

המועצה המדעית של ההסתדרות לרפואת שיניים



נייר עמדה:

התפתחות נמק של הלסתות הקשור בנטילת תרופות

Medication related osteonecrosis of the jaw - MRONJ

יולי 2025

יולי 2025

עמית/ה יקר/ה,

הנדון: נייר עמדה בנושא "התפתחות נמק של הלסתות הקשור בנטילת תרופות" –

Medication related osteonecrosis of the jaw - MRONJ

אני שמח להגיש לך את נייר העמדה של המועצה המדעית בנושא **MRONJ**.

נייר העמדה נכתב על ידי ועדה מיוחדת שהוקמה לצורך כך אשר בראשה עמד פרופ' גבי צ'אושו וחבריה היו דר' דיה מסרי, דר' היבא מסרי-עיראקי, דר' איילת זלוטוגורסקי, דר' גלוריה צבטוב, דר' דניאל מוצ'ניק, פרופ' תמר פריץ, פרופ' רינת ירושלמי.

אנו מקווים כי נייר עמדה זה יהיה לך לעזר להבנת הנושא, לקביעת עמדתך המקצועית בנושא וכלי עזר שימושי בהסברת הנושא למטופליך.

אני מבקש להודות לפרופ' גבי צ'אושו, יו"ר הועדה, וליתר חברי הועדה על העבודה הרבה שהושקעה בהכנת המסמך החשוב והרציני המוגש לך בזאת.

המועצה המדעית תמשיך ותשקוד על כתיבת ניירות עמדה בנושאים נוספים ועל עדכון ניירות עמדה בנושאים אשר קיימים בענינם ניירות עמדה.

בברכה

פרופ' בני פריץ

יו"ר המועצה המדעית

חברי הועדה:

- ❖ פרופ' גבריאל צ'אושו (יו"ר) – מנהל המחלקה לכירורגיית הפה והלסתות, המרכז הרפואי רבין - ביה"ח בילינסון, פתח תקוה
- ❖ ד"ר דיה מסרי (סיו"ר) - המחלקה לכירורגיית הפה והלסתות, המרכז הרפואי רבין - ביה"ח בילינסון פתח תקוה
- ❖ פרופ' רינת ירושלמי – מנהלת היחידה לאונקולוגיה של השד – מרכז "דוידוף", המרכז הרפואי רבין - ביה"ח בילינסון, פתח תקוה
- ❖ פרופ' תמר פרץ – מנהלת בדימוס, מכון שרת לאונקולוגיה, מרכז רפואי הדסה. פרופסור, האוניברסיטה העברית, ירושלים.
- ❖ ד"ר איילת זלוטוגורסקי – מנהלת היחידה לרפואת הפה, במערך א.א.ג. ניתוחי ראש, צוואר, פה ולסתות במרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי (איכילוב).
- ❖ ד"ר גלוריה צבטוב – מרצה בכירה, המכון לאנדוקרינולוגיה, המרכז הרפואי רבין - ביה"ח בילינסון פתח תקוה
- ❖ ד"ר היבא מסרי – עיראקי - המכון לאנדוקרינולוגיה, המרכז הרפואי רבין - ביה"ח בילינסון פתח תקוה
- ❖ ד"ר דניאל מוצ'ניק - המחלקה לכירורגיית הפה והלסתות, המרכז הרפואי רבין - ביה"ח בילינסון פתח תקוה

תוכן העניינים

עמ' 5	1. מבוא
עמ' 6	2. הגדרה וסיווג
עמ' 10	3. פתוגנזה
עמ' 11	4. אנדוקרינולוגיה – אוסטאופורוזיס ותרופות נוגדות ספיגה
עמ' 15	5. אונקולוגיה – ממאירויות ותרופות נוגדות ספיגה
עמ' 16	6. גורמי סיכון
עמ' 19	7. PI-MRONJ
עמ' 20	8. אבחון
עמ' 23	9. טיפול
עמ' 26	10. מניעה ו- Drug holiday
עמ' 27	11. סיכום והמלצות
עמ' 31	12. מקורות

1. מבוא

נמק בעצמות הלסתות הקשור לתרופות (MRONJ) הוא מצב רפואי מורכב, אשר מתפתח בעיקר בקרב מטופלים הנוטלים תרופות נוגדות ספיגת עצם (לרב עקב אוסטאופורוזיס או ממאירויות שונות). פגיעה בשיחלוף העצם לבדו או בשילוב גורמים מקומיים וסיסטמיים המאגרים תהליכי ריפוי פצע, עלול להוביל להיווצרות עצם נמקית בלסתות עם חשיפה ממושכת אל חלל הפה – סימן קליני מרכזי של התופעה (למשל כאב, דלקת וזיהום) עלולים להתפתח לסיבוכים משמעותיים בעלי השפעה ניכרת על איכות חייו של המטופל. אצל מטופלים המטו-אונקולוגיים הסיבוכים עלולים לפגוע ברצף הטיפול האונקולוגי ובמקרי קיצון לקיצור חיי החולה. התערבות כירורגית נדרשת לעתים קרובות להחלמה מלאה.

נייר העמדה הנוכחי מתמקד בעדכון האבחון, הסוג, הפתופיזיולוגיה, דרכים למניעה הנגזרות מסקירת הגורמים המגדילים את הסיכון להתפתחות התופעה, ואסטרטגיות טיפוליות מתאימות. המטרה העיקרית היא לגבש המלצות קליניות, מבוססות ספרות מדעית רחבה ועדכנית, המשלבות דיסציפלינות שונות. אנו תקווה לספק מידע עדכני לרופאי/רופאות השיניים המטפלים ולסייע באיתור גורמי הסיכון ובביצוע ההתאמות הנדרשות של תכנית וזמני הטיפול וזאת במטרה למנוע ככל הניתן התפתחות של MRONJ מבלי לפגוע בבריאותו הכללית של המטופל.

2. הגדרה וסיווג

הגדרה

בשנת 2003, דיווח Marx לראשונה על 36 מקרים של נמק וחשיפת עצם של הלסת שנגרמו מנטילת תרופות מסוג ביספוספונטים (BP). כדי להבדיל בינם לבין אוסטאורדיונקרוזיס של הלסת (Osteoradionecrosis (ORNJ), of Jaw מקרים אלו הוגדרו כאוסטאונקרוזיס (ONJ) של הלסת הקשור לביספוספונטים Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaw (BRONJ). (1) ארבע שנים מאוחר יותר, ב-2007, נייר העמדה הראשון של האיגוד לכירורגיית פה ולסת האמריקאי American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS), קבע את הקריטריונים האבחוניים הבאים לאבחון BRONJ:

1. היסטוריית טיפול ב-BP.
 2. עצם נמקית שנתרה חשופה באזור הפה והלסתות במשך למעלה מ-8 שבועות.
 3. ללא היסטוריה של הקרנות באזור הראש והצוואר.
- בשנת 2009, AAOMS פרסמו התאמות להגדרה של BRONJ ללא שינוי מהותי נוסף.
1. בהגדרה - נעשה שינוי במשפט "עצם נמקית חשופה" ל"עצם חשופה"
 2. בסווג - נוסף שלב 0 – שינויים רנטגניים לא ספציפיים כמו שינוי בטרבקולציה, עיבוי למינה דורה, הרחבה של ה-Periodontal Ligament (PDL) ללא עצם חשופה לחלל הפה (3),
 - בשנים האחרונות פורסמו דיווחים עקביים על ONJ הנגרמת על ידי תרופות שאינן BP כגון -

1. תרופות המשפיעות על שחלוף עצם
2. תרופות אנטי-אנגיוגניות
3. תרופות מכוונות מטרה
4. תרופות אימונומודולטוריות

לאור זאת, בשנת 2014, ה-AAOMS שינה את ההגדרה מ-BRONJ ל-MRONJ – Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (4).

בנייר העמדה המעודכן של AAOMS משנת 2022 (5) MRONJ מוגדר באופן הבא:

1. היסטוריית טיפול עם תרופות נוגדות ספיגת עצם, לבד או בשילוב עם תרופות מכוונות מטרה, חומרים אנטי-אנגיוגנים או אימונומודולטורים.
2. הימצאות עצם נמקית חשופה באזור הלסת או קשר חיצוני של העצם דרך פיסטולה אינטרא- או אקסטרא-אורלית למשך יותר מ-8 שבועות.
3. ללא היסטוריה של הקרנות לראש-צוואר או מחלה ממארת גרורתית בלסת.

טבלה 1. תרופות עיקריות שעלולות לגרום לנמק של הלסתות ונפוצות בשימוש בישראל

שם מסחרי	שם גנרי	משפחה	מינון מקובל	אופן מתן	אינדיקציה
Fosalan, Fosamax, Fosavance, Maxibone, Binosto	Alendronate Sodium	BP	70 מ"ג 1 לשבוע	פומי	אוסטאופורוזיס
Ribone, Actonel	Risedronate sodium	BP	35 מ"ג 1 לשבוע 150 מ"ג 1 לחודש	פומי	אוסטאופורוזיס
Aclasta	Zoledronic acid	BP	5 מ"ג 1 לשנה	תוך ורידי	אוסטאופורוזיס
Prolia	Denosumab 60mg	RANK-L inhibitor	60 מ"ג 1 ל 6 חודשים	תת עורי	אוסטאופורוזיס

אוסטאופורוזיס	תת עורי	210 מ"ג 1 לחודש ל-12 חודשים	Humanized monoclonal antibody	Romosozumab	Evenity
מיאלומה נפוצה, טיפול מונע (אדג'ובנטי) בסרטן שד מוקדם פיזור גרורתי לעצמות על רקע גידולים סולידיים , היפרקלצמיה על רקע ממאירות	תוך ורידי	90-60 מ"ג אחת לחודש. בטיפול מונע בסרטן השד – פעם ב- 6 חודשים, סה"כ שש פעמים במחלה גרורתית (בין פעם בחודש לפעם בארבעה חודשים)	BP	Pamidronate	Aredia
מיאלומה נפוצה, טיפול מונע (אדג'ובנטי) בסרטן שד מוקדם פיזור גרורתי לעצמות על רקע גידולים סולידיים, היפרקלצמיה על רקע ממאירות	תוך ורידי	4 מ"ג אחת לחודש. בטיפול מונע בסרטן השד - פעם בששה חודשים סה"כ שש פעמים במחלה גרורתית (בין פעם בחודש לפעם בארבעה חודשים)	BP	Zoledronic acid	Zomera
מיאלומה נפוצה, טיפול מונע (אדג'ובנטי) בסרטן שד מוקדם פיזור גרורתי לעצמות על רקע גידולים סולידיים, היפרקלצמיה על רקע ממאירות	תת עורי	120 מ"ג – 1 לחודש בטיפול מונע בסרטן השד – פעם בששה חודשים סה"כ שש פעמים במחלה גרורתית בין פעם בחודש לפעם בארבעה חודשים	RANK-L inhibitor	Denosumab 120mg	XGEVA

סיווג

שיטת הסיווג המקובלת הוצעה על ידי ה-AAOMS בשנת 2009 (3) תוקנה ב-2014 ועדכנה ב-2022 (4,5) על מנת לאפשר אבחון וטיפול קליני מדויק יותר –

- שלב I - עצם חשופה או קיום קשר חיצוני דרך פיסטולה אינטראורלית שדרכה ניתן לחזור עד העצם ללא זיהום או תסמינים קליניים אחרים.
- שלב II – שלב I המלווה זיהום ו/או כאב ו/או הפרשה מוגלתית.
- שלב III – שלב II, המלווה בלפחות באחד מהביטויים הבאים:
 - ❖ נמק העצם משתרע מעבר לעצם האלבאולרית (לדוגמא, גבול תחתון מנדיבולרי, סינוס מקסילרי וזיגומה).
 - ❖ שבר פתולוגי.
 - ❖ פיסטולה אקסטרא-אורלית או פיסטולה אורו-אנטרלית.

הסימנים ההדמייתיים המקובלים בקלסיפיקציה של AAOMS מ-2022 כוללים –

1. שינויים או ספיגה בעצם האלבאולרית
 - a. שינויים בטרבקולציה
 - b. עיכוב בהחלמת מכתשיות לאחר עקירה
 - c. עיבוי הליגמנט הפריודונטלי והעצם הסמוכה (למינה דורה)
2. סקוטרציה
3. אזורים עם אוסטאוסקלרוזיס (עיבוי של העצם)

הסימנים הנ"ל אינם מאפיינים חומרה ויכולים להופיע בכל שלב.

ההסתייגויות של הגדרת וסווג AAOMS כוללים –

1. מגבלות רדיולוגיות
2. חוסר ההתייחסות היסטולוגי
3. המושג שלב 0 - הוצע על ידי ה-AAOMS בשנת 2009. ארגונים מסוימים הוסיפו לאחר מכן שלב 0 לסווג הקליני של MRONJ (6–8) עם זאת, ההגדרה של שלב 0 הייתה ונותרה נושא שנוי במחלוקת ולמעשה לא מתיישבת עם ההגדרה הבסיסית של MRONJ (עצם חשופה ל-8 שבועות לפחות) שאינה מתקיימת בשלב 0. לאור זאת העדכון האחרון של AAOMS לשנת 2022 קובע בבירור כי "שלב 0" מתייחס רק לאבחון חולים כבעלי סיכון גבוה לפתח MRONJ ואינו מהווה קריטריון אבחנתי עבור MRONJ.

נכון לעכשיו, מערכות הסיווג המקובלות ביותר עבור MRONJ הן-

1. AAOMS (5)
2. ה- (5.0 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
3. ה- International Task Force משנת 2017 (10)
4. נייר עמדה איטלקי שגובש על ידי האגודות האיטלקיות לפתולוגיה, רפואת הפה וכירורגית פה פנים ולסתות (SIPMO-SICMF)(11)

עם ריבוי הדיווחים על ביטויים קליניים שונים, תיאור מאפיינים רדיוגרפיים ואופני טיפול של MRONJ, מגבלותיה של הקלסיפיקציה הקלאסית של AAOMS נחשפו בהדרגה. נייר העמדה של SIPMO-SICMF אימץ מערכת סווג המשלבת הן את הביטויים הרדיולוגיים והן הקליניים. נייר עמדה סיני, שפורסם לאחרונה, אימץ את הקלסיפיקציה הקלינית-רדיולוגית של He's. הנייר משלב קלסיפיקציה קלינית ורדיולוגית על פי גבולות הנגע ומציע גישה טיפולית על פי כל רמת סיווג. (12) במחקר עדכני של Shin Jeong Won et al. מראה שלא היה הבדל משמעותי בסימנים הרדיולוגיים במטופלים אונקולוגיים לעומת אוסטאופורוטיים. רב הסימנים אינם ספציפיים ומדמים סימני אוסטאומיאליטיס. למרות זאת, נראה כי בקבוצת החולים האונקולוגיים, ישנו אחוז גבוה יותר של סקוטרציה ודווקא פחות סימני זיהום כגון הפרשה מוגלתית. (13)

בנייר העמדה הנוכחי, חברי וועדת המומחים מאמצים את הקלסיפיקציה המקובלת של AAOMS משנת 2022, בשל פשטותה הקלינית. יחד עם זאת הוועדה ממליצה לתת תשומת לב יתרה בעתיד לפרסום מידע הדמייתי והיסטולוגי אשר יאפשר שילובם בקלסיפיקציה קלינית זו תוך שמירה על אמינות ופשטות שיאפשרו עידוד טיפולים מתאימים ככל הניתן לכל שלב.

3. פתוגנזה

הפתופיזיולוגיה של MRONJ מורכבת ועדיין לא הובהרה במלואה. (14) הבנת המנגנונים העומדים בבסיס התופעה חיונית להנחות מחקר ובדיקת אסטרטגיות מניעה וטיפול חדישות. התופעה יכולה להיות מוסברת על ידי מספר מנגנונים ולא רק עיכוב האוסטאוקלסטים. עדויות ראשוניות שהתפרסמו לאחרונה הראו שגורמים גנטיים עלולים אף הם להיות מעורבים בהתפתחות MRONJ. (5) תיאוריות מרובות הוצעו (15–27) וכוללות בין היתר:

- הפרעה בשחלוף העצם
 - הצטברות מוגברת של BP בלסתות עקב שיעורי שחלוף עצם גבוהים במיוחד בלסתות
 - בלסתות המקור האמברינלי- Neural Crest לעומת Mesoderm בעצמות אחרות
 - דפוס התפתחותי שונה (Intramembranous vs. Endochondral)
 - דלקת ו/או זיהום פעיל
 - עיכוב של אנגיוגנזה
 - תגובה חיסונית לקויה
 - ריפוי פצע לקוי
 - השפעה רעילה ישירה של ביספוספונטים על ריריות הפה
 - מחלות מערכתיות נלוות המעכבות את הריפוי של רקמות הפה
- בנייר עמדה זה בא מובאות ההשערות המרכזיות לפתופיזיולוגיה של MRONJ.

הפרעה בשחלוף העצם

זוהי ההשערה המובילה. תהליך השחלוף בעצמות הוא פיזיולוגי ומאפשר התאוששות של העצם בעקבות מיקרו שברים. (28) התהליך, כולל ספיגה של רקמת עצם ישנה ו/או הרוסה, ובו זמנית הנחה של שכבות חדשות של מטריצת עצם ע"י ידי אוסטאובלסטים. (29) הטיפול במחלות עצם (אוסטאופורוזיס, מחלת פאג'ט, הפרקלצמיה על רקע ממאירות, גרורות בעצמות אוסטאוליטיות, ונגעים אוסטאוליטיים של מיאלומה נפוצה) עם נוגדי ספיגה (דוגמת- Rank-Ligand inhibitors, BP) גורם להפחתת קצב הספיגה של העצם. בעקבות זאת, נפגעת יכולת העצם להחלים לאחר פציעה, ומצטברים מיקרו שברים.

שתי קבוצות התרופות מעכבות את האוסטאוקלסטים בדרך שונה. (30,31) לאחרונה, נוספה לארגז הכלים תרופה חדשה - Romosozumab, המעכבת אוסטאוקלסטים ובו זמנית מעודדת יצירת עצם ע"י שפעול אוסטאובלסטים ומהווה קבוצה שלישית. מצטברים דיווחים על כך שגם תרופה זו גורמת ל-MRONJ. (32) למרות שמנגנון הפעולה שונה בשלושת הקבוצות שהוצגו לעיל, המשותף ביניהן הוא עיכוב האוסטאוקלסטים ופגיעה בתהליך השחלוף.

דלקת ו/או זיהום פעיל

מתחילות להצטבר עדויות קליניות ומחקריות על תפקיד הדלקת. מחקרים רטרוספקטיביים מצאו קשר משמעותי בין דלקת והתפתחות MRONJ לאחר עקירת שיניים בחולים אונקולוגיים. (33–35) במחקרים בבעלי חיים דווח על ממצאים דומים - עכברים תחת השפעה של תרופות נוגדות ספיגה שעברו עקירות שיניים בריאות לא פיתחו MRONJ. (36)

4. אנדוקרינולוגיה – אוסטאופורוזיס ותרופות נוגדות ספיגה

אוסטאופורוזיס הינה מחלת שלד רב-מערכתית המאופיינת בירידה בחוזק העצם ובסיכון מוגבר לשברים. השכיחות של המחלה עולה עם הגיל וגורמת לעליה באירועים של שברים אוסטאופורוטיים. הם יכולים להוביל לאובדן העצמות, שיקום ממושך, נכות ואף למוות. (37) מכאן מתעורר הצורך למניעה וטיפול. במהלך 30 השנים האחרונות, לאור העלייה המתמשכת בתוחלת החיים, אוסטאופורוזיס הפכה ממחלה שולית של תהליך ההזדקנות לבעיה מרכזית של בריאות הציבור.

השברים בחוליות עמוד השדרה ובירך הם מהחמורים ביותר ודורשים התערבות מיידית. שברים בירך קשורים לתמותה עד 36% תוך שנה ראשונה לאחר שבר. התמותה גבוהה יותר בקרב גברים. (38) כ-20% מחולים לאחר שבר בצוואר הירך נזקקים לטיפול סיעודי ארוך טווח, ו-60% אינם מצליחים לחזור לעצמות שהייתה להם לפני השבר. בנוסף, שברים בירך קשורים לעלייה פי 2.5 בשכיחות שברים משניים. (39)

שברים בחוליות, בין אם גלויים קלינית או שקטים, קשורים לעלייה פי 5 בסיכון לשברים בחוליות נוספות ולעלייה עד פי 3 בסיכון לשברים באתרים אחרים. (40) חולים עם שבר אוסטאופורוטי טרי נמצאים בסיכון גבוה מאוד (35-42%) לשברים נוספים במהלך השנתיים הבאות. (41) לכן, כל שבר אוסטאופורוטי אצל מבוגר מעל גיל 50 נחשב כאירוע משמעותי, עם סיכון גבוה מאוד לשבר נוסף ודורש התערבות טיפולית מיידית במטרה למנוע שברים עתידיים.

בנוסף לשבר קודם, גורמי סיכון נוספים כוללים-

1. נשים
2. גיל מעל 70
3. משקל גוף נמוך
4. סיפור משפחתי של שבר צוואר הירך
5. עישון
6. צריכת אלכוהול
7. סוכרת
8. מחלת ראומטית
9. טיפול כרוני בגלוקוקורטיקואידים
10. טיפול ב- aromatase inhibitors אצל נשים עם שאת שד
11. טיפול ב- androgen-deprivation therapy אצל גברים עם שאת ערמונית

הם מעלים את הסיכון לשבר בכלל (>20%) וצוואר הירך בפרט (>3%) במהלך של 10 שנים לאחר שבר אוסטאופורוטי. (42)

לחולים אלו מומלץ לתת טיפול תרופתי למניעת שברים. קיים מגוון תרופות רחב שניתן לחלק לשתי קבוצות לפי מנגנון פעולה: תרופות מפחיתות ספיגת עצם ותרופות מעודדות בניית עצם.

תרופות מפחיתות ספיגת עצם

1. Bisphosphonates

- i. Tab. Alendronate, (Fosalan, Maxibon, Binosto) 70mg/weekly
- ii. Tab. Risedronate (Ribon) 35mg/weekly or 150mg/monthly
- iii. IV Zoledronic acid (Aclasta) 5mg/yearly (יתר) עם מרווחים גדולים יותר)

ביספוספונטים הם אנלוגים של פירופוספט אי-אורגני, נקשרים למינרל העצם ונספגים לתוך האוסטאוקלסטים באתרים של שחלוף עצם פעיל. אטום פחמן המחליף את אטום החמצן המחבר את שני הפוספטים (P-C-P). בעקבות זאת הביספוספונט עמיד בפני פירוק ביולוגי ואנזימטי, אינו מומר למטבוליטים ונותר ללא שינוי. לשתי קבוצות הפוספונט (P-C-P) יש תפקיד כפול: קישור למינרל העצם ודיכוי ספיגת העצם. מוליקולת ביספוספונאטים מצטברת ברקמת העצם, מעכבת את האנזים Farnesyl PyroPhosphate Synthase (FPPS) בתוך האוסטאוקלסטים. זהו אנזים מפתח במסלול המבלונט (Mevalonate), החיוני לתפקוד התא. עיכוב האנזים גורמת למוות של האוסטאוקלסטים בתהליך של Apoptosis. באופן זה, התרופה מפחיתה את מספר היחידות הסופגות, שומרת על דחיסות גבוהה ומפחיתה את הסיכון לשברים.

גובה האפקט נוגד הספיגה קשור ל-

1. עוצמת עיכוב האנזים FPPS - Pamidronate > Alendronate > Risedronate > Zoledronate
2. היכולת להיקשר להידרוקסיאפאטיט (HAP). הזיקה ל-HAP מנבאה את עוצמת הקשירה לעצם והמשך הקשירה לאחר שחרורו מהעצם - Zoledronate > Pamidronate > Alendronate > Risedronate

ביספוספונטים בעלי זיקה גבוהה נקשרים בעוצמה למשטח העצם אך מתפשטים דרך העצם לאט יותר. ביספוספונטים בעלי זיקה נמוכה (Risedronate) מתפזרים באופן נרחב יותר דרך העצם, אך יהיה להם זמן שהייה קצר יותר בעצם עם הפסקת הטיפול. ל - Alendronate יש עוצמה ביוכימית חלשה יותר בדיכוי FPPS לעומת Risedronate. הזיקה והיכולת הגבוהה יותר לקשירה של HAP של Alendronate עשויות לפצות על העוצמה הנמוכה שלו בדיכוי-FPPS (43). Aclasta ניתן דרך הוריד. במחקר קליני עירוני יחיד של 5 מ"ג הוביל להשפעה חיובית ממושכת על ירידה בספיגת העצם ושמירה על צפיפותה במשך אפילו עשור לאחר המתן. (44) בנוסף להשפעותיהם על העצם, הוכחו גם מגוון השפעות לא-שלדיות של ביספוספונטים במחלות המבוססות על דלקת כמו טרשת עורקים, מחלות אוטואימוניות, דלקת מפרקים ניוונית ותנגודת לאינסולין. למרות שהנתונים הקיימים מצביעים על השפעות מועילות על מחלות האלו, המחקרים הטובים ביותר מספקים עדויות להשפעות החוץ-שלדיות בחולות עם סרטן השד. (45)

סיכון ל-MRONJ

על פי מחקרים קליניים הסיכון ל- MRONJ בחולים עם אוסטאופורוזיס שקבלו טיפול ב-BP עומד על 0.02-0.05%. (46) הפסקת הטיפול התרופתי לפני הליך דנטלי פולשני לא הפחיתה את הסיכון ל-MRONJ. (47) במחקרים קליניים בחולים עם אוסטאופורוזיס שטופלו ב- Zoledronate (Aclasta) במשך 3 שנים ועוד 3 שנים במחקר המשך, דווחו על שיעור תחלואה ב- MRONJ של 0.88/10000 שנות מטופל (0.0088% per patient-year). (48) משך הטיפול ייתכן ומעלה סיכון ל-MRONJ. במחקר גדול אשר בדק את השכיחות של MRONJ בקרב חולים עם אוסטאופורוזיס המקבלים טיפול כרוני ב-BP דרך הפה, דווח על סיכון של 0.21% להתפתחות MRONJ בעבור מי שטופלו מעבר ל-4 שנים. (49)

2. RANK Ligand inhibitor (Denosumab)

Prolia 60mg (Denosumab) ניתן בזריקה תת עורית פעם ב-6 חודשים. מנגנון - מעכב של החלבון הליגנדי RANK, מונע אינטראקציה עם הקולטן שלו על פני השטח של אוסטאוקלסטים. בצורה זו מעכב היווצרות, תפקוד והישרדות שלהם, ומפחית את ספיגת העצם. הקפדה על נטילת Prolia כל 6 חודשים היא קריטית. הפסקת ההשפעה נוגדת ספיגת עצם של התרופה לאחר 6 חודשים מהירה מאוד וגורמת לעליה משמעותית בספיגת העצם מעל רמות הבסיס - "Rebound". אובדן מהיר של מסת העצם מלווה בשברים ספונטניים בחוליות בעד 10% מהחולים. (50) לכן, בתכנון הפסקת הטיפול ב-Prolia יש לבצע מעבר לנוגד ספיגה אחר, בדרך כלל BP, ו - Aclasta היא התרופה הטובה ביותר לאחר סיום טיפול ב-Prolia. מעבר לטיפול ב-Teriparatide - (צורה סינתטית של הורמון הפרתירואיד האנושי הטבעי. מעודדת ייצור עצם חדשה, מגבירה את צפיפות המינרלים של העצם וחוזק העצם. כתוצאה מכך, אמורה להקטין את הסיכוי לשבר) מאיץ את איבוד העצם, ולכן אינו מתאים. הטיפול בפרוליה ניתן בהזרקה תת עורית (לא במתן תת-ורידי), ואינו גורם כלל לפגיעה כלייתית (אשר יכולה להופיע עם זומרה או ארדיה).

סיכון ל-MRONJ

לאחר 10 שנות מעקב (FREEDOM Extension study), בקרב חולים עם אוסטאופורוזיס שנחשפו ל-Denosumab, הסיכון ל-MRONJ היה 0.3%. (51) מתוך 13 מקרי ה-MRONJ, 7 מקרים התרחשו בקבוצה שהמשיכו את הטיפול - extension study ו-6 היו בקבוצת ההצלבה. מקרי ה-MRONJ התרחשו לאחר תקופות של 1.1 עד 9.6 שנים של חשיפה ל-Denosumab. אחת עשרה מתוך 13 מקרים של MRONJ נרפאו עם טיפול תוך 3-20 חודשים מהאבחנה, ללא הפסקת הטיפול ב-Denosumab. לא נצפה קשר ברור בין מספר מקרי MRONJ ומשך החשיפה ל-Denosumab כאשר ביצוע של פרוצדורות פולשניות בפה הוערכה עד שנה 10 של מחקר ההרחבה. (51) במחקר אחר, שכיחות MRONJ הייתה 0.7% (11/1621 נבדקים) בנשים שדיווחו על טיפולי שיניים פולשניים ו-0.05% (1/1970 נבדקים) בנשים שדיווחו על טיפולי שיניים לא פולשניים. (52) הרושם הוא שקיימת שכיחות גבוהה יותר של MRONJ בחולים המטופלים ב-Denosumab בהשוואה לחולים מטופלים ב-

BP, עם זאת, לא נערכו מחקרים המספקים השוואה ישירה של שכיחות MRONJ בין חולים שקיבלו BP לבין אלה שקיבלו Prolia לטיפול באוסטאופורוזיס.

3. SERM / Selective estrogen receptor modulator

Tab. Evista (Raloxifene)

אגוניסטים/אנטגוניסטים של אסטרוגן, בעלי תכונות נוגדות-ספיגה חלשות דמויות אסטרוגן בעצם.

אין דיווחים של MRONJ תוך כדי טיפול מסוג זה.

תרופות מעודדות בניית עצם

Sclerostin inhibitor (Romosozumab)

S.C. Evenity 210mg חודשים 12 משך הטיפול

Romosozumab הוא נוגדן לחלבון Sclerostin. חלבון זה מעכב מסלול WNT אשר אחראי על גדילה והתבגרות של אוסטאובלסטים. עיכוב Sclerostin מאפשר לאוסטאובלסטים לקדם ייצור עצם ומעכב ספיגת עצם על ידי אוסטאוקלסטים. Romosozumab היא תרופה ייחודית שכן היא גם בעלת פעילות אנבולית וגם נוגדת ספיגה.

סיכון ל-MRONJ

באנליזה של מאגר המידע לתופעות לוואי של ה-FDA, נמצא סיכון נמוך מאד ($< 0.1\%$) להתפתחות MRONJ. בניסוי ה-ARCH תועד מקרה אחד מתוך 2040 מטופלים (בשנה השנייה למחקר בה מטופלים קבלו Alendronate). בניסוי ה-FRAME: תועד מקרה אחד מתוך 3581 מטופלים (בשנה הראשונה בה הטיפול כלל Romosozumab) ושני מקרים בשנה השנייה (בה הטיפול היה Denosumab). בשנה השלישית דווחו שני מקרים (גם בשנה זו הטיפול היה Denosumab). (55,56) במחקר פרוספקטיבי, רב מרכזי, ביפן נכללו 230 מטופלים ודווח על מקרה אחד של ONJ (0.4%). (57)

Teriparatide

S.C. Forteo, Terroza 20mcg/2years x1

הורמון פארתירואיד (PTH) מווסת הומאוסטזיס של סידן. חשיפה גבוהה מתמדת ל-PTH גורמת לספיגת עצם, בעוד מתן לסירוגין של PTH רקומביננטי אקסוגני ממריץ יצירת עצם. Teriparatide הוא פפטיד סינטי המורכב מ-34 חומצות אמינו של PTH, פועל באמצעות קולטן PTH מסוג 1 הממריץ פעילות אוסטאובלסטים. אין סיכון ל-MRONJ. ישנם מחקרים קטנים אשר תומכים בריפוי מהיר של MRONJ תוך כדי טיפול ב-Teriparatide במשך 6 חודשים. (58) באופן פרקטי לא תמיד ניתן לשנות טיפול אצל חולים באוסטאופורוזיס עקב רגלוציה של תרופות או התוויות נגד.

סיכום

אוסטאופורוזיס היא מחלה כרונית. בדומה ל"ד או סוכרת אשר נחשבים כגורמי סיכון לתחלואה קרדיווסקולרית, אוסטאופורוזיס הוא גורם סיכון לא גבוה לשברים. במהלך הטיפול חולים עם אוסטאופורוזיס נזקקים לטיפול ממושך, תרופות שונות עם מנגנון שונה ועם מעבר מתרופה לתרופה. כאשר דנים בסיכון ל-MRONJ אצל מבוגרים בסיכון גבוה לשבר, חשוב להבהיר שהסיכון לשבר הקשור לאי טיפול הרבה יותר גבוה מאשר סיכון ל-MRONJ. עבור חולים המטופלים ב-BP, ללא שבר לאחרונה וסיכון לא גבוה לשבר ניתן לשקול הפסקה זמנית (Drug-Holiday) לאחר 3 שנים של טיפול תוך ורידי או 5 שנים של טיפול פומי. רק טיפול ב-BP מאפשר הפסקת הטיפול. Drug/Bisphosphonate Holiday מוגדר כהפסקה זמנית של טיפול עד 5 שנים. (59) הרציונל לחופשת BP הוא הציפייה שקשירה ממושכת שלהם למינרל עצם תעניק הגנה ממושכת נגד שברים לתקופת זמן מסוימת, אולי כמה שנים, בחולים שנבחרו כראוי. תקופת הפסקה מהתרופה עשויה להפחית את הסיכון לשברים אטיפיים ואולי ל-MRONJ.

מחקר של משתמשי Alendronate בדנמרק מצא 107 חולים עם MRONJ מתוך 61,990 משתתפים במהלך של 6.8 שנים, המקביל לשיעור היארעות של 2.53 לכל 10,000 שנות חולה. משתמשי Alendronate שהפסיקו את הטיפול 3 חודשים ויותר אך פחות משנה, היו בסיכון מוגבר פי 4 לעומת משתמשים קודמים (שנה)

ויותר לפני אירוע) (OR 4.13 (95% CI 1.94-8.79)). משתמשים עם הענות גבוהה לטיפול היו בסיכון מוגבר פי 2-3 בהשוואה לחולים עם הענות נמוכה ($<50\%$). טיפול ממושך (מעבר ל-5 שנים) היה קשור לסיכון גבוה יותר (OR 2.31 (95% CI 1.14- 4.67) בהשוואה לאנשים שקיבלו טיפול לתקופה קצרה יותר. (60)

מטה-אנליזה חדשה, אשר סקרה 33 מחקרים, הראתה קשר משמעותי בין הפסקת הטיפול נוגד הספיגה לבין תוצאות טובות יותר בטיפול של MRONJ. סוג התרופה נוגדת הספיגה ומשך הטיפול לפני MRONJ לא נמצאו בקורלציה מובהקת עם תוצאת הטיפול. גם רמת CTX לא הייתה בקורלציה מובהקת עם תוצאות הטיפול. (61) עם זאת, יש לפרש ממצאים אלו בזהירות בשל הזמינות המוגבלת של מחקרים פרוספקטיביים מבוקרים.

חופשה טיפולית (Drug holiday) אינה מתאימה לחולים מטופלים ב-Denosumab. בתקופה של טיפול מושהה, וכפי שמומלץ על ידי ה-FDA, חייבים לתת טיפול נוגד ספיגה חלופי כדי למנוע תופעה של "Rebound" ושברי דחיסה בחוליות ספונטניות. מעבר לטיפול ב-Teriparatide לא מומלץ עקב ירידה בצפיפות עצם תוך כדי מעבר. (58)

בדיקת דם לרמת CTX

לרוב המטופלים באוסטאופורוזיס בדיקת CTX מתבצעת מדי פעם למטרת מעקב יעילות הטיפול וניתור תוך כדי הפסקה טיפולית. רמת CTX פחות מ-280 נג/מל מעידה על יעילות טובה של טיפול נוגד ספיגה.

המלצות:

- 1) לפי המידע הקיים אין הוכחות שתומכות בשימוש ב CTX לקביעת מועד מתאים לטיפול שיניים או לסיכון להתפתחות MRONJ.
- 2) לא מומלץ לדחות טיפולי שיניים ואין צורך באישור מאנדוקרינולוג, בדיקת CTX או המתנה להפסקת הטיפול באוסטאופורוזיס. זאת ועוד, דחייה של טיפולי שיניים עלולה לגרום לזיהום וסיבוכים בשכיחות גבוהה יותר.
- 3) לחולים המקבלים טיפול כרוני ב-Prolia, אין להפסיק טיפול לצורך טיפולי שיניים (הסיכון לשבר ספונטני בחוליה הרבה יותר גבוה מהסיכון של MRONJ, 10% מול 0.3% בהתאמה). מומלץ להשלים את טיפולי השיניים הכירורגיים המתוכננים 4-5 חודשים לאחר המנה האחרונה של Prolia כאשר רמת עיכוב האוסטאוקלסטים הולכת ופוחתת. (5)
- 4) אין לדחות תחילת טיפול נוגדי ספיגה אצל חולים בסיכון גבוה מאוד לשבר (שבר לאחרונה, טיפול בגלוקוקורטיקואידים במינון גבוה) עקב הצורך בהשתלות שיניים או התערבות דנטלית אחרת אשר יכולים לקחת זמן ממושך ולחשוף מטופלים לסיכון מוגבר לשבר נוסף.

5. אונקולוגיה – ממאירויות ותרופות נוגדות ספיגה

בסרטן שד, ניתן טיפול תומך עצם למניעת גרורות של סרטן שד. טיפול זה ניתן כל חצי שנה סה"כ שש פעמים. בסרטן שד, בסרטן ערמונית, בסרטן ריאה ובגידולים נוספים נעשה שימוש שגרתי בתומכי עצם במחלה הגרורתית עם פיזור גרמי. הטיפול הוכח כמפחית אירועים בשלד ותורם שיפור לאיכות החיים. הטיפול ניתן כל בין פעם בחודש לפעם ב-4 חודשים. (בטבלה כתוב בחודשים).

מטה-אנליזה של Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2015 כללה מעל 18,000 נשים, והראתה כי BP הפחיתו משמעותית חזרה גרורתית בעצם ותרמו לשיפור בשרידות כוללת בנשים בגיל אל ווסת (62) למעשה ההנחיות הבינלאומיות מציעות לדון עם כל מטופלת ומטופלת על טיפול מניעתי זה. הטיפול המקובל הוא Zoledronic acid (Zomera) פעם בחצי שנה למשך 3 שנים. (63)

לעיתים, יוצע למטופלת Denosumab (Prolia) במקום BP, כתלות בגורמים כמו גיל, בריאות הפה והשיניים, תפקוד כלייתי, נוחות ונגישות לטיפול. במקרה כזה, בתום הטיפול יוצע למטופלת טיפול ב-BP למנוע Rebound.

6. גורמי סיכון

ניתן לחלק גורמי סיכון של MRONJ לדמוגרפיים, מקומיים, ומערכתיים. לאורך השנים חלק קיבלו תמיכה מדעית רחבה, חלקם פחות וחלק עדיין נמצאים בתהליך מחקר מתקדם. עם השנים מתווספים עוד פקטורים שיתכן מהווים גורמי סיכון להתפתחות MRONJ.

גורמי סיכון דמוגרפיים

גיל יחסית מבוגר ומגדר - בעיקר נשים, בשל שיעור גבוה של מחלות רקע הדורשות טיפול בנוגדי ספיגה – סרטן השד ואוסטאופורוזיס, אשר ידועים כגורמי סיכון להתפתחות MRONJ (64–67) על פי מטה-אנליזה גדולה של Mcgowan et al., כ-61.5% מהמקרים שדווחו עם MRONJ הינן נשים, גיל ממוצע בזמן האבחנה הינו 65.3 (68).

טיפול תרופתי בסרטן – טיפול באוסטין ותרופות נוספות הפוגעות ביצירת כלי דם, מפריעות בריפוי פצע ומעלות סיכון ל MRONJ

גורמי סיכון מקומיים

עקירות שיניים

פעולות כירורגיות המערבות עצם בחלל הפה, ובייחוד עקירות שיניים נחשבות לגורם סיכון המוכר הנפוץ ביותר ל-MRONJ. ישנן עדויות כי ב-62%-82% מהמטופלים שפיתחו MRONJ, עקירת שן הייתה אירוע שקדם (67,69,70) יחד עם זאת, חשוב לעשות הפרדה בין חולים המקבלים נוגדי ספיגה לאוסטאופורוזיס לעומת אלו המקבלים להתוויות אונקולוגיות. בחולים עם אוסטאופורוזיס, ישנם דיווחים על התפתחות MRONJ לאחר עקירת שן של עד כ-1% תחת טיפול ב-Denosumab (71) דיווחים אחרים שהתמקדו ב-BPs הציגו מספרים נמוכים יותר של 0%-0.15% (72–74) בחולים המקבלים נוגדי ספיגה להתוויות אונקולוגיות, דיווחים קודמים הצביעו על 1.6%-14.8% (74–76) וכיום אף עולים משמעותית ל-25%-28% (34,35).

דלקת ו/או זיהום מקומי

בעבר, הגישה הייתה שמרנית על מנת להימנע מעקירות שיניים בכדי להקטין את הסיכון ל MRONJ, אך בשנים האחרונות התגבשה הבנה כי דלקת מקומית ו/או זיהום עומדים בפני עצמם כגורמי סיכון משמעותיים להתפתחות MRONJ (5, 14-17) ישנם מחקרים שמראים כי בקרב חולי סרטן שפיתחו MRONJ המטופלים בנוגדי ספיגה בשל הרקע האונקולוגי, ל-50% הייתה דלקת מקומית כלשהי (67,76) מקור הדלקת ו/או זיהום יכול להיות פריודונטלי או סב חודי. לא מעט מודלים בחיות הראו קשר מובהק בין התפתחות MRONJ באזורים בהם קיימת מחלת חניכיים או פתולוגיה סב חודית (79,80) בנוסף, מחקרים בבני אדם הראו קשר ישיר באופן דומה. (34,35,81,82) מחקר עדכני שבדק קשר בין מחלה פריודונטלית, עקירת שן וטיפול בנוגדי ספיגה בנשים הראה כי מתוך 27,168 מטופלות, הופעת MRONJ הייתה גבוהה יותר באופן מובהק בקבוצה שאובחנה עם מחלה פריודונטלית (0.58%) לעומת הקבוצה שלא אובחנה עם מחלה זו (0.31%). ההסבר ככל הנראה נעוץ בכך שדלקת ובעיקר כרונית, פוגעת מלכתחילה בעצמות ע"י התגובה של מערכת החיסון. אם נוסיף על כך טיפול בנוגדי ספיגה (שפוגעים בשחלוף העצם) יש לצפות בסבירות גבוהה יותר להופעת MRONJ (83)

התקנה או הימצאות של שתל דנטלי

עם השנים, עולה מאוד השימוש בשתלים דנטליים. הדיווחים מתחלקים להתפתחות מוקדמת של נמק (כתוצאה מהפעולה הכירורגית של התקנת השתל) או התפתחות מאוחרת (כתוצאה מהימצאות השתל או קיום דלקת סביב השתל). (84–86) במרבית המאמרים, הפעולה הכירורגית עצמה של התקנת השתל איננה הגורם. ניתן לראות כי MRONJ התפתח מעל 12 חודשים לאחר התקנת השתל ובדרך כלל באתרים שהשתלים הותקנו בהם לפני תחילת טיפול בנוגדי ספיגה, מה שמרמז שייתכן והשוני באנטומיה המקומית בין השתל לרקמה המקורית והטבעית סביב שן, או נוכחות של דלקת סביב השתל הם הגורמים לתופעה, בשילוב קבלת נוגדי ספיגה. (הרחבה בפרק "PI MRONJ"). התפתחות MRONJ בשל התקנת שתל בחולים אוסטאופורוטיים דומה לעקירת שן ועומדת על כ-0.5% (71) על כן, יש להבין שקיים סיכון בהתקנת שתלים בחולי אוסטאופורוזיס במהלך או בסמוך לתחילת טיפול בנוגדי ספיגה וגם במטופלים שכבר הותקנו להם בעבר שתלים בחלל הפה ומתוכננים לתחילת טיפול בנוגדי ספיגה. בחולים המקבלים נוגדי ספיגה להתוויות אונקולוגיות, מקובל להתייחס להתקנת שתל כהתוויה נגד כמעט מוחלטת בהתחשב במינון ובמשך הזמן שקיבלו את התרופות, בשל סיכון יותר גבוה להתפתחות נמק של הלסת. (11,87) בשל כך, לא מעט פעמים, מטופלים ובעיקר אונקולוגיים, ייאלצו להשתמש בשיקום נשלף (תותבות) כתחליף לשיניים, אך קיימת

חשיבות עליונה להתאמה טובה של התותבת (למשל סילוק נקודות לחץ) שכן טראומה מכאנית מקומית עלולה אף היא להעלות את הסיכון ל-MRONJ (66).

לסת תחתונה מול לסת עליונה

מבחינה אנטומית, MRONJ יכול להתפתח בלסת העליונה או התחתונה, אך בלסת התחתונה בשיעור גבוה יותר ביחס של כ 3:1 לעומת העליונה, וזאת בשל אספקה דמית עשירה יותר ללסת העליונה והיות העצם בלסת התחתונה דחוסה יותר. (67,69)

פוטנטיות של נוגדי ספיגה, משך השימוש ומינון

בראש ובראשונה חשוב להתייחס לפוטנטיות נוגדי ספיגה והמינון הניתן, שכן הוכח שתרופה פוטנטית יותר מעלה את הסיכון לנמק של הלסתות. לרוב, התרופות המשמשות לטיפול בהתוויית האונקולוגיות הינן פוטנטיות יותר וגורמות לסיבוך באחוז ניכר יותר מהמקרים (עד 5%), לעומת התרופות בשימוש להתוויית של טיפול באוסטאופורוזיס (עד 0.05%). (65,88,89) עיקר התרופות עם הפוטנטיות הגבוהה ביותר ניתנות לחולים עם גידולים ממאירים הנוטים לשלוח גרורות לעצמות, כאשר הנפוצים שבהם – סרטן הערמונית שם יש גרורות מרוחקות ב 70%-88%, סרטן השד עם 50%-70%, וסרטן ריאה שם ישנו פיזור גרורתי בכ 34%-40%. חולים נוספים שמקבלים טיפול פוטנטי לנגעים הליטיים בעצמות הם חולי מיאלומה נפוצה. (90-93) חשוב לציין שגם בין התרופות עצמן ישנם הבדלים וכמובן השילוב של מספר תרופות – מהווה נקודה חשובה שיש לתת עליה את הדעת ולכן נתייחס בהרחבה בפרק של "טיפול תרופתי בנוגדי ספיגה". כך למשל מספר מחקרים מצאו כי בשימוש ב-Denosumab כטיפול לגרורות בעצמות, נמצאה היארעות גבוהה יותר של MRONJ לעומת טיפול Zomera. שילוב של מס' תרופות יחד (BP ו Denosumab לדוגמא) גם כן מעלה את הסיכון ל-MRONJ. (94-96) יחד עם זאת, דרושים יותר מחקרים פרוספקטיביים מבוקרים אקראית להבין עד תום תחום זה. (97-99)

בהקשר של פוטנטיות ראוי לציין כי אופן הנטילה מחולק לפומי או תוך ורידי או תת עורי, מתן תוך ורידי ותת עורי הינו פוטנטי יותר ומעלה את הסיכון ל-MRONJ – 0.3% - 5% לעומת פומי (0.001%-0.007%) חולים המקבלים נוגדי ספיגה להתוויית אונקולוגיות. (100-102) במאמר נוסף שבחן השפעה של אופן מתן BPs על MRONJ, נראה כי ישנה קורלציה בין מתן תוך ורידי לעליה באוסטאופורוזיס (OPG) וירידה ב RANKL, מה שתורם לעיכוב אוסטאוקלסטים. המסקנה הייתה כי מתן תוך ורידי הינו פקטור פרוגנוסטי עצמאי להתפתחות MRONJ מתקדם ללא תלות במינון או התוויה לה ניתן. (103)

היבט נוסף שחשוב לדון בו הוא משך השימוש בנוגדי ספיגה בחולי אוסטאופורוזיס. המקובל היום, להתייחס לעד 4 שנות טיפול או מעל 4 שנות טיפול (2022 AAOMS). מחקרים מראים שמעל 4 שנות טיפול בתרופות נוגדות ספיגה בקרב קבוצת חולים זו, אחוז היארעות MRONJ עולה משמעותית. (104) גם בחולים אונקולוגיים מגוון רחב של מחקרים תומך בכך שעם השנים, תחת שימוש בנוגדי ספיגה, עם השנים עולה היארעות MRONJ אך כאן לרוב מדובר על טווחי זמן קצרים יותר של עד שנתיים או מעל שנתיים של טיפול, וזאת כנראה בשל הפוטנטיות של התרופות בשימוש באונקולוגיה. (105) לאור זאת ועל מנת לעשות סטנדרטיזציה מסוימת יש מחקרים שמדברים על מינון מצטבר ולא דווקא שנות הטיפול. (106)

מחלות נלוות

גורמי סיכון נוספים המדווחים בספרות הינם סוכרת לא מאוזנת, עישון, השמנת יתר, שימוש בסטרואידים סיסטמיים, מחלות אוטואימוניות. (49-54,47) במחלות אלה ישנה פגיעה בתהליכי הריפוי של פצעים ועל כן בשילוב הפתופיזיולוגיה הידועה אודות MRONJ, הסבירות לסיבוך גבוהה יותר בשילוב גורמי סיכון אחרים. בנוסף, רבים מהמטופלים שמקבלים נוגדי ספיגה להתוויית אונקולוגיות, היו תחת טיפול כימותרפי בעבר או נמצאים תחתיו בהווה. כימותרפיה הינה גורם נוסף משמעותי שמדווח כגורם סיכון משמעותי - על פי מאמר של Ciobanu et al. סיכון של עד פי 7 לפתח MRONJ בחולים אונקולוגיים תחת טיפול כימותרפי. (110) לפי מאמר עדכני אחר, דווח כי בכ- 40% מהמקרים שהתפתח בהם MRONJ בחולים אונקולוגיים, אלו היו מטופלים בכימותרפיה. (111) ההסבר האפשרי הראשון הינו פגיעה במערכת החיסונית המשבשת את התגובה המקומית ופוגעת בריפוי והסבר נוסף אפשרי מתבסס על כך שטיפול כימותרפי יכול לגרום לאנמיה חמורה שיתכן ועומדת בפני עצמה כגורם סיכון (שטרם נחקר בהרחבה) ל-MRONJ.

מחלות נוספות המהוות גורם סיכון ל-MRONJ, אם כי הדווחים בספרות פחות מוצקים – אנמיה, יתר ל"ד לא מטופל, תת פעילות בלוטת תריס. (67,102,109) אנמיה לדוגמא נחקרה בחולי המקבלים נוגדי ספיגה להתוויית

אונקולוגיות ולאוסטאופורוזיס. על פי Barasch et al., נראה כי אנמיה מהווה גורם סיכון של פי 5 להתפתחות נמק של הלסתות תחת טיפול בנוגדי ספיגה. (112) נושא זה דורש מחקר עתידי שמתמקד בנפרד בחולי סרטן וחולי אוסטאופורוזיס על מנת להבין את הקשר והמנגנונים המעורבים.

לסיכום, הובאו כאן מס' גורמי סיכון עיקריים להתפתחות נמק של הלסתות כאשר החשובים שבהם - סוג/פוטנטיות נוגד הספיגה הניתן ומשך השימוש בו, חולים אונקולוגיים מול חולי אוסטאופורוזיס, ביצוע פעולות כירורגיות בחלל הפה המערבות עצם, זיהום או דלקת מקומית, נוכחות שתלים והתפתחות דלקת סביבם וכמובן מחלות רקע נלוות שחלקן בעלות משמעות רבה יותר (סוכרת לא מאוזנת לדוגמא) וחלקן האחר עדיין תחת מחקר. סביר להניח שעם השנים יותר מחקרים יציגו מחלות רקע נוספות שיתכן ומשפיעות על היארעות MRONJ ויהיה צורך בתשאול רפואי קפדני, איזון כוללני של המטופל תוך מתן דגש על גורמים סיסטמיים, למניעת/לצמצום הסיכון להתפתחות סיבוך זה.

7. (PERI_IMPLANTITIS)) PI-MRONJ

מספר השתלים המבוצעים מדי שנה גדל בהתמדה. מגמה זו בולטת במיוחד בקרב האוכלוסייה המזדקנת. העלייה הגדולה ביותר בהתקנת שתלים דנטליים מתרחשת באוכלוסייה המבוגרת, בשנות ה-60 וה-70 לחייהם. (113) העלייה בתוחלת החיים מובילה להזדקנות הדרגתית של האוכלוסייה והצפי הוא שעד שנת 2030 אחד מכל חמישה אנשים בעולם המפותח יהיה מעל גיל 65. (114,115) ישראל ודרום קוריאה מובילות את שוק השתלים במס' השתלים במותקן לכל 10,000 תושבים. (116) העלייה בתוחלת החיים מלווה בעלייה מקבילה במחלות נלוות כרוניות בכלל, ומחלות השרירים והשלד בפרט. (117) נטילת תרופות נוגדות ספיגה תורמת באופן משמעותי לעליית הסיכון ל-MRONJ. המחלות העיקריות בהן ניתן טיפול בנוגדי ספיגה הן אוסטאופורוזיס וממאירויות בעלות פוטנציאל להתפשטות גרורתית בעצמות. שכיחות מחלות עולה באופן משמעותי עם הגיל.

מחלות סביב שתלים Peri Implant Diseases מסווגות ל-Mucositis, הפוגעת ברקמות הרכות המקיפות את השתל, ו-PI-Peri-Implantitis, הכרוכה גם באובדן עצם. (118) הסימנים הקליניים של PI כוללים אדמומיות נפיחות ודימום של החניכיים סביב שתלים. לא אחת תופיע הפרשה מוגלתית. במקרים מתקדמים, במהלך בדיקה, ניתן אף ניתן להגיע עם מחדר לעצם, עדות לאבדן תאחיזה גרמית. (118–120) המאפיינים ההדמייתיים כוללים אובדן עצם, הצללה סביב השתל שעשויה להקיף את כל פני שטחו. היסטולוגית ייתכנו שאריות של עצם נמקית על פני תבריגי השתל. (121) עקב אופייה הזיהומי/דלקתי, נוכחות של PI עלולה לגרום להתפתחות ספונטנית (ללא התערבות כירורגית) של MRONJ באוכלוסייה המבוגרת הנוטלת נוגדי ספיגה.

קשר אפשרי בין MRONJ לבין PI נחקר רק לאחרונה, וככל שהזמן עובר נוספות עדויות לקשר זה. (122) PI-MRONJ מוגדרת כהתפתחות MRONJ סביב שתלים מועמסים עם PI. חשוב לציין שלא כל PI בחולה MRONJ הוא PI-MRONJ. האבחנה של PI-MRONJ נגזרת מכך ש-PI הפכה ל-PI-MRONJ. המאפיינים הקליניים זהים והאבחון הוא ברובו הדמייתי והיסטופתולוגי. לאור זאת האבחנה בין השניים יכולה להיות מאתגרת למדי.

הקריטריונים לאבחון PI-MRONJ כוללים –

1. היסטוריה של קבלת טיפול נוגד ספיגת עצם
 2. PI שאיננו משתפר לאורך זמן בעקבות טיפול כירורגי (דוגמת Open flap debridement, טיפול רגנרטיבי)/לא כירורגי (דוגמת שיפור היגיינה אורלית, ניקוי מכאני, אנטיביוטיקה מקומית/סיסטמית)
 3. סימנים רנטגניים אופייניים ל-PI-MRONJ
 - a. ספיגת עצם לא מרג'נלית
 - b. סקלרוזיס
 - c. תגובה פרוינסטאלית
 - d. סקווסטרם
 4. האבחון ההיסטופתולוגי ייעשה על פי זיהויה של עצם נמקית ומיקומה. ב-PI עצם נמקית תמצא רק בסמיכות לשתל בעוד שב-PI-MRONJ היא תזוהה גם במרחק מהשתל.
- PI-MRONJ מתפתח במוצק כ-4 שנים לאחר התקנת שתל. הטיפול הוא הוצאת השתל והסרת העצם הנמקית המקיפה את השתל. החלמה נצפתה בכ-85% מהנעגים. (123)
- לאור הקשיים האבחנתיים, PI-MRONJ מאובחן בדרך כלל בשלבים מתקדמים (Stages 2,3). בסקירה שפורסמה לאחרונה וכללה 58 מקרים, רק שניים מהם אובחנו בשלב התחלתי (Stage 1) בעוד כל היתר בשלבים מתקדמים. (123) ההסבר המוצע – קצב התקדמות איטי של PI והדמיון בתמונה הקלינית והרדיולוגית בין שתי המחלות מקשים על אבחון PI-MRONJ בשלב המוקדם.
- כאשר מתעורר חשד של הקלינאים ל-PI-MRONJ (קריטריונים 1-3) מומלץ להפנות את המטופל ל-CT לצורך זיהוי מאפיינים רנטגניים ייחודיים ל-MRONJ. במקרים בהם לא ניתן לפסוק בוודאות מה האבחנה מומלץ לבצע ביופסיה ובדיקה היסטופתולוגית (קריטריון 4).

8. אבחון

1. ביטויים קליניים

הביטויים הקליניים ב-MRONJ אינם ספציפיים למחלה זו. הביטוי האופייני ביותר הוא נוכחות של עצם נמקית חשופה או עצם שניתן לחוש בה עם פרוב דרך פיסטולה אינטרה- או אקסטרה-אורלית ברקמה הרכה. לכן, נלווים לעיתים קרובות גם כאב, סימני זיהום הכוללים אודם ונפיחות ברקמה הרכה הסמוכה והפרשה מוגלתית וכן, העדר ריפוי באתרי עקירה. עם התקדמות המחלה עלולים להופיע גם שינויים תחושתיים (פאראסתזיה), הליטויס, פתיחת פה מוגבלת, התרופפות או אובדן שיניים ושברים פתולוגיים בעצם הלסת. (124,125)

כאב הוא מאפיין קליני מרכזי ב-MRONJ ומדווח בכשני שליש מהמקרים. (126) כאב ונוכחות של עצם חשופה מהווים קריטריונים מרכזיים בקביעת השלב (Staging) של המחלה. (87) הכאב קשור בעיקר לזיהום של העצם הנמקית ולתהליכי דלקת ברקמות הסמוכות לה ועל כן הוא מגיב לטיפול אנטי-מיקרוביאלי. (127)

2. מאפיינים רדיוגרפיים

ל-MRONJ ישנם מאפיינים רדיוגרפיים שונים אך בדומה למאפיינים הקליניים, אף הם אינם ספציפיים למחלה זו. מאפיינים אלה כוללים העדר בניה חדשה של עצם באזורי עקירה, סקלרוזיס של עצם, הרס עצם, התעבות למינה דורה, הרחבה של הליגמנט הפריודונטלי, היצרות של התעלה המנדיבולרית והיווצרות של סקווסטרם. (128–130)

כיום מוסכם שכאשר מתעורר חשד קליני ל-MRONJ, בדיקה רדיוגרפית חיונית להערכת היקף נמק הלסת ולקביעת אבחנה, רמת חומרה ואופן טיפול. (11) צילום רנטגן פנורמי מאפשר הערכה מקיפה ראשונית של עצמות הלסת והשיניים. בשנים האחרונות טכנולוגיה ה-CBCT תופסת מקום חשוב בהערכה ובניהול של מקרי MRONJ. יכולות ההדמיה התלת-מימדיות שלה מספקות יתרונות משמעותיים על פני צילומי רנטגן רגילים דו-ממדיים, ומאפשרות הערכה מקיפה של נגעי MRONJ, במיוחד במקרים מתקדמים. הרזולוציה המרחבית הגבוהה של סריקות ה-CBCT מאפשרת זיהוי של שינויים מוקדמים בכוריות (טרבקולות) העצם, שיכולים להיות חיוניים בזיהוי אנשים בסיכון או שלבים מוקדמים של MRONJ. בנוסף, CBCT מאפשר אפיון מדויק יותר של נגעי MRONJ, מסייע בבדיול של MRONJ מפתולוגיות אחרות המערבות את עצמות הלסת ומתוך כך משפיע על דרך הטיפול. (131) סוגי הדימות המומלצים בחולי MRONJ ומאפייניהם מסוכמים בטבלה 2.

3. מאפיינים היסטופתולוגיים

דגימות מאתרים פעילים של MRONJ מציגות כוריות של עצם למלארית סקלרוטית עם לקונות ריקות חסרות אוסטאוציטים ולרוב עם סימני ספיגה פריפרלית ומושבות חידקים. (132) עבודות שחקרו את המאפיינים ההיסטופתולוגיים של אוסטאומיאליטיס כרוני/מוגלתית, ORNJ ו-MRONJ לא מצאו הבדלים מובהקים סטטיסטית בין המחלות בעבור פרמטר היסטולוגי מסוים. עצם נמקית, דלקת ויצירת עצם תגובתית היו משותפים לשלוש האבחנות וכך גם נוכחות חידקים. (133,134) מכאן שלבדיקה היסטופתולוגית יש ערך בתמיכה באבחון קליני של MRONJ אך לכשעצמה אינה מספקת לקביעת אבחנה סופית. מסיבה זו ובהתחשב בכך שלחולי MRONJ יש יכולת ריפוי פצע ירודה, ביופסיה אינה חובה אלא אם בתהליך ההערכה של המטופל/ת עולה חשד קליני או רדיוגרפי לממאירות. במקרה כזה יש לבצע ביופסיה באופן מיידי. (11,135)

4. קריטריונים לאבחון

(1) היסטוריית טיפולים בחומרים נוגדי ספיגה, תרופות אנטי-אנגיוגניות, תרופות ממוקדות מטרה או אימונומודולטורים.

(2) נוכחות ממצאים קליניים ורדיוגרפיים המתאימים להרס עצם במשך 8 שבועות ויותר.

(3) ללא היסטוריה של רדיותרפיה בראש ובצוואר ונשללו גרורות או ממאירות ראשוניות בעצמות בהערכה קלינית ורדיוגרפית או בבדיקה היסטופתולוגית במקרה שעלה צורך בלקיחת ביופסיה.

5. אבחנה מבדלת

בפרקטיקה הקלינית, לעתים קרובות יש צורך להבדיל בין MRONJ לבין מצבים רפואיים אחרים שעלולים להתייצג קלינית ורדיוגרפית באופן דומה, כגון: אוסטאומיאליטיס, Osteoradionecrosis of Jaw (ORNJ), גרורות או ממאירות ראשוניות בלסת ועוד. ניתן לבצע אבחנה מבדלת על בסיס היסטוריה רפואית, ביטויים קליניים,

דימות ומאפיינים היסטופתולוגיים, כאשר ההיסטוריה הרפואית היא נקודת המפתח. למטופלים עם MRONJ יש היסטוריה ברורה של שימוש בתרופות, ולכן יש חשיבות גדולה לעריכת אנמנזה מקיפה ומדויקת הכוללת רשימת מחלות וטיפול תרופתי בהווה ובעבר. (135–137)

6. תהליך האבחון

• **צעד 1.** זיהוי מקרה חשוד ב-MRONJ. יש להעלות חשד קליני בכל פעם שמטופל המקבל תרופות הקשורות ל-MRONJ מציג סימנים ותסמינים בחלל הפה כמו אלה המתוארים ב-MRONJ. יש לאסוף ולבחון את ההיסטוריה הרפואית והדנטלית של המטופל/ת בעבר ובהווה ולבחון אם קיימים גורמי סיכון סיסטמיים ומקומיים שיכולים להיות קשורים למחלה.

• **צעד 2.** אבחנה מבדלת של מקרה חשוד ב-MRONJ. כדי להגיע לאבחנה הנכונה יש לבצע בדיקה אוראלית מקיפה ולהוסיף לכך בדיקות רדיולוגיות משלימות. שיטות דימות דו-ממדיות (למשל, צילום רנטגן פריאפיקלי או צילום פנורמי) הן כלי שימושי משלים לבדיקה הקלינית לשלילת מצבים פתולוגיים בשיניים ובעצמות הלסת שאינם MRONJ.

• **צעד 3.** אישוש אבחנה של MRONJ. בכל מקרה החשוד ל-MRONJ (כלומר שלא אובחן קלינית ורנטגנית עם פתולוגיה שאינה MRONJ בצעד הקודם) יבוצע דימות המבוסס על CT (MDCT/CBCT). כלי זה לא רק מסייע לאשש את האבחנה, אלא גם חיוני לקביעת שלב המחלה (Staging) ותוכנית הטיפול.

טבלה מס. 2 המלצות לבדיקות דימות לאבחון MRONJ

מאפיינים והמלצות	סוג הדימות
סימנים ל-MRONJ עשויים להתבטא כדחיסות של העצם הטרכולרית, חסר ריפוי במכתשיות עקירה, היווצרות סקווסטרום והתעבות של העצם הקורטיקלית סביב תעלת העצב המנדיבולרי או ברצפת הסינוס המקסילרי. בתהליך הברור בחשד ל-MRONJ, צילום זה יכול להיחשב כקו ראשון, בעיקר לאבחנה מבדלת עם מצבים רפואיים אחרים.	צילום פנורמי
שינויים פתולוגיים טיפוסיים כוללים סקלרוזיס ממושט בעצם הלסת, אזורי הרס בעצם, הרס העצם הקורטיקלית, תגובה פריאוסטלית, היווצרות של פיסטולה וחוסר בריפוי במכתשיות עקירה. לרוב, האזור הפגוע בדימות גדול מזה שנצפה קלינית. CBCT עדיף על CT ספיראלי מכיוון שהוא מציג תמונה ברורה יותר של העצם הטרכולרית תוך שימוש במנת קרינה נמוכה יותר. CT ספיראלי מאפשר דימות של דלקת בסינוס המקסילרי ושינויים בחללים השריריים שסביב הרמוס המנדיבולרי. CT מהווה קו שני באבחון של MRONJ, המאפשר זיהוי של המחלה גם בשלביה הראשוניים, קביעת אבחנה סופית, שלב המחלה (staging) ותוכנית טיפול.	CT ספירלי / CBCT
לשיטה זו יתרון בזיהוי שינויים פתולוגיים מוקדמים במח העצם וברקמות הרכות שמסביב לאזורי הנמק בעצם, לעיתים אף לפני הופעת תסמינים קליניים.	MRI
סוג דימות זה רגיש במיוחד לזיהוי MRONJ בשלכיו ההתחלתיים. בשלבים הראשוניים של המחלה יש הצטברות של פלואורו-דאוקסי-גלוקוז באזור הפגוע ולאחר שנוצר סקווסטרום יש ירידה אופיינית בספיחה של חומר זה.	PET-CT

9. טיפול ב-MRONJ

ניתן לחלק את הטיפול ב-MRONJ לטיפול לא כירורגי וטיפול כירורגי, כאשר לרוב ישנו צורך לשלב בין הגישות הטיפוליות.

טיפול לא כירורגי

על אף שהנטייה היום לשלב טיפול כירורגי על מנת להביא לרזולוציה של MRONJ, לרוב הטיפול השמרני מהווה את הגישה הטיפולית ההתחלתית, בעיקר בשלבים ראשונים של המחלה ו/או בשלבים המאוחרים מאוד (במטופלים לא נתיחים, מחלה מתקדמת עם פרוגנוזה נמוכה). כך או כך ברוב המקרים על אף שטיפול לא כירורגי לבדו לא מספק פתרון דפיניטיבי ל-MRONJ, הוא מקל על הסימפטומים ומשפר את איכות חיי המטופל עד להחלמה מלאה ולעיתים יכול לצמצם את ההתערבות הכירורגית הנדרשת. (138)

טיפול אנטיספטי

טיפול מומלץ לחיטוי חלל הפה ולהורדת העומס החיידקי מהעצם החשופה, ומקובל לרוב כשטיפות בריכוז 0.12% או 0.2%. עקב תופעות לוואי של צביעת שיניים, צריבה בקצה הלשון ועוד מומלץ להגביל לשימוש של 7-14 ימים ולהשתמש בעיקר סביב הפעולות הכירורגיות ולא כטיפול שגרתי ארוך טווח. נוסף על כך, יש מחקרים שהראו ששימוש מקומי ע"י מריחה של ג'ל או שימוש בצמר גפן טבול בחומר על גבי העצם החשופה נמצא יעיל אף יותר בהקלה על התסמינים בשל פעילות ממוקדת של החומר. (139,140) לרוב, יינתן טיפול זה סביב התערבות כירורגית ולא כטיפול בודד לאורך זמן.

טיפול אנטיביוטי

נכון להיום, אין קונצנזוס אודות משך הטיפול ו/או מינונים מקובלים. ברוב המחקרים, הפרוטוקול האנטיביוטי כולל שילוב של Penicilin ו-Metronidazole כתרופות הבחירה, במתן פומי ולמשך זמן הנע בין 7 ל-14 ימים. החלופות המקובלות למטופלים הרגישים לפניצילין הן Erythromycin, Clindamycin ו-Ciprofloxacin. (5,141,142) ישנם מחקרים שמראים כי נטילת אנטיביוטיקה באופן מניעתי (פרופיקלטי) טרם התערבות כירורגית עשויה להפחית את הסיכון ל-MRONJ, דרך הורדת העומס החיידקי, שצוין כחלק מהאתיולוגיה המולטיפקטוריאליה למחלה (143,144) יחד עם זאת, אין פרוטוקול מקובל ובשלב זה המינון, עיתוי ומשך הטיפול נתונים לשיקול דעתו וניסיונו של הרופא המטפל.

Pentoxifylline + Tocopherol

טיפולים נוספים שנמצאים תחת מחקר הינם שימוש ב-Pentoxifylline ו-Tocopherol, המשמשים לטיפול אג'ובנטי באוסטאורדיונקרוזיס. עם זאת, רוב הדיווחים מבוססים על תצפיות וחסרים מחקרים קליניים מבוקרים על מנת שניתן יהיה לגבש המלצות חד משמעיות. (145,146)

חמצן היפרברי

חמצן היפרברי טרם הוכח כיעיל בריפוי של מצבי MRONJ, אך השימוש בו יכול להוות טיפול אדג'ובנטי להקלה על סימפטומים של כאב ולשפר את איכות החיים של המטופלים. (147,148)

Teriparatide

Teriparatide משמש לטיפול באוסטאופורוזיס דרך מנגנון פעולה אנאבולי המעודד יצירת אוסטאובלסטים. במחקרים ראשוניים, תכשיר זה נמצא יעיל גם לטיפול ב-MRONJ. (149) במחקר קליני של Sim et al., נבדקה הבטיחות והיעילות של התרופה בקרב 34 מטופלים עם MRONJ. הטיפול ניתן למשך 8 שבועות בהזרקה תת עורית לעומת פלסבו ומעקב במשך 12 חודשים. בקבוצת המחקר (תחת Teriparatide) נמצא כי חל ריפוי ב-45.4% מנגעי ה-MRONJ תוך כ-52 שבועות, לעומת 33% בקבוצת הביקורת. תופעות הלוואי היו קלות יחסית וכללו בחילה וכאב מוסקולוסקלטלי. (150)

לסיכום, הטיפול השמרני מהווה נדבך חשוב באסטרטגיות הטיפול ב-MRONJ. יש מקום לשלבו סביב או בין התערבויות כירורגיות על מנת לשפר את סיכויי הריפוי של המחלה. נראה ששימוש בו לבד מביא לרוב לשעורי הצלחה נמוכים יותר בהשוואה להתערבות כירורגית דפיניטיבית.

טיפול כירורגי

המטרה בכל טיפול, בין אם הוא כירורגי או לא, היא ריפוי. בשלבים המתקדמים או הסימפטומטיים של MRONJ, לטיפול הכירורגי ישנה משמעות גדולה וסיכויי הצלחה גבוהים יותר מאשר הגישות הלא כירורגיות. לפי נייר AAOMS מ-2022, מחקרים רבים תומכים בכריתת הנגע הפתולוגי על מנת למנוע המשך התקדמותו. יתרה מכך, יתכן שהתערבות מוקדמת ככל הניתן תיטיב עם המטופל. (151–156) רוב המאמרים מציינים כי כריתת חלקית או סגמנטלית במנדיבולה, או כריתת חלקית של הלסת העליונה בשילוב סגירה ראשונית של הרקמה הרכה, הינן גישות אפקטיביות לשליטה ב-MRONJ. גבולות הכריתה צריכים להגיע לאזורי "עצם בריאה ומדממת". זיהוי גבול בריא הוא סובייקטיבי ותלוי מנתח וניסיונו. הדבר מקשה כמובן על התווית השגרה הניתוחית והשוואת ההצלחה בין הפרסומים השונים.

לפני התערבות ניתוחית יש לבצע הדמיה (CBCT או MDCT) על מנת להבין את גבולות הנגע, קרבתו למבנים אנטומיים חשובים וכמובן לתכנן את הכריתה והשחזור במידת הצורך. יחד עם זאת, בדרך כלל המצב הקליני האמיתי חמור יותר ממה שמשקף בהדמיה. (157) על מנת להתגבר על הקושי בזיהוי עצם בריאה במהלך ניתוח, ניתן להשתמש בפלואורסנציה בעזרת מנורת UV, המאפשרת הבחנה תוך ניתוחית בין עצם נמקית לעצם בריאה. (158–160) השיטות הנפוצות בימינו, הינן אוטופלואורסנציה לעומת פלואורסנציה בעזרת שימוש בטטראציקלינים פרה אופרטיבית. ניכר כי אין תובנה חד משמעית כי שימוש בשיטות אלו משפר את הפרוגנוזה של MRONJ ויש צורך במחקרים רנדומליים מבוקרים וארוכי טווח לבחינה של טכניקות אלה.

על פי נייר AAOMS מ-2022, השאיפה הינה להסיר עצם נמקית ניידת (סילוק סקווסטר-סקווסטרקטומיה) באם קיימת, ובכך לנסות להביא להחלמה (בשילוב טיפול תרופתי). באם אין החלמה או ישנה התקדמות ההמלצה להתקדם על פי הסיווג של MRONJ. ב-Stage 1, המלצה לכריתה מרג'נלית מעל תעלת העצב המנדיבולרי, ב Stages 2,3, המלצה לכריתה סגמנטלית. (5)

על פי נייר העמדה הסיני, ישנה הסכמה רחבה כי יש צורך בטיפול כירורגי ב-MRONJ סימפטומטי עם עצם שאינה בריאה, אך יש לתת את הדעת על מטופלים שאינם נתיחים בשל: (1) מחלת רקע אונקולוגית גרורתית שאינה יציבה, (2) חולים מורכבים שלא יכולים לעבור הרדמה כללית. הטיפול הכירורגי שאומץ בנייר עמדה אחרון זה, הינו על פי קלסיפיקציה של He, כאשר הם ממליצים על debridement באם יש גבול רדיולוגי ברור בין סקווסטר העצם לעצם הבריאה, לעומת כריתה מרג'נלית או סגמנטלית כאשר אין גבול שכזה. (12)

על אף שישנן גישות שדוגלות בהתערבות מינימלית במקרה של MRONJ אסימפטומטי (בעיקר בעזרת טיפול לא ניתוחי) - דבר שבד"כ מאריך את זמן הטיפול והסבל של המטופלים (161–163), ההבנה היא שבסופו של דבר עם התקדמות המחלה, ההתערבות צריכה להיות ניתוחית שכן סיכויי ההצלחה לטיפול לא כירורגי הינם נמוכים גם בשלבים הראשונים של המחלה שלרוב ממשכה להתקדם. תמיכה בכך ניתן למצוא גם במטה אנליזה עדכנית מ-2023 של Seluki et al. שם נכללו סה"כ 9 מאמרים, כאשר 2 בדקו טיפול לא כירורגי, 5 בדקו טיפול ניתוחי ועוד 2 השוו בין הגישות (תקופת מעקב של בין 6 ל 60 חודשים). המסקנות היו שטיפול כירורגי עולה ביעילותו על פני הטיפול הלא כירורגי, בעיקר בשלבים המתקדמים, כאשר טיפול לא כירורגי יכול להועיל רק בשלבים ראשוניים ואסימפטומטיים. (164) אחד מהמחקרים שנכללו במטה אנליזה זו הינו של El Rabbany et al. שהשוואה בין טיפול שכלל אנטיביוטיקה, Pentoxifylline, חמצן הפירברי, ו Teriparatide לטיפול כירורגי שכלל הטרייה, סקווסטרקטומי, קיורטאז', או כריתה. בקבוצה של הטיפול הכירורגי היו 70% החלמה מלאה לעומת 36% בקבוצת הטיפול הלא כירורגי. (165) במחקר אחר של Eguci et al. נבדק טיפול לא כירורגי מול כירורגי ב-MRONJ Stage 2 שטופלו ב-BP או Denosumab. לאחר 6 חודשים 89% החלמה בקבוצה שטופלה כירורגית לעומת 33% החלמה בלבד בקבוצה שטופלה לא כירורגית עם מובהקות סטטיסטית. (166) בהקשר זה, חשוב לציין שבעיקר בשלבים המתקדמים אין הנחיות חד משמעיות אודות הגישה הניתוחית שיש לנקוט בה (מבחינת נרחבות וגבול הכריתה) והניתוח נקבע על פי ניסיון אישי וגישה של המנתח בשילוב ממצאים תוך ניתוחיים. [17-19]

לאור הקושי לכמת את הכריתה הצפויה מראש על פי ההדמיה ויתכן אף להרחיבה במהלך הניתוח נוצר גם קושי בתכנון השחזור במידת הצורך. האתגרים הצפויים הינם שחזור רקמה רכה וקשה לאחר כריתת אזור נמקי נרחב. מתלה שומן מהלחי הינה אפשרות נפוצה לשחזור חסר רקמה רכה בעיקר בלסת העליונה לשם סגירת קומוניקציות אוראליות ונזאליות. יתרונותיו באספקה דמית עשירה, גמישות, קרבה לאתר המנותח ויכולת רה-אפיתליאליזציה. (167–169) כאשר ישנו חוסר של רקמה קשה אפשרויות השחזור נעות החל משחזור בעזרת פלטות טיטניום בלבד, דרך אוגמנטציות לשחזור גובה ורוחב המנדיבולה ועד למתלים חופשיים (בעיקר במחלה מתקדמת, Stage 3 לפי AAOMS). (170–172)

לסיכום, על פי הספרות הקיימת והניסיון הקליני של קונצנזוס זה אנו מאמינים כי טיפול כירורגי (אשר מותאם לשלב ולרקע המטופל) הינו אפקטיבי. על כן יש לשקול להתערב בטכניקה כירורגית המתאימה על מנת להגיע לעצם בריאה ולזרז את ההחלמה. טיפול לא כירורגי ארוך טווח יכול להתאים לחולים עם פרוגרנוזה כללית נמוכה עקב מחלות רקע משמעותיות או MRONJ מפושט שאינו נתיח בשל מעורבות סטרוקטורות אנטומיות חשובות.

10. מניעה ו – Drug Holiday**מניעה**

שמירה על בריאות חלל הפה ונקיטה באמצעי טיפול מניעתיים נחשבים כיום לדרך היעילה ביותר למניעת התפתחות של MRONJ. הדבר כולל זיהוי והסרה של כל מצב אוראלי לקוי העלול לגרום ל-MRONJ עוד בטרם התחלת הטיפול בתרופות שמהוות סיכון להתפתחות מצב זה, ומעקב סדיר וטיפול מותאם לכל אורך תקופת הטיפול בתרופות אלה. במקרה של מטופלים בביספוספונטים, המעקב האוראלי וטיפול השיניים המותאמים צריכים להימשך גם לאחר הפסקת הטיפול בתרופות אלה, בשל השפעתן ארוכת הטווח. אין כיום די מידע בכדי לקבוע בדיוק כמה זמן מהפסקת הטיפול בביספוספונטים הסיכון המוגבר יחסית להתפתחות MRONJ חולף. (11,137,173)

השלב הראשון במניעת MRONJ כולל פגישת ייעוץ והערכה ראשונית אצל רופא השיניים, במסגרתה המטופלים מקבלים מידע אודות MRONJ, גורמי הסיכון הרלוונטיים, הצורך בהקפדה מיטבית על היגיינה אוראלית למניעת סיבוכים עתידיים וחשיבות ההגעה לביקורות תכופות. מידע זה עשוי לתרום להעלאת המודעות של המטופלים לביטויים הקליניים האפשריים של MRONJ, מה שיספר את יכולתם לזהות מוקדם סימנים מחשידיים לסיכון ולגשת לאבחנה וטיפול במהירות. קבלת מידע נכון, העלאת המודעות ומתן הדרכה אודות התנהלות נכונה, עשויים להגביר את ההיענות המטופלים לטיפול התרופתי, אשר יתרונותיו רבים, ולא לוותר עליו מחשש לתופעות הלוואי הקשורות בנמק של הלסתות.

במטופלים שעתידיים להתחיל טיפול תרופתי נוגד ספיגה/תומך עצם במינון גבוה, על רופאי השיניים לבצע בדיקה אוראלית יסודית ובמידת הניתן להשלים טיפולי שיניים הכרחיים עוד לפני תחילת הטיפול התרופתי. יש להשלים בדיקות קליניות והדמייתיות מלאות המדגימות את כלל המשנן, לבדוק מצב פריודונטלי (בדיקת כיסים, דימום וניידות) והאזורים הפריאפיקליים לשלילת אזורי דלקת סביב שורשי השיניים (גם אם למטופל אין כל תלונה). יש לבצע שחזורים וטיפול שורש לפי צורך במטרה לבסס ולשמר את בריאות הפה. באם ישנן שיניים אבודות, חובה לעקורן טרם תחילת הטיפול התרופתי. טיפול פריודונטלי הכולל לפחות הסרת אבן הינו חובה. גם החלקת פינות עצם חדות והתאמת תותבות (סילוק נקודות לחץ) צריכים להתבצע טרם תחילת הטיפול. על רופא השיניים המטפל לחזק את הרגלי ההיגיינה האוראלית של המטופלים בסיכון ולהדגיש את חשיבות הצחצוח היסודי, שימוש בחוט דנטלי/אמצעי ניקוי בין-שיניים אחרים והגעה לביקורות תקופתיות מדי 4-6 חודשים. (174)

במטופלים שעתידיים להתחיל טיפול תרופתי נוגד ספיגה/תומך עצם במינון נמוך, מומלץ לבצע בדיקה אוראלית יסודית, כולל הדרכה וחזוק של הרגלים לשמירה על היגיינה אורלית, לפני תחילת הטיפול התרופתי או במהלך החצי השנה הראשונה לטיפול, ולהגיע לביקורות תקופתיות חצי שנתיות. (11)

טבלאות 4 ו 5 מסכמות את הטיפולים הדנטליים המומלצים והאסורים במטופלים לקראת או במהלך טיפול תרופתי נוגד ספיגה/תומך עצם לפי ההתוויות השונות. ראה סיכום בפרק "המלצות".

יש להדגיש את חשיבות היגיינת הפה במניעה. מומלץ להפנות כל מטופל אונקולוגיה להערכה דנטלית והדרכה על היגיינת פה לפני תחילת כל טיפול אונקולוגי.

Drug holiday

הפסקת נוגדי ספיגה זמנית (Drug holiday) לפני התערבות כירורגית הינה פרקטיקה מקובלת במקומות רבים בעולם. גישה זו אף הומלצה ע"י מס' ניירות עמדה או דעת מומחים בשנים קודמות. (7,10,175) המחשבה מאחורי המלצה זו הינה שעצירת נוגדי ספיגה תמנע התפתחות MRONJ, תסייע בריפוי של נגעי MRONJ שכבר נוצרו או לפחות תעצור את התקדמותם, שכן בסופו של דבר נוגדי ספיגה הם שחקן מפתח עיקרי בהתפתחות סיכון זה. למרות שמדובר בפרקטיקה מקובלת בעולם, הנושא עדיין שנוי במחלוקת. ניתן לומר שאמנם הדבר לא הוכח אך ניתן לשקול במקרים ספציפיים.

יחד עם זאת, תיאוריה זו לא הצליחה להוכיח את עצמה בצורה חד משמעית כמעט באף מחקר קליני ולא נצפה שיפור מובהק ביכולת הריפוי של MRONJ (קלינית ורנטגנית) בקבוצת המטופלים שעצרו טיפול בנוגדי ספיגה לעומת אלו שלא לפני פעולה כירורגית. (176–179) נוסף על כך לא נמצא הבדל מובהק בין עצירת טיפול בנוגדי ספיגה טרם עקירת שן והתפתחות MRONJ הן בחולים אוסטאופורוסים והן בחולים אונקולוגים. (35,179–181)

בשנים האחרונות, לא חלה התפתחות משמעותית בנושא זה ובנייר העמדה האמריקאי האחרון מ-2022 (5), כבר אין המלצה חד משמעית ל-Drug holiday כפי שהיה בנייר העמדה מ-2014 (4), כיוון שלא הצליחו להראות יעילות בכך. ההחלטה מבוססת על פי ניסיון קליני של הרופא המטפל והרקע הרפואי של המטופל. כך גם בנייר העמדה הסיני האחרון מ-2024 אמנם ישנה המלצה במידת האפשר להפסקת טיפול בנוגדי ספיגה של כחודש לפני

התערבות כירורגית, אך ללא ביסוס מדעי אלא על פי ניסיון קליני. (182) נייר העמדה האחרון של האיגוד האיטלקי SICMF-SIPMO מ-2023, אף הוא מדגיש כי אין כל עדויות מדעיות בשלב זה התומכות בביצוע Drug holiday לפני כל התערבות כירורגית בחולים הנוטלים נוגדי ספיגה. אף על פי כן, הם מציינים כי ישנו הגיון בהפסקה זמנית של נוגדי ספיגה (כמובן בהתחשב ברקע רפואי ובהתוויה לטיפול) מתוך מחשבה של הורדת הצטברות נוגדי ספיגה והורדת הרעילות לרקמה הרכה. לפי המלצותיהם מומלצת הפסקת BP שבוע לפני פעולה ועד לריפוי רקמה רכה (4-6 שבועות). לפי מאמר עדכני של Park et al. באוכלוסיה רחבה ומגוונת המטופלת בנוגדי ספיגה לאוסטאופורוזיס, נמצא כי הפסקה של ביספוספונטים תוך ורידיים מעל 90 ימים תורמת לירידה בסיכון לפתח MRONJ, כאשר הפסקה של מעל שנה מורידה באופן מובהק סטטיסטית את היארעות ה-MRONJ. (183) כאשר פעולה אלקטיבית תחת Denosumab כדאי לבצעה כ-5 חודשים לאחר המנה האחרונה ולהמתין לריפוי (עם אפשרות דחיה של מנה הבאה בחודש). באם יש צורך בעקירה דחופה, מומלץ להמתין כ-3 שבועות טרם ביצוע. (11) חשוב להזכיר כי המנגנונים של BP ו-Denosumab שונים ובעוד ש-BP נקשר לעצם ה-Denosumab לא ובכך זמן מחצית החיים שלו קצר יותר. בשל כך ישנו פינוי שלו במהלך הפסקת התרופה אך מצד שני, בשל כך, עולה הסיכון ל-"Rebound effect" – סיכון מוגבר של שברים בשל ירידה מהירה בצפיפות העצם. (184,185)

בשל הקושי בביצוע מחקרים רנדומלים קליניים מבוקרים בבני אדם, חלק ניכר מהדיווחים מגיעים ממודלים בחיות. דוגמא לכך ניתן לראות במחקר של Otto et al. שביצע חלוקה של חזירים ל-4 קבוצות: קבוצה 1 – ללא טיפול ב-Zolendronate שבוצעה בהם עקירה, קבוצה 2 – עם טיפול ב-Zolendronate באופן רציף ללא Drug holiday לפני/אחרי עקירה וללא טיפול בפצע עקירה וללא אנטיביוטיקה, קבוצה 3 – עם טיפול ב-Zolendronate באופן רציף ללא Drug holiday לפני/אחרי עקירה עם טיפול בפצע העקירה כגון החלקת פינוק + תפירה וטיפול אנטיביוטי משלים, קבוצה 4 – עם טיפול ב-Zolendronate עם Drug holiday של 6 שבועות לפני עקירה ו-8 שבועות לאחריה, עם טיפול בפצע עקירה כמקובל וטיפול אנטיביוטי משלים. לפי מחקר זה בקבוצה 4 (עם Drug holiday) התפתח MRONJ ב-40% מהמקרים כאשר בקבוצה 3 (ללא Drug holiday) התפתח ב-80%. בקבוצה 1 לא היה MRONJ כלל (קבוצת הביקורת השלילית) ובקבוצה 2 היה MRONJ ב-100% (קבוצת הביקורת החיובית). חשוב לציין כי מעבר לאבחנה הקלינית הייתה תמיכה רנטגנית והיסטולוגית ב-MRONJ על פי הסימנים המקובלים. (79) ההסבר הסביר שניתן הוא שיתכן ולא המינון המצטבר הוא הגורם המשפיע, אלא דווקא הזמן מממן נוגדי ספיגה שמשפיע על מיקום הקשירה של ה-BP בעצם (עמוק לעומת שטחי יותר) וזה בתורו משפיע על הריפוי באזור. חשוב להדגיש כי נבדק כאן רק נוגד ספיגה מסוים, במינונים וזמני מתן שלא בהכרח מתיישבים עם הפרוטוקול הקליני המקובל בבני אדם. במחקר אחר על מודל של חולדות שדימה חולים עם אוסטאופורוזיס, חולקו ל-2 קבוצות – עם וללא Drug holiday לפני ביצוע עקירה. בקבוצה בה בוצע Drug holiday נצפה ערך CTX שמדמה פעילות אוסטאוקלסטית, גבוה יותר. מצד שני לא היה הבדל מובהק בין התפתחות MRONJ בין 2 הקבוצות. על אף שהיסטולוגית נצפו פחות אוסטאוקלסטים בקבוצת הביקורת (ללא Drug holiday), היארעות ה-MRONJ הייתה דווקא גבוהה יותר בקבוצה עם ה-Drug holiday, מה שמרמז שוב על האתילוגיה המולטיפקטוריאליה וחוסר קורלציה מובהק של אוסטאוקלסטים פעילים לבדם על התפתחות המחלה. (186)

11. סיכום והמלצות –

נייר העמדה עוסק בהבנת MRONJ על כל מרכיביו תוך ניתוח מעמיק של הספרות העדכנית ביותר בתחום. מדובר בסיכון שעלול לנבוע משימוש במגוון תרופות המשפיעות על שחלוף העצמות בחולים עם אוסטאופורוזיס או בחולים אונקולוגיים. MRONJ עלול להוות סיכון ארוך טווח הפוגע באיכות חיי המטופל לאורך זמן, ועל כן דורש הקפדה יתרה על מניעה, אבחון מהיר וטיפול יעיל. הנייר מתאר את התופעה, הסימנים הקליניים וגורמי הסיכון תוך הצגת קלסיפיקציות שונות על פי ניירות העמדה המקובלים העדכניים. בנוסף, נדונו אסטרטגיות טיפוליות, כולל גישות כירורגיות ולא כירורגיות. יש עדויות לכך שטיפול כירורגי הוא המוצלח ביותר בשלבים מתקדמים של MRONJ בעוד שטיפול לא כירורגי עשוי לסייע בשלבים מוקדמים או להוות טיפול תומך. כמו כן, הועלו המלצות למניעה, בהן שמירה על היגיינה אוראלית וביצוע טיפולים דנטליים נאותים לפני במהלך ולאחר נטילת תרופות נוגדות ספיגה.

בסיכומי של דבר, על סמך הספרות המדעית הקיימת וניסיונו של קונצנזוס זה, גובשו המלצות לרופאי השיניים למניעה ומתן טיפול דנטלי בטוח לחולים הנמצאים בקבוצת סיכון. על רופא השיניים המטפל לבחון כל מקרה לגופו על מנת לאמוד את הסיכון להתפתחות MRONJ, לבצע הערכה מדוקדקת של מצבם הרפואי וההיסטוריה התרופתית שלהם בשיתוף הרופא המטפל, כל זאת על מנת להתאים את תוכנית הטיפול ולצמצם את הסיכון לסיבוכים נוספים. קונצנזוס זה מביא מס' המלצות לרופאי השיניים המטפלים:

1. **בדיקה** – הועדה ממליצה להפנות כל מטופל המועמד לטיפול בתרופות העלולות להוביל ליצירת MRONJ לבדיקה של רופא שיניים מטפל. הבדיקה או תוצאותיה לא מהווים תנאי מחייב לתחילת הטיפול בנוגדי ספיגה בכל התוויה רפואית.
2. **מניעה** - הועדה ממליצה לכל המועמדים לטיפול/העוברים טיפול בתרופות העלולות להוביל להתפתחות MRONJ, להקפיד הקפדה יתרה על היגיינה אוראלית בוקר וערב, ביקורים אצל שיננית לפחות אחת ל 3 חודשים וביקורת רופא שיניים מטפל לפחות אחת ל 6 חודשים. (ראה פרק "מניעה")
3. **טיפול דנטלי טרם נטילת תרופות העלולות (טבלא 3) להוביל להתפתחות MRONJ** –
 - א. **חולים עם אוסטאופורוזיס** – אין מניעה לבצע טיפולים דנטליים שגרתיים או דחופים מכל סוג שהוא. טיפול דנטלי לא יעכב מתן טיפול נוגד ספיגה. פרק הזמן שאינו מעלה את הסיכון ל MRONJ, הוא עד שנתיים למטופלים עם גורמי סיכון ועד ארבע שנים למטופלים ללא גורמי סיכון (ראה פרק "גורמי סיכון").
 - ב. **חולים אונקולוגיים** – אין מניעה לבצע טיפולים דנטליים שגרתיים או דחופים מכל סוג שהוא. פרק הזמן לעיכוב מתן טיפול העלול לגרום להתפתחות MRONJ, ידון בין רופא השיניים המטפל לאונקולוג בכל מקרה, ויקבע על פי דחיפות הטיפול הדנטלי ודחיפות הטיפול האונקולוגי. הועדה ממליצה שמקרים בהם קיימת מחלוקת בין רופא השיניים המטפל בקהילה לבין האונקולוג המטפל על דחיפות הטיפול, יופנו לייעוץ ע"י מומחה לרפואת הפה או לכירורגית פה פנים ולסתות בקהילה או בבתי החולים.
4. **טיפול דנטלי במהלך (טבלא 4) נטילת תרופות העלולות להוביל להתפתחות MRONJ** –
 - א. **חולים עם אוסטאופורוזיס** – אין מניעה לבצע טיפולים דנטליים לא חודרניים מכל סוג שהוא. אין מניעה לבצע טיפולים חודרניים בתנאים הבאים:
 1. עד שנתיים למטופלים עם גורמי סיכון ועד ארבע שנים למטופלים ללא גורמי סיכון (ראה פרק "גורמי סיכון").
 2. מעל פרקי הזמן שצוינו בסעיף 1 –
 - א. יש ליידע את המטופל כי קיים סיכון מזערי להתפתחות MRONJ ולתעד בטופס הסכמה לטיפול.
 - ב. יש להעריך את גורמי הסיכון של המטופל, ליידע אותו ולתעד בטופס הסכמה לטיפול.
 - ב. **חולים אונקולוגיים המטופלים/טופלו בעבר בתכשיר תומך עצם בפרוטוקול אונקולוגי** – אין מניעה לבצע טיפולים דנטליים לא חודרניים מכל סוג שהוא. טיפולים כירורגיים – מומלץ לבצע ע"י מומחים לכירורגית פה פנים ולסתות, ו/או לרפואת הפה בקהילה או בבתי החולים.
5. **עומס זיהומי** - יש למזער ככל הניתן את העומס הזיהומי בחלל הפה לפני ביצוע פעולות כירורגיות, החל מהקפדה על היגיינה אוראלית, טיפולי שיננית, שטיפות פה אנטיבקטריאליות ועד לטיפול אנטיביוטי מקדים (5-7 ימים) במקרי זיהום חריף.
6. **Drug holiday** - הועדה לא מצאה יתרון ל Drug holiday למניעת היארעות MRONJ. יחד עם זאת, במידה והדבר אינו קריטי לטיפול האונקולוגי או האנדוקרינולוגי ניתן לשקול זאת. על אף האמור לעיל, בטיפולים חודרניים אלקטיביים אצל מטופלים בטיפול נוגד ספיגה מסוג PROLIA, מומלץ לתזמן את הטיפול 4 חודשים מהמנה האחרונה ולא יאוחר מ 3 שבועות טרם הזריקה הבאה. בנוסף, במטופלים המטופלים ב ACLASTA, מומלץ לתכנן את הטיפול האלקטיבי החודרני בין 1-2 חודשים טרם קבלת מנה הבאה (ראה פירוט בפרק "Drug holiday").
7. **ביומרקר לניבוי** - נכון להיום, אין בדיקת ביומרקר (כגון CTX), היכולה לנבא היארעות MRONJ ועל כן אין אינדיקציה לבצעה.
8. **הפסקת נוגד ספיגה על ידי רופא שיניים מטפל** - בכל מקרה, רופא השיניים המטפל לא יבצע כל שינוי בטיפול התרופתי נוגד הספיגה.
9. **טיפול** - טיפול כירורגי מותאם לשלב המחלה, האנטומיה ורקע המטופל הינו אפקטיבי ומומלץ. הטכניקה הכירורגית נתונה לשיקולו וניסיונו של המנתח. טיפול לא כירורגי ארוך טווח יכול להתאים לחולים עם פרוגרסיה כללית נמוכה עקב מחלות רקע משמעותיות או MRONJ מפושט שאינו נתיח בשל מעורבות סטרקטורות אנטומיות חשובות.

טבלה 3. טיפולים דנטליים במטופלים לקראת טיפול תרופתי בנוגדי ספיגה/ טיפול תומך עצם

טיפול שאינו חודרני	מטופל אונקולוגי	מטופל אוסטאופורוטי
טיפול משמר	אין מניעה	אין מניעה
טיפול שורש	אין מניעה	אין מניעה
טיפול אורתודנטי	אין מניעה	אין מניעה
טיפול שיקומי - קבוע	אין מניעה	אין מניעה
טיפול שיקומי - נשלף	חובה התאמת מיטבית של תותבת!	חובה התאמת מיטבית של תותבת!
הסרת אבן / הקצעת שורשים	חובה	חובה
טיפול חודרני		
עקירות שיניים/ שתלים ללא פרוגנוזה	חובה	חובה
התקנת שתלים	אין לבצע	אין מניעה תחת אמצעי זהירות*
השתלות עצם	אין לבצע	אין מניעה תחת אמצעי זהירות*

בכל טיפול חודרני, מומלץ להמתין 4-6 שבועות עד להחלמה מלאה של הרקמה הרכה טרם תחילת טיפול בנוגדי ספיגה במידת הניתן (בתיאום מול רופא מטפל, אנדוקרינולוג במקרה של אוסטאופורוזיס, אונקולוג במקרה של ממאירות)

*יש ליידע את המטופל אודות סיכון ל MRONJ תוך שקלול כלל גורמי הסיכון, כל מקרה לגופו

טבלה 4. טיפולים דנטליים במטופלים במהלך טיפול בנוגדי ספיגה/ טיפול תומך עצם

טיפול שאינו חודרני	מטופל אונקולוגי	מטופל אוסטאופורוטי
טיפול משמר	אין מניעה	אין מניעה
טיפול שורש	אין מניעה	אין מניעה
טיפול אורתודנטי	לא מומלץ	אין מניעה
טיפול שיקומי - קבוע	אין מניעה	אין מניעה
טיפול שיקומי - נשלף	חובה התאמת תותבת מיטבית!	חובה התאמת תותבת מיטבית!
הסרת אבן / הקצעת שורשים	חובה	חובה
טיפול חודרני		
עקירות שיניים/ שתלים ללא פרוגנוזה	חובה	חובה
התקנת שתלים	אין לבצע	אין מניעה תחת אמצעי זהירות*
השתלות עצם	אין לבצע	אין מניעה תחת אמצעי זהירות*

* יש ליידע את המטופל אודות סיכון ל MRONJ תוך שקלול כלל גורמי הסיכון, כל מקרה לגופו

מקורות:

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003 Sep 1;61(9):1115–7.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 Mar [cited 2025 Mar 29];65(3):369–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17307580/>
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 May [cited 2025 Mar 28];67(5 Suppl):2–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371809/>
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 29];72:1938–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Mar 28];80(5):920–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300956/>
6. Chalem M, Medina A, Sarmiento AK, Gonzalez D, Olarte C, Pinilla E, et al. Therapeutic approach and management algorithms in medication-related osteonecrosis of the jaw (MONJ): recommendations of a multidisciplinary group of experts. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Mar 29];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623599/>
7. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 28];35(1):6–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035494/>
8. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 28];22(4):151. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713306/>
9. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017 [cited 2025 Mar 28]; Available from: <https://www.meddra.org/>
10. 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 Jan 1;20(1):8–24.

11. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F, Bettini G, Di Fede O, et al. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis*. 2024 Sep 1;30(6):3679–709.
12. Ruan HJ, Chen H, Hou JS, An JG, Guo YX, Liu B, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and clinical management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Bone Oncol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 28];49:100650. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212137424001301>
13. Shin JW, Kim JE, Huh KH, Yi WJ, Heo MS, Lee SS, et al. Radiological manifestations and clinical findings of patients with oncologic and osteoporotic medication-related osteonecrosis of the jaw. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 28];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38627515/>
14. Kim R, Kim SW, Kim H, Ku SY. The impact of sex steroids on osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Sarcopenia* [Internet]. 2022 Jun [cited 2025 Apr 5];8(2):58–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35832420/>
15. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* [Internet]. 2015 Apr 24 [cited 2025 Apr 5];94(4):534–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710950/>
16. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Apr 5];27(4):489–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412796/>
17. Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Apr 5];21(2):e236–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827062/>
18. Pabst AM, Krüger M, Blatt S, Ziebart T, Rahimi-Nedjat R, Goetze E, et al. Angiogenesis in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: An Overview. *Dent J (Basel)* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Apr 5];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563407/>
19. George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Rep* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 5];8:104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955628/>
20. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Apr 5];16(5):584–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155844/>
21. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Apr 5];2019(53). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425596/>
22. Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, et al. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2025 Apr 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717086/>

23. Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, et al. The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2025 Apr 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717086/>
24. Alsalih A, Dam A, Lindberg P, Truedsson A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Initiated by Zoledronic Acid and Potential Pathophysiology. *Dent J (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 5];9(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34435997/>
25. Paschalidi P, Gkouveris I, Soundia A, Kalfarentzos E, Vardas E, Georgaki M, et al. The role of M1 and M2 macrophage polarization in progression of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Apr 5];25(5):2845–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964311/>
26. Gkouveris I, Soundia A, Gouveris P, Zouki D, Hadaya D, Tetradis S. Macrophage Involvement in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Comprehensive, Short Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Apr 5];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053492/>
27. Kuroshima S, Al-Omari FA, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. *Genesis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Apr 5];60(8–9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36106755/>
28. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, de Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Apr 5];120:101–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339908/>
29. Sims NA, Martin TJ. Osteoclasts Provide Coupling Signals to Osteoblast Lineage Cells Through Multiple Mechanisms. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 5];82:507–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553686/>
30. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Apr 5];19(6):733–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18214569/>
31. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2006 Oct [cited 2025 Apr 5];102(4):433–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997108/>
32. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Oct 12 [cited 2025 Apr 5];377(15):1417–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892457/>
33. Moreno-Rabié C, Lapauw L, Gaëta-Araujo H, Ferreira-Leite A, Coucke W, van den Wyngaert T, et al. Radiographic predictors for MRONJ in oncologic patients undergoing tooth extraction. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 5];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789184/>

34. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2025 Mar 29];30(1):231–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406309/>
35. Avishai G, Muchnik D, Masri D, Zlotogorski-Hurvitz A, Chaushu L. Minimizing MRONJ after Tooth Extraction in Cancer Patients Receiving Bone-Modifying Agents. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 1807 [Internet]. 2022 Mar 25 [cited 2023 Mar 25];11(7):1807. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/7/1807/htm>
36. Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, de Molon RS, Bezouglaia O, Dry SM, et al. Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Apr 5];90:133–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27327410/>
37. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646–50.
38. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. *Osteoporosis International*. 2009 Oct;20(10):1633–50.
39. US Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. US Health and Human Services [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 19];437. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20945569/>
40. Johansson L, Svensson HK, Karlsson J, Olsson LE, Mellström D, Lorentzon M, et al. Decreased physical health-related quality of life—a persisting state for older women with clinical vertebral fracture. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Apr 19];30(10):1961–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227884/>
41. Compston JE, Drake MT. Defining Very High Fracture Risk: Is FRAX Fit for Purpose? *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Apr 19];35(8):1399–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696997/>
42. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Apr 19];21 Suppl 2(SUPPL. 2):407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464374/>
43. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 Apr 19];19(6):733–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18214569/>
44. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Mihov B, Gamble G, Reid IR. Bone Mineral Density and Bone Turnover 10 Years After a Single 5 mg Dose or Two 5-Yearly Lower Doses of Zoledronate in Osteopenic Older Women: An Open-Label Extension of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022 Jan 1;37(1):3–11.
45. Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, Makras P, Basdra EK, Papavassiliou AG, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism*. 2020 Sep 1;110.

46. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, 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* [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 Apr 19];22(10):1479–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17663640/>
47. Kang SH, Park SJ, Kim MK. The effect of bisphosphonate discontinuation on the incidence of postoperative medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Mar 29];46(1):78–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158685/>
48. Reid IR. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Osteoporosis management. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Apr 19];187(4):R6–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35984345/>
49. 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* [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Apr 19];68(2):243–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19772941/>
50. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Apr 19];33(2):190–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105841/>
51. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Apr 19];5(7):513–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546097/>
52. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Apr 19];104(6):2443–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759221/>
53. Peng J, Wang H, Liu Z, Xu ZL, Wang MX, Chen QM, et al. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 19;13:1017391.
54. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Oct 12;377(15):1417–27.
55. Lewiecki EM, Dinavahi R V., Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Apr 19];34(3):419–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508316/>

56. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 20;375(16):1532–43.
57. Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, Saito M, Miyazaki A, Takahashi J, et al. Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. *Bone Rep* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Apr 19];14:101068. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8085670/>
58. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Hjelle CP, et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Sep 10;38(26):2971–80.
59. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2022 Oct 1;33(10):2049–102.
60. Eiken PA, Prieto-Alhambra D, Eastell R, Abrahamsen B. Surgically treated osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw and oral cavity in patients highly adherent to alendronate treatment: a nationwide user-only cohort study including over 60,000 alendronate users. *Osteoporosis International*. 2017 Oct 1;28(10):2921–8.
61. Wei LY, Chiu CM, Kok SH, Lin HY, Chiu WY, Yang CW, et al. Prognostic indicators in medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 19]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40126604/>
62. Coleman R, Gray R, Powles T, Paterson A, Gnant M, Bergh J, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2015 Oct 3 [cited 2025 Apr 19];386(10001):1353–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211824/>
63. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, Blanchette PS, Clemons MJ, Dhesy-Thind S, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Apr 19];40(7):787–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35041467/>
64. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Mar 29];71(8):1360–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582590/>
65. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnant M, Eidtmann H, Brufsky AM, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2025 Mar 29];18(4):353–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23404816/>
66. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2025 Mar 29];26(28):4634–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574158/>

67. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, 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):1341–7.
68. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Mar 29];24(4):527–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656643/>
69. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Mar 29];126(6):477–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249535/>
70. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Mar 29];45(9):1493–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687467/>
71. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Mar 29];104(6):2443–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759221/>
72. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Mar 29];42(10):922–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362756/>
73. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 29];29(10):2315–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967931/>
74. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Mar 29];71(6):994–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434159/>
75. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*. 2013 May;24(5):1707–12.
76. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Mar 29];41(11):1397–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840716/>
77. Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, Dry SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw After Extraction of Teeth With Experimental Periapical Disease. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];77(1):71–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218655/>

78. Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, Gkouveris I, Christensen R, Dry SM, et al. Zoledronate Impairs Socket Healing after Extraction of Teeth with Experimental Periodontitis. *J Dent Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Mar 29];97(3):312–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954199/>
79. Otto S, Pautke C, Arens D, Poxleitner P, Eberli U, Nehrbass D, et al. A Drug Holiday Reduces the Frequency and Severity of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Minipig Model. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Mar 29];35(11):2179–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568416/>
80. Bolette A, Lecloux G, Rompen E, Albert A, Kerckhofs G, Lambert F. Influence of induced infection in medication-related osteonecrosis of the jaw development after tooth extraction: A study in rats. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Mar 29];47(2):349–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595476/>
81. Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, et al. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 29];57(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065104/>
82. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Mar 29];85(2):226–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786404/>
83. Kwoen MJ, Park JH, Kim KS, Lee JR, Kim JW, Lee H, et al. Association between periodontal disease, tooth extraction, and medication-related osteonecrosis of the jaw in women receiving bisphosphonates: A national cohort-based study. *J Periodontol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];94(1):98–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856336/>
84. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 29];25(5):632–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278625/>
85. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Lucchina AG, Bonanini M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg* [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 29];27(3):697–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092912/>
86. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzi A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 29];72(10):1937.e1-1937.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234534/>
87. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 May 1;80(5):920–43.
88. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04)

- randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 29];15(9):997–1006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035292/>
89. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Mar 29];386(9992):433–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040499/>
 90. Jiang W, Rixiati Y, Zhao B, Li Y, Tang C, Liu J. Incidence, prevalence, and outcomes of systemic malignancy with bone metastases. *J Orthop Surg (Hong Kong)* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];28(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634071/>
 91. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Mar 29];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060614/>
 92. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Mar 29];33(12):2099–113. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476357/>
 93. Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 Apr [cited 2025 Mar 29];8(7):482–482. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395526/>
 94. Brunner C, Arvandi M, Marth C, Egle D, Baumgart F, Emmelheinz M, et al. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2025 Jan 10 [cited 2025 Mar 29];43(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39163561/>
 95. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Mar 29];27(3):367–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639776/>
 96. Hernandez RK, Quigley J, Pirolli M, Quach D, Chen KS, Arellano J, et al. Patients with bone metastases from solid tumors initiating treatment with a bone-targeted agent in 2011: a descriptive analysis using oncology clinic data in the US. *Support Care Cancer* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Mar 29];22(10):2697–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789499/>
 97. Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Mar 29];29(8):4763–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527228/>
 98. Barbosa DAF, Kurita LM, Pimenta AV de M, Teixeira RC, Silva PGB, Ribeiro TR, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral*

- Cir Bucal [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Mar 29];25(3):e326–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271321/>
99. Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, Schaller B, Gahl B, Häuselmann HJ, et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 29];37(2):340–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34787342/>
 100. Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, Risser JM, Symanski E, Suarez-Almazor ME. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Mar 29];20(11):2985–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22956190/>
 101. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Mar 29];127(2):429–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21394500/>
 102. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 Mar 29];116(3):433–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19521766/>
 103. Kim HW, Lee MW, Lee JH, Kim MY, Schmalz G. Clinical Medicine Comparison of the Effect of Oral Versus Intravenous Bisphosphonate Administration on Osteoclastogenesis in Advanced-Stage Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients. 2021 [cited 2025 Mar 29]; Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10132988>
 104. 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* [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Mar 29];68(2):243–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19772941/>
 105. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, et al. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Mar 29];29(2):925–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535678/>
 106. Park JH, Kwoen MJ, Lee JR, Kim KS, Lee HJ, Kim JW, et al. Gradual, but Not Sudden, Dose-Dependent Increase of ONJ Risk With Bisphosphonate Exposure: A Nationwide Cohort Study in Women With Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Dec 9 [cited 2025 Mar 29];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956086/>
 107. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [cited 2025 Mar 29];92(3):1172–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17179196/>
 108. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2008 Apr

- [cited 2025 Mar 29];66(4):625–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355585/>
109. 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* [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Mar 29];35(4):386–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561331/>
 110. Ciobanu GA, Camen A, Ionescu M, Vlad D, Munteanu CM, Gheorghită MI, et al. Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-A Binomial Analysis of Data of Cancer Patients from Craiova and Constanta Treated with Zoledronic Acid. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Mar 29];12(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37297941/>
 111. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* [Internet]. 2021 Dec [cited 2025 Mar 29];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987769/>
 112. A B, J CC, FA C, P H, AH S, D V, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Mar 29];90(4):439–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317246/>
 113. Elani HW, Starr JR, Da Silva JD, Gallucci GO. Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999–2016, and Projections to 2026. *J Dent Res* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Apr 5];97(13):1424. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6854267/>
 114. The Graying of America: More Older Adults Than Kids by 2035 [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.census.gov/library/stories/2018/03/graying-america.html>
 115. Ageing and health [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
 116. Markets annual report [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.straumann.com/group/en/discover/annualreport/2017/management-commentary/markets.html>
 117. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* [Internet]. 2015 Nov 28 [cited 2025 Apr 5];386(10009):2145–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321261/>
 118. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 5];45 Suppl 20:S286–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926491/>
 119. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 5];45 Suppl 20:S246–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926484/>

120. Diaz P, Gonzalo E, Villagra LJG, Miegimolle B, Suarez MJ. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 5];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261829/>
121. Sahrman P, Kühl S, Dagassan-Berndt D, Bornstein MM, Zitzmann NU. Radiographic assessment of the peri-implant site. *Periodontol 2000* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Apr 5];95(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38951952/>
122. Tempesta A, Capodiferro S, Mauceri R, Lauritano D, Maiorano E, Favia G, et al. Peri-implantitis-like medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical considerations and histological evaluation with confocal laser scanning microscope. *Oral Dis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Apr 5];28(6):1603–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844402/>
123. Nisi M, Gennai S, Graziani F, Barone A, Izzetti R. Clinical and radiologic treatment outcomes of implant presence triggered-MRONJ: Systematic review of literature. *Oral Dis* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 May 2];30(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39039647/>
124. Migliorati CA. Oral Complications in Cancer Patients—Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Frontiers in Oral Health*. 2022;3.
125. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Sep 1;37(25):2270–90.
126. Woo S Bin, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753–61.
127. Haviv Y, Geller Z, Mazor S, Sharav Y, Keshet N, Zadik Y. Pain characteristics in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Supportive Care in Cancer*. 2021 Feb 1;29(2):1073–80.
128. Gaëta-Araujo H, Vanderhaeghen O, Vasconcelos K de F, Coucke W, Coropciuc R, Politis C, et al. Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? *Oral Dis*. 2021 Mar 1;27(2):312–9.
129. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 May;67(5 SUPPL.):75–84.
130. Ko YY, Yang WF, Leung YY. The Role of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Diagnosis and Clinical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2024 Aug 6 [cited 2025 Apr 19];14(16). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39202187>
131. Coropciuc R, Moreno-Rabié C, De Vos W, Van de Castele E, Marks L, Lenaerts V, et al. Navigating the complexities and controversies of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a critical update and consensus statement. *Acta Chir Belg*. 2024;124(1):1–11.
132. Neville BW., Damm DD., Allen CM., Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 2024;975.
133. de Antoni CC, Matsumoto MA, da Silva AA, Curi MM, Júnior JFS, Sassi LM, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: A comparative histopathological study. *Braz Oral Res*. 2018;32:1–7.

134. Shuster A, Reiser V, Trejo L, Ianculovici C, Kleinman S, Kaplan I. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jan 1;48(1):17–22.
135. Mauceri R, Coppini M, Pérez-Sayáns M, Toro C, Vitagliano R, Colella G, et al. Challenges in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma mimicking medication-related osteonecrosis of the jaws: a multi-hospital-based case series. *Oral Oncol*. 2024 Apr 1;151.
136. Zadik Y, Ganor Y, Rimon O, Bersudski E, Meirovitz A. Assessment of jaw osteonecrosis diagnostic criteria in cancer patients with a history of radiation therapy and exposure to bone-modifying agents. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Mar 1;156:275–80.
137. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis*. 2019 Oct 1;25(7):1815–21.
138. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. [cited 2025 Apr 26]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2325-6>
139. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, et al. Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Apr 26];76(11):2332–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29932939/>
140. Inchingolo AM, Malcangi G, Ferrara I, Patano A, Viapiano F, Netti A, et al. MRONJ Treatment Strategies: A Systematic Review and Two Case Reports. *Applied Sciences* 2023, Vol 13, Page 4370 [Internet]. 2023 Mar 29 [cited 2025 Apr 26];13(7):4370. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/7/4370/htm>
141. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Apr 26];24(1–2):238–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480596/>
142. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Apr 26];30(1):3–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414052/>
143. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 26];49(11):2156–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021059/>
144. Mamilos A, Spörl S, Spanier G, Ettl T, Brochhausen C, Klingelhöffer C. The first quantitative histomorphological analyses of bone vitality and inflammation in surgical specimens of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral Pathology and Medicine* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Apr 26];50(1):76–84. Available from: [/doi/pdf/10.1111/jop.13112](https://doi/pdf/10.1111/jop.13112)

145. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Apr 26];128(5):491-497.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488389/>
146. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Apr 26];110(5):593–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955948/>
147. Ruivo Biancardi M, Luiz ;, Valente A, Junior S, Regina I, Rubira-Bullen F, et al. Hyperbaric Oxygen and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): An Integrative Review Oxígeno Hiperbárico y Osteonecrosis de la Mandíbula Relacionada con Medicamentos (MRONJ): Una Revisión Integrada. *Int J Odontostomat*. 2021;15(4):806–11.
148. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Apr 26];70(7):1573–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698292/>
149. Morishita K, Yamada S ichi, Kawakita A, Hashidume M, Tachibana A, Takeuchi N, et al. Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *Journal of Orthopaedic Science* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Apr 26];25(6):1079–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111549/>
150. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Hjelle CP, et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2025 Apr 26];38(26):2971–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614699/>
151. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, 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* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Apr 1];47(3):491–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642734/>
152. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 May [cited 2025 Apr 1];67(5 Suppl):85–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371819/>
153. ABU-ID MH, WARNKE PH, GOTTSCHALK J, SPRINGER I, WILTFANG J, ACIL Y, et al. “Bis-phossy jaws” - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 1];36(2):95–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234504/>
154. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* [Internet]. 2008 Sep [cited 2025 Apr 1];30(9):1224–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18642292/>

155. Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 May [cited 2025 Apr 1];67(5):943–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375001/>
156. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Apr 1];111(2):153–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674411/>
157. Klingelhoffer C, Klingelhoffer M, Muller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 1];45(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213837/>
158. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Apr 1];44(8):1073–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263757/>
159. Otto S, Schnödt EM, Haidari S, Brunner TF, Aljohani S, Mosleh M, et al. Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Apr 1];131(5):519–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309263/>
160. Huang H, Zhao N, Li Q, Qiao Q, Zhang J, Guo C, et al. The Therapeutic Effectiveness Using Fluorescence-Guided Surgery for MRONJ. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 1];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36164452/>
161. Thorn JJ, Sørensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 1];33(1):95–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14690664/>
162. Scoletta M, Arduino PG, Dalmasso P, Brocchetto R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 1];110(1):46–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20452252/>
163. Schubert M, Klatte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 1];48(4):349–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22130456/>
164. Seluki R, Seluki M, Vaitkeviciene I, Jagelaviciene E. Comparison of the Effectiveness of Conservative and Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2025 Apr 1];14(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38222882/>
165. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am*

- Dent Assoc [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Apr 1];148(8):584-594.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527518/>
166. Eguchi T, Kanai I, Basugi A, Miyata Y, Inoue M, Hamada Y. The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Apr 1];22(6):e788–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053660/>
 167. Berrone M, Florindi FU, Carbone V, Aldiano C, Pentenero M. Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Posterior Maxilla: Surgical Treatment Using a Pedicled Buccal Fat Pad Flap: Case Reports. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Apr 1];73(11):2082–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183009/>
 168. Melville JC, Tursun R, Shum JW, Young S, Hanna IA, Marx RE. A technique for the treatment of oral-antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 Apr 1];122(3):287–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307069/>
 169. Miranville A, Heesch C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* [Internet]. 2004 Jul 20 [cited 2025 Apr 1];110(3):349–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238461/>
 170. Lin Y, Wang J, Lai Y, Mao C, Lu M, Wang C, et al. Fibula flap reconstruction for maxillary stage 3 medication-related osteonecrosis of the jaw from recipient and donor site perspectives: a preliminary single-center study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 1];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39725947/>
 171. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Apr 1];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087699/>
 172. Sacco R, Sacco N, Hamid U, Ali SH, Singh M, Blythe JSJ. Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 1];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977926/>
 173. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M. Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 20202020 . [Internet]. [cited 2025 Mar 29]; Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/16/5998>
 174. Bacci C, Cerrato A, Bardhi E, Frigo AC, Djaballah SA, Sivoilella S. A retrospective study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) associated with different preventive dental care modalities. *Support Care Cancer* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Apr 22];30(2):1723–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34580783/>
 175. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 5998 [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2025 Mar 29];17(16):5998. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/16/5998/htm>

176. Morishita K, Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Sasaki M, et al. Relationship between drug holiday of the antiresorptive agents and surgical outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Mar 29];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799050/>
177. Otsuru M, Soutome S, Omori K, Suyama K, Morishita K, Hayashida S, et al. Relationship between Drug Holidays of Antiresorptive Agents and Surgical Outcomes in Cancer Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Mar 29];19(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35457491/>
178. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Mar 29];6(4):e03795. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7191576/>
179. Hasegawa T, Ueda N, Yamada S, Kato S, Iwata E, Hayashida S, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Mar 29];32(11):2323–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33997909/>
180. Ottesen C, Schiodt M, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 29];133(2):165–73. Available from: <https://www.oooojournal.net/action/showFullText?pii=S2212440321004685>
181. Karaca Ç, Topaloğlu-Yasan G, Adiloğlu S, Usman E. The effect of drug holiday before tooth extraction on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 29];49(2):68. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10151693/>
182. Zhang L, Abdulrahman AAA, Guo H, Zhang J, Gao X, Pan W, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of balanoposthitis. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Jul 5;137(13):1519–21.
183. Park JH, Kong SH, Lee J, Oh J, Lee JR, Lee HJ, et al. Time since last intravenous bisphosphonate and risk of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients. *Nature Communications* [Internet]. 2025 Dec 1;16(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-59718-x>
184. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Mar 29];32(6):1291–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240371/>
185. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Mar 29];28(5):1723–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144701/>

186. Zhu W yong, Yang W fa, Wang L, Lan X, Tao Z ying, Guo J, et al. The effect of drug holiday on preventing medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic rat model. J Orthop Translat [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Mar 29];39:55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36721766/>

הערה:

**ניירות העמדה של המועצה המדעית של ההסתדרות לרפואת שיניים בישראל
נכונים למועד פרסומם**