

Odborné stanovisko Slovenskej ortodontickej spoločnosti a Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí k ortodontickej liečbe pacientov užívajúcich antiresorpčnú liečbu.

Úvod.

Antiresorpčné preparáty predstavujú farmakologickú skupinu, ktorá sa používa v liečbe kostných ochorení u detských aj dospelých pacientov. Ovplyňujú kostnú remodeláciu v zmysle potlačenia resorpcie inhibíciou aktivity osteoklastov. Osteoklastická aktivita je esenciálna pre mnohé liečebné postupy v čelustnej ortopédii a jej inhibícia sa môže prejaviť nielen na výslednom efekte, ale aj v priebehu liečby.

Odborné stanovisko poskytuje prehľad súčasných poznatkov o možnej interakcii antiresorpčnej liečby s ortodontickou liečbou ako aj nežiadúcich účinkov a komplikácií, ktoré z toho môžu vyplývať. Predkladá súhrn odporúčaní, ktoré je potrebné implementovať do diagnostických a terapeutických postupov nielen v čelustnej ortopédii, ale aj u špecialistov indikujúcich antiresorpčnú terapiu.

Preparáty používané v antiresorpčnej liečbe.

V súčasnosti je k dispozícii antiresorpčná liečba s dvoma rôznym mechanizmami účinku. Prvým sú preparáty súhrnne označované ako bisfosfonáty a druhým je biologická liečba denosumab.

Bisfosfonáty.

Sú chemické zlúčeniny, ktoré sa po podaní pevne viažu ku kostnému hydroxyapatitu a majú vysokú afinitu k trabekulárnej kosti s vysokým obratom, a teda aj k čelustiam. Pretrvávajú v kostiach veľmi dlhé obdobie. Aj efekt liečby je dlhodobý, ale závisí aj od dĺžky podávania. Z toho vyplýva aj fakt, že všetky potenciálne komplikácie tejto liečby týkajúce sa kostného tkaniva sa považujú za dlhodobé, pričom, pravdepodobnosť ich výskytu klesá s narastajúcim odstupom od ich poslednej aplikácie.

Polčas antiresorpčných prípravkov u detských pacientov je stále predmetom diskusie. Vzhľadom na intenzívnejší kostný metabolizmus je možné predpokladať jeho kratšie trvanie. Štúdia z roku 2006 zistila zvýšenie kostného obratu 2 roky po podaní bisfosfonátov o 30% u rastúcich detí v porovnaní s 10 % u pacientov s ukončeným lineárnym rastom (Rauch F 2006).

Denosumab.

Je to humánna monoklonová protilátka, ktorá inhibuje osteoklastogenézu. Viaže sa na ligand aktivátora faktora kappa B (RANKL), a tým bráni jeho väzbe na aktivátor faktora kappa B (RANK), čím bráni tvorbe osteoklastov. Jeho výhodou je to, že sa neviaže na anorganickú zložku kostí a 9 mesiacov od podania už nemá žiaden vplyv na kostný obrat.

V Slovenskej republike sa v súčasnosti používa výlučne v liečbe dospelých pacientov.

Indikácie.

U dospelých pacientov je antiresorpčná liečba najčastejšie indikovaná pri osteoporóze, ale aj v liečbe zriedkavejších ochorení ako Pagetova choroba. Používa sa aj v súvislosti s onkologickou liečbou pri skeletálnych metastázach a nádorovou chorobou navodenej hyperkalcémii.

U detí sa bisfosfonáty používajú v liečbe zriedkavých ochorení ako sú osteogenesis imperfecta, chronická rekurentná multifokálna osteomyelitída, dystrofická kalcinóza pri juvenilnej dermatomyozitíde, juvenilná osteoporóza s vertebrálnymi fraktúrami a pri glukokortikoidmi indukovanej osteoporóze, ktorá v niektorých prípadoch vzniká v dôsledku liečby reumatických ochorení.

Použitie antiresorpčnej liečby v uvedených indikáciách výrazným spôsobom zvyšuje kvalitu života pacienta: znižuje riziko zlomenín, zbavuje ho bolesti, ktorá je častým sprievodným znakom mnohých spomenutých ochorení a u onkologických pacientov bráni vzniku kostných metastáz a iných kostných komplikácií. V tomto zmysle je jej indikácia nadradená liečebným postupom, ktoré zásadným spôsobom neovplyvňujú kvalitu života pacientov, vrátane ortodontickej liečby.

Nežiadúce účinky antiresorpčnej liečby v súvislosti s ortodontickou liečbou.

Ortodontická liečba predstavuje súbor postupov, ktoré využívajú mechanickú silu na úpravu polohy zubov a ovplyvnenie rastu čeľustí. Väčšina týchto postupov zahŕňa aj procesy mechanicky indukovanej remodelácie kosti. V niektorých prípadoch je žiadúca indikácia extrakcií zubov, aplikácia dočasných kotevných implantátov alebo úprava skeletálnych štruktúr kombinovaným ortodonticko-chirurgickým postupom. Tieto postupy vyžadujú hojenie kostných štruktúr. Súčasťou ortodontickej liečby je aj zabezpečenie normálneho vývoja chrupu u rastúcich detí.

Všetky tieto procesy sú ovplyvnené antiresorpčnou liečbou, keďže táto obmedzuje aktivitu osteoklastov, ktoré sa zúčastňujú procesov hojenia a remodelácie kosti. Osteoklastická aktivita, a teda ani resorpcia kosti nie antiresorpčnou liečbou zastavená úplne, je len v rôznej miere znížená.

Ortodontický pohyb zuba.

Mechanicky indukovaný pohyb zuba je možný vďaka procesom apozície a resorpcie kosti v blízkosti periodontálnej štrbiny. Apozícia kosti v mieste ťahu je zabezpečená aktiváciou osteoblastov a nie je ovplyvnená antiresorpčnou liečbou. Resorpcia kosti v mieste tlaku je spojená s aktiváciou osteoklastov a vplyvom antiresorpčnej liečby je inhibovaná. Najzásadnejšie sú ovplyvnené procesy, ktoré vyžadujú veľkú mieru resorpcie kosti. Viaceré štúdie uskutočnené na zvieracích modeloch, ale aj retrospektívne štúdie ortodonticky liečených dospelých pacientov poukázali na spomalený pohyb zubov, sťažené uzatváranie medzier a nedostatky v dosiahnutí paralelity koreňov (Iglesias-Linares A 2010, Ghoneima AA 2010, Zahrowski JJ 2007, Graham JW. 2006, Lotwala RB 2012).

Ovplyvnenie suturálneho rastu.

Suturálny rast ovplyvňujeme v procesoch expanzie podnebného šva jednoduchou expanziou u mladších pacientov alebo jeho ruptúrou u pacientov v období puberty a adolescencie. Ovplyvnenie suturálneho rastu je aj súčasťou liečby maxilárnej hypoplázie tvárovou maskou alebo ťahmi III. triedy. V tomto zmysle nie je v súčasnosti možné zaujať jednoznačné stanovisko. V rámci týchto postupov je našou snahou stimulácia tvorby kosti vo šve. Na prvý pohľad by sa zdalo, že rast kosti v sutúre je výlučne zabezpečený aktivitou osteoblastov. Tento predpoklad podporujú aj štúdie, ktoré preukázali po podaní bisfosfosfonátov nižšiu mieru recidívy anomálie po expanzii šva v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá bisfosfonáty nedostávala (Lee K 2001, Oztürk F 2011, Oztürk F 2012). Novšia štúdia ale preukázala prítomnosť atypického histologického nálezu v oblasti šva u experimentálnych zvierat, ktoré dostali bisfosfosfonáty a následne podstúpili ruptúru podnebného šva. Autori predpokladajú, že tvorba kosti

v tomto prípade nie je výlučne zabezpečená osteoblastickou aktivitou, ale zúčastňujú sa jej aj osteoklasty (Koehne T, 2018). Každopádne zatiaľ nebolo preukázané, že postupy ortodontickej expanzie by boli komplikovanejšie a menej efektívne, a preto je ich možné považovať za bezpečné a vhodné aj u pacientov užívajúcich antiresorpčnú liečbu.

Ortodontické extrakcie.

Tento liečebný postup je indikovaný u mnohých pacientov, u ktorých nie je možné dosiahnuť úpravu ortodontickej anomálie menej invazívnym postupom. Častejšie sú potrebné u dospelých pacientov, pretože po ukončení rastu sú liečebné možnosti limitované nutnosťou použitia chirurgickej korekcie skeletálnych odchýlok. A práve u dospelých onkologických pacientov bol v roku 2003 prvýkrát popísaný zvýšený výskyt avaskulárnej osteonekrózy po stomatologickej intervencii zasahujúcej do kosti (Marx RE, 2003). V súčasnosti už ide o etablovanú klinickú jednotku definovanú ako medikamentózne podmienená osteonekróza čeluste (Medication-related osteonecrosis of the jaw - **MRONJ**). Je definovaná ako obnažená kosť, alebo kosť, ktorá je sondovateľná cez extra- alebo intraorálnu fistulu po dobu viac než 8 týždňov, nachádzajúca sa v orofaciálnej oblasti u pacienta s pozitívnou anamnézou podania antiresorptív alebo antiangiogénnych liečiv (Ruggiero SL 2014). Najčastejšie sa vyskytuje u dospelých onkologických pacientov, kde podľa dostupných štúdií je celková incidencia asi 1% (Ruggiero SL 2014). Menej častá je MRONJ u dospelých pacientov liečených z dôvodu osteoporózy. Tu je podľa starších štúdií priemerná incidencia 0,1%. (Hellstein JW 2011, Solomon DH 2013, Carmona EG 2013, Kuhl S 2012, Ruggiero SL 2014, Khan SA 1997). Novšie štúdie ale poukazujú na rádovo nižšiu incidencia v rozsahu 0,001% až 0,01 % (Eastell R 2019, Khan AA 2017). Na Slovensku máme k dispozícii štúdiu z roku 2017, ktorá poukazuje na vyššiu incidencia MRONJ v porovnaní so zahraničnými štúdiami, konkrétne 0,47 % u pacientov liečených pre osteoporózu a v súvislosti s onkologickou liečbou 3,99 % pri karcinóme prostaty, 4,1 % pri karcinóme prsníka a veľmi vysoká incidencia pri mnohopočetnom myelóme, kde v skupine 1015 pacientov zistili až 21,26 % výskyt (Galis B 2017).

Ortodontická extrakcia sa považuje za dôležitý rizikový faktor pre MRONJ u pacientov po antiresorpčnej liečbe, avšak 16-48% MRONJ sa vyskytuje u týchto pacientov aj bez tohto výkonu. Ako ďalšie rizikové faktory pre MRONJ boli identifikované dĺžka liečby resp. vysoká kumulatívna dávka bisfosfonátu, použitie intravenózných a dusíkatých bisfosfonátov, súčasné užívanie glukokortikoidov (Saad F, 2012, Nisi M, 2015, Otto S, 2015, Taylor T, 2013, Tsao C, 2013), antiangiogénnych preparátov, (Guarneri V, 2010, Saad F, 2012) a erytropoetínu, chemoterapia a rádioterapia, dialýza, niektoré sprievodné ochorenia (diabetes mellitus, hypotyreóza, anémia, koagulopatia) a zápalové zmeny ďasna.

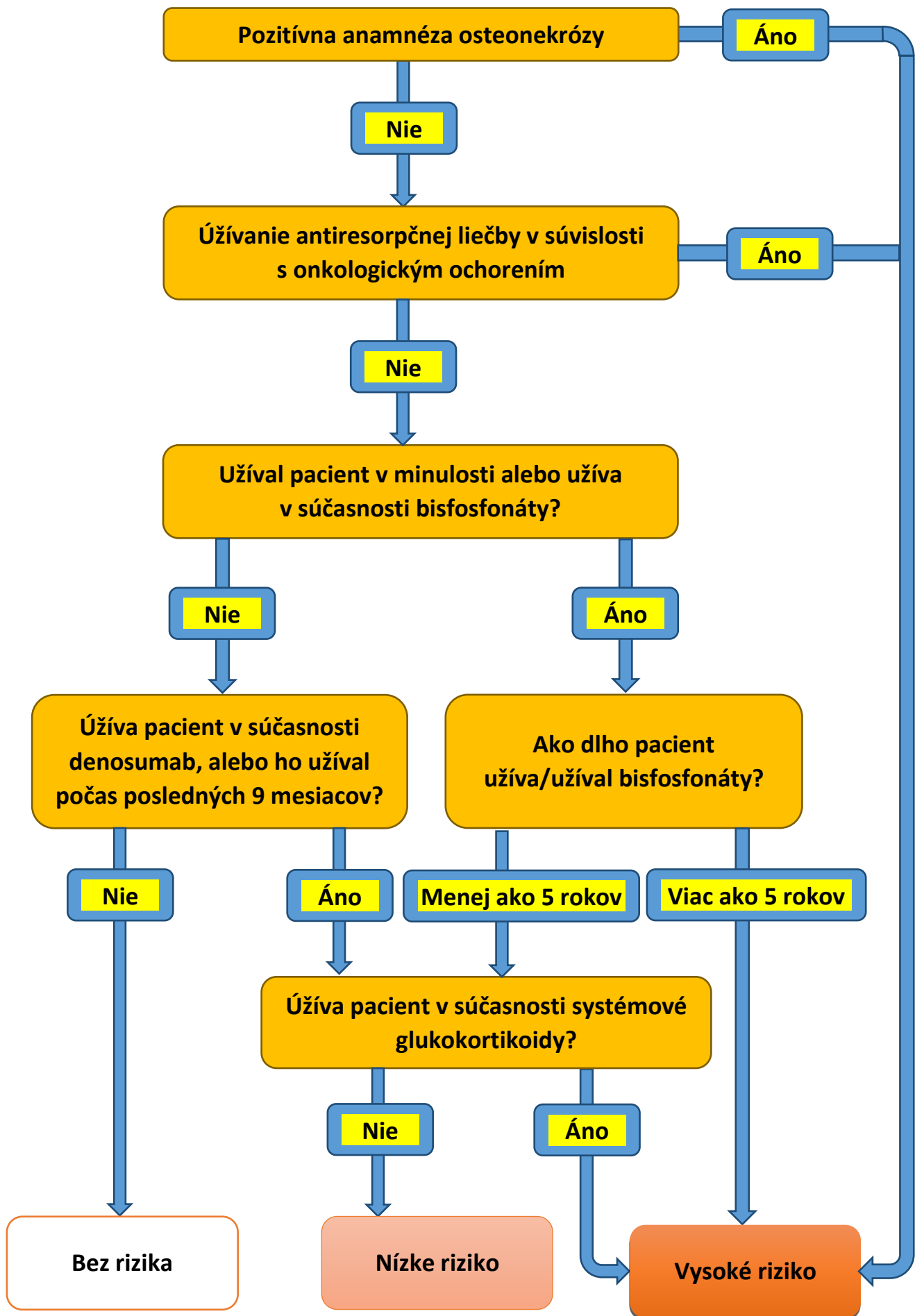
Mimoriadne dôležitým rizikovým faktorom MRONJ je aj prítomnosť akútnych a chronických zápalových afekcií zubov a ďasien, čo podporuje dôležitosť komplexnej sanácie chrupu pred aplikáciou antiresorpčnej liečby. Čelustno-ortopedickú liečbu nie je možné realizovať za prítomnosti zápalu zuba, parodontu alebo alveolárnej kosti ani u pacienta bez antiresorpčnej liečby, pretože novotvorba kosti potrebná pre ortodonticky indukovaný pohyb zuba v prostredí zápalu neprebíha. Z toho dôvodu je nutné pacienta pred ortodontickou liečbou dôkladne vyšetriť a v prípade prítomnosti zápalu liečbu kontraindikovať.

V prebiehajúcej ortodontickej liečbe je nutné striktne dodržiavať dôslednú dentálnu hygienu a eliminovať kariogénnu stravu, aby nedošlo ku vzniku zápalu zuba a parodontu, a tým sa zvýšilo riziko vzniku MRONJ.

U detí zatiaľ táto komplikácia popísaná nebola (Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dental Clinical Guidance. 2017), čo však nevylučuje, že sa vyskytnúť nemôže resp. že je možné extrakcie považovať za úplne bezpečné (Bhatt RN, 2014).

S ohľadom na relatívne nízke riziko vzniku MRONJ predovšetkým u neonkologických pacientov s antiresorpčnou liečbou nie je jednoznačne stanovené, či extrakcia zuba patrí do rúk zubného lekára alebo špecialistu – dentoalveolárneho chirurga alebo maxilofaciálneho chirurga. Každopádne pri indikovaní a realizácii extrakcie je potrebné zohľadniť nasledovné odporúčania:

- Zvážiť možnosť neextrakčného postupu v ortodontickej liečbe.
- Poučiť pacienta o riziku MRONJ a získať jeho informovaný súhlas s extrakciou.
- Zohľadniť riziko vzniku MRONJ. (obr.1)
- Zrealizovať extrakciu podľa možnosti s minimálnou traumatizáciou kosti.
- Zvážiť realizáciu sutúry na urýchlenie hojenia.
- Sledovať pacienta po dobu minimálne 8 týždňov a všímať si typické symptómy ako spomalené hojenie po zákroku, bolesť, opuch a infekcia mäkkých tkanív, stuhnutosť, parestézie a obnaženie kosti.
- V prípade podozrenia na MRONJ pacienta okamžite odoslať na špecializované pracovisko maxilofaciálnej chirurgie.
- Pre zníženie rizika vzniku MRONJ je vhodné po konzultácii s lekárom indikujúcim antiresorpčnú liečbu, túto liečbu po extrakcii prerušiť a obnoviť až keď sa extrakčná rana kompletne zahojí, čo je zvyčajne o 1 až 2 mesiace po zákroku
- V súčasnosti nie sú k dispozícii spoľahlivé údaje o prínose profylaktického podania antibiotík na prevenciu vývoja MRONJ. Vzhľadom na nízku mieru rizika vyplývajúceho z profylaktického podávania antibiotík a údaje o možnom podiele infekcie (bez ohľadu na invazívny stomatologický výkon) na vývoji MRONJ, odporúčame v prípade výkonu v potenciálne infekčnom teréne u pacientov po liečbe/liečených antiresorpčnými liekmi indikovať profylaktické podanie antibiotík.



Obr. 1. Schematické znázornenie kategorizácie pacienta do rizikových skupín MRONJ

Aplikácia kotevných miniimplantátov.

V tomto ohľade t.č. nie sú k dispozícií relevantné informácie. Viac informácií je k dispozícií v súvislosti s aplikáciou dentálnych implantátov. Keďže podobne ako pri extrakcii ide o invazívny zákrok, je ich aplikácia považovaná za rizikovú v zmysle potenciálneho vzniku MRONJ. Vzťah medzi aplikáciou dentálnych implantátov a rizikom vzniku osteonekrózy podľa dostupnej literatúry nie je jednoznačný. Vo všeobecnosti sa neodporúča u onkologických pacientov (Khan SA, 1997, Ruggiero SL 2014). U pacientov liečených pre osteoporózu nie sú k dispozícií štúdie, ktoré by jednoznačne potvrdili negatívny vplyv na ich prežívanie a osteointegráciu (Ata-Ali, 2016, Chadha GK 2013, Famili P 2011, Koka S 2010, Liddelow G 2011, Mozzati M 2015). Napriek tomu boli opísané prípady osteonekrózy u pacientov s dentálnymi implantátmi a predbežne sa ukazuje, že väčšie riziko je u pacientov, ktorým boli implantáty aplikované až po užití bisfosfonátov (Giovannacci I, 2016, Goss A 2010, Holzinger D 2014, Kwon TG 2014). V súvislosti s denosumabom t.č. nie sú k dispozícií relevantné dáta. Vo všeobecnosti je možné uzavrieť, že podobne ako pri extrakčnej terapii je potrebné pacienta informovať o riziku osteonekrózy a pravidelne sledovať.

Kombinovaná ortodonticko - chirurgická liečba.

V súčasnosti nie sú známe prípady zvýšeného výskytu alebo atypických komplikácií ortognátnych zákrokov u pacientov užívajúcich antiresorpčnú liečbu (Friedrich RE, 2019). V prípade osteodistrakcií boli dokonca bisfosfonáty testované pre potenciálny pozitívny vplyv. Ako ukazuje napr. štúdia z r. 2017 lokálne ako aj systémové podanie bisfosfonátov u experimentálnych zvierat viedlo ku lepšej tvorbe kosti počas distrakcie (Dundar S, 2017).

Vplyv antiresorpčnej liečby na vývoj splachnokránia a erupciu zubov.

V súčasnosti nie sú k dispozícií informácie o negatívnom vplyve antiresorpčnej terapie na vývoj orofaciálneho skeletu. Práve naopak, ovplyvnením základného ochorenia sú zmiernené jeho následky.

Jediný proces, pri ktorom bol pozorovaný negatívny vplyv je erupcia zubov. Kosť nad eruptujúcim zárodkom podlieha procesu resorpcie. Pokusy na zvieratách poukázali na problémy v tejto súvislosti. Ide predovšetkým o oneskorenie erupcie (Gier RL 1998, Bradaschia-Correa V 2007, Hiraga T 2010), taktiež bol zistený aj zvýšený výskyt porúch tvorby skloviny a ankylózy zubov (Bradaschia-Correa V 2007, Hiraga T 2010). Oneskorenie erupcie v priemere o 1,6 roka bolo popísané v skupine 33 pacientov liečených pre osteogenesis imperfecta (Kamoun-Goldrat A, 2008).

Odporúčania

Súčasnú poznatky o možných komplikáciách ortodontickej liečby pri užívaní antiresorpčnej liečby je možné zhrnúť do nasledovných odporúčaní.

Pacient.

Je povinný oboznámiť ošetrojúcich lekárov, že užíva alebo v minulosti užíval antiresorpčnú liečbu.

Lekár indikujúci antiresorpčnú liečbu.

Je povinný upozorniť pacienta na možné komplikácie v súvislosti s ortodontickou liečbou a získať jeho informovaný súhlas s antiresorpčnou liečbou.

U detí je navyše dôležité upozorniť na možné spomalenie výmeny chrupu.

Čeľustný ortopéd.

Vzhľadom na nezanedbateľný výskyt pacientov, ktorí v rôznych indikáciách užívali/užívajú antiresorpčnú liečbu, je potrebné zahrnúť túto problematiku do diagnostiky ako aj plánovania a realizácie liečby. Z toho dôvodu odporúčame nasledovné opatrenia:

Je nutné cielene sa pýtať pacientov, či užívali/užívajú antiresorpčnú liečbu. Vhodnou metódou je zaradenie cieľového dotazu do anamnestického dotazníku. Keďže nie každý pacient je dostatočne erudovaný správne zodpovedať otázku typu:

„Užívali ste v minulosti, alebo užívate v súčasnosti antiresorpčnú liečbu?“

Je vhodné takúto otázku doplniť nasledovnou otázkou:

„Užívate alebo ste v minulosti užívali lieky na osteoporózu alebo iné kostné ochorenia?“

Pokiaľ pacient odpovedá pozitívne, je potrebné už ďalšími cieľovými otázkami špecifikovať, či ide o liečbu bisfosfonátmi alebo denosumabom a ako dlho a v akej indikácii pacient liečbu užíva/užíval.

Pokiaľ pacient požaduje ortodontickú liečbu je lekár povinný ho informovať o tom, že ortodontická liečba nie je kontraindikovaná, ale môžu sa vyskytnúť nasledovné komplikácie:

- Sťažený ortodontický pohyb zuba, čo môže viesť k predĺženiu liečby a neuspokojivým výsledkom najmä pri uzatváraní medzier a pri pohyboch, kde je potrebná veľká zmena polohy koreňa (úprava torzie, nastavenie paralelity koreňov).
- Ortodontické extrakcie a aplikácia skeletálneho kotvenia je spojená s rizikom vzniku MRONJ.
- U detí je možná retardácia výmeny chrupu.

Vzhľadom na riziko vzniku MRONJ je pri plánovaní liečby vhodné uprednostniť postupy nezahŕňajúce ortodontické extrakcie a aplikáciu skeletálneho kotvenia.

Literatúra

1. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Penarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2016;27(2):e38-46.
2. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Australian Dental Journal* 2014;59(1):9-19.
3. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res* 2007;330:475–485.
4. Carmona EG, Flores AG, Santamaría EL, Olea AH, Lozano MPR. Systematic literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *Reumatologia Clinica*. 2013;9(3):172-177.
5. Dundar S, Artas G, Acikan I, Yaman F, Kirtay M, Ozupek MF, Asutay F, Kom M. J Comparison of the Effects of Local and Systemic Zoledronic Acid Application on Mandibular Distraction Osteogenesis. *Craniofac Surg*. 2017 Oct;28(7)
6. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1-28.
7. Famili P, Quigley S, Mosher T. Survival of dental implants among post-menopausal female dental school patients taking oral bisphosphonates: a retrospective study. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. 2011;32(6):E106-109.
8. Friedrich RE, Scheuer HA, Höltje W. The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2019;8:Doc06. Published 2019 Mar 29. doi:10.3205/iprs000132
9. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 2010;13:1–10.
10. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(3):697-701.
11. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(2):337-343.
12. Graham JW. Bisphosphonates and orthodontics: clinical implications. *J Clin Orthod* 2006;40:425–428; quiz 419.
13. Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res* 1998;77:8–15.
14. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;122(1):181-188
15. 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. *Journal of the American Dental Association*. 2011;142(11):1243-1251.

16. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int* 2010;86:502–510.
17. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(10):1937.e1931-1938.
18. 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. *Journal of Oral Implantology*. 2013;39(4):510-520.
19. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico R-M, Solano-Reina E, Torres- Lagares D, Gonzalez Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: systematic review. *J Dent* 2010;38:603–611.
20. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116:195–198.
21. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(10):1700-1707
22. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*. 2017;20(1):8-24.
23. Koehne T, Kahl-Nieke B, Amling M, Korbmacher-Steiner H. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates interferes with orthodontically induced midpalatal suture expansion in mice. *Clin Oral Investig*. 2018 Jul;22(6)
24. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research*. 2010;54(3):108-111.
25. Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - a review. *Oral Oncology*. 2012;48(10):938-947.
26. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clinical Oral Implants Research*. 2014;25(5):632- 640.
27. Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *The Angle Orthodontist*. 2001;71:265–73.
28. Liddelow G, Klineberg I. Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Australian Dental Journal*. 2011;56(4):417-426; quiz 441.
29. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;142(625–634):e3.

30. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–1117
31. Mozzati M, Arata V, Giacomello M, et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(3):749-755.
32. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(5):586-591.
33. Otto S, Troltzsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-maxillofacial Surgery*. 2015;43(6):847-854.
34. Oztürk F, Babacan H, Gümüş C. Effects of zoledronic acid on sutural bone formation: a computed tomography study. *Eur J Orthod*. 2012 Apr;34(2):141-6
35. Oztürk F, Babacan H, Inan S, Gümüş C. Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011 Jul;140(1)
36. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1268–1274.
37. 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(10):1938-1956
38. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*. 2012;23(5):1341-1347.
39. Solomon DH, Mercer E, Woo SB, Avorn J, Schneeweiss S, Treister N. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):237-244.
40. Taylor T, Bryant C, Popat S. A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital. *British Dental Journal*. 2013;214(7):E18.
41. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;71(8):1360-1366.
42. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:311–320.
43. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dental Clinical Guidance. <http://www.sdcep.org.uk/published-guidance/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw/> ISBN 978 1 905829 30 9
44. Galis B, Zajko J, Hirjak D, Vanko L, Kupcova I, Jurkemik J, Gengelova P, Mikuskova K, Halmova K, Riznic M, Czako L. Is the prevalence of the medication-related osteonecrosis of the jaws underestimated, evaluation in oncological and non-oncological disease. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(12):724-731

Autori:

¹MUDr. et MUDr. Juraj Lysý, PhD., MHA

²MUDr. Beata Špániková, PhD.

³Doc. MUDr. Tomáš Dallos, PhD.

³MUDr. Ľubica Tichá, PhD.

¹ Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave a Onkologický ústav sv. Alžbety

² Interná osteologická ambulancia - Osteocentrum pre vybrané onkologické diagnózy, Onkologický ústav sv. Alžbety

³ Detská klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave a Národný ústav detských chorôb