

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Čabov-Ercegović

Anamarija Novaković

Znanje doktora dentalne medicine o bifosfonatnoj terapiji  
(informiranje i preventivni program)

Zagreb, 2017.

Ovaj rad je izrađen pod okriljem Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na zavodu za oralnu kirurgiju pod mentorstvom dr. sc. Marka Granića i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2016./2017.

## **KRATICE KORIŠTENE U RADU:**

RH- Republika Hrvatska

DMD- doktori dentalne medicine

BF- bifosfonatni lijekovi

po.- per os

iv.- intravenski

th.- terapija

Sadržaj:

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Svrha rada.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Ispitanici i postupci.....</b>	<b>3</b>
<b>4. Rezultati.....</b>	<b>4</b>
<b>5. Rasprava.....</b>	<b>11</b>
<b>6. Zaključak.....</b>	<b>12</b>
<b>7. Sažetak.....</b>	<b>14</b>
<b>8. Summary.....</b>	<b>15</b>
<b>9. Literatura.....</b>	<b>16</b>
<b>10. Dodatak.....</b>	<b>19</b>

## 1. UVOD

Bifosfonati (BF) su antiresorptivni lijekovi koji se dugi niz godina primjenjuju u liječenju koštanih bolesti kao što su osteoporoza, osteopenija, Pagetova bolest te u liječenju malignih oboljenja (multipli mijelom, koštane metastatske bolesti, maligna hiperkalcemija) (1,2). BF imaju veliki afinitet za koštano tkivo i uzrokuju promjene u strukturi kosti. Interferiraju sa funkcijom osteoklasta i time smanjuju koštanu pregradnju. Iako je njihova pozitivna terapijska primjena poznata dugi niz godina, tek se 2003. po prvi puta spominje u literaturi nuspojava njihove terapije koja je osteonekroza čeljusti (3). Osteonekroza se prvenstveno pojavljuje u čeljusnim kostima, vjerojatno zbog kombinacije aktivne remodelacije, podložnosti infekciji i tanke sluznice (4).

Posljednjih se godina opisuju novi lijekovi koji ne spadaju pod BF koji također kao nuspojavu mogu izazvati osteonekrozu čeljusti. Jedan od njih je denosumab iz skupine antiresorptivnih lijekova te bevacizumab i sunitib koji pripadaju u skupinu antiangiogenih lijekova (5). Radi pojave novih lijekova koji mogu uzrokovati osteonekrozu prijašnji naziv bifosfonatna osteonekroza čeljusti (BRONJ) nije primjerena nego se naziv mijenja u medikamentoznu osteonekrozu čeljusti (MRONJ).

Dva najrizičnija čimbenika koji su povezani sa nastankom osteonekroze je način primjene lijeka i invazivnost stomatološkog zahvata (6,7,15). Intravenozna primjena viskopotentnih BF koji se primjenjuju kod malignih oboljenja sa sobom nosi puno veći rizik za nastanak osteonekroze od peroralnih BF koji se primjenjuju najčešće kod osteoporoze (5,21). Dužina trajanja terapije i veće doze BF također predstavljaju veći rizik u nastanku osteonekroze (8,9). Stomatološki zahvati također potenciraju nastanak osteonekroze su ekstrakcija zuba, ugradnja dentalnih implantata, parodontna i endodontska kirurgija (5,7,10,11). Dodatni rizik predstavljaju starija životna dob (60 godina i više), uzimanje lijekova sa imunosupresivnim djelovanjem, dijabetes, anemija, insuficijencija bubrega i dr (12,13,22).

Iako patogeneza nastanka osteonekroze čeljusti nije u potpunosti razjašnjena smatra se da je njezin nastanak posljedica međudjelovanja nekoliko faktora: traume prouzročene stomatološkim zahvatom ili neodgovarajućim protetskim nadomjeskom, bakterijske kontaminacije, smanjene koštane pregradnje, nedostatak angiogeneze i toksičnog djelovanja na sluznicu (4,10,14,15).

Za dijagnosticiranje medikamentozne osteonekroze čeljusti moraju biti zadovoljeni određeni kriteriji: pacijent je/ili je bio pod terapijom nekim od lijekova iz skupine

antiresorptivnih ili antiangiogenih lijekova, eksponirana alveolarna kost koja ne cijeli duže od osam tjedana i bez pozitivne anamneze na zračenje u području glave i vrata (5,17).

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi i osteoradionekroza kao posljedica zračenja u području glave i vrata, supurativni osteomijelitis kao posljedica infekcije, razne fibroosealne lezije, alveolarni sinusitis, kronični sklerozirajući osteitis.

Klinička slika osteonekroze može varirati od malih lokaliziranih lezija pa sve do zahvaćenosti cijele čeljusti (5,18,19). Karakterističan je veći postotak pojavljivanja osteonekroze u donjoj čeljusti (zbog njezine slabije prokrvljenosti) i na mjestima gdje je prisutna samo tanka sluznica (jezična strana donje čeljusti, egzostoze, torusi) (11,20). Lezije mogu biti prisutne sa ili bez znakova infekcije, dok u uznapredovalom stadiju može doći do širenja u susjedne strukture kao što su mandibularni kanal ili maksilarni sinus (5).

Bolest može uzrokovati probleme kod gutanja, hranjenja, govora i tako bitno narušiti i smanjiti kvalitetu života. Cilj liječenja kod takvih pacijenta je ukloniti bol, kontrolirati infekciju i zaustaviti progresiju bolesti.

U današnje je vrijeme incidencija pojavljivanja osteonekroze čeljusti u velikom porastu, a razlog tome leži i u činjenici da veliki broj doktora dentalne medicine nije upoznat ili je nedovoljno upoznat sa ovom problematikom. S obzirom da su BF i dalje najčešće povezani sa nastankom osteonekroze, svrha ovog rada je kroz anonimni anketni upitnik provjeriti znanje doktora dentalne medicine o BF terapiji i nuspojavama koje njihova terapija može uzrokovati u usnoj šupljini.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog istraživanja je prikazati koliko su doktori dentalne medicine (DMD) upoznati s lijekovima koji mogu uzrokovati osteonekrozu čeljusti, s indikacijama o primjeni pojedinih lijekova i općenito o iskustvima u liječenju same bolesti. Nakon ispunjavanja upitnika svim doktorima je podijeljena brošura izrađena u sklopu nacionalnog programa prevencije bolesti u svrhu podizanja svijesti i informiranja o samoj bolesti.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno putem anonimnog anketnog upitnika koji je podijeljen doktorima dentalne medicine diljem Republike Hrvatske u pisanom i električnom obliku.

Istraživanje je odobreno od strane etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, broj protokola 05-PA-15-3/2017.

Upitnik se sastoji od 21 pitanja podijeljena u tri cjeline. Prva cjelina uključuje opće podatke o ispitanicima kao što su dob, spol, radno iskustvo, mjesto obavljanja djelatnosti, županije obavljanja djelatnosti i akademski stupanj obrazovanja (postdiplomski studij i specijalizacija).

Druga cjelina sadržava informacije o poznavanju bifosfonata i njihovog rizika za nastanak osteonekroze (indikacije, rizici, faktori, vrsta zahvata povezani za nastanak osteonekroze). Treća cjelina sadrži informacije o liječenju osteonekroze čeljusti (poznavanje faktora koji utječu na smanjenje rizika za nastanak osteonekroze te iskustva liječenja).

U drugoj i trećoj cjelini ponuđeni su odgovori na zaokruživanje. Na pet pitanja (11, 13, 14, 15, 16) bilo je moguće odabrati više točnih odgovora. Pitanja sa više točnih odgovora bodovana su na slijedeći način: +1 bod za točan odgovor, -1 bod za netočan odgovor. Na temelju ukupnog broja bodova istraživači su prema bodovnoj skali za pojedina pitanja odredili dvije skupine: „ZNA“ i „NE ZNA“. (Tablica 1.) Svako pitanje s više točnih odgovora nudilo je mogućnost zaokružiti odgovor „NISAM SIGURAN“ ili „NISAM UPOZNAT S OVOM PROBLEMATIKOM“ koji bi se u tom slučaju svrstao u odgovor „NE ZNA“.

Tablica 1. Bodovna skala za pitanja sa više točnih odgovora

Broj pitanja	Broj točnih odgovora	ZNA	NE ZNA
11	4	3-4	0-2
13	5	2-5	0-1
14	4	2-4	0-1
15	2	2	0-1
16	5	3-5	0-2

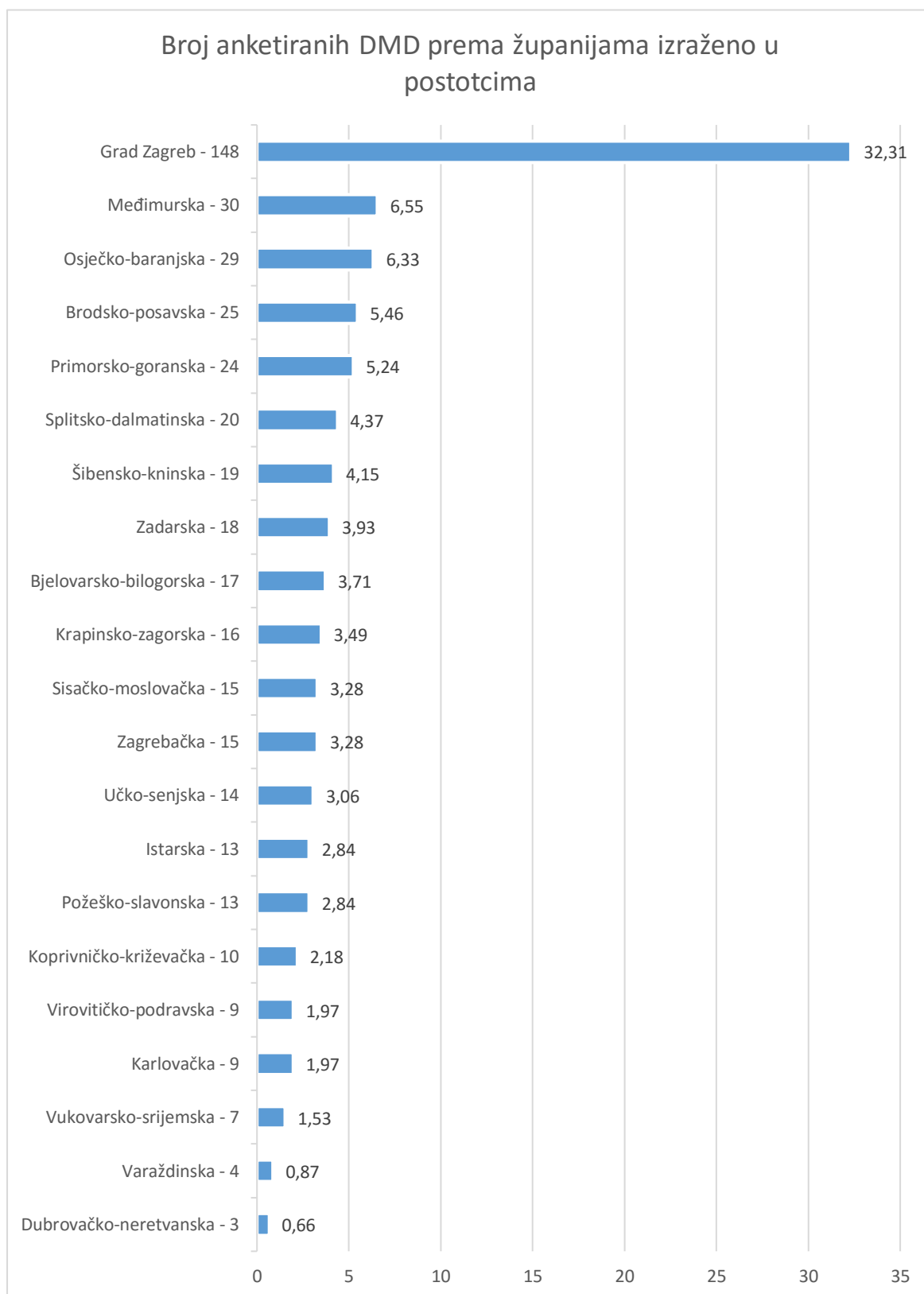
#### 4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 458 doktora dentalne medicine s područja cijele RH od čega je 233 (50,9%) ženskog spola i 215 (49,1%) muškog spola. Prosječna dob ispitanika je 41,33 godine s prosječnim radnim iskustvom od 25,2 godine. Ispitanici su razvrstani prema specijalizacijama, akademskom stupnju, djelatnosti i županijama. U tablici 2. i grafu 1. su prikazani rezultati o ispitanicima iz prve skupine pitanja.

Tablica 2. Prikaz rezultata ispitanika prema prvoj skupini pitanja

KATEGORIJA	SKUPINA	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK (%)
Spol	Ženski	243	53,06
	Muški	215	46,94
Prosječna dob	41,33 godina		
Prosječno radno iskustvo	25,2 godina		
Specijalizacija	Nema specijalizaciju	329	71,83
	Oralna kirurgija	37	8,08
	Protetika	23	5,02
	Pedodontija	12	2,62
	Oralna medicina	5	1,09
	Endodontija	18	3,93
	Parodontologija	10	2,18
	Ortodoncija	22	4,80
Postdiplomski studij	Nema	354	77,29
	Doktorat	49	10,70
	Magisterij	47	10,26
	U tijeku	8	1,75
Djelatnost	Vlastita praksa	174	37,99
	Dom zdravlja	172	37,55
	Poliklinika	66	14,41
	Bolnica	14	3,06
	Fakultet	32	6,99





Graf 1. Broj anketiranih DMD prema županijama- izraženo u postotcima

Tablica 3. prikazuje poznavanje DMD o glavnoj komplikaciji bifosfonatne terapije, osteonekrozi čeljusti. Tablica također kategorizira DMD prema specijalizaciji, stupnju akademskog obrazovanja, prema mjestu obavljanja djelatnosti i prema radnom iskustvu.

Rezultati pokazuju da 36.68% svih ispitanika ne zna da je osteonekroza čeljusti komplikacija BF terapije.

Tablica 3. Znaju li DMD koja je glavna komplikacije primjene BF u usnoj šupljini- analiza prema godinama stjecanja diplome, područjima specijalizacije, postdiplomskom studiju te mjestu obavljanja djelatnosti.

	ZNA		NE ZNA	
	Broj	Postotak (%)	Broj	Postotak (%)
Svi (458)	290	63,32	168	36,68
<b>Specijalizacija</b>				
Nema specijalizaciju	195	59,27	134	40,73
Oralna kirurgija	33	89,19	4	10,81
Protetika	17	73,91	6	26,09
Pedodoncija	8	66,66	4	33,33
Oralna medicina	3	60,00	2	40,00
Endodoncija	13	72,22	5	27,78
Parodontologija	5	50,00	5	50,00
Ortodoncija	17	77,27	5	22,73
<b>Postdiplomski studij</b>				
Nema postdiplomski studij	207	58,47	146	41,53
Magisterij	33	70,21	14	29,79
Doktorat	43	87,76	6	12,24
U tijeku	7	87,50	1	12,50
<b>Mjesto obavljanja djelatnosti</b>				
Vlastita praksa	97	56,07	76	43,93
Dom zdravlja	90	52,33	82	47,67
Poliklinika	60	90,91	6	9,09
Bolnica	13	92,86	1	7,14
Fakultet	30	93,75	2	6,25
<b>Radno iskustvo</b>				
Do 5 godina	103	86,55	16	13,45
6-10 godina	68	72,34	26	27,66
11-15 godina	46	68,66	21	31,34
16-20 godina	35	56,45	27	43,55
21 i više godina	38	33,33	76	66,67

Tablica 4. prikazuje znanje DMD o glavnoj komplikaciji BF terapije prema županijama.

Tablica 8. Znanje DMD o glavnoj komplikaciji BF u usnoj šupljini prema županijama

Županija	Broj DMD	ZNA		NE ZNA	
		Broj	Postotak (%)	Broj	Postotak (%)
Grad Zagreb	148	125	84,46	23	15,54
Međimurska	30	18	60	12	40
Osječko-baranjska	29	16	55,17	13	44,83
Brodsko-posavska	25	16	64	9	36
Primorsko-goranska	24	19	79,17	5	20,83
Splitsko-dalmatinska	20	11	55	9	45
Šibensko-kninska	19	8	42,11	11	57,89
Zadarska	18	11	61,11	7	38,88
Bjelovarsko-bilogorska	17	9	52,94	8	47,06
Krapinsko-zagorska	16	5	31,25	11	68,75
Zagrebačka	15	8	53,33	7	46,67
Sisačko-moslavačka	15	7	46,67	8	53,33
Ličko-senjska	14	4	28,57	10	71,43
Požeško-slavonska	13	4	30,77	9	69,23
Istarska	13	10	76,92	3	23,08
Koprivničko-križevačka	10	1	10	9	90
Karlovačka	9	4	44,44	5	55,56
Virovitičko-podravska	9	4	44,44	5	55,56
Vukovarsko-srijemska	7	6	85,71	1	14,29
Varaždinska	4	4	100	0	0
Dubrovačko-neretvanska	3	1	33,33	2	66,67

Tablice 5. i 6. pokazuju znanje svih ispitanika i ispitanika specijalista oralne kirurgije o poznavanju komplikacija BF terapije, rizika, faktora i vrsta stomatoloških zahvata koji dovode do povećanog rizika za razvitak osteonekroze čeljusti.

Tablica 5. Analiza pitanja iz upitnika o znanju DMD- poznavanje komplikacija BF terapije, rizika, faktora i vrsta stomatološkog zahvata- obuhvaćeni svi ispitanici

Br. Pitanja i ključne riječi iz pitanja	Odgovori na pitanja u postotcima i broju DMD koji su izabrali navedeni odgovor			
11. Indikacije za primjenu BF	ZNA	NE ZNA		
	182 39,74%	276 60,26%		
Bolesti za koje se primjenjuju BF	Osteoporoza	Multipli mijelom	Koštane metastaze	
	286 62,45%	109 23,80%	192 41,92%	
12. Način primjene BF i rizik nastanka osteonekroze	<i>po.</i>	<i>iv.</i>	PODJEDNAKO	NE ZNA
	23 5,02%	174 37,99%	30 6,55%	225 49,13%
13. Faktori koji utječu na pojavu osteonekroze	ZNA	NE ZNA		
	214 46,72%	244 53,26%		
14. Povezanost stomatološkog zahvata sa rizikom za nastanak osteonekroze	ZNA	NE ZNA		
	263 57,42%	195 42,58%		
Vrsta stomatološkog zahvata	Ekstrakcija	Ugradnja implantata		
	220 48,03%	217 47,38%		
15. Potreba za prekidom BF th. Prije invazivnog zahvata	ZNA	NE ZNA		
	155 33,84%	303 66,16%		
16. Postupci za smanjenje rizika od nastanka komplikacija	ZNA	NE ZNA		
	140 30,57%	318 69,43%		

Tablica 6. Analiza pitanja iz upitnika o znanju DMD- poznavanje komplikacija BF terapije, rizika, faktora i vrsta stomatološkog zahvata- obuhvaćeni su samo specijalisti oralne kirurgije

Br. Pitanja i ključne riječi iz pitanja	Odgovori na pitanja u postotcima i broju DMD koji su izabrali navedeni odgovor			
	11. Indikacije za primjenu BF	ZNA 27 72,97%	NE ZNA 10 27,03%	
Bolesti za koje se primjenjuju BF	Osteoporozna	Multipli mijelom	Koštane metastaze	
	25 67,57%	21 56,76%	27 72,97%	
12. Način primjene BF i rizik nastanka osteonekroze	<i>po.</i>	<i>iv.</i>	<i>PODJEDNAKO</i>	<i>NE ZNA</i>
	0 0%	30 81,08%	2 5,41%	5 13,51%
13. Faktori koji utječu na pojavu osteonekroze	ZNA	NE ZNA		
	28 75,68%	9 24,32%		
14. Povezanost stomatološkog zahvata sa rizikom za nastanak osteonekroze	ZNA	NE ZNA		
	31 83,78%	6 16,22%		
Vrsta stomatološkog zahvata	Ekstrakcija	Ugradnja implantata	Subgingivno uklanjanje kamenca	
	29 78,38%	29 78,38%	7 18,92%	
15. Potreba za prekidom BF th. Prije invazivnog zahvata	ZNA	NE ZNA		
	28 75,68%	9 24,32%		
16. Postupci za smanjenje rizika od nastanka komplikacija	ZNA	NE ZNA		
	26 70,27%	11 29,73%		

Tablica 7. uključuje informacije o iskustvu ispitanika u dijagnosticiranju ili liječenju osteonekroze. 15.06% ispitanika se tokom svoga rada susretalo sa osteonekrozom čeljusti, dok ih 32.53% nije sigurno. Ispitanici su se susreli sa 291 osteonekrozom, prosječno 0,64 po liječniku. Veći broj osteonekoza navode oralni kirurzi (144) odnosno 3.89 prosječno po jednom kirurgu.

Tablica 7. Prikaz iskustava DMD s pacijentima pod terapijom BF

	ORALNI KIRURZI		OSTALI SPECIJALISTI		LIJEČNICI BEZ SPECIJALIZACIJE	
	Broj	Postotak (%)	Broj	Postotak (%)	Broj	Postotak (%)
<b>Upućuju specijalisti</b>	6	16,22	68	20,79	69	20,97
Uspješno liječe komplikacije	4	10,81	2	0,61	2	0,61
<b>Djelomično uspješno liječe komplikacije</b>	15	40,54	7	2,19	7	2,13
Broj slučajeva	144		116		31	
<b>Prosjek po DMDu</b>	3,89		0,35		0,34	

Tablica 8. daje informacije jesu li ispitanici pohađali tečajevе na kojima je bilo govora o BF i osteonekrozi te prikazuje njihovu zainteresiranost o navedenoj tematici.

Tablica 8. Sudjelovanje na tečajevima unazad pet godina u sklopu kojega je bilo govora o nuspojavama BF terapije (pitanje 20.) te žele li ispitanici saznati više o spomenutoj tematici (pitanje 21.)

	Broj	Postotak
<b>PITANJE 20.</b>		
a)da	98	21,40%
b)ne, takav tečaj nije bio organiziran	318	69,43%
c)ne, smatram da znam dovoljno o toj temi	10	2,18%
d)ne, ne zanima me ta tema	31	6,77%
<b>PITANJE 21.</b>		
a)da	430	93,89%
b)ne	28	6,11%

## 5. RASPRAVA

Incidencija nastanka medikamentozne osteonekroze čeljusti posljednjih je godina u značajnom porastu (19,23-25). S obzirom na osnovna bolest i odgovarajuću BF terapiju koja je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak osteonekroze, potrebna je stalna edukacija pacijenta i terapeuta u vidu prevencije i ranog otkrivanja bolesti.

Godine 2015. izrađena je pilot studija o znanju DMD o nuspojavama BF terapije u jednoj hrvatskoj županiji (26). Rezultati su pokazali da 44,1% ispitanika ne zna da je osteonekroza glavna komplikacija BF terapije (26). Iz tih je razloga pokrenuto istraživanje o informiranosti odnosno poznavanju DMD o BF i nuspojavama terapije iz područje cijele RH kako bi se dobila reprezentativna slika o navedenoj tematici.

U studiji je prikazano kako 36,68% anketiranih DMD ne zna da je osteonekroza glavna komplikacija BF terapije. Rezultati se značajno razlikuju po akademskom stupnju, specijalizaciji, mjestu djelatnosti, županiji i radnom iskustvu. Ovi rezultati su u skladu s rezultatima mnogih publikacija (23-25,27). Razne publikacije isključuju oralne kirurge iz istraživanja jer se pretpostavlja da oni znanjem odskoču od prosjeka (26). U istraživanju se usporedilo znanje o BF, osteonekrozi i liječenju bolesti između oralnih kirurga i ostalih DMD te se pokazalo kako se rezultati značajno razlikuju što je u skladu s mnogim publikacijama (25,27). Ako se isključe iz istraživanja specijalisti raznih grana dentalne medicine 40.73 % ispitanika ne zna da je osteonekroza glavna komplikacija BF terapije.

U istraživanju, ispitanici su se susreli sa 291 osteonekroza, prosječno 0,64 po liječniku. Zabrinjavajući je podatak da 60.26% ispitanika ne zna glavne indikacije za primjenu BF, 53.26% ne zna faktore koji utječu na pojavu bolesti te da 42.58% ne zna koji zahvati se ne preporučaju kod pacijenata na BF terapiji. Dentoalveolarna kirurgija se pokazala kao glavni rizični faktor u nastanku osteonekroze. Ovaj podatak navodi da je od iznimne važnosti edukacija DMD o detaljnoj anamnezi, prepoznavanju BF, procjeni rizika nastanka bolesti te u prepoznavanju same bolesti.

Radno iskustvo je pokazalo da je značajan faktor u prepoznavanju i informiranosti o bolesti. Najviše točnih odgovora su dali DMD koji imaju manje od 5 godina radnog iskustva iz razloga što se tijekom studija zadnjih godina pojačano informiraju o ovoj tematici, dok su najmanje točnih odgovora dali DMD s više od 20 godina radnog iskustva, što je u skladu s mnogim publikacijama (25,27).

Zabrinjavajuće brojke iz ovog istraživanja su samo dokaz da je potrebna dodatna edukacija za sve liječnike u prevenciji i ranoj detekciji navedene bolesti. Obećavajući je podatak kako je prilikom anketiranja 93.89% ispitanika izrazilo želju za educiranjem o problematici.

Nedostatak studije je relativno mali broj ispitanika iz određenih županija za dobivanje reprezentativne brojke iz područje cijele RH.

## 6. ZAKLJUČAK

Osteonekroza smanjuje kvalitetu života i zahtijeva dugotrajno i komplicirano liječenje. Obzirom na povećanu incidenciju osteonekroze unazad nekoliko godina važno je utvrditi znanje DMD o istoj problematici. Prevencija i rana dijagnostika su najvažnije u smanjenju incidencije. O tome nam svjedoči nacionalni program informiranosti i prevencije nuspojava antiresorptivne terapije koji je bio ujedno i poticaj za ovu studiju.

Studijom je ustanovljeno da:

1. 39,74% DMD je tijekom svog obrazovanja steklo znanje o indikacijama za primjenu bifosfonata. 62,26% DMD zna da je glavna indikacija za primjenu BF terapije osteoporozna, 41,92% zna da su BF indicirani i kod koštanih metastaza, dok je samo 23,80% DMD znalo navesti i multipli mijelom kao indikaciju.
2. Oralni kirurzi, kao liječnici koji primarno liječe pacijente s osteonekrozama pokazali su bolje znanje. 72,97% oralnih kirurga zna indikacije za primjenu BF terapije. Prema studiji čak 72,97% zna da je terapija indicirana kod koštanih metastaza, 67,57% kod osteoporozne, a 56,76% navodi i multipli mijelom kao indikaciju za navedenu terapiju.
3. 49,13% DMD ne zna koji način primjene BF terapije nosi veći rizik za razvitak osteonekroze. Samo 13,51% specijalista oralne kirurgije ne zna isti podatak.
4. 66,16% ispitanika ne zna treba li prekinuti terapiju bifosfonatima prije invazivnog stomatološkog zahvata, dok je 75,68% specijalista oralne kirurgije upoznato s tim pitanjem.
5. Faktore smanjenja komplikacija točno je označilo 30,57% DMD. Statistički značajno veće znanje pokazali su oralni kirurzi. 70,27% navodi ispravne faktore smanjenja komplikacija.
6. Glavnu komplikaciju BF terapije točno određuje 63,32% DMD, podjednaka zastupljenost odgovora kod liječnika sa i bez specijalizacije: 59,27% bez



specijalizacije, 89,19% specijalisti oralne kirurgije, 73,91% specijalisti protetike, 50,00% specijalisti parodontologije.

7. Stupanj akademskog obrazovanja također korelira s brojem točnih odgovora. Liječnici sa doktoratom (87,76%), magisterijem (70,21%) i liječnici koji su trenutno na postdiplomskom studiju (87,50%) pokazuju bolje znanje od liječnika koji nemaju postdiplomski studij (58,47%).
8. Obzirom na mjesto obavljanja djelatnosti; liječnici zaposleni u poliklinici, bolnici ili fakultetu značajno su točnije odgovorili na pitanje o glavnoj komplikaciji BF terapije. Više od 90% je odgovorilo točno na isto. Liječnici zaposleni u domu zdravlja ili vlastitoj praksi točnu komplikaciju znaju tek u polovičnom broju.
9. Znanje DMD o BF obrnuto je proporcionalno s radnim iskustvom. 86,55% liječnika s manje od pet godina radnog iskustva ispravno je odgovorilo na pitanje o glavnoj komplikaciji BF terapije, dok je na isto pitanje točno odgovorilo samo 33,33% liječnika s više od 21 godinom radnog iskustva.
10. 57,42% DMD ne zna koje zahvate ne smiju izvršiti na pacijentima pod BF terapijom, a samo 20,97% DMD bi takve pacijente uputilo liječniku specijalisti.
11. 10,81% oralnih kirurga uspješno liječi komplikacije, a 40,54% oralnih kirurga djelomično uspješno liječi komplikacije..
12. Uočljiva je regionalna raznolikost u znanju o BF terapiji. Područja s više stanovnika imaju i više liječnika koji su upoznati s problematikom. Najbolje statističke podatke pokazuju grad Zagreb, Vukovarsko-srijemska, Primorsko-goranska i Varaždinska županija, dok se na začelju ljestvice nalaze Koprivničko-križevačka i Ličko-senjska županija.
13. Ispitanici su se do sada susreli sa 291 pacijentom s osteonekrozom, prosječno 0,64 po liječniku. Od toga 144 liječe specijalisti oralne kirurgije, 3,89 po jednom oralnom kirurgu.
14. 69,43% DMD tvrdi da u posljednjih 5 godina nisu bili ni na kakvom tečaju o navedenoj problematici jer takav nije bio organiziran. 6,77% DMD nisu zainteresirani za navedenu temu. 93,89% ispitanika bi voljeli saznati više o istoj.

## 7. SAŽETAK

**Naslov rada: Znanje doktora dentalne medicine o bifosfonatnoj terapiji (informiranje i preventivni program)**

**Autori: Lucija Čabov-Ercegović i Anamarija Novaković**

Bifosfonati (BF) su lijekovi koji se primjenjuju dugi niz godina u terapiji osteoporoze, osteopenije, Pagetove bolesti, multiplog mijeloma i koštanih metastatskih bolesti. Kao nuspojava BF terapije može se javiti osteonekroza čeljusti. Incidencija nastanka osteonekroza zadnjih je nekoliko godina u značajnom porastu. Jedna od glavnih metoda prevencije bolesti je edukacija pacijenata i doktora dentalne medicine. Svrha ovog istraživanja je ispitati znanje doktora dentalne medicine o BF terapiji, osteonekrozi kao i o rizičnim faktorima nastanka same bolesti.

U istraživanju je sudjelovalo 458 doktora dentalne medicine s područja Republike Hrvatske koji su putem anonimnog anketnog upitnika odgovarali na pitanja o poznavanju BF i rizika nastanka osteonekroze.

Rezultati su pokazali da 36,68% anketiranih doktora dentalne medicine ne zna da je osteonekroza glavna komplikacija BF terapije. Rezultati se značajno razlikuju po akademskom stupnju, specijalizaciji, mjestu djelatnosti, županiji i radnom iskustvu. 60,26% ispitanika ne zna glavne indikacije za primjenu BF, 53,26% ne zna faktore koji utječu na pojavu bolesti te 42,58% ne zna koji zahvati se ne preporučaju kod pacijenata na BF terapiji. 93,89% ispitanika je izrazilo želju za educiranjem o ovoj problematici.

Ovo istraživanje ukazuje kako je dodatna edukacija doktora dentalne medicine nužna za prevenciju ili rano liječenje osteonekroza čeljusti.

Ključne riječi: osteonekroza čeljusti, prevencija, edukacija

## **8. SUMMARY**

**Title: Knowledge of Croatian dentists about bisfosfonate therapy (informing and preventive programme)**

**Authors: Lucija Čabov-Ercegović and Anamarija Novaković**

Bisphosphonates (BFs) are used in the treatment of osteoporosis, osteopenia, Paget's disease, multiple myeloma and bone metastases for many years. As a side effect of BF therapy, osteonecrosis of the jaw may occur. The incidence of osteonecrosis has increased significantly in the last few years. One of the main methods of prevention of the disease itself is the education of patients and the doctors of dental medicine. The purpose of this research is to examine the knowledge of doctors of dental medicine on BF therapy, osteonecrosis as well as on the risk factors of the disease itself.

458 doctors of dental medicine from the Republic of Croatia participated in the survey, who responded by an anonymous questionnaire to questions about the knowledge of BF and the risk of osteonecrosis of the jaw.

The results showed that 36.68% of doctors in dental medicine did not know that osteonecrosis of the jaw was the main complication of BF therapy. The results are significantly different in terms of academic degree, specialization, workplace, and work experience. 60.26% of respondents do not know the main indications for BF use, 53.26% do not know the factors affecting the onset of the disease, and 42.58% do not know which therapy is not recommended for patients on BF therapy. 93.89% of respondents expressed the desire to educate on this issue.

This research suggests that further education of doctors of dental medicine is necessary to prevent or to start early treatment of osteonecrosis of the jaw.

Key words: jaw osteonecrosis, prevention, education

## LITERATURA

1. Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health*. 2012;4:455–69.
2. Abdelmoula LC, et al. Bisphosphonates: indications in bone diseases other than osteoporosis. *Tunis Med*. 2011;89(6):511–6.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [Letter]. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115.
4. Robert E. Marx. *Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention and Treatment*. Chichago: Quintessence Publishing Co, Inc; 2007. 150.
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*. 2014 Oct; 72(10):1938–56.
6. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct; 22(10):1479–91
7. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):243–53
8. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(4): 386–92.
9. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):826–36.
10. Marx RE, Sawstari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Nov; 63(11):1567–75.
11. 55. 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 Dec; 65(12):2397–410.

12. O’Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(8):1844–53.
13. Diniz-Freitas M, Lopez-Cedrun JL, Fernandez- Sanroman J, Garcia-Garcia A, Fernandez-Feijoo J, Diz-Dios P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(5):e751–8.
14. Landesberg R, Woo V, Cermers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Feb; 1218:62–79
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May; 62(5):527–34.
16. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, Sturzenbaum SR, von Tresckow E, Kolk A, Ehrenfeld M, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:1158–61.
17. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar; 65(3):369–76.
18. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(4):303–9.
19. Otto S. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw. Springer 2015.
20. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;42(5):e157–64.
21. Then C, et al. Incidence and risk factors of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie.* 2012;35(11):658–64.
22. Borgioli A, Duvina M, Brancato L, Viviani C, Brandi M.L, Tonelli P. BisphosphonateRelated osteonecrosis of the jaw: the Florence experience. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2007;4(1):48-52.

23. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, Correa ME, Almeida JP, Alves A, Lopes MA, de Almeida OP. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis.* 2005;11:365-369.
24. De Lima PB, Brasil VLM, de Castro JFL, de Moraes Ramos-Perez FM, dos Anjos Pontual DE, da Cruz Perez DE. Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer.* 2015;23:3421-6.
25. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices and opinions of Ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:1095-1105.
26. Runje S. Znanje doktora dentalne medicine o nuspojavama bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini. 2015. Diplomski rad
27. El Osta L, El Osta B, Lakiss S, Henneqin M, El Osta N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. *Support Care Cancer.* 2015;23:2825-31.

## 10.DODATAK

Anonimni anketni upitnik o nuspojavama BF terapije u usnoj šupljini

### BIFOSFONATNA TERAPIJA U DENTALNOJ MEDICINI

Istraživači: Anamarija Novaković i Lucija Čabov-Ercegović (studentice Stomatološkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu)

Mentor: dr.sc. Marko Granić (specijalist oralne kirurgije, Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, granic@sfzg.hr)

1. SPOL    M            Ž
  
2. GODINA ROĐENJA:\_\_\_\_\_
  
3. GODINA STJECANJA DIPLOME:\_\_\_\_\_
  
4. IMATE LI SPECIJALIZACIJU?
  - A) NE
  - B) DA, KOJE GRANE DENTALNE MEDICINE?\_\_\_\_\_
  
5. IMATE LI POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ?
  - A) NEMAM
  - B) SPECIJALISTIČKI POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ (MAGISTERIJ)
  - C) DOKTORSKI POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ
  
6. U KOJOJ ŽUPANIJI OBAVLJATE POSAO DOKTORA DENTALNE MEDICINE?  

---
  
7. U KOJOJ USTANOVI OBAVLJATE POSAO DOKTORA DENTALNE MEDICINE?
  - A) VLASTITA PRAKSA
  - B) DOM ZDRAVLJA
  - C) POLIKLINIKA
  - D) BOLNICA
  - E) FAKULTET

8. JESTE LI TOKOM SVOGA OBRAZOVANJA STEKLI ZNANJE O PRIMJENI BIFOSFONATNE TERAPIJE?
- A) DA
  - B) NE
9. ZNATE LI GLAVNE KOMPLIKACIJE PRIMJENE BIFOSFONATA U ORALNOJ ŠUPLJINI?
- A) SUBPERIOSTALNI I CENTRALNI OSTEOM ČELJUJSTI
  - B) GENERALIZIRANI PARODONTITIS I GINGIVITIS
  - C) OSTEONEKROZA ČELJUSTI
  - D) SINDROM SUHIH ILI PEKUĆIH USTA
  - E) NE ZNAM
10. JESTE LI SE TOKOM SVOG RADA SUSRETAI SA KOMPLIKACIJAMA BIFOSFONATNE TERAPIJE?
- A) DA
  - B) NE
  - C) NISAM SIGURAN
11. ZAOKRUŽITE VAMA POZNATE INDIKACIJE PRIMJENE BIFOSFONATA (VIŠE ODGOVORA):
- A) OSTEOARTRITIS
  - B) OSTEOPOROZA
  - C) METASTATSKI KARCINOM PROSTATE
  - D) SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS
  - E) MULTIPLI MIJELOM
  - F) DIABETES MELITUS
  - G) ANEMIJA
  - H) METASTATSKI KARCINOM DOJKE
  - I) MULTIPLA SKELOZA
  - J) ADDISONOVA BOLEST
  - K) NISAM UPOZNAT SA OVOM PROBLEMATIKOM
12. VEĆI RIZIK ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA U USNOJ ŠUPLJINI UZROKUJE:
- A) PERORALNA PRIMJENA BIFOSFONATA
  - B) INTRAVENOZNA PRIMJENA BIFOSFONATA



- C) PODJEDNAKO (NEOVISNO O NAČINU PRIMJENE)
- D) NISAM SIGURAN

13. KOJI FAKTORI UTJEČU NA POJAVU KOMPLIKACIJA IZAZVANIH BIFOSFONATNIM LIJEKOVIMA? (VIŠE ODGOVORA)

- A) DOB OD 60 I VIŠE GODINA
- B) UMJETNI SRČANI ZALISCI
- C) KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA
- D) PUŠENJE
- E) INSUFICIJENCIJA BUBREGA
- F) DUGOTRAJNA BISFOSFONATNA TERAPIJA
- G) NISAM SIGURAN

14. KOJE STOMATOLOŠKE ZAHVATE NE BISTE PROVELI NA PACIJENTIMA KOJI SU PRIMALI ILI SU TRENUTNO NA BIFOSFONATNOJ TERAPIJI BEZ PRETHODNE KONZULTACIJE SA SPECIJALISTIMA ? (VIŠE ODGOVORA)

- A) ENDODONTSKO LIJEČENJE
- B) EKSTRAKCIJA ZUBA
- C) ENDODONTSKA KIRURGIJA (APIKOTOMIJA)
- D) IZRADA PROTETSKOG NADOMJESTKA
- E) UGRADNJA DENTALNOG IMPLANTATA
- F) SUPRAGINGIVNO UKLANJANJE TVRDIH ZUBNIH NASLAGA
- G) SUBGINGIVNO UKLANJANJE TVRDIH ZUBNIH NASLAGA
- H) NISAM SIGURAN

15. IMA LI POTREBE ZA PREKIDOM TERAPIJE BIFOSFONATA PRIJE IZVOĐENJA NEKOG INVAZIVNOG STOMATOLOŠKOG ZAHVATA? (VIŠE ODGOVORA)

- A) NEMA POTREBE
- B) IMA, OVISI O DULJINI TRAJANJA SAME TERAPIJE
- C) IMA, OVISI O NAČINU PRIMJENE BIFOSFONATA
- D) NISAM SIGURAN

16. ZNATE LI KOJI FAKTORI UTJEČU NA SMANJENJE KOMPLIKACIJA KOD PACIJENATA NA BIFOSFONATNOJ TERAPIJI? (VIŠE TOČNIH ODGOVORA)

- A) UPOTREBA ANTIBIOTIKA
- B) TOPIKALNO ISPIRANJE ANTISEPTIČNIM TEKUĆINAMA
- C) POJAČANA ORALNA HIGIJENA
- D) DODATNA UPOTREBA VITAMINA D
- E) VRSTA STOMATOLOŠKOG ZAHVATA
- F) NISAM SIGURAN

17. MISLITE LI DA STE SPOSOBNI PROCIJENITI KADA PROVESTI ZAHVAT NA PACIJENTU, A KADA SE OBRATITI SPECIJALISTU?

- A) DA
- B) NE

18. U KOLIKO STE SE SUSRETI SA KOMPLKACIJAMA BIFOSFONATNE TERAPIJE, KAKVA SU VAŠA ISKUSTVA?

- A) KOMPLIKACIJE UPUĆUJEM SPECIJALISTI
- B) USPJEŠNO LIJEČIM KOMPLIKACIJE
- C) DJELOMIČNO USPJEŠNO LIJEČIM KOMPLIKACIJE
- D) BEZUSPJEŠNO LIJEČIM KOMPLIKACIJE

19. S KOLIKO STE SE DO SADA KOMPLIKACIJA SUSRETI (BROJ PACIJENATA)  
? \_\_\_\_\_

20. JESTE LI UNATRAG 5 GODINA SUDJELOVALI NA NEKOM TEČAJU U SKLOPU KOJEG JE BILO GOVORA O NUSPOJAVAMA BIFOSFONATNE TERAPIJE?

- A) DA
- B) NE, TAKAV TEČAJ NIJE BIO ORGANIZIRAN
- C) NE, SMATRAM DA ZNAM DOVOLJNO O TOJ TEMI
- D) NE, NE ZANIMA ME TA TEMA

21. BISTE LI ŽELJELI SAZNAT VIŠE O TERAPIJI I NUSPOJAVAMA BIFOSFONATNE TERAPIJE?

- A) DA
- B) NE

ZAHVALJUJEMO VAM SE NA ISPUNJENOM UPITNIKU!