

Gyógyszer okozta állcsontnekrózis (MRONJ) a daganatos betegek kezelésekor

NÉMETH ZSOLT¹, BOGDÁN SÁNDOR¹, JOÓB-FANCSALY ÁRPÁD¹, VASZILKÓ MIHÁLY¹, TÓTH ANNA², SZENTPÉTERI SZÓFIA¹

¹Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika, ²Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Németh Zsolt, Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 52.,
e-mail: nemeth.zsolt@semmelweis.hu, tel.: +36-20-342-0040

Közlésre érkezett:

2025. január 20.

Elfogadva:

2025. június 20.

Az antireszorptív és antiangiogén/immunmoduláns terápiával összefüggő állcsontnekrózis (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) az állcsontokat érintő súlyos kórkép, amely leggyakrabban malignus daganatok, oszteológiai és reumatológiai betegségek kezelésének mellékhatásaként alakul ki. A spontán gyógyulás nem jellemző, az oki terápia nem ismert. Sebészi beavatkozások, mint a szekvestrektómia vagy a szegmentreszekció, csak átmeneti megoldást nyújtanak, mivel az állcsont teljes érintettsége kiszámíthatatlanná teszi a betegség lefolyását. A MRONJ kialakulásának hátterében a csontátépítés károsodása áll, különösen traumák, például fogeltávolítás után. Elsősorban 65 év feletti, legyengült, diabéteszes, szteroidkezelés alatt álló, rossz szájhigiénájú betegek érintettek, a mandibula moláris régiója kiemelten veszélyeztetett. A tanulmány bemutatja az okozó gyógyszereket, a rizikótényezőket, valamint a korai diagnózis és prevenció fontosságát, és áttekinti a hatékonyabb kezelést célzó kutatási irányokat. *Magy Onkol* 69:118-127, 2025

Kulcsszavak: gyógyszer okozta állcsont-oszteonekrózis (MRONJ), rizikócsoport, diagnózis, kezelés, prevenció

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), associated with antiresorptive and antiangiogenic/immunomodulatory therapies, is a severe condition affecting the jawbones. It most commonly occurs as a side effect of treatments for malignant tumors, osteological, and rheumatological diseases. Spontaneous healing is uncommon, and no definitive causal therapy exists. Surgical interventions, such as sequestrectomy or segmental resection, provide only temporary solutions, as the unpredictable involvement of the entire jawbone complicates the progression of the disease. The development of MRONJ is primarily linked to impaired bone remodeling, especially following trauma, such as tooth extractions. Patients over 65 years of age, those with weakened conditions, diabetes, ongoing steroid therapy, or poor oral hygiene are particularly affected, with the mandibular molar region being especially at risk. This study reviews the causative medications, risk factors, and the importance of early diagnosis and prevention. It also explores research directions aimed at achieving more effective treatments.

Németh Z, Bogdán S, Joób-Fancsaly Á, Vaszkó M, Tóth A, Szentpéteri S. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) during the treatment of cancer patients. *Magy Onkol* 69:118-127, 2025

Keywords: medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ), risk patients, diagnosis, therapy, prevention

BEVEZETÉS

A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság (MAÁSZT) és a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) 2008-ban és 2014-ben is interdiszciplináris fórumot szervezett a gyógyszeradagolással összefüggő oszteonekrózis előfordulásának megelőzése érdekében, az antireszorptív (AR) terápiákat elrendelő és a szövődményeket kezelő szakmaterületek társaságainak részvételével. Mára a 2014-ben tett megállapítások, ajánlások egy része felett elhaladt az idő, az új ismeretek, új gyógyszercsoportok új konszenzuszokumentum létrehozását igényelték. A fórumot 2024. 12. 18-án a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján tartottuk. A részt vevő társaságok a következők voltak: Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság (MAÁSZT), Magyar Onkológusok Társasága (MOT), Magyar Klinikai Onkológusok Társasága (MKOT), Magyar Osteológiai és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT), Magyar Fogorvosok Egyesülete (MFE), Magyar Fogorvosok Implantológiai Társasága (MAFIT), Háziorvosok Online Szervezete (HAOSZ). A cél a MRONJ kialakulásának megelőzését segítő, legújabb ismeretek összefoglalása, az információátadás, a betegutak egyértelművé tétele volt. Ez a dolgozat nagyrészt a fórum megállapításain alapul

Rövidítések jegyzéke:

AA: antiangiogén, **AAOMS:** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, **AB:** antibiotikum, antibiotikus, **AF-GBS/TF-GBS:** auto/fluorescence-guided bone surgery, tetracycline/fluorescence-guided bone surgery, **APDT:** antimicrobial photodynamic therapy, **AR:** antireszorptív, **ARONJ:** antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw, **ASCO:** American Society of Clinical Oncology, **AUA:** American Urological Association, **BMP:** bone morphogenetic protein, **BRAF:** v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, **BRONJ:** bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, **CBCT:** cone beam computer tomography, **CT:** computer tomography, **CTLA-4:** cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, **DRONJ:** denosumab-related osteonecrosis of the jaw, **ESMO:** European Society for Medical Oncology, **HIFU:** high intensity focused ultrasound, **iv.:** intravénás, **LITT:** laser interstitial thermo therapy, **LLLT:** low level laser therapy, **MCT:** microwave coagulation therapy, **MAÁSZT:** Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság, **MFE:** Magyar Fogorvosok Egyesülete, **MMIDF2024:** MAÁSZT/MOTESZ Interdiszciplináris Fórum 2024, **MOT:** Magyar Onkológusok Társasága, **MOOT:** Magyar Osteológiai és Osteoarthrológiai Társaság, **MOTESZ:** Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége, **MR:** mágneses rezonancia, **MRONJ:** medication-related osteonecrosis of the jaw, **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network, **ON:** oszteonekrózis, **ONJ:** osteonecrosis of the jaw, **PD-1:** programmed cell death protein 1, **PET/CT:** positron emission tomography/computed tomography, **PRF/PRP:** platelet-rich fibrin/platelet-rich plasma, **RANKL:** receptor activator for nuclear factor κB ligand, **RFA:** radiofrequency ablation, **RTG:** Röntgen, **SABR:** stereotactic ablative radiation therapy, **SPECT/CT:** single-photon emission computed tomography, **SRE:** skeletal related event, **VEGF:** vascular endothelial growth factor, **VEGF-R:** vascular endothelial growth factor receptor

(MMIDF2024 – MAÁSZT-MOTESZ Interdiszciplináris Fórum 2024 konszenzuszokumentuma). A konszenzuszokumentum még nem került véglegesítésre, publikálásra, de – korábbi gyakorlatunknak megfelelően – a legtöbb hazai orvostársaság honlapján, szaklapjaiban, a részt vevő társaságok elnökeinek aláírásával megjelentetjük.

A dolgozat olvasása során fontos, hogy tudjuk: az itt leírtak nem szájüregi, fej-nyak daganatos betegekre vonatkoznak, hiszen ezek a tumorok csak ritkán adnak csonttáttétet. Velük ellentétben a tüdő-, vese-, emlő-, prosztata tumorok esetében gyakran alakulnak ki oszteolitikus metasztázisok (jellemzően nem az állcsontokban), melyek növekedése a fájdalom mellett a patológiás törések esélyét is növeli (skeletal related event, SRE).

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLÓGIA, NÓMENKLATÚRA, DEFINÍCIÓ, STÁDIUMBEOZTÁS

A MRONJ előfordulása oszteoporózis esetén alkalmazott antireszorptív kezelés mellett nagyon alacsony (0,001–0,01%, de mindenképpen 1% alatti) [1, 2]. Nagyságrendileg magasabb az incidencia csontmetasztázisok, multiplex mielóma AR kezelése esetén (1–20%) [1], de a betegkövetési idő emelkedésével és a több támadáspontú kezelések elterjedésével akár 30%-ra is emelkedhet [3].

A MRONJ kóroktana, kialakulásának folyamata mindmáig nem egyértelmű. A legelfogadottabb vélemény szerint elsősorban az AR, vagy antiangiogén terápiával kiegészített AR kezelésben részesülő betegeknél károsodik a csonttáttéti/csontgyógyulási potenciál, az állcsontok és az őket borító lágyrészek keringése. Emiatt (főként az állcsontokat ért traumák, pl. fogeltávolítás következtében) a mandibula és a maxilla nekrozisa alakul ki [4]. Állatkísérletes modellek és humán vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a MRONJ az AR kezelés, illetve valamilyen lokális gyulladás vagy infekció együttes fennállása mellett alakul ki. A legvalószínűbb kóroki tényezők tehát a csontélettani egyensúly megbomlása (átépülési zavar), gyulladásos fehérjék és citokinek lokális felszaporodása, angio(neo)genezis-gátlás, szerzett vagy veleszületett immundiszfunkció, genetikai predispozíció.

Az gyógyszer okozta oszteonekrózis elnevezése az elmúlt 20 évben többször is változott. Az oszteonekrózis megnevezése kezdetben a tágabb értelmezésű ONJ (osteonecrosis of the jaw), majd a biszfoszfónátok szerepének felismerését követően BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw), a denosumabhoz köthető elváltozás esetén DRONJ (denosumab-related osteonecrosis of the jaw), majd általános értelemben véve, az AR szerekre vonatkoztatva ARONJ (antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw) volt. Végül 2014-ben az AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a terápiás regimenekbe újonnan bevezetett gyógyszerhatástani csoportok széles körű elterjedése miatt a terminológiát MRONJ-ra (medication-related osteonecrosis of the jaw) módosította [5].

1. TÁBLÁZAT. Onkológiai indikációban, csontáttétek kezelésére leggyakrabban alkalmazott antireszorptív szerek

Támadáspont	Gyógyszercsoport	Hatóanyag	Indikációk (referencia)
Osteoklasztgátlás	biszfoszfonátok	zoledronsav	emlőrák [58, 59], prosztatarák [58], tüdőrák [58], veserák [58], multiplex mielóma [58]
		ibandronsav	emlőrák [60]
		pamidronsav	emlőrák [60], multiplex mielóma [58]
RANKL-gátlás	monoklonális antitest	denoszumab	emlőrák [59], prosztatarák [61], tüdőrák [61], multiplex mielóma [61]

A MRONJ definíciója mára egységes, széles körű konszenzuson nyugszik [1, 5–8]:

1. Az anamnézisben szereplő és/vagy jelenleg is folyó AR kezelés (önmagában, antiangiogén és/vagy immunmoduláns szerekkel együttesen adagolva).

2. 8 héten túl fennálló, intra- és/vagy extraorálisan látható, vagy fistulanyíláson át, szondával elérhető, denudált csontfelszín a maxillofaciális régióban.

3. Progresszív csontpusztulást mutató klinikai és radiológiai jelek.

4. A beteg anamnézisében nem szerepel az állcsontokat érintő sugárkezelés, kizárásra kerül az áttétképződés, illetve a maxillofaciális régiót érintő primer daganat.

A MRONJ stádiumbeosztása [6]:

Tünetmentes rizikóbeteg: Nincs MRONJ, nincsenek tünetek. A beteg *per os* vagy iv. AR kezelésben részesül(t).

0. stádium: Nincs denudált csont, atípusos klinikai és/vagy radiológiai tünetek vannak jelen. Fogra lokalizált, de nem fogeredetű fájdalom, tompa, az állkapocsba, az emporomandibuláris ízület területére kisugárzó fájdalom, az arcüregre lokalizálódó, gyulladásos eredetű fájdalom, a sinus maxillaris falának megvastagodása. Megváltozott neuroszeros funkció, a fogak mobilitása, amelyet nem magyaráz

krónikus, parodontális betegség, intraorális vagy extraorális duzzanat. Alveoláris csontvesztés, amely nem tulajdonítható krónikus, parodontális betegségnek, a trabekuláris mintázat megváltozása: az extrakció(k) helyének renyhe gyógyulása, szklerotikus területek az alveoláris csontban és/vagy a környező bazális csontban (RTG-jelek). Az AAOMS szerint célszerű a 0. stádiumot a MRONJ lehetséges előzményeként figyelembe venni.

I. stádium: Denudált, nekrotikus csont vagy a csontfelszínre vezető sipolyjárat. A betegek sokszor tünetmentesek, nincs gyulladásos jel. Előfordulhatnak a 0. stádiumra jellemző radiológiai eltérések is, amelyek az alveoláris csont területére lokalizálódnak.

II. stádium: Denudált, nekrotikus csont vagy a csontfelszínre vezető sipolyjárat. A betegeknek gyulladásos tünetek, panaszok jelennek meg. Szekveszterképződés gyakori, de nem kötelező kritérium. Előfordulhatnak a 0. stádiumra jellemző radiológiai eltérések is, amelyek az alveoláris csont területére lokalizálódnak.

III. stádium: Denudált, nekrotikus csont vagy a csontfelszínre vezető sipolyjárat. A betegeknek gyulladásos tünetek, panaszok jelennek meg, valamint az alábbiak közül egy vagy több tünet: a processus alveolarison túlterjedő, elhalt csont rész, mely eléri a mandibula bázisát, az arcüreg vagy a járomcsontot, szekveszterképződés legtöbbször jelen van, patológiás törés, extraorális sipoly, oro-antrális/oro-nazális kommunikáció, tályogképződés alakulhat ki.

2. TÁBLÁZAT. Egyéb készítmények, melyek részt vehetnek az oszteonekrózis kialakulásában [9]

Csoport	Hatóanyagok/típusok
Angiogenezisgátlók	VEGF-inhibitor: bevacizumab VEGF-Trap: aflibercept VEGFR-tirozinkináz-inhibitorok: szunitinib, szorafenib, kabozantinib, regorafenib, lenvatinib
Egyéb célzott terápiák	tirozinkináz-gátlók, mTOR-inhibitorok: everolimusz, temsirolimusz BCR-ABL-inhibitor: imatinib BRAF-inhibitorok: dabrafenib, trametinib
Immunterápiák	CTLA-4-inhibitor: ipilimumab PD-1-inhibitorok: nivolumab, pembrolizumab
Sejtciklusgátlók	CDK 4/6 inhibitorok: palbociclib, ribociclib, abemaciclib

A MRONJ KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ KÉSZÍTMÉNYEK

Az onkológiai indikációban csontáttétek kezelésére leggyakrabban alkalmazott antireszorptív szereket az 1. táblázat sorolja fel. A „klasszikus” antimetasztatikus kezelés (legtöbbször biszfoszfonátok – zoledronát, pamidronát, ibandronát, RANK-ligandum-gátló: denoszumab) mellett sok olyan onkológiai készítmény kerül alkalmazásra [9], mely AR szerekkel együtt adva fokozza az oszteonekrózis kialakulásának kockázatát. Ezen gyógyszerek önálló állcsontelhalást kiváltó szerepéről (jelenleg) kevés az evidencia, de részt vehetnek az oszteonekrózis kialakulásában [2. táblázat]. Az egyes készítmények alkalmazása mellett különböző gyakorisággal alakulhat ki MRONJ [3. táblázat].

3. TÁBLÁZAT. A MRONJ előfordulási gyakorisága különböző terápiák, terápiás kombinációk esetén [49, 62, 63]

Terápiás kombináció	MRONJ előfordulása (%)
Biszfosfonát-monoterápia [62]	2,7%
Denoszumab-monoterápia [62]	11,6%
Biszfosfonát → denoszumab (szekvenciális terápia) [62]	16,3%
Antireszorptív + antiangiogén szerek (pl. bevacizumab, szunitinib) [49, 63]	6%

DIAGNOSZTIKA

A MRONJ korai stádiumainak észlelése (az anamnézis ismeretén túl) főként a panaszok, klinikai jelek értékelésével (1., 2. ábra) és egyszerű RTG-felvételek segítségével történik (panoráma-RTG, fogfelvétel). A progresszió megítélése klinikai és radiológiai vizsgálatok alapján történik, melyben egyre jelentősebb szerep jut a fejlett radiológiai módszerek (cone beam computer tomography – CBCT, single-photon emission



1. ÁBRA. A maxilla processus alveolarisának oszteonekrózisa (dr. Szentpéteri Szófia anyagából)



2. ÁBRA. A röntgenfelvételen jól látható a szekveszterképződés (dr. Szentpéteri Szófia anyagából)

computed tomography – SPECT/CT, computer tomography – CT, mágneses rezonancia – MR, positron emission tomography/computed tomography – PET/CT, szcintigráfia) alkalmazásának is (10, 11). A különböző radiológiai vizsgálatok nagy segítségünkre lehetnek a rizikóbecslésben, a stádium pontos megítélésében, valamint („előtte-utána” felvételek segítségével) a kezelés eredményének felmérésében (12).

Mivel egyes daganatok (tüdő, vese, emlő, prosztata, vastagbél) ritkán az állcsontokba is adhatnak áttétet (13), a MRONJ műtéti kezelése során (legalább az első műtét alkalmával) – véleményünk szerint feltétlenül – indokolt az elváltozásból szövettani vizsgálatot végezni (csontból és lágyrészekből egyaránt). Ezt annak ellenére elengedhetetlennek tartjuk, hogy ismeretes: az állcsontokban növekvő csontáttétek kezdetben ép ínnyel, nyálkahártyával fedettek, tehát a folyamat nem nekrozis képében indul.

A MRONJ-ban szenvedő betegek állcsontjának érintett és nem érintett oldalairól gyűjtött minták eredményei alapján nem valószínű, hogy a MRONJ kialakulása egy adott mikroorganizmushoz köthető (14). Kialakulásának oka a csont megújulásának, metabolizmusának zavarában keresendő, de a folyamat elindulása, progressziója természetesen összefügghet a szájüregi baktériumokkal. Felmerült bizonyos *Actinomyces* törzsek szerepe is, úgy látszik, hogy ezek azonosítása és a célzott antibiotikus (AB) kezelés lassíthatja a progressziót, megelőzheti a relapszust (15).

A MRONJ KIALAKULÁSA SZEMPONTJÁBÓL FOKOZOTT RIZIKÓNAK KITETT BETEGEK AZONOSÍTÁSA

A MRONJ kialakulása szempontjából a rizikófaktorokat 3 csoportba oszthatjuk (16).

Iniciáló faktorok

Az invazív beavatkozások, mint dentoalveoláris sebészeti kezelések, extrakció. Az iv. biszfosfonátkezelést követően végzett fogeltávolítás után a MRONJ kialakulásának esélyét 0,5–14,8%-ban adják meg (5), hasonlóan alakul a rizikó implantációt, a csontot is érintő parodontológiai, endodonciai beavatkozásokat követően is (16).

Az irritatív faktorok: magasabb a MRONJ kialakulásának esélye olyan régiókban, ahol vékony (alacsony vérkeringésű) nyálkahártyával fedett exosztózisok, töruszok vannak, ahol kivehető fogszor irritálja a nyálkahártyát (2). Említést érdemel a rágóerő nagysága is. Azokon a területeken, ahol ez jelentős (pl. a mandibula/maxilla moláris régiója), ott MRONJ is gyakrabban alakul ki. Ennek oka a fokozott terhelés miatt a csontban kialakuló mikrorepedések (17). Ebből a szempontból a bruxizmus és a harapási rendellenességek is iniciálhatnak MRONJ-t.

Pácienshez köthető faktorok

Szájüregi faktorok: periapikális, parodontális kórképek, bruxizmus, illetve minden típusú malokklúzió. A krónikus irritáció, illetve a megemelkedett rágóerő szerepe itt is meg-

említendő. Nem feledkezhetünk meg a (rossz) szájhygiéné jelentőségéről sem, bár ez általában ott jut fontos szerephez, ahol (valamilyen, invazív beavatkozást követően) különösen fontos a zavartalan sebgyógyulás [18].

Szisztémás faktorok: a daganat típusa, különböző társuló betegségek, állapotok, immunszuppresszió, de egyes szerzők szerint ide tartozik a nem és az életkor is. A leggyakrabban csontáttétet adó daganatok (gyakorisági sorrendben – AR kezelés esetén – MRONJ-rizikó szempontjából): multiplex mielóma, tüdő-, prosztata-, emlőrák [19]. Ugyanígy, AA (antiangiogén) kezelés esetén: vese-, ovárium-, emlő-, kolorektális, tüdő-, agydaganat [20].

Az immunszupprimált állapotok: diabétesz, urémia, endokrin zavarok, alultápláltság, vashiány, gyógyszeres immunszuppresszió, tartós szteroidkezelés, kemoterápia, biológiai terápia, reumatoid arthritisz, dohányzás [16, 21–23].

Gyógyszerhez köthető faktorok: AA szer típusa, a gyógyszeradás gyakorisága, a gyógyszer bevitelének módja, a kumulatív dózis. A MRONJ kialakulásában szerepet játszó készítményeket illetően utalunk a MRONJ kialakulásában szerepet játszó készítmények alfejezetben leírtakra.

TERÁPIA

A MRONJ kezelése minden esetben egyénre szabott és stádiumfüggő. Ha konzervatív kezelés mellett döntünk (0. stádiumban), akkor szoros obszerváció javasolt, hogy szükség esetén időben történhessen meg a sebészi konverzió [24, 25]. Az I. stádiumban történő sebészi kezeléssel megoszlanak a vélemények. Coropciuc és mtsai. I. stádiumban nem javasolnak sebészi beavatkozást, míg II. stádiumban is csak minimálinvazív műtéteket [26]. III. stádiumtól – mivel innen konzervatív terápiával már nem deeszkalálható a folyamat – műtéti kezelés javasolt. Stádiumtól függetlenül, gyors progresszió esetén a sebészi terápia preferálandó. Az elmúlt években számos publikáció jelent meg a sebészi terápia hatékonyságáról szemben a konzervatív terápiával, mert így teljes gyógyulás érhető el, a beteg életminősége javul, kisebb az esélye a progresszióknak. Emiatt az új szakmai ajánlások már a sebészi terápiát részesítik előnyben minden stádiumban, és ezt javasolják. Ez a korábbiakhoz képest jelentős szemléletváltás. Ez figyelhető meg AAOMS 2014-es és 2022-es ajánlásában is. A 2014-es ajánlás még csak III. stádiumban javasolt sebészi terápiát, a 2022-es már minden stádiumban [5, 6, 27, 28].

A MRONJ kezelését csak röviden, a stádiumok szerint tárgyaljuk. A kezelés célja a beteg panaszainak enyhítése, az életminőség megőrzése, lehetőség szerint javítása.

Tünet- és panaszmentes beteget (I. stádiumig) nem kezelünk, de szorosan obszerválunk, ez fogorvos, dentoalveoláris sebész feladata.

I. stádiumban, amennyiben ez értelmes és lehetséges, úgy konzervatív kezelést alkalmazunk (antiszeptikus szájöblögetők – ha van –, mobilis szekveszter eltávolítása, antibiotikus kezelés, fájdalomcsillapítás). Ha konzervatív kezelésre

nincs javulás vagy progresszió lép fel, a fisztulát exstirpálva, a denudált csontlamellát/szekvesztert alveolektómia vagy marginális reszekció útján eltávolítjuk, a granulációs szövetet exkohleáljuk. Ha van rá mód, a sebgyógyulás érdekében a műtési területet platelet-rich fibrin/platelet-rich plasma (PRF/PRP) preparátumokkal fedhetjük, majd 1 vagy 2 rétegben mukoperioszteális zárást végzünk. Az eltávolított csont- és lágyszövetből mikrobiológiai és szövettani vizsgálatra mintát küldünk.

II. stádiumban a konzervatív kezelés tulajdonképpen a műtési előkészítést jelenti. Antiszeptikus szájöblögetőket, antibiotikum-terápiát, szükség szerint fájdalomcsillapító kezelést alkalmazunk. A sebészi kezelés során az elhalt csontrészeket eltávolítjuk (frézelés/szekvesztrektómia). A feltárt területen (szín és konzisztencia alapján) jól elkülönül az ép és az elhalt csont. A nekrotikus csontot frézéssel addig távolítjuk el, amíg a jó vérellátású csontszéleket el nem érjük. Exkohleáljuk a csontba benőtt vagy a csontfelszínen található granulációs szövetet, excindáljuk az életképtelen nyálkahártya-ínszéleket. Amennyiben van rá lehetőség, a műtési területet PRF/PRP preparátumokkal fedhetjük, majd 1 vagy 2 rétegben mukoperioszteális zárást végzünk. Az eltávolított csont- és lágyszövetből mikrobiológiai és szövettani vizsgálatra mintát küldünk. Nekrózis miatt végzett sebészeti beavatkozásnál törekszünk mukoperioszteális lebegek képzésére. Javasolható a műtési csontdefektus fedése vérlemezkékben gazdag fibrinpreparátummal (PRF), majd – lehetőség szerint – többrétegű sebzárást végzünk.

III. stádiumban a reszekatív sebészeti eljárások kerülnek előtérbe (mandibula-szegmentreszekció, maxillareszekció, sipolykiirtás, kemény- és lágyszöveti rekonstrukció).

A sebészi kezelést igénylő stádiumok esetén a műtési csontdefektusok fedésére az autológ trombocitapreparátumok alkalmasnak tűnnek [29].

AB-kezelést leginkább előzetes mikrobiológiai vizsgálat alapján végzünk. A nemzetközi irodalomban megoszlanak a terápiás javaslatok [30]. A legtöbb vizsgálat a (MRONJ miatt végzett) műtét előtt 1 nappal megkezdett és utána 10 napig folytatott AB-kezelést (elsősorban amoxicillin/klavulánsav) javasolja [31].

Az adjuváns/alternatív kezelések (hiperbárikus oxigén, ózon, alacsony intenzitású lézer – LLLT, E-vitamin, pen-toxifillin, tokoferol, teriparatid, antimicrobial photodynamic therapy – APDT, auto/tetracycline fluorescence-guided bone surgery – AF-GBS/TF-GBS stb.) hatékonysága kifejezetten esetfüggő, elérésük nehézkes, költséges, hatékonyságukról kevés evidencia érhető el [32].

PREVENCIÓN

Minden olyan elváltozás, betegség esetén, melyet nem vagy bizonytalan eredménnyel tudunk csak kezelni, kiemelt szerep jut a prevenciónak.

A primer prevenció esetén a cél az, hogy a MRONJ ki se alakuljon. Ez alapvetően azt feltételezi, hogy a beteget ne

kezeljük a nekrózist kiváltó készítményekkel. Ez úgy lehetséges, hogy – alapos onkológiai mérlegelés alapján – úgy döntünk, hogy az AR kezelésre nincs szükség, alternatív megoldások is alkalmazhatóak. A szekunder prevenció az SRE veszélyének csökkentését, a korai stádiumban történő felismerést és kezelést jelenti. Amennyiben az AR kezelés feltétlenül indokolt, azt – fenyegető MRONJ ellenére is – az SRE elkerülése érdekében, megfelelő időközönként, az irányelveknek megfelelő, hatékony dózisban meg kell adni. Ilyenkor a prevenció az életminőség megőrzését jelenti.

Alapvetően fontos, hogy a fogorvos, a beteg onkológiai kezelését irányító, azt végző kollégák ismerjék a MRONJ-ot kiváltó készítmények mellékhatásait, lehetséges szövődményeit, azok korai tüneteit. Ehhez szervesen kapcsolódik a betegutak, a betegirányítás ismerete. Orvosnak és betegnek egyaránt fel kell készülni a szövődmények esetleges megjelenésére, felismerésére és kezelésére.

A fogorvos lehetőségei

A fogorvos, amennyiben értesül az AR, vagy AA/immunmoduláns kezeléssel kiegészített AR kezelés szükségességéről, megvizsgálja a beteget, felvilágosítja a MRONJ kialakulásának veszélyéről, esélyéről, ismerteti a korai (aszpecifikus és specifikus) tüneteket. Kiemelten fontos ez a találkozás, mert ilyenkor lehet gondozásba venni a beteget, a rendszeres (legalább 3 havonkénti) vizsgálatok időpontját rögzíteni. Ahhoz, hogy ez a találkozás létrejöhesse, az szükséges, hogy a beteg onkológusa a beteget (lehetőleg még a kezelés megkezdése előtt) fogorvoshoz irányítsa. A fogorvos megvizsgálja a beteget, kiinduló panoráma-RTG-t készít, rögzíti a fogazati-parodontális státuszt. Eltávolítja a fogköveket, megbeszéli a beteggel a rendszeres vizsgálatok, a szájhygiéné fontosságát, ez utóbbi fenntartásának módját. A szükséges fogászati beavatkozásokat, különösen melyek a gingiva, a periapikális tér manipulációjával járnak (zárt-nyitott kürett, gyökércsúcs-reszekció) érdemes az AR terápia megkezdése előtt elvégezni.

Amennyiben az AR vagy AA/immunmoduláns kezeléssel kiegészített AR kezelés alatt, után invazív fogorvosi/szájsebészeti beavatkozás (extrakció, foggyökér-eltávolítás, skulpció, parodontális szondázás, fogkö-eltávolítás, dentoalveoláris, parodontális műtétek, implantátum behelyezése, tályog-megnyitás stb.) válik esedékessé, úgy azok AB-védelemben, minimálinvazív úton elvégezhetőek. Amoxicillin-klavulánsav (2×1000 mg/nap), metronidazollal (3×250 mg/nap), vagy anélkül, harmadik generációs cefalosporin (pl. ceftriaxon 1×1000 mg/nap) metronidazol kiegészítéssel (2×500 mg/nap), illetve klindamicin (4×300 mg/nap) adható. Fontos szempont, hogy a beavatkozás idejére a szer szérumkoncentrációja elérje a terápiás tartományt, és a sebgyógyulás végéig platókoncentráció alakuljon ki.

Fontos, hogy az ilyen betegeknél ne válasszuk le a perioszteumot az állcsontokról, tehát pl. extrakció esetén ne képezzünk mukoperoszteális lebenyt, minden beavatkozást minimálinvazív módon végezzünk.

Extrakciók esetén, AB-védelemben, hatékony módszer a fogak helyének feltöltése PRF-fel [33]. A folyamatban lévő biszfoszfonátkezelés felfüggesztésének (drug holiday) semmi értelme, mondhatni hiba, tekintettel arra, hogy ezeknek a készítményeknek a felezési ideje (a csontokban, azok metabolizmusától függően) 10 év [34] tekintettel a hatóanyag igen hosszú félféltidejére [35]. A gyorsabban lebomló RANK-ligandum-gátlók (a denosumab felezési ideje kb. 28 nap) [36, 37] alkalmazása esetén az invazív beavatkozásokat a 2 terápiás ciklus közötti félféltidejében kell elvégezni. Az AR kezelés felfüggesztéséről az azt elrendelő, a beteg kezelését irányító (onkológus, belgyógyász) szakorvos dönthet.

Ma már tudjuk, hogy a korábban rizikó- és prognózisbecslésre ajánlott és sokak által alkalmazott, ajánlott B-crosslaps teszt nem prediktora sem a MRONJ rizikójának, sem pedig az elvégzendő – invazív – beavatkozás biztonságosságának [38–41]. Mindazonáltal az igény ilyen markerek megtalálására továbbra is fennáll, ezért jelenleg is intenzív kutatás folyik bizonyos irányokban (parathormon, endokrin markerek, VEGF, egyéb angiogenezisindikátorok).

AR kezelésen átesett vagy az alatt álló betegnél (annak veszélyeit felvállalva) még mindig jobb egy tervezett, invazív beavatkozást elvégezni, mintsem azt halogatni, a gyulladásos folyamatnak teret engedni.

Az implantátumok körül kialakuló/fennálló periimplantitisz – a parodontitiszhez hasonlóan – triggere lehet a MRONJ kialakulásának. Az implantátumok megtartása – egyben a MRONJ megelőzése – érdekében kifejezetten fontos a rendszeres fogorvosi kontroll, a megfelelő szájhygiéné fenntartása, különösen az AR gyógyszeres terápia megkezdését követő első három évben. Kiemelt jelentőségű a periimplantitisz és a MRONJ differenciáldiagnosztikája, az ON (oszteonekrózis) korai felismerése, korai kezelése [42].

A fogorvos folyamatos kapcsolatot tart fenn a beteggel és az onkológussal. Bármilyen, az állcsontokat érintő beavatkozás esetén, még annak megtörténte előtt konzultálnak.

Az onkológus lehetőségei

Az AR kezelés megkezdése előtt az onkológus tájékoztatja a beteget a várható szövődményről, annak korai tüneteiről. Elküldi a beteget a fogorvosához, megfelelő, írásos információt ad a beteg és a fogorvos számára (előre elkészített beutalósablon). Ragaszkodjon ahhoz, hogy a kezelés megkezdése előtt, de legkésőbb a kezelés első hónapjában történjen fogorvosi vizsgálat, RTG-felvétel, fogkölevétel, szanáció, a gyökerek, reménytelen fogak eltávolítása. Amennyiben a páciensnek nincs fogorvosa, hangsúlyozza számára annak fontosságát, hogy mihamarabb válasszon/keressen fogorvost.

A kezelés megkezdése előtt tájékozzódjon a MRONJ kialakulását facilitáló, a betegnél esetlegesen fennálló, predisponáló faktorokról.

Fontos, hogy az AR kezelés ténylegesen indokolt legyen, a beteg a megfelelő gyógyszert kapja, megfelelő dózisban, megfelelő rendszerességgel, megfelelő ideig. Amennyiben

erre lehetőség nyílik – alternatív lehetőségként – a MRONJ kialakulása szempontjából alacsonyabb rizikót jelentő AR kezelést kell elrendelni.

Amennyiben a kezelés során a MRONJ induló stádiumainak tüneteit észleli, a beteg ezekről beszámol, haladéktalanul irányítsa a beteget a fogorvosához.

Antimetasztatikus kezelés során az alábbiakat szükséges figyelembe venni:

Minden olyan – metasztázisokkal rendelkező – prosztatata-, tüdő-, emlőrák, illetve multiplex mielóma miatt iv. zoledronsavval kezelt – regresszióban lévő – betegnél mérlegelendő a 4 hetenkénti adagolást 12 hetenkéntire változtatni. Ezzel a módosítással úgy lehet a MRONJ kialakulásának esélyét csökkenteni, hogy közben nem növekszik a csontrendszeret érintő, váratlan események gyakorisága [43]. Oligometasztázis esetén elégséges az iv. biszfoszfonátokat 3 havonta adni. Teljes vagy nagymértékű remisszió esetén – amennyiben két év már eltelt – egyénileg mérlegelni lehet a kezelés felfüggesztését. A beteg szoros követése azonban indokolt, progresszió esetén a kezelés újraindítandó. Denosumab alkalmazása 4 hetente javasolt [44] (4. táblázat). 3–6 hónap elteltével a zoledronátkezelés biztonságosan deeszkálálható és csak 12 hetente szükséges adni [45].

4. TÁBLÁZAT. Prosztata-, emlő- és tüdődaganatok csontmetasztázisainak AR kezelése (European Society for Medical Oncology ajánlása alapján; 26, 45, 58)

Prosztata: denosumab, zoledronsav
Emlődaganat: denosumab, zoledronsav, ibandronsav, pamidronsav
Tüődaganat: denosumab, zoledronsav

A szisztémás, olykor jelentős mellékhatásokkal járó AR kezelés helyett alternatívaként szóba jönnek olyan lokális kezelések (lokális, fókuszált sugárkezelés, termoabláció), melyek szoliter vagy oligometasztatikus esetekben kiválthatják az AR kezelést (stereotactic ablative radiation therapy – SABR, microwave coagulation therapy – MCT, radiofrequency ablation – RFA, laser interstitial thermo therapy – LiTT, high intensity focused ultrasound – HIFU) [46, 47].

A beteg lehetőségei a MRONJ megelőzésére

A beteg alapvető kötelessége, egyben érdeke az orvos utasításainak követése, mely bizalomra épül. Együttműködése alapvető fontosságú úgy a daganatos betegségből történő kigyógyuláshoz, mint a szövődmények elkerüléséhez.

Az AR kezelés előtt – orvosi tanácsra – fogorvosa segítségével helyreállítja a szájüreg egészségét, reménytelen fogait eltávolíttatja, gyökértöméseket, töméseket elvégezteti, a gyulladásos folyamatokat eradikáltatja. A kezelések alatt a szájhygiénét folyamatosan magas szinten tartja, panasz esetén azonnal, de legalább 3 havonta fogorvosi ellenőrzésen

vesz részt. A fogaival, a fogínnnyel, állcsontokkal kapcsolatos panaszait – azok észlelését követően – nemcsak fogorvosával, de onkológus kezelőorvosával is haladéktalanul közli. A fogközöket (amennyiben azt a trombociták megfelelő száma engedi) szájuhannyal, fogköztisztítókkal tisztán tartja. Kerüli a csípős, savas, száraz, kemény, a nyálkahártyákat irritáló ételeket, a dohányzást és a tömény alkohol fogyasztását, az alkoholtartalmú szájöblítőket.

Amennyiben az AR kezelés után vagy az alatt invazív fogorvosi/szájsebészeti beavatkozásra kerül sor, pontosan betartja az orvosi utasításokat, hogy a sebgyógyulás minél tökéletesebb legyen. Extrakció után pl. tilos a hagyományos, intenzív öblögetés, mert ezzel eltávolíthatja a koagulumot az alveolusból, így fokozódik a MRONJ kialakulásának veszélye.

BETEGIRÁNYÍTÁS

A MRONJ egy ritka kórkép. Fogorvosi rendelőkben, onkológiai osztályokon, ambulanciákon az ott dolgozó kollégák csak igen ritkán találkoznak MRONJ tüneteit mutató betegekkel. Viszont arc-állcsontsebészeti ambulanciákon évről évre emelkedik a vizsgált, ellátott esetek száma, egyre több (altatásban végzett) műtéti kapacitást igényelnek az állcsontok „megmentését” megkísérlő beavatkozások. A MRONJ klinikai-radiológiai-szövettani diagnózisának felállítása, stádiumbesorolása, továbbá stádiumfüggő kezelése az arc-állcsont-szájsebészeti szakmaterület feladata. A fogorvosoknak, onkológusoknak főként a megelőzésben, korai felismerésben, a célzott, időbeni betegirányításban van szerepük.

A betegirányítás útja az AR kezelés megkezdése előtt

Az onkológus (aki ismeri a nemzetközi és hazai ajánlásokat, az általa alkalmazni tervezett onkológiai kezelés esetleges szövődményeit) tájékoztatja a beteget a MRONJ kialakulásának esélyéről (a korai tünetektől az állcsontvesztés lehetőségéig). A kezelés megkezdése előtt – vagy, ha erre már nincs idő, a kezelés megkezdésével egy időben – a beteget fogorvosához irányítja (lehetőleg egységes, a MMIDF2024 ajánlásának mellékletében található formanyomtatvány felhasználásával), hogy az információt kapjon a tervezett kezelés megkezdésének időpontjáról, típusáról. Az onkológus feltérképezi a beteg azon betegségeit, szedett gyógyszereit (rizikófaktorok), melyek a MRONJ kialakulásának esélyét növelhetik. Amennyiben szükséges (pl. nem beállított diabétesz, bizonytalan gyógyszer-indikációk stb.), a beteget háziorvosához irányítva, tájékoztatja őt a betegirányítás okáról.

A betegirányítás útja már kialakult MRONJ vagy annak gyanúja esetén

A fogorvos/onkológus a beteget dentoalveoláris sebészeti ambulanciára, arc-állcsont-szájsebészeti fekvőosztályhoz tartozó járóbeteg-rendelésre küldi. Ezeken a helyeken mára két évtizedes tapasztalat, rutin alakult ki a MRONJ kezelését illetően. Ezeken az ellátóhelyeken dolgozó kollégák ismer-

rik az aktuális, nemzetközi, hazai ajánlásokat, kapcsolatba lépnek a beteg fogorvosával, onkológusával, velük együtt készítik elő a beteget egy esetlegesen szükséges műtetre, közösen kontrollálják a beteget, együtt tesznek meg mindent a progresszió/relapszus ellen.

KUTATÁSOK

A prevenciót célzó vizsgálatok között főként a fogeltávolítást követően alkalmazott helyi sebellenyújtási és sebkezelési, sebgyógyulást és az extrakciós seb csontosodását célzó vizsgálatokat találunk [33]. Kiemelendőek továbbá azok az átfogó kutatások, melyek a kiváltó gyógyszerek típusát, kombinációit, adagolásának módját, dózist és időtartamát vetik össze a kórkép kialakulásával [48, 49].

A diagnózis felállítására és a stádiumbesorolásra vonatkozó kritériumokat az aktuális szakmai ajánlások foglalják össze [1, 6]. A témakörben folytatott kutatások főként a korai felismerést célzó, diagnózis felállítását segítő precízebb képalkotó eljárások lehetőségeit vizsgálják [50–52].

A terápia eredményességét vizsgáló és hatékonyságot fokozó kiegészítő eljárások tekintetében számos vizsgálat került publikálásra az esettanulmányoktól az összefoglaló közleményekig. A terápia eredményességének vizsgálatát célzó tanulmányok alapján a sebészeti terápia hatékonyabb kezelési eljárásnak bizonyult a konzervatív terápiánál [28, 53, 54]. Több, a terápia hatékonyságának fokozását célzó kiegészítő eljárás került kipróbálásra, mint például a hiperbárikus oxigénterápia, terapatid adagolása, soft laser kezelés, trombocitakonzentrátumok (PRP, PRF) és csontmorfogenetikus fehérjék (bone morphogenetic protein, BMP) alkalmazása, fluoreszcenciavezérelt sebészeti kezelés [55–57]. Ezen eljárások hatékonysága azonban további kutatásokat igényel.

MEGBESZÉLÉS

Dolgozatunkban csak érintettük a fogorvosi, szájsebészeti vonatkozásokat, a MRONJ kezelésének részleteit. E két szakmaterület számára – a közeljövőben – részletes, a MRONJ felismerését, de főként prevencióját segítő összefoglaló kerül

szerkesztésre. Az AR szerek onkológiai vonatkozását, az alkalmazandó dózisokat szintén felületesen, tájékoztató jelleggel tárgyaltuk. A számunkra előírt terjedelem adta lehetőségekkel élve, hangsúlyt fektettünk a szakmaterületek közötti kíváncsi kommunikációra, a helyes betegutak bemutatására, a MRONJ korai felismerésére. Felvázoltuk, hogy mit tehet az onkológus, a fogorvos/szájsebész, a beteg a kórkép megelőzése, a MRONJ-rizikó csökkentése érdekében.

AR kezelés során három fontos követelménynek kell teljesülnie. Először: az onkológiai szakmaterületek képviselőinek tisztában kell lenniük az ilyen készítmények elrendelésének pontos indikációival, a dózissal és az adagolás ütemezésével, biztonsággal fel kell ismerniük a korai tüneteket. Tájékozottnak kell lenniük abban, hogy kiknél feltétlenül szükséges és kiknél felesleges ezen szerek adása, illetve hol lehet alacsonyabb dózist, azt is ritkábban adni, mikor lehet a kezelést abbahagyni, szüneteltetni. Másodszor: a fogorvos/szájsebész kollégáknak szintén ismerniük kell a kórkép kiváltó okait, a korai tüneteket, a megelőzés rájuk vonatkozó lehetőségeit. Harmadszor: mindkét szakterület művelőinek tudniuk kell, hogy az AR kezelés megkezdése előtt szükséges rendezni a szájüregi egészséget és azt a beteg életének végéig fenntartani. Tudniuk kell, hogy nagyon fontos a helyes, időben történő betegküldés/fogadás és az érdemi, többirányú kommunikáció a betegek és kezelőorvosai között.

Mindenekelőtt: A megfelelő indikációban adott AR kezelés terápiás előnyei (SRE elkerülése) messze felülmúlják az esetleges mellékhatások életminőséget rontó következményeit. Csontáttétek esetén történő alkalmazásuk tehát – a MRONJ prevencióját szem előtt tartva – nem kérdőjelezhető meg.

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük Dr. Maráz Anikó egyetemi docensnek, Dr. Hideghéty Katalin egyetemi tanárnak, Dr. Mészáros Szilvia egyetemi adjunktusnak, Dr. Vereb Tamás egyetemi adjunktusnak, Dr. Békássy Szabolcs kollegiális vezetőnek, Dr. Takácsi-Nagy Zoltán egyetemi docensnek, Dr. Szalma József egyetemi tanárnak a MAÁSZT-MOTESZ Interdiszciplináris Fórum konszenzuszdokumentumának kidolgozásakor nyújtott hathatós segítségüket.

IRODALOM

1. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al: Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis* 30:3679-3709, 2024
2. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al: Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 104:2443-2452, 2019
3. Hata H, Imachi K, Ueda M, et al: Prognosis by cancer type and incidence of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer* 30:4505-4514, 2022
4. Boffano P, Agnone AM, Neirrotti F, et al: Epidemiology, etiopathogenesis, and management of MRONJ: A European multicenter study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 125:101931, 2024

5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938-1956, 2014
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg* 80:920-943, 2022
7. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al: Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 17:5998, 2020
8. Ruggiero SL, Mehrotra B: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 60:85-96, 2009
9. Liu GH, Chen T, Zhang X, et al: Small molecule inhibitors targeting the cancers. *MedComm* (2020) 3:e181, 2022

10. Niinimäki R, Suo-Palosaari M, Pokka T, et al: The radiological and clinical follow-up of osteonecrosis in cancer patients. *Acta Oncol* 58:505-511, 2019
11. Reinert CP, Pfannenbergh C, Gückel B, et al: Preoperative assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw using [18F]fluoride positron emission tomography (PET)/CT and [18F]fluorodeoxyglucose PET/MRI in correlation with histomorphometry and micro-CT – A prospective comparative study. *Diagnostics (Basel)* 14:428, 2024
12. Watanabe S, Nakajima K, Inokuchi M, et al: The role of 18F-FDG PET/CT in early detection and risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 58(suppl. 1):305, 2017
13. Ho DP, Wilkinson PE, Vogel RI, et al: Metastatic tumors to the oral soft tissues and jawbones: a retrospective analysis of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol* 16:802-813, 2022
14. Kim HY, Jung YS, Park W, et al: Can medication-related osteonecrosis of the jaw be attributed to specific microorganisms through oral microbiota analyses? A preliminary study. *BMC Oral Health* 24:160, 2024
15. Kövér Z, Bán Á, Gajdacs M, et al: Role of *Actinomyces* spp. and related organisms in the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): Clinical evidence based on a case series. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 13:125-134, 2023
16. Thomas JG, Ouanounou A: Medication-related osteonecrosis of the jaw: a narrative review of risk factors, diagnosis, and management. *Front Oral Maxillofac Med* 5:31, 2022
17. Kim JW, Landayan ME, Lee JY, et al: Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* 20:2251-2258, 2016
18. Bramati A, Girelli S, Farina G, et al: Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab* 33:119-124, 2015
19. Van Poznak CH, Unger JM, Darke AK, et al: Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer. *JAMA Oncol* 7:246-254, 2021
20. 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* 2018:8071579, 2018
21. Peer A, Khamaisi M: Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 94:252-260, 2015
22. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 71:1360-1366, 2013
23. Weinstein RS: Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 41:183-190, 2012
24. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, et al: 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* 47:491-499, 2019
25. Rückschloß T, Smielowski M, Moratin J, et al: Comparing the influence of surgical and conservative therapy on quality of life in patients with early-stage medication-related osteonecrosis of the jaw – a prospective longitudinal study. *Medicina (Kaunas)* 59:277, 2023
26. Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 55:787-792, 2017
27. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 69:177-187, 2018
28. Seluki R, Seluki M, Vaitkeviciene I, et al: Comparison of the effectiveness of conservative and surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 14:e1, 2023
29. Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, et al: The effect of platelet-rich fibrin membrane in surgical therapy of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 78:738-748, 2020
30. Akashi M, Kusumoto J, Takeda D, et al: A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 22:369-378, 2018
31. Mamilos A, Spörl S, Spanier G, et al: The first quantitative histomorphological analyses of bone vitality and inflammation in surgical specimens of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Pathol Med* 50:76-84, 2021
32. De Santis D, Gelpi F, Luciano U, et al: New trends in adjunctive treatment and diagnosis in medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year review. *J Biol Regul Homeost Agents* 34:37-48, 2020
33. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, et al: The role of platelet-rich fibrin (PRF) in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Biomed Res Int* 2021:4948139, 2021
34. Lin JH: Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85, 1996
35. Rasmussen L, Abtahi J: Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent* 2014:471035, 2014
36. Hasegawa S, Ikeshue H, Satake R, et al: Osteonecrosis of the jaw caused by denosumab in treatment-naïve and pre-treatment with zoledronic acid groups: a time-to-onset study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Drugs Real World Outcomes* 9:659-665, 2022
37. Qi WX, Tang LN, He AN, et al: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 19:403-410, 2014
38. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al: Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 139:1674-1677, 2008
39. Enciso R, Keaton J, Saleh N, et al: Assessing the utility of serum C-terminal peptide 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* 147:551-560.e11, 2016
40. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 142:1243-1251, 2011
41. Kunchur R, Need A, Hughes T, et al: Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:1167-1173, 2009
42. Li JT, Leung YY: Effect of antiresorptive drugs on osseointegrated dental implants: a systematic review. *J Clin Med* 13:2091, 2024
43. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al: Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 317:48-58, 2017
44. Liu C, Wang L, Liu L, et al: Efficacy and safety of de-escalation bone-modifying agents for cancer patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10:3809-3823, 2018
45. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al: Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 31:1650-1663, 2020
46. Grosinger AJ, Alcorn SR: An update on the management of bone metastases. *Curr Oncol Rep* 26:400-408, 2024
47. Moynagh MR, Kurup AN, Callstrom MR: Thermal ablation of bone metastases. *Semin Intervent Radiol* 35:299-308, 2018
48. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, et al: 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* 45:1493-1502, 2017
49. Srivastava A, Nogueiras Gonzalez GM, Geng Y, et al: Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 29:2305-2317, 2021
50. Moreno-Rabié C, Gaëta-Araujo H, Oliveira-Santos C, et al: Early imaging signs of the use of antiresorptive medication and MRONJ: a systematic review. *Clin Oral Investig* 24:2973-2989, 2020
51. Muraoka H, Ito K, Hirahara N, et al: The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 132:339-345, 2021
52. Wongratwanich P, Shimabukuro K, Konishi M, et al: Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw? A review. *Dentomaxillofac Radiol* 50:20200417, 2021
53. El-Rabbany M, Lam DK, Shah PS, et al: Surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw is associated with improved disease resolution: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 77:1816-1822, 2019

54. Giudice A, Barone S, Diodati F, et al: Can surgical management improve resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw at early stages? A prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 78:1986-1999, 2020
55. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, et al: Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone* 141:115676, 2020
56. Inchingolo AM, Malcangi G, Ferrara I, et al: MRONJ treatment strategies: a systematic review and two case reports. *Appl Sci* 13:4370, 2023
57. Shim G-J, Ohe J-Y, Yoon Y-J, et al: Current trends in adjuvant therapies for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Appl Sci* 12:4035, 2022
58. Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12:6243s-6249s, 2006
59. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al: 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* 28:5132-5139, 2010
60. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al: Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 111:306-312, 2004
61. Lipton A, Jun S: RANKL inhibition in the treatment of bone metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2:197-203, 2008
62. Brunner C, Marth C, Egle D, et al: Multicenter, retrospective population-based study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer with bone metastases. *J Clin Oncol* 41(16 suppl.):6588, 2023
63. Srivastava A, Nogueras Gonzalez GM, Geng Y, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated concurrently with antiresorptive and antiangiogenic agents: systematic review and meta-analysis. *J Immunother Precis Oncol* 4:196-207, 2021