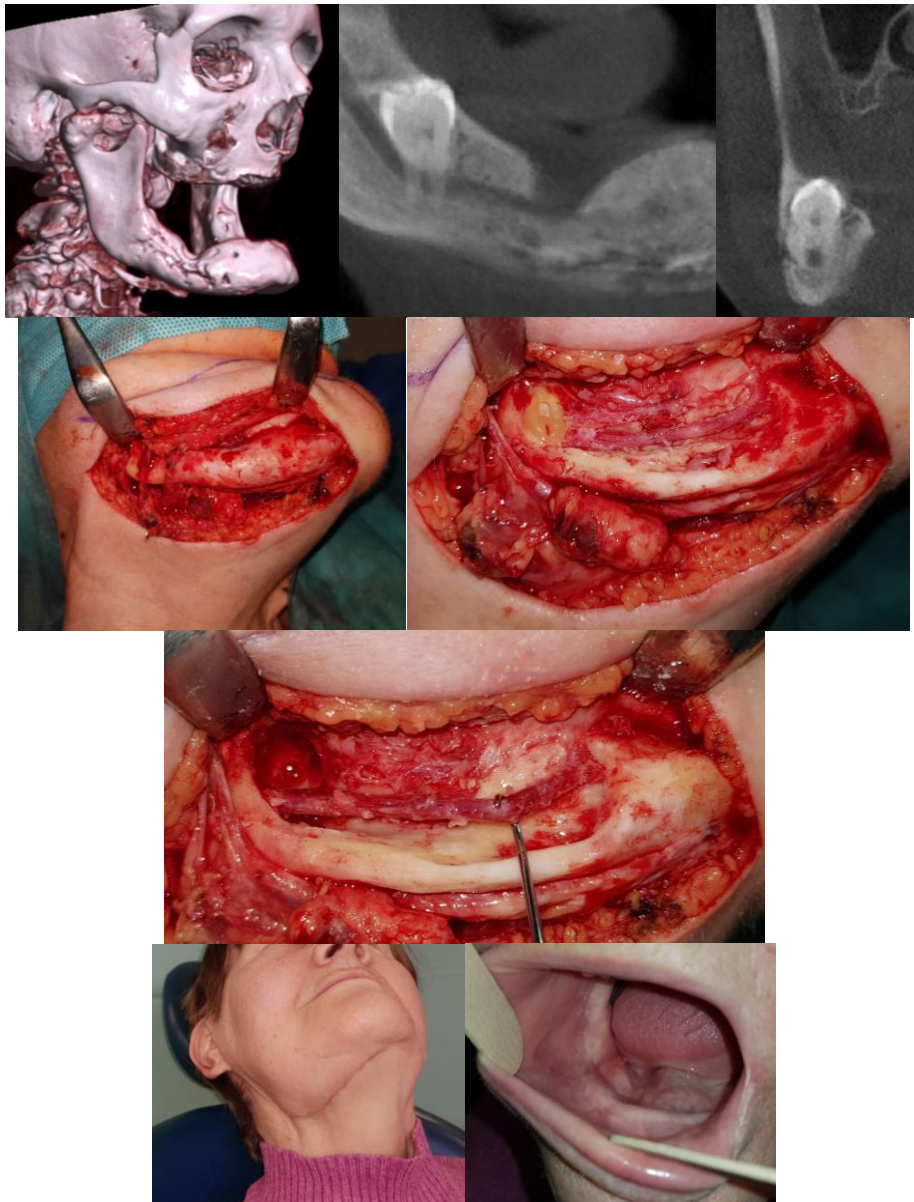
Dalším důvodem pro užití rekonstrukční dlahy je prevence patologických zlomenin v případech výrazného oslabení mandibuly po rozsáhlých osteonekrectomiích, kde ale nedošlo k přerušení kontinuity čelisti **obrázek 59**. Při radikálním odstraňování nekrotické kosti dolní čelisti je vždy, pokud je to možné, vhodné šetřit nervově-cévní svazek (nervus et vasa alveolaris inferior). To se týká i resekčních výkonů **obrázek 60**. U pacientů s neuropatickou bolestí v dané inervační zóně lze pak zvážit i deliberaci tohoto nervově-cévního svazku **obrázek 61**.



Obrázek 59 – Titanová dlahu fixovanou bikortikálně intraorálním a transbukálním přístupem jako prevence vzniku patologické zlomeniny po rozsáhlé osteonekrectomii BRONJ mandibuly se zachováním pouze dolní hrany (nekrotický nervově-cévní svazek alveolární byl přerušen). Stav před, v průběhu chirurgického výkonu a po léčbě včetně CBCT 3D rekonstrukce.



Obrázek 60 – BRONJ mandibuly 2. stadia vlevo a 3. stadia vpravo. CBCT MIP rekonstrukce před výkonem, po segmentální resekci mandibuly s šetřením nervově-cévního svazku a load-bearing fixací rekonstrukční dlahou (uprostřed vlevo je peroperační foto) včetně debridementu léze vlevo a CBCT MIP rekonstrukce po reoperaci pro frakturu fixačního šroubu (uprostřed vpravo je CT axiální řez). Klinický stav po 36 měsících od operace (foto dole).



Obrázek 61 – Stav po osteonektomii mandibuly ad 46 pro BRONJ 2. stadia. Vzhledem k progresi osteomyelitických změn a neuropatické bolesti byla provedena dekortikace mandibuly s deliberačním nervově-cévním svazkem a chirurgická extrakce zubu 48, přes jehož radixy tento svazek procházel. CT VRT, CBCT panoramatická rekonstrukce a koronární řez, peroperační a pooperační nálezy.

K podpoře nekomplikovaného hojení měkkých tkání dutiny ústní po chirurgické terapii MRONJ je možno několik prvních pooperačních dnů zajistit příjem stravy prostřednictvím nazogastrické sondy. Vhodné jsou i výplachy dutiny ústní lokálními antiseptiky (např. 0,12 % chlorhexidin). Dehiscence části rány se vyskytuje relativně často, vždy je vhodné vyčkat, zda dojde k sekundárnímu dohojení **obrázek 62**. Pokud byla osteonektomie radikální a v dehiscenci rány není obnažená kost čelisti, je

vysoká pravděpodobnost úplného zhojení. V opačném případě lze individuálně zvažovat indikaci k další chirurgické intervenci.

V terapii MRONJ byly zkoušeny i doplňkové léčebné modalities (hyperbarická oxygenoterapie, léčba teriparatidem a využití plazmy bohaté na destičky, biostimulačního laseru, ozonoterapie aj.) jejichž přínos podle současného stavu poznání není prokázán [4]. Léčba zánětlivých komplikací (především kolemčelistních zánětů) indukovaných MRONJ je standardní a ve většině případů předchází chirurgické terapii osteonekrózy, která je řešena v druhé době jakožto vyvolávající příčina.



Obrázek 62 – Dehiscence rány bez obnažené kosti mandibuly jeden týden po odstranění stehů po provedené osteonekrektomii. Sekundární zhojení po 2 týdnech.

4. 1. 10 Prevence MRONJ

Vzhledem k obtížné terapii MRONJ je prevence jednou z nejdůležitějších strategií v přístupu k tomuto onemocnění. Podle publikovaných prací se ukazuje, že preventivními opatřeními je možné redukovat, nikoliv však zcela eliminovat riziko vzniku těchto lézí (např. preventivní opatření snížila incidenci MRONJ o 77,3 % v šesti studiích s 2332 onkologickými pacienty). Kvalita důkazů je však nízká [166-169].

Z hlediska ošetřování pacientů s rizikovou farmakoterapií je důležitá jejich stratifikace podle rizika vzniku MRONJ. Faktory určující zařazení nemocných do jednotlivých skupin se mohou mírně lišit podle doporučení jednotlivých států, především nepanuje úplná shoda ohledně délky antiresorptivní terapie [4].

Nízce rizikový pacient – nízcédávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání po dobu kratší než 3 roky (bisfosfonáty, denosumab většinou z důvodu osteoporózy), bez přídatných rizikových faktorů.

Pacient se zvýšeným rizikem - vysokodávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání nebo nízcédávkovaná antiresorptivní terapie

nehledě na způsob podání po dobu delší než 3 roky nebo nízcédávkovaná antiresorptivní terapie nehledě na způsob podání u pacientů s přídatnými rizikovými faktory.

Přídátné rizikové faktory: konkomitantní chemoterapie a/nebo cílená či imunosupresivní léčba, radioterapie hlavy a krku, užívání antiresorptivní léčby již v minulosti, nevyhovující protézy, nízká úroveň orální hygieny, přítomnost odontogenních infekčních fokusů, kouření, komorbidity negativně ovlivňující imunitní systém.

4. 1. 10. 1 Primární prevence

Všichni nemocní, u nichž je plánováno zahájení terapie léky rizikovými pro vznik čelistní nekrózy, by měli být vyšetřeni zubním lékařem, a to nejen klinicky, ale včetně zhotovení a vyhodnocení OPG. Principem primární prevence je vyloučení všech infekčních fokusů v čelistech a celková lege artis sanace chrupu. Předpokladem je, že u takto sanovaného pacienta bude v době, kdy již užívá rizikovou farmakoterapii, výrazně nižší potřeba invazivních výkonů v dutině ústní a při současné absenci zánětlivých ložisek v čelistech bude i nižší riziko vzniku osteonekrózy [39]. Časové hledisko a tím i míra radikality sanace chrupu se liší podle rizikovosti pacienta. Zatímco u nízcé rizikových pacientů je možné sanaci chrupu provádět i v průběhu již započaté terapie základního onemocnění standardním způsobem jako u běžné populace, u pacientů se zvýšeným rizikem je nutné provést všechny invazivní výkony v dutině ústní před zahájením léčby [4]. Riziková farmakoterapie by pak měla být zahájena až po slizničním zhojení ran nebo lépe až při prokazatelných známkách kostního hojení na rentgenogramu (tedy minimálně po 1 měsíci) [1, 4]. Případné odložení zahájení plánované rizikové farmakoterapie po chirurgických výkonech provedených v rámci primární prevence je plně v kompetenci lékaře indikujícího tuto léčbu ve spolupráci s ošetřujícím zubním lékařem.

Zuby indikované k extrakci v rámci primární prevence jsou: endodonticky neošetřitelné zuby, zuby s periapikálními nálezy, kde není dostatek času pro předpokládanou regresi nálezů po endodontickém ošetření, non lege artis endodonticky ošetřené zuby, kde není dostatek času pro úspěšnou reendodoncii, semiretinované třetí moláry či jiné semiretinované zuby, ponechané kořeny, zuby postižené zánětlivým onemocněním parodontu s viklavostí 1. stupně a více, pokud není dobrá ústní hygiena a nejsou dlahovány [4, 39].

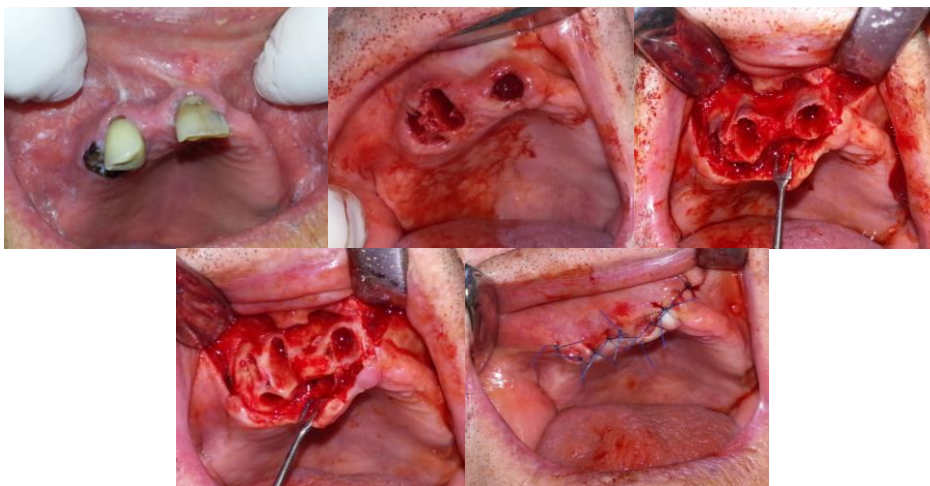
Zuby, které je možno v rámci primární prevence ponechat, jsou: asymptomatické lege artis endodonticky ošetřené zuby bez periapikálních nálezů, zuby plně retinované v kosti bez komunikace s dutinou ústní, ostatní vitální zuby po ošetření kazů, zuby postižené zánětlivým onemocněním parodontu s viklavostí 1. až 2. stupně, pokud je dobrá ústní hygiena a jsou dlahovány.

Nutná je i léčba aktivní parodontitidy, sanace patologických nálezů v čelistech (cysty, benigní tumory aj.) nebo na alveolárních výběžcích (například tzv. epulidy, granuloma fissuratum aj.). Někteří autoři doporučují i odstranění rozsáhlých čelistních exostóz [170]. Samozřejmostí by měla být sanace všech zubních kazů, odstranění zubního kamene a kontrola atraumatickosti snímatelných náhrad. Důležité je informovat pacienta o problematice osteonekrózy čelistí a motivovat ho k pravidelné péči o dutinu ústní a návštěvám zubního lékaře.

4. 1. 10. 2 Sekundární prevence

U nízké rizikových pacientů je indikována pravidelná zubní péče, která se neliší od běžné populace, a to včetně provádění extrakcí zubů [4]. Dle AAOMS dokonce nejsou nutná žádná specifická preventivní opatření u osteoporotických pacientů užívajících perorální bisfosfonáty méně než 4 roky bez přidružených rizikových faktorů [1].

U pacientů se zvýšeným rizikem je indikována co nejkonzervativnější terapie dentálních onemocnění s vyvarováním se invazivních výkonů postihujících především čelistní kosti (extrakce zubu, periapikální, parodontální a jiná dentoalveolární chirurgie). V případě dentální infekce, která je neřešitelná metodami konzervační stomatologie a parodontologie, pak není vhodné vyčkávat a zvyšovat tak riziko vzniku MRONJ, ale je nutné přistoupit k invazivním výkonům eliminujícím infekční fokus, nejčastěji k extrakci zubu [4]. Ta se provádí co nejšetrněji s následnou egalizací ostrých kostních okrajů zubního lůžka a alveolu v místě extrakční rány a primárním uzávěrem mukoperiostálním lalokem **obrázek 63** [171, 172]. Egalizace hran přibližně do šíře 2 mm a více je důležitá, neboť při narušené remodelační schopnosti kosti mohou perzistující ostré okraje bránit hojení měkkých tkání [147]. Perioperačně jsou výkony zajišťovány profylakticky antibiotiky, jednotný protokol však není dosud stanoven (v rozmezí jednorázového podání až jednoho týdne před extrakcí zubu s pokračováním do zhojení rány) [173]. Preferována jsou antibiotika penicilinového typu v běžném dávkování.



Obrázek 63 – Extrakce zubů s profylaktickými opatřeními u pacienta se zvýšeným rizikem vzniku MRONJ (egalizace alveolu, primární uzávěr rány).

V současnosti nejsou důkazy o tom, že by vysazení rizikové farmakoterapie (drug holiday) před těmito výkony snižovalo riziko vzniku MRONJ, není ani známa bezpečnost tohoto postupu [4]. Dosud není dostatek ověřených údajů, jak dlouho po vysazení terapie (pokud vůbec) toto riziko klesá. Efekt jednotlivých léků je navíc rozdílný. AAOMS doporučuje přerušení terapie u pacientů léčených perorálními bisfosfonáty pro osteoporózu, kde doba léčby je delší než 4 roky nebo i kratší než toto období ovšem s přítomností rizikových faktorů [1]. Vysazení bisfosfonátů u těchto nemocných je doporučováno nejméně 2 měsíce před výkonem, efekt tohoto postupu je ovšem diskutabilní [1, 174]. Někteří autoři indikují u neonkologických pacientů bez léčby metotrexátem nebo kortikoidy zjišťování sérové hodnoty karboxyterminálního telopeptidu kolagenu I (CTX), což je degradační produkt kolagenu, který je indikátorem míry kostní resorpce. Hodnoty CTX <100 pg/ml by měly představovat vysoké riziko, hodnoty 100–150 pg/ml střední a hodnoty >150 pg/ml pak minimální až žádné riziko vzniku BRONJ [175]. Pokud podle těchto kritérií existuje vysoké riziko vzniku osteonekrózy, je vhodné s chirurgickým výkonem vyčkat a perorální bisfosfonáty nechat vysazené až do doby elevace CTx na přijatelnou hodnotu. Na základě současných znalostí se ale ukazuje, že nelze doporučit vyšetřování sérových koncentrací markerů kostního obratu pro využití stanovení rizika vzniku BRONJ a načasování chirurgického výkonu [176, 177]. Vzhledem k reverzibilnímu účinku denosumabu na kostní remodelaci může mít narozdíl od bisfosfonátů přerušení léčby 3 měsíce před výkonem vliv na snížení rizika vzniku MRONJ, ale i zde platí, že není dostatek důkazů na podporu tohoto tvrzení. Nicméně u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku

MRONJ užívajících nízcédávkovanou terapii denosumabu je vhodné, pokud to lze, provést extrakci zubu uprostřed cyklu podávání tohoto léku, tj. 3 měsíce od poslední dávky [7, 144]. Jako prevence komplikace hojení chirurgických ran někteří autoři doporučují vysadit bevacizumab 6 až 8 týdnů před chirurgickým výkonem a opět zahájit terapii 4 týdny po výkonu [82].

Dentální implantáty jsou z hlediska vzniku MRONJ rizikové ve dvou oblastech, a to přímo vlastním chirurgickým výkonem (implantací) a poté i možným vznikem periimplantitidy. Indikace protetikého ošetření pacienta užívajícího rizikovou farmakoterapií pomocí dentálních implantátů nejsou dosud vyjasněny. Anamnéza užívání perorálních i intravenózních bisfosfonátů ale není absolutní kontraindikací pro implantaci [178, 179]. U pacientů užívajících nízcédávkovanou léčbu perorálními bisfosfonáty pro osteoporózu se při užití dentálních implantátů dosahuje stejných výsledků jako u běžné populace [180]. Nutné je ale počítat se stále se zvyšujícím rizikem vzniku BRONJ při pokračující antiresorptivní terapii, které významně vzrůstá po 4 letech léčby, o čemž by měli být pacienti informováni [1].

U nemocných užívajících vysokodávkovanou antiresorptivní terapii nebo i jiné léky rizikové pro vznik MRONJ není zatím dostatek údajů ohledně úspěšnosti a bezpečnosti dentálních implantátů a augmentačních procedur [180]. Německá doporučení rozlišují faktory pro a proti zavádění dentálních implantátů **tabulka 11** [181].

Tabulka 11 – Německá doporučení pro ošetření pacientů s antiresorptivní terapií dentálními implantáty (S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer: 083-026, platné od 7/2016–7/2021) [181]

Argumenty pro implantaci	Argumenty proti implantaci
Nízce rizikový pacient z hlediska MRONJ	Pacient se zvýšeným rizikem MRONJ
Bez anamnézy MRONJ	Probíhající MRONJ nebo MRONJ v minulosti
Dobrá prognóza základního onemocnění	Špatná prognóza základního onemocnění
Bez infekčních fokusů	Infekční fokusy
Dobrá kostní remodelace - klinicky bez ostrých kostních okrajů, radiologicky bez perzistujících extrakčních ran	Klinické a radiologické známky porušené kostní remodelace
Dobrá spolupráce pacienta	Špatná spolupráce pacienta
Dobrá ústní hygiena	Špatná ústní hygiena
Možnost eliminace otlaků od snímatelných náhrad	Nemožnost eliminace otlaků od snímatelných náhrad
Jasná indikace – jednoznačná potřeba ošetření dentálními implantáty	Sporná indikace – nejednoznačná potřeba ošetření dentálními implantáty, alternativní možnosti protetického ošetření
Bez potřeby augmentace	Augmentace nutná

Z hlediska vlastního chirurgického výkonu (implantace) jsou všeobecně uznávána tato doporučení: perioperační antibiotická profylaxe u všech pacientů s rizikovou farmakoterapií (jednoznačný protokol není stanoven), šetrná a minimálně invazivní technika operace, kontraindikace okamžité implantace, okamžité rekonstrukce a okamžitého zatížení, preference středně silné primární stability (např. thread tap, implantáty bez konicity), prevence periimplantitidy [181].

Ortodontická terapie u pacientů s antiresorptivní léčbou může být ovlivněna působením těchto léčiv na kostní remodelaci. Podle současného stavu poznání se přepokládá prodloužení doby ortodontické léčby z důvodu zpomalení ortodontického pohybu zubů a z toho pramenících komplikací [182, 183]. Riziko vzniku MRONJ při této terapii není známo. U nízce rizikových pacientů je ortodontická léčba možná, ale u dospělých nemocných léčených vysokodávkovanou terapií není doporučována [38].

K selhání sekundární prevence nejčastěji dochází třemi možnými způsoby: nedostatečně odebraná anamnéza pacienta zubním lékařem, neznalost

problematiky MRONJ ze strany zubního lékaře nebo neinformování zubního lékaře pacientem o užívání rizikové farmakoterapie [91]. Posledně jmenovaný jev je relativně častý především u nemocných, kteří užívají antiresorptivní léčbu v delších časových intervalech a navíc parenterálně, a tudíž ji v podstatě nepovažují za součást svojí chronické medikace.

4. 1. 10. 3 Terciární prevence

Součástí terciární prevence je časná diagnostika a léčba pacientů s již rozvinutou MRONJ s cílem zabránit progresi lézí a vzniku komplikací.

4. 2 Diskuze ke studovanému souboru a výsledkům

Prezentovaný chirurgický protokol využívá všech v současné době dostupných znalostí a postupů, u kterých bylo prokázáno, že přispívají k lepším výsledkům terapie MRONJ (fluorescenčně řízená chirurgie, uzávěr ran ve více vrstvách tkání aj.). Maximální nutná radikalita při odstraňování nekrotických tkání při současné minimální možné invazivitě, vede nejen k vyšší pravděpodobnosti kompletního zhojení lézí, ale vytváří i lepší podmínky pro protetickou rekonstrukci chrupu. Díky tomu může být u většiny pacientů plně obnoven peroorální příjem stravy, což společně s eliminací symptomů MRONJ vede ke zlepšení kvality života nemocných. Zároveň je umožněno navrácení původních léčebných režimů základního onemocnění, pokud byly kvůli terapii MRONJ změněny nebo přerušeny. Časná indikace chirurgické terapie minimalizuje riziko progresse lézí až do nejtěžších stadií [137]. Především v dolní čelisti jsou pak tyto stavy velmi obtížně řešitelné a k dosažení úplného zhojení jsou nutné rozsáhlé resekční výkony. Indikace k primární chirurgické léčbě bez zbytečně dlouhé observace a snahy o konzervativní postup snižuje i incidenci závažných zánětlivých komplikací. Proto koncept časně chirurgické terapie může být díky potřebě méně extenzivních výkonů ve svém důsledku i méně invazivním než konzervativní léčba při jejím selhání [136].

Srovnání úspěšnosti chirurgické terapie v jednotlivých publikovaných studiích je obtížné. Většinou jsou prezentovány nehomogenní soubory pacientů, kde je zřídka zohledněna stratifikace rizika MRONJ. Hlavním problémem ale zůstává odlišnost chirurgických protokolů. Liší se i kritéria vyhodnocení výsledků léčby a délka follow-up. Doba dispenzarizace může být v hodnocení úspěšnosti terapie zásadní, neboť u části pacientů dochází po čase k recidivám osteonekrózy, především pokud je dále pokračováno v rizikové farmakoterapii a současně se uplatňují i jiné faktory (např.

traumatizace snímatelnými protézami). Nezanedbatelná je i možnost detekce nově vzniklých lézí v jiných lokalizacích v průběhu dalšího sledování pacienta. Relativně krátký follow-up je limitem i této práce. Především u onkologických pacientů byl pravděpodobně způsoben tím, že část nemocných v případě zhojení MRONJ již dále nedocházela na dispenzární kontroly z důvodu nutnosti řešení dalších komplikací spojených s maligním onemocněním a jeho léčbou. To bylo potvrzeno i námi provedeným sledováním lékařských záznamů těchto pacientů z pracovišť jiných odborností v klinickém informačním systému Fakultní nemocnice v Plzni. U části pacientů byl krátký follow-up způsoben jejich úmrtím v důsledku základního onemocnění. Dalším limitem této práce je velikost studovaného souboru, která je dána incidencí těchto lézí a “spádovostí” pracoviště. Řešením by bylo vytvoření multicentrické studie prospektivního designu tak, aby byl zajištěn jednotný chirurgický protokol a shodná inkluzivní a exkluzivní kritéria a způsob vyhodnocení výsledků.

Dosud byla publikována jediná práce s téměř identickým chirurgickým protokolem pro léčbu MRONJ [136]. V ní bylo v průběhu pěti let léčeno 65 lézí u 54 pacientů (45 onkologických a 9 nemocných s osteoporózou), kteří trpěli osteonekrózou 0. stadia (1,5 %), 1. stadia (21,5 %), 2. stadia (64,6 %) a 3. stadia (12,3 %). Průměrný follow-up byl 12,9 měsíce (v rozmezí 1-39 měsíců, medián=11 měsíců). Výsledky léčby nebyly vyhodnocovány podle rizikovosti pacientů. Po primární chirurgické léčbě bylo dosaženo zhojení u 86,2 % lézí. Sekundární chirurgickou intervencí se pak úspěšnost zvýšila na 95,4 % zhojených lézí [136]. V našem souboru pacientů bylo dosaženo srovnatelných výsledků, a to 87,5 % zhojených lézí po primární a 92,5 % po sekundární chirurgické terapii onkologických pacientů s MRONJ. Ve skupině pacientů s osteoporózou byla úspěšnost 100 % již po první chirurgické intervenci. U obou skupin pacientů byla vyhodnocena úspěšnost nejčastějšího způsobu chirurgické léčby, a to débridementu a/nebo sekvestrektomie, které byly prováděny obdobným způsobem jako ve výše citované práci. Primární resekční výkon na čelisti, který byl proveden pouze u 2 našich pacientů (jeden z onkologické a jeden z osteoporotické skupiny) a vedl taktéž ke zhojení lézí, nebyl do celkového hodnocení úspěšnosti chirurgické léčby zahrnut. Hlavním rozdílem v našem chirurgickém protokolu oproti citované studii byla použitá anestézie pro operaci. Zatímco v našem souboru pacientů byla v 75 % případů (ze všech výkonů u obou skupin pacientů) použita lokální anestézie, ve srovnávané studii byly všechny operace provedeny v anestézii celkové. Výhodu lokální anestézie oproti

anestézii celkové spatřujeme v menší zátěži pacientů, což je především u onkologických nemocných a pacientů s komorbiditami benefitem. Tento přístup ale vyžaduje zkušeného chirurga, který v rámci předoperačního plánování dovede posoudit limity lokální anestézie vzhledem k předpokládané velikosti léze i spolupráci pacienta. Při srovnání výsledků chirurgické a konzervativní terapie byla jednoznačně efektivnější chirurgická léčba, a to především u onkologických pacientů (92,5 % versus 18,8 % zhojených lézí). U pacientů s osteoporózou bylo oproti onkologické skupině dosahováno nejlepších výsledků jak při léčbě chirurgické (100 % zhojených lézí po primární terapii), tak při léčbě konzervativní (50 % zhojených lézí). Pokud došlo ke zhojení MRONJ při konzervativní terapii bylo zapotřebí dlouhého časového období, v průměru 52 týdnů u onkologické skupiny pacientů a 82 týdnů u nemocných s osteoporózou.

5 ZÁVĚR

Prezentovaný chirurgický protokol byl efektivní při léčbě MRONJ 1. až 3. stadia u onkologických pacientů i nemocných s osteoporózou neohledě na typ systémové farmakoterapie, která byla příčinou čelistní osteonekrózy. Chirurgická léčba byla indikována jako časná s cílem zabránit komplikacím a progresi lézí. Vedla ke zlepšení kvality života nemocných a umožnila obnovení farmakologické léčby základního onemocnění, pokud byla přerušena.

6 LITERATURA

- 1) 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;72(10):1938-1956.
- 2) Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c85.
- 3) Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(9):1493-1502.
- 4) Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-135.
- 5) Aghaloo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(1):129-142.
- 6) Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:177-187.
- 7) Hauer L, Jambura J, Hrusak D, Chalupova M, Posta P, Rusnak S, Vyskocil V. Surgical therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with antiresorptive agents. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Jan 10. doi: 10.5507/bp.2018.081. [Epub ahead of print]
- 8) Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD012432.
- 9) Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1139-1143.

- 10) Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(2):290-293.
- 11) El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(8):584-594.e2.
- 12) Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, 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, Dabagh RA, Davison KS, 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. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8-24.
- 13) 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;21(5):e595-600.
- 14) Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuzzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):597-615.
- 15) Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(7):864–875.
- 16) Hauer L. Historie a etiologie čelistních osteonekróz. *Prakt Zub Lék.* 2009;57(5):71–75.
- 17) Marx RE. Uncovering the cause of “phossy jaw” Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files - case closed. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(11):2356-2363.
- 18) Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8071579.
- 19) Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A.

Romozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-1543.

20) Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(2):120-124.

21) Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, Manon R, Villa A, Treister N, Woo SB. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(6):E81-E87.

22) Zarringhalam P, Brizman E, Shakib K. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with aflibercept. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(3):314-315.

23) Nicolatou-Galitis O, Galiti D, Moschogianni M, Sachanas S, Edwards BJ, Migliorati CA, Pangalis G. Osteonecrosis of the jaw in a patient with acute myeloid leukemia, who received azacitidine. *J Cancer Metastasis Treat*. 2016;2:220-223.

24) Owosho AA, Scordo M, Yom SK, Randazzo J, Chapman PB, Huryn JM, Estilo CL. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncol*. 2015;51(12):e100-101.

25) Estilo CL, Fournier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):4037-4038.

26) Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):63-66.

27) Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(2):157-163.

28) Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, Yoshikawa K, Kon M. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(2):255-257.

29) Rustemeyer J, Melenberg A, Junker K, Sari-Rieger A. Osteonecrosis of the maxilla related to long-standing methamphetamine abuse: a possible new aspect in the etiology of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg*. 2014;18(2):237-241.

30) Poghosyan YM, Hakobyan KA, Poghosyan AY, Avetisyan EK. Surgical treatment of jaw osteonecrosis in "Krokodil" drug addicted patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(8):1639-1643.

- 31) Hošková T, Hodan R, Pavlíková G, Peřina V, Daněk Z, Štembírek J. Léky indukovaná osteonekróza čelistí a registr bisfosfonátových osteonekróz čelistí v České republice. *LKS*. 2015;25(7-8):150-155.
- 32) Jambura J, Hauer L, Hrušák D, Vyskočil V, Hostička L, Andrlé P, Pošta P, Genčur J. Management ONJ u osteologických a onkologických pacientů. *Osteologický bulletin*. 2016;21(3):79–88.
- 33) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115–1117.
- 34) Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48(3):221–223.
- 35) Rosa J, Šenk F, Palička V. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. *Osteologický bulletin*. 2015;20(4):150-168.
- 36) Drake MT, Clarke BL, Oursler MJ, Khosla S. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned. *Endocr Rev*. 2017;38(4):325-350.
- 37) Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*. 1969;2(7625):845.
- 38) Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19(4):487-498.
- 39) Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Pošta P. Osteonekróza čelistí v souvislosti s celkovou léčbou bisfosfonáty – doporučení pro praxi. *LKS*. 2011;21(5):94–105.
- 40) Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Maňáková T, Mukenšnabl P. Bisfosfonáty a dutina ústní. *Stomateam*. 2010;10(5):5–14.
- 41) Vyskočil V, Kutílek Š. Bisfosfonáty u metabolických onemocnění skeletu. *Remedia*. 2004;14(1):75–80.
- 42) Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (Mikro-verze AISLP). CD - ROM verze 2019.1, stav k 1. 1. 2019 [cit. 4. 3. 2019].
Dostupné z: www.aislp.cz
- 43) Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):e437-442.

- 44) Bayer M, Horák P, Palička V, Pavelka K, Pikner R, Rosa J, Šenk F, Vyskočil V, Zikán V. Dlouhodobá léčba osteoporózy denosumabem a její přerušeni: odborné stanovisko pracovní skupiny Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Clin Osteol.* 2018;23(1):32–37.
- 45) Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(5):e257-e260.
- 46) Won AM, Boddu P, Otun AO, Aponte-Wesson R, Chambers M. Chronic myelogenous leukemia presenting with osteonecrosis of the jaw as a rare but debilitating toxicity of dasatinib: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(4):e208-e211.
- 47) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):369-376.
- 48) Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14(1):3-16.
- 49) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5Suppl):2–12.
- 50) Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Petruzzi M, Arduino P, D'Amato S, Ungari C, Fung Polly PL, Saia G, Campisi G. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(7):603-608.
- 51) Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, Kumar SK, Lytle J, Shi S, Le AD. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis.* 2012;18(7):625-632.

- 52) Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18(6):621-623.
- 53) Hauer L, Baxa J, Hrušák D, Hostička L, Andrle P. Využití zobrazovacích vyšetřovacích metod při diagnostice osteonekrózy čelistí vzniklé v souvislosti s léčbou bisfosfonáty. *Prakt. zub. Léč.* 2012;60(1):4-13.
- 54) 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;30(1):3-23.
- 55) Lo JC, O’ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS, Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243–253.
- 56) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-1822.
- 57) Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N, Dempster DW, Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523.
- 58) Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(8):1117–1124.

- 59) Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M, Pautke C. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39(4):272–277.
- 60) Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-289.
- 61) Sotornik I. Osteoporóza – epidemiologie a patogeneze. *Vnitř Lék.* 2016; 62(12, Suppl 6):6S84–6S87.
- 62) Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12(3 Suppl):233–247.
- 63) McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018;24(4):527-536.
- 64) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132–5139.
- 65) Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813–822.
- 66) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1125–1132.
- 67) Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legieć W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-

- dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-381.
- 68) Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, Fujiwara Y, Martín M, Paterson A, Tonkin K, Shore N, Sieber P, Kueppers F, Karsh L, Yardley D, Wang H, Maniar T, Arellano J, Braun A. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):447-455.
- 69) Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):181–188.
- 70) Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. *Bone.* 2019;121:60-67.
- 71) Hernandez M, Phulpin B, Mansuy L, Droz D. Use of new targeted cancer therapies in children: effects on dental development and risk of jaw osteonecrosis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(5):321-326.
- 72) Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(4):303–309.
- 73) Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis.* 2009;49(11):1729–1732.
- 74) De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(11):1873-1880.
- 75) Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(1):40–48.
- 76) Kos M, Junka A, Smutnicka D, Szymczyk P, Gluza K, Bartoszewicz M. Bisphosphonates enhance bacterial adhesion and biofilm formation on bone hydroxyapatite. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):863-869.
- 77) Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated

- osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch.* 2007;451(6):1009–1017.
- 78) Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):477-485.
- 79) Hallmer F, Bjørnland T, Andersson G, Becktor JP, Kristoffersen AK, Enersen M. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123(4):436-444.
- 80) Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(11):2837-2845.
- 81) Kim JW, Alfafara AMD, Kim HY, Kim SY, Kim SJ. Effects of pH alteration on the pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Bone.* 2019;122:45-51. [Epub ahead of print]
- 82) Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, Zins JE, Grana G, Kann B, Simons R, Atabek U. A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons. *Ann Plast Surg.* 2009;62(6):707–709.
- 83) Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, Calingaert B, Anthony MS. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(8):810–817.
- 84) Nastro Siniscalchi E, Allegra A, De Ponte FS, Oteri G, Cervino G, Lauritano F, Musolino C, Cicciù M. Spontaneous Healing of Clodronate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg.* 2017;28(7):e687-e689.
- 85) Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2048-2051.
- 86) van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement PM, Bechter O, Willems L, Spriet I, Coropciuc R, Politis C, Vandeweyer RO, Schoenaers J, Debruyne PR, Dumez H, Berteloot P, Neven P, Nackaerts K, Woei-A-Jin FJSH, Punie K, Wildiers H, Beuselinck B. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Support Care Cancer.* 2018;26(3):869-878.

- 87) Hauer L, Hrušák D, Jambura J, Hora M. Osteonekróza čelistí jako nežádoucí účinek léčby urologických onkologických pacientů. *Ces Urol.* 2013;17(2):88–99.
- 88) Troeltzsch M, Cagna D, Stähler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(12):1945-1951.
- 89) Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):847-854.
- 90) McCadden L, Leonard CG, Primrose WJ. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the ear canal: our experience and a review of the literature. *J Laryngol Otol.* 2018;132(4):372-374.
- 91) Hauer L, Hrušák D. Osteonekrózy čelistí. In: Hrušák D. a kol. *Stomatochirurgie: Klinické aspekty MKN 10.* 1. vydání, Current Media, Praha, 2017, 111-119.
- 92) Hauer L. Kolemčelistní záněty. In: Hrušák D. a kol. *Stomatochirurgie: Klinické aspekty MKN 10.* 1. vydání, Current Media, Praha, 2017, 87-100.
- 93) Voss PJ, Vargas Soto G, Schmelzeisen R, Izumi K, Stricker A, Bittermann G, Poxleitner P. Sinusitis and oroantral fistula in patients with bisphosphonate-associated necrosis of the maxilla. *Head Face Med.* 2016;12:3.
- 94) Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, Rashad A, Hollstein S, Stricker I, Hölzle F, Kunkel M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):285-291.
- 95) Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, Wolff KD, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Pautke C. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(7):568-571.
- 96) Yamagata K, Nagai H, Baba O, et al. A Case of Brain Abscess Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Case Rep Dent.* 2016;2016:7038618.
- 97) Makihara S, Okano M, Uruguchi K, Oka A, Kariya S, Nishizaki K. A Case of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Subperiosteal Orbital Abscess. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology).* 2016;55(4):515-523.

- 98) Kaehling Ch, Streckbein P, Schmermund D, et al. Lethal cervical abscess following bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42:1203-1206.
- 99) Otto S, Pautke C, Hafner S, Hesse R, Reichardt LF, Mast G, Ehrenfeld M, Cornelius CP. Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-review of the literature and review of our own cases. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*. 2013;6(3):147-154.
- 100) Hrušák D, Hauer L, Vyskočil V. Osteonekróza čelisti – patogeneze, prevence, včasná diagnostika a efektivní léčba. In: *Onkologická revue speciál*. 1. vydání, Current Media, Praha, 2015, 25–34.
- 101) Tsuchimochi M, Kurabayashi T. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (1), role of imaging in drug-related osteonecrosis of the jaw: An up-to-date review (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):1-4.
- 102) Baltensperger MM, Eyrich GKH (Eds.). *Osteomyelitis of the Jaws*. 1st edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, 88-91.
- 103) Wasserzug O, Kaffe I, Lazarovici TS, Weissman T, Yahalom R, Fliss DM, Yarom N. Involvement of the maxillary sinus in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Radiologic aspects. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):36-39.
- 104) Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA, Ward BB, Jacobson JA, Zwetchkenbaum SR, Helman J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics*. 2009;29(7):1971-1984.
- 105) Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med*. 2009;50(1):30-35.
- 106) Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010;14(3):311-317.
- 107) Berg BI, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquiéry C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)*. 2016;4(3):E29.
- 108) Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, Hasegawa S, Okuyama Y, Ogino N, Yamauchi H, Kobashi Y, Yamazoe S, Munetomo Y, Mogami T, Nomura T. CT imaging features of antiresorptive

- agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47(4):20170323.
- 109) Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R, Aygun N. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(2):298-304.
- 110) Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(3):358-364.
- 111) Morris PG, Poznak CV, Modi S, Mak AF, Patil S, Larson S, Hudis CA, Divgi C, Grewal RK. Intravenous bisphosphonate therapy does not acutely alter nuclear bone scan results. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(1):33-39.
- 112) O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(7):1363-1372.
- 113) Thomas C, Spanidis M, Engel C, Roos FC, Frees S, Neisius A, Hampel C, Rubenwolf P, Thüroff JW, Walter C, Miederer M. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Clin Oral Investig.* 2016;20(4):753-758.
- 114) Watanabe S, Nakajima K, Mizokami A, Yaegashi H, Noguchi N, Kawashiri S, Inokuchi M, Kinuya S. Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis. *Ann Nucl Med.* 2017;31(3):201-210.
- 115) Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Prognostic value of bone scintigraphy in cancer patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med.* 2011;36(1):17-20.
- 116) Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE, Derlin T. Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(8):1461-1469.

- 117) Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, Schulz T, Winter K, Hemprich A, Sabri O, Kluge R. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(3):412-419.
- 118) Fleisher KE, Raad RA, Rakheja R, Gupta V, Chan KC, Friedman KP, Mourtzikos KA, Janal M, Glickman RS. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography detects greater metabolic changes that are not represented by plain radiography for patients with osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1957-1965.
- 119) Catalano L, Del Vecchio S, Petruzzello F, Fonti R, Salvatore B, Martorelli C, Califano C, Caparrotti G, Segreto S, Pace L, Rotoli B. Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis. *Ann Hematol.* 2007;86(6):415-423.
- 120) Zadik Y, Lehman H, Neuman T, Benoliel R. Primary lymphoma of the mandible masquerading as bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Quintessence Int.* 2012;43(9):769-775.
- 121) Corsi A, Ungari C, Riminucci M, Agrillo A. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis and Metastasis Within the Same Site of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(8):1679-1684.
- 122) Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA, Gupta S, D'cruz AK. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw masquerading as tumor: a word of caution for oral surgeons and oncologists. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(6):541-545.
- 123) Troeltzsch M, Probst F, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *J Prosthet Dent.* 2015;113(3):236-241.
- 124) Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2013;49(9):977-983.
- 125) Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(3):251-255.
- 126) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-836.

- 127) Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a single- center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(4):850-855.
- 128) Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsolis MC, Repousis P, Barbounis V, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):195-202.
- 129) Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2501-2507.
- 130) Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, Wutzl A. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol.* 2013;49(1):66-70.
- 131) Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):449-460.
- 132) Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, Nkenke E, Neukam FW, Wehrhan F. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw- results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig.* 2014;18(4):1299-1304.
- 133) Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85-95.
- 134) Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, Heiland M, Smeets R, Gröbe A. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(5):e157-164.
- 135) Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw:

- technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):719-725.
- 136) Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, Pautke C. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1073-1080.
- 137) Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(3):491-499.
- 138) Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK- ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41(7):694-698.
- 139) Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):570-578.
- 140) Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):272-278.
- 141) Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, Smeets R, Otto S. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(9):1515-1525.
- 142) Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, Samson J. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):391-399.
- 143) Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2022-2029.

- 144) Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(6):e437-442.
- 145) Hauer L, Hrušák D, Hostička L, Andrlé P, Jambura J, Pošta P, Genčur J. Chirurgická terapie osteonekrózy čelistí způsobené léčivý. *LKS.* 2014;24(6):130–135.
- 146) Ristow O, Otto S, Geiß C, Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, Koerdt S, Hohlweg-Majert B, Freudlsperger C, Pautke C. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(2):157-166.
- 147) Uhříková T, Psotová P, Stránský J, Pavlíková G, Tomášek J. Jak úspěšně napravit neúspěch. Test 10: MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) – medikační osteonekróza čelisti. *LKS.* 2016; 26(10):221-226.
- 148) Rosa J, Pavlíková G, Palička V. Osteonekróza čelisti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy. *Osteologický bulletin.* 2013;18(3):68-76.
- 149) Wilde F, Hendricks J, Riese C, Pausch NC, Schramm A, Heufelder M. Bone regeneration without bone grafting after resection of a segment of the mandible to treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(10):2657-2662.
- 150) Imai T, Michizawa M. "Phoenix jaw"-bone regeneration of the necrotic mandible between pathological fractures: an unusual but evocative course of bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2014;25(4):e333-336.
- 151) Yazan M, Atil F, Kocyigit ID, Tekin U, Tuz HH, Misirlioglu M. Spontaneous Healing of Mandibular Noncontinuous Defect Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg.* 2016;27(4):e390-392.
- 152) Mücke T, Koerdt S, Jung M, Mitchell DA, Wolff KD, Kesting MR, Loeffelbein DJ. The role of mylohyoid flap in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(4):369-373.
- 153) Rotaru H, Kim MK, Kim SG, Park YW. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(3):437-442.

- 154) Kim MK, Han W, Kim SG. The use of the buccal fat pad flap for oral reconstruction. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017;39(1):5.
- 155) Melville JC, Tursun R, Shum JW, Young S, Hanna IA, Marx RE. A technique for the treatment of oral-antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):287-291.
- 156) Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(2):e236-241.
- 157) Berrone M, Florindi FU, Carbone V, Aldiano C, Pentenero M. Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Posterior Maxilla: Surgical Treatment Using a Pedicled Buccal Fat Pad Flap: Case Reports. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(11):2082-2086.
- 158) Horowitz G, Koren I, Carmel NN, Balaban S, Abu-Ghanem S, Fliss DM, Kleinman S, Reiser V. One stage combined endoscopic and per-oral buccal fat pad approach for large oro-antral-fistula closure with secondary chronic maxillary sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):905-909.
- 159) Sacco R, Sacco G, Acocella A, Sale S, Sacco N, Baldoni E. A systematic review of microsurgical reconstruction of the jaws using vascularized fibula flap technique in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(4):293-300.
- 160) Vercruyse H Jr, Backer Td, Mommaerts MY. Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: systematic review and a new case series. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(5):377-386.
- 161) Caldrony S, Ghazali N, Dyalram D, Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(7):871-876.
- 162) Neto T, Horta R, Balhau R, Coelho L, Silva P, Correia-Sá I, Silva Á. Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: The role of microvascular reconstruction. *Head Neck*. 2016;38(8):1278-1285.
- 163) Mücke T, Jung M, Koerdts S, Mitchell DA, Loeffelbein D, Kesting MR. Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related

- osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(2):142-147.
- 164) Pautke C, Otto S, Reu S, Kolk A, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Wolff KD. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw--manifestation in a microvascular iliac bone flap. *Oral Oncol.* 2011;47(5):425-429.
- 165) Lorenzo SD, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the Oral Mucosa in Patients With BRONJ at III Stage: A Microscopic Study Proves the Unsuitability of Local Mucosal Flaps. *J Clin Med Res.* 2013;5(1):22-25.
- 166) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. 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):137-145.
- 167) Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117–120.
- 168) Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, Zuckerman DS, Von Roenn JH, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1221–1227.
- 169) Karna H, Gonzalez J, Radia HS, Sedghizadeh PP, Enciso R. Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: A systematic review with meta-analyses. *Oral Oncol.* 2018;85:15-23.
- 170) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567–1575.
- 171) Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):922-932.

- 172) Hromčík F, Izakovičová Hollá L. Extrakce zubů u pacientů užívajících antiresorpční a antiangiogenní léčbu. *LKS*. 2018;28(9):188-194.
- 173) Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(11):2156-2162.
- 174) Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T; Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDM). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2465-2473.
- 175) Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397-2410.
- 176) Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent*. 2010;19(1):29-38.
- 177) Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadieh A, Clark GT, Sedghizadeh PP. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2016;147(7):551-560.e11
- 178) Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol*. 2013;39(4):510-520.
- 179) Grötz KA, Al-Nawas B, Terheyden H. Implantate und Bisphosphonat-Therapie. *Implantologie*. 2013;21:53–59.
- 180) Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29 (Suppl18):54-92.

- 181) Wolff TF, Schiegnitz E, Grötz KA. Indication and treatment strategies in antiresorptive risk patients. *Dtsch Zahnärztl Z Int.* 2019;1:16-23.
- 182) Krieger E, Jacobs C, Walter C, Wehrbein H. Current state of orthodontic patients under bisphosphonate therapy. *Head Face Med.* 2013;9:10.
- 183) Krishnan S, Pandian S, Kumar SA. Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement-an update. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):ZE01-5.

7 Příloha 1

Tabulka 2 – Onkologická skupina pacientů - chirurgická terapie

Č.	Pohlaví	Věk	Základní onemocnění	Antiresorptivní medikace	Doba léčby do vzniku MRONJ	Komorbidity	Další riziková medikace	Iniciační faktor	Stadium MRONJ (lokalizace)	Primární chirurgická terapie	Opakovaná chirurgická léčba	Anestézie	Výsledky	Způsob hojení	Follow-up (měsíce)	
1	Ž	64	karcinom ledviny	zoledronát	43	0	sunitinib	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	S (4)	3	
				ibandronát p.o.	3											
2	Ž	57	karcinom prsu	klodronát p.o.	10	0	cytostatika, kortikoidy	E	3 (mandibula)	DS	1x DS	CA/LA	Z	P	13	
				ibandronát p.o.	20				1 (maxilla)	DS, STTL	Ne	LA	Z	S (4)		
				zoledronát	6											
3	M	72	mnohočetný myelom	ibandronát p.o.	19	0	cytostatika, kortikoidy	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	N, zlepšeno	-	11	
4	M	54	karcinoid	zoledronát	21	0	cytostatika	E	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	S (4)	16	
5	M	67	karcinom prostaty	zoledronát	16	DM 2. typ	cytostatika, kortikoidy	E	2 (mandibula)	DS	Ne	CA	Z	P	55	
									2 (maxilla)	DS	Ne	CA	Z	P		
									1 (maxilla)	DS, STTL	Ne	LA	Z	S (4)		
6	Ž	79	karcinom prsu	zoledronát	38	DM 2. typ	0	E	1 (mandibula)	DS, ML	Ne	CA	Z	P	8	
7	M	63	karcinom prostaty	zoledronát	19	0	0	E	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P	46	
									3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P		
8	M	83	karcinom prostaty	denosumab	4	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	DS	2x DS	3x LA	N, zlepšeno	-	15	
									1 (maxilla)	Ne	-	-	-			
9	Ž	61	karcinom prsu	klodronát p.o.	23	0	0	E	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	CA	Z	P	1	
				zoledronát	6											
10	Ž	76	karcinom prsu	klodronát p.o.	38	0	0	E	2 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P	32	
				zoledronát	8				0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z		P
				ibandronát i.v.	57					2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z		P
11	M	66	karcinom prostaty	zoledronát	21	0	cytostatika, kortikoidy	0	3 (mandibula)	DS, ML, rekon. Dlahy	Ne	CA	Z	P	4	
				ibandronát i.v.	20											
12	M	70	karcinom ledviny	denosumab	10	0	sunitinib	E	3 (maxilla)	DS, STTL bilat. (OAK)	Ne	CA	Z	S (4)	7	

13	M	77	karcinom prostaty	denosumab	16	DM 2. typ	0	E	1 (mandibula) 2 (mandibula)	DS Ne	Ne -	LA -	Z -	P -	30
14	M	77	karcinom prostaty	zoledronát denosumab	19 19	0	0	E	3 (mandibula)	DS	2x, DS/SR, rekon. dlaža	LA/ 2x CA	N, zlepšeno	-	37
15	M	75	karcinom prostaty	zoledronát denosumab	13 11	0	0	E	2 (maxilla)	DS, STTL	Ne	LA	Z	S (6)	3
16	M	74	karcinom prostaty	zoledronát klodronát p.o.	31 21	0	0	0 E	2 (mandibula) 3 (mandibula)	DS SR, rekon. dlaža	Ne 2x, DS/ resekce konců pahýlů, rekon. dlaža	CA 3x CA	Z Z	S (4) P	36
17	Ž	67	karcinom prsu	denosumab	19	0	cytostatika	0 E	2 (mandibula) 3 (maxilla)	DS DS, STTL (OAK)	Ne Ne	LA LA	Z Z	S (4) P	20
18	Ž	60	karcinom prsu	denosumab	1	0	cytostatika, bevacizumab	E	1 (maxilla)	DS, STTL	Ne	LA	Z	S (4)	7
19	Ž	39	karcinom prsu	zoledronát	14	0	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	1
20	Ž	58	mnohočetný myelom	klodronát p.o. ibandronát p.o.	12 60	0	cytostatika	E	2 (mandibula) 3 (mandibula)	DS, ML Ne	1x DS -	CA/LA -	Z -	P -	2
21	Ž	75	karcinom prsu	zoledronát	17	0	0	E	2 (mandibula) 2 (maxilla) 2 (maxilla)	DS DS DS, STTL	Ne Ne Ne	LA LA LA	Z Z Z	P P P	28
22	Ž	54	karcinom prsu	zoledronát	37	0	0	0	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	CA	Z	P	2
23	M	62	karcinom prostaty	denosumab	18	0	cytostatika	0	2 (mandibula)	DS, ML	1x DS	2x LA	Z	S (76)	30
24	M	69	karcinom ledviny	ibandronát p.o. denosumab	1 12	0	pazopanib	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	4
25	Ž	59	mnohočetný myelom	denosumab	18	0	0	E	2 (maxilla) 3 (mandibula)	DS, STTL DS, ML	Ne 1x DS	LA 2x LA	Z Z	P P	38
26	Ž	62	karcinom prsu	denosumab	15	0	0	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	S (5)	3
27	M	74	karcinom prostaty	zoledronát denosumab	N 5	0	0	E	2 (maxilla) 2 (mandibula)	DS, STTL DS, ML	Ne Ne	LA LA	Z Z	P P	1

28	M	70	karcinom ledviny	denosumab	6	0	everolimus, sunitinib	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	1
29	M	68	karcinom močového měchýře	denosumab	16	0	cytostatika	0	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	33
									3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P	
30	M	66	mnohočetný myelom	denosumab	28	0	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	15
31	M	71	karcinom prostaty	zoledronát	16	0	0	E	2 (maxilla)	DS, STTL	Ne	LA	Z	P	12
				denosumab	22				2 (mandibula)	Ne	-	-	-	-	
32	Ž	66	karcinom prsu	ibandronát p.o.	22	0	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	2
33	Ž	68	karcinom prsu	denosumab	20	DM 2. typ	cytostatika, everolimus	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	CA	Z	P	23
									2 (mandibula)	DS	Ne	CA	Z	P	
									3 (mandibula)	DS	Ne	CA	Z	P	
34	M	68	karcinom prostaty	denosumab	9	0	0	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	22
									2 (mandibula)	Ne	-	-	-	-	
35	Ž	76	karcinom prsu	denosumab	10	0	everolimus	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	6
									2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	
36	M	64	karcinom plic	zoledronát	16	0	cytostatika, erlotinib	E	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	12
				denosumab	15										
37	M	70	karcinom prostaty	denosumab	19	0	0	E	1 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	1
38	M	72	karcinom ledviny	denosumab	7	0	pazopanib, sunitinib, everolimus	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	17
				zoledronát	6				3 (maxilla)	DS, uzávěr ONK	Ne	LA	Z	S (20)	
39	Ž	48	karcinom žaludku	denosumab	11	0	cytostatika	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	5
									2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	
									2 (mandibula)	Ne	-	-	-	-	
40	M	58	karcinom prostaty	denosumab	12	0	0	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	5
41	M	72	mnohočetný myelom	ibandronát p.o.	56	DM 2. typ	cytostatika	0	3 (mandibula)	DS, ML	Ne	CA	Z	P	14
									1 (maxilla)	DS	Ne	CA	Z	P	
									1 (maxilla)	DS	Ne	CA	Z	P	
42	M	76	karcinom prostaty	denosumab	8	0	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	2
43	M	61	karcinom plic	denosumab	8	0	cytostatika	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	6
				zoledronát	28										
44	M	85	karcinom prostaty	denosumab	58	DM 2. typ	0	E	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	5

45	M	75	karcinom prostaty	denosumab	17	0	0	E	3 (maxilla)	DS	Ne	CA	Z	P	3
46	Ž	70	mnohočetný myelom	denosumab	43	DM 2. typ	0	E	1 (mandibula)	DS, ML	Ne	CA	Z	P	5
47	Ž	63	karcinom plic	zoledronát	3	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	1
				denosumab	4										
48	M	65	karcinom prostaty	klodronát p.o.	14	DM 2. typ	0	0	1 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	4
				denosumab	17										
49	M	70	karcinom ledviny	denosumab	4	0	sunitinib	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	S (4)	2
50	M	76	karcinom prostaty	zoledronát	50	0	0	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	5
				denosumab	17										
51	M	68	karcinom ledviny	klodronát p.o.	32	0	pazopanib, sunitinib	0	2 (mandibula)	DS, ML	1x DS	CA/LA	N, zlepšeno	-	8
				denosumab	23										
52	Ž	67	karcinom ledviny	denosumab	45	0	0	0	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	CA	Z	P	4
									1 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	
53	Ž	47	karcinom prsu	denosumab	21	0	cytostatika, bevacizumab	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	N, zlepšeno	-	6
54	M	75	karcinom prostaty	denosumab	15	0	0	0	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	10
55	M	69	karcinom ledviny	denosumab	8	0	pazopanib	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	1
56	M	58	mnohočetný myelom	zoledronát	41	0	cytostatika	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	16
57	Ž	64	folikulární lymfom	0	0	0	cytostatika, kortikoidy, rituximab	E	1 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	9
58	M	66	karcinom prostaty	denosumab	34	0	0	E	3 (maxilla)	DS, STTL	Ne	CA	Z	P	2
59	M	57	mnohočetný myelom	denosumab	38	0	cytostatika	0	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	CA	Z	P	3
								E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	N, zlepšeno	-	

Pohlaví: Ž, žena; M, muž.

Antiresorptivní medikace: v případě možnosti více lékových forem uveden způsob podání - i.v., intravenózní; p.o., perorální.

Doba léčby do vzniku MRONJ: u bisfosfonátů v měsících; u denosumabu počet dávek; N, nezjištěno.

Komorbidity: DM, diabetes mellitus.

Iničiační faktor: E, extrakce zubu.

Primární chirurgická terapie a opakovaná chirurgická léčba: DS, débridement a/nebo sekvextrektomie; SR, segmentální resekce, STTL, stopkatý tvářový tukový lalok; ML, lalok musculus mylohyoideus; OAK, oroantrální komunikace; ONK, oronazální komunikace.

Anestézie: LA, lokální anestézie; CA, celková anestézie.

Výsledky a Způsob hojení: Z, zhojeno; N, nezhojeno; P, per primam intentionem; S, per secundam intentionem (doba hojení-týdny).

Příloha 2

Tabulka 3 – Skupina pacientů s osteoporózou - chirurgická terapie

Č.	Pohlaví	Věk	Základní onemocnění	Antiresorptivní medikace	Doba léčby do vzniku MRONJ	Komorbidity	Další riziková medikace	Iniciační faktor	Stadium MRONJ (lokalizace)	Primární chirurgická terapie	Opakovaná chirurgická léčba	Anestézie	Výsledky	Způsob hojení	Follow-up
1	Ž	68	PMO	alendronát	108	0	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	42
									2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	
2	Ž	60	PMO	risedronát	20	0	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	S (4)	50
				ibandronát p.o.	49										
3	M	61	GIOP	ibandronát p.o.	29	RA	kortikoidy, leflunomid, metotrexát	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	S (8)	97
4	Ž	81	PMO	alendronát	24	0	0	E	1 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	15
5	Ž	66	PMO	alendronát	46	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	20
6	Ž	63	GIOP	alendronát	57	RA	kortikoidy, leflunomid	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	44
				ibandronát p.o.	69				2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	
7	Ž	80	PMO	denosumab	5	0	0	E	3 (mandibula)	DS, ML	Ne	CA	Z	P	19
									1 (mandibula)	DS	Ne	CA	Z	P	
8	Ž	72	PMO	ibandronát p.o.	48	0	0	E	3 (mandibula)	DS, ML	Ne	CA	Z	P	25
9	Ž	83	PMO	alendronát	14	0	0	0	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	72
				ibandronát p.o.	26										
10	Ž	53	PMO	ibandronát p.o.	72	0	0	0	1 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P	19
11	Ž	92	PMO	ibandronát p.o.	84	0	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	1
				denosumab	3										
12	Ž	77	GIOP	bisfosfonáty p.o., blíže N	N	RS	kortikoidy, azathioprin	E	2 (maxilla)	DS, STTL	Ne	LA	Z	P	1
				denosumab	N										
13	Ž	58	PMO	ibandronát p.o.	18	0	0	E	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P	6
14	Ž	60	PMO	alendronát	72	0	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	12
				ibandronát i.v.	36										
15	Ž	74	PMO	ibandronát p.o.	36	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	20
16	Ž	67	PMO	ibandronát p.o.	70	DM 1. typ	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	S (7)	6
17	Ž	83	PMO	alendronát	72	0	0	0	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	15
				denosumab	7				2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	
18	Ž	68	PMO	alendronát	73	0	0	E	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	19
				ibandronát p.o.	12										
19	Ž	81	GIOP	denosumab	2	RA	kortikoidy	0	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	15

20	Ž	87	PMO	alendronát ibandronát p.o.	roky, blíže N	0	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	9
21	Ž	79	PMO	alendronát	36	DM 2. typ	0	E	3 (maxilla)	DS, STTL (OAK)	Ne	LA	Z	P	9
				ibandronát p.o.	108				2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	
									2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	
22	Ž	85	PMO	ibandronát p.o.	100	0	0	E	3 (mandibula)	SR, rekon. dlaň	Ne	CA	Z	P	6
23	Ž	75	GIOP	denosumab	11	RA	kortikoidy, etanercept, metotrexát	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	8
24	Ž	72	GIOP	ibandronát p.o.	120	RS	0	0	2 (mandibula)	DS, ML	Ne	LA	Z	P	2
25	Ž	85	PMO	alendronát	45	0	0	E	2 (maxilla)	DS	Ne	LA	Z	P	1
				denosumab	N										
26	Ž	79	PMO	denosumab	6	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	DS	Ne	LA	Z	P	1

Pohlaví: Ž, žena; M, muž.

Základní onemocnění: PMO, postmenopauzální osteoporóza; GIOP, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza.

Antiresorptivní medikace: v případě možnosti více lékových forem uveden způsob podání - i.v., intravenózní; p.o., perorální.

Doba léčby do vzniku MRONJ: u bisfosfonátů v měsících; u denosumabu počet dávek; N, nezjištěno.

Komorbidity: DM, diabetes mellitus; RA, revmatoidní artritida; RS, roztroušená skleróza.

Iniciační faktor: E, extrakce zubu.

Primární chirurgická terapie a opakovaná chirurgická léčba: DS, débridement a/nebo sekvextrektomie; SR, segmentální resekce, STTL, stopkatý tvářový tukový lalok; ML, lalok musculus mylohyoideus; OAK, oroantrální komunikace.

Anestézie: LA, lokální anestézie; CA, celková anestézie.

Výsledky: Z, zhojeno; N, nezhojeno.

Způsob hojení: P, per primam intentionem; S, per secundam intentionem (doba hojení-týdny).

Follow-up: měsíce.

Příloha 3

Tabulka 4 – Onkologická skupina pacientů - konzervativní terapie

Č.	Pohlaví	Věk	Základní onemocnění	Antiresorptivní medikace	Doba léčby do vzniku MRONJ	Komorbidity	Další riziková medikace	Iniciační faktor	Stadium MRONJ (lokalizace)	Výsledky	Doba hojení (týdny)	Follow-up (měsíce)
1	Ž	51	karcinom prsu	zoledronát	13	0	cytostatika	E	2 (mandibula)	N	-	19
2	M	66	karcinom štítné žlázy	zoledronát	4	0	cytostatika, kortikoidy	E	2 (mandibula)	Z	16	6
3	M	71	mnohočetný myelom	zoledronát ibandronát p.o.	N	0	cytostatika, kortikoidy	E	2 (mandibula)	N	-	23
4	M	53	mnohočetný myelom	klodronát p.o. zoledronát	23 21	0	cytostatika, kortikoidy	E	3 (mandibula)	Z	92	86
5	M	71	karcinom prostaty	klodronát p.o. zoledronát	3 14	0	0	E	2 (maxilla)	N	-	7
6	M	68	karcinom ledviny	zoledronát	18	0	sunitinib	0	2 (mandibula)	N	-	7
7	M	65	karcinom plic	klodronát p.o.	4	0	kortikoidy	E	3 (mandibula)	N	-	4
8	Ž	61	mnohočetný myelom	ibandronát p.o.	7	DM 2. typ	cytostatika, kortikoidy	E	3 (mandibula)	N	-	12
9	Ž	80	mnohočetný myelom	ibandronát p.o.	21	DLBCL v anamnéze	kortikoidy	E	3 (mandibula)	N	-	36
10	M	55	karcinom prostaty	zoledronát	21	0	0	0	2 (mandibula)	N	-	5
11	M	45	karcinom ledviny	zoledronát pamidronát	2 11	0	sunitinib, sorafenib	E	3 (maxilla) 3 (maxilla)	N N	-	6
12	M	72	mnohočetný myelom	klodronát p.o. ibandronát p.o.	9 27	DM 2. typ	cytostatika, kortikoidy	E	3 (mandibula)	N	-	12
13	M	57	karcinom ledviny	klodronát p.o. zoledronát pamidronát	7 10 3	0	sunitinib, everolimus	E	3 (mandibula) 3 (maxilla)	N N	-	15
14	M	77	karcinom prostaty	zoledronát	48	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	N	-	9
15	Ž	72	mnohočetný myelom	ibandronát p.o.	12	DM 2. typ	cytostatika, kortikoidy	E	2 (mandibula)	N	-	18
16	M	68	karcinom ledviny	zoledronát	9	0	0	E	3 (mandibula)	N	-	25
17	M	68	karcinom prostaty	zoledronát	20	0	0	E	2 (mandibula)	N	-	3
18	Ž	62	PMO karcinom prsu	alendronát zoledronát	48 14	0	cytostatika	E	2 (mandibula)	Z	60	15

19	M	60	mnohočetný myelom	klodronát p.o.	12	0	cytostatika, kortikoidy	E	2 (mandibula)	N	-	4
				zoledronát	2				2 (mandibula)	N		
									2 (mandibula)	N		
20	Ž	64	karcinom prsu	zoledronát	N	0	0	E	3 (mandibula)	N	-	8
21	M	74	karcinom prostaty	zoledronát	12	0	cytostatika	E	2 (maxilla)	Z	28	7
22	Ž	73	karcinom prsu	ibandronát p.o.	33	DM 2. typ	0	E	3 (mandibula)	N	-	5
23	M	76	karcinom prostaty	zoledronát	69	0	0	E	2 (maxilla)	N	-	21
				klodronát p.o.	1				1 (maxilla)	Z	76	
24	M	54	karcinom prostaty	denosumab	22	DM 2. typ	0	E	2 (maxilla)	N	-	6
									2 (maxilla)	N		
25	M	47	karcinom plic	zoledronát	10	0	cytostatika, kortikoidy	0	2 (maxilla)	N	-	6
26	M	37	meningeosarkom	zoledronát	9	DM 1. typ	cytostatika, pazopanib	E	2 (mandibula)	Z	40	22
				denosumab	42							

Pohlaví: Ž, žena; M, muž.

Základní onemocnění: PMO, postmenopauzální osteoporóza;

Antiresorptivní medikace: v případě možnosti více lékových forem uveden způsob podání - i.v., intravenózní; p.o., perorální.

Doba léčby do vzniku MRONJ: u bisfosfonátů v měsících; u denosumabu počet dávek; N, nezjištěno.

Komorbidity: DM, diabetes mellitus; DLBCL, difúzní velkobuněčný B lymfom.

Iniciační faktor: E, extrakce zubu.

Stadium MRONJ (lokalizace): nejtěžší zaznamenané stadium v průběhu terapie.

Výsledky: Z, zhojeno; N, nezhojeno.

Příloha 4

Tabulka 5 – Skupina pacientů s osteoporózou - konzervativní terapie

Č.	Pohlaví	Věk	Základní onemocnění	Antiresorptivní medikace	Doba léčby do vzniku MRONJ	Komorbidity	Další riziková medikace	Iniciační faktor	Stadium MRONJ (lokalizace)	Výsledky	Doba hojení (týdny)	Follow-up (měsíce)
1	Ž	75	PMO	alendronát	72	DM 2. typ	0	E	2 (maxilla)	N	-	12
				ibandronát p.o.	7							
2	Ž	57	GIOP	alendronát	20	RA	kortikoidy, leflunomid	E	3 (mandibula)	Z	196	134
3	Ž	55	PMO	alendronát	N	0	0	E	2 (mandibula)	N	-	13
4	Ž	55	PMO	risedronát	13	DM 2. typ	0	E	2 (mandibula)	N	-	12
				alendronát	10							
				ibandronát p.o.	40							
5	Ž	61	PMO	ibandronát p.o.	33	RA, DM 2.	metotrexát	E	2 (maxilla)	Z	92	23
6	Ž	72	GIOP	alendronát	48	RA	kortikoidy, leflunomid	E	2 (mandibula)	N	-	40
				ibandronát p.o.	60							
7	Ž	81	PMO	alendronát	60	0	0	E	2 (mandibula)	Z	20	46
8	Ž	87	PMO	ibandronát p.o.	72	0	0	E	2 (maxilla)	Z	20	8
				denosumab	1							

Pohlaví: Ž, žena; M, muž.

Základní onemocnění: PMO, postmenopauzální osteoporóza; GIOP, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza.

Antiresorptivní medikace: v případě možnosti více lékových forem uveden způsob podání - i.v., intravenózní; p.o., perorální.

Doba léčby do vzniku MRONJ: u bisfosfonátů v měsících; u denosumabu počet dávek; N, nejištěno.

Komorbidity: DM, diabetes mellitus; RA, revmatoidní artritida;

Iniciační faktor: E, extrakce zubu.

Stadium MRONJ (lokalizace): nejtěžší zaznamenané stadium v průběhu terapie.

Výsledky: Z, zhojeno; N, nezhojeno.