

**„UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENT IV - BIOCHIMIE ȘI FARMACOLOGIE**

ZIBILEANU RALUCA



REZUMAT

**PREDICTORI METABOLICI ȘI STRATEGII DE
TRATAMENT BIOLOGICO-RECONSTRUCTIVE ÎN
OSTEONECROZA MAXILARĂ ASOCIATĂ
MEDICAȚIEI**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. DINUȚI MARILENA

**Timișoara
2026**

CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
REZULTATE.....	4
VITAMINA D PREOPERATORIE CA PREDICTOR AL MRONJ: O ANALIZĂ MULTIVARIATĂ RETROSPECTIVĂ.....	4
FIBRINA BOGATĂ ÎN PLACHETE ÎN TRATAMENTUL MRONJ: UN STUDIU COMPARATIV PROSPECTIV PRIVIND EFICACITATEA SA ÎN PREVENIRE ȘI TRATAMENT	6
REZULTATE CLINICE ALE XENOGRFELOR OASE BOVINE DUPĂ SECHESTRECTOMIE ÎN OSTEONECROZA MAXILARĂ AVANSATĂ ASOCIATĂ MEDICAȚIEI	9
CONCLUZII.....	11

REZUMAT

INTRODUCERE

Osteonecroza maxilară asociată medicației (MRONJ) este o afecțiune severă care apare în contextul utilizării agenților antiresorbtivi și antiangiogenici și se caracterizează prin prezența osului expus sau a leziunilor osteonecrotice persistente la nivelul regiunii maxilare, în absența unui istoric de radioterapie craniofacială.

În ultimii ani, identificarea factorilor care pot influența susceptibilitatea individuală și evoluția clinică a MRONJ a atras un interes științific considerabil. Biomarkerii metabolismului osos, precum telopeptida β -C-terminală a colagenului de tip I (β -CTX), reflectă gradul de supresie indusă de medicație și nivelul resorbției osoase. În același timp, statusul vitaminei D, esențial pentru mineralizarea osoasă și reglarea răspunsului imun, a fost investigat în asociere cu diverse afecțiuni osoase, inclusiv osteonecroza maxilarului.

Din perspectivă terapeutică, MRONJ este gestionată prin abordări conservatoare, intervenții chirurgicale adaptate stadiului bolii și măsuri preventive. Evoluția acestor strategii reflectă atât necesitatea unui management individualizat, cât și o înțelegere tot mai aprofundată a mecanismelor biologice implicate.

Scopul acestei teze este de a analiza integrativ factorii metabolici sistemici și strategiile intervenționale locale implicate în apariția, evoluția și tratamentul MRONJ, în vederea optimizării managementului clinic al acestei patologii.

Obiectivele specifice ale tezei sunt:

- evaluarea influenței deficitului de 25-OH-vitamina D asupra susceptibilității și evoluției leziunilor osteonecrotice și determinarea relației dintre nivelurile serice de β -CTX și riscul de MRONJ;

- analiza eficienței utilizării fibrinei bogate în trombocite (PRF) în optimizarea vindecării postoperatorii;
- evaluarea rezultatelor reconstructive obținute prin utilizarea xenogrefelor bovine după intervenții chirurgicale în MRONJ.

REZULTATE

VITAMINA D PREOPERATORIE CA PREDICTOR AL MRONJ: O ANALIZĂ MULTIVARIATĂ RETROSPECTIVĂ

Analiza a arătat o tendință spre rezultate mai bune la femei, cu o probabilitate mai mare de vindecare normală, dar această diferență nu a fost semnificativă statistic (OR = 1,87; 95% CI: 0,61–5,7). Nu a existat nicio asociere semnificativă între niciun tip de cancer și MRONJ (testul Chi-pătrat, $p = 0,622$), indicând faptul că riscul de MRONJ nu este legat în acest caz de tipul de cancer. Riscul de a dezvolta MRONJ a fost de aproximativ 5,6 ori mai mare după extracțiile mandibulare decât după cele maxilare (OR = 5,59, 95% CI: 1,31–34,47), sugerând că localizarea poate fi un factor de risc cheie. Rezultatele indică faptul că numărul de dinți extrași nu este un factor de risc pentru MRONJ în acest studiu.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în valorile β -CTx preoperatorii între pacienții care au dezvoltat MRONJ și cei cu vindecare normală (testul Mann-Whitney U, $p = 0,621$). În plus, se observă o eterogenitate mare a valorilor β -CTx, indicată de o deviație standard ridicată. În cazul vitaminei D, pacienții care au dezvoltat MRONJ au avut niveluri preoperatorii de 25-OH-vitamina D semnificativ mai mici decât grupul cu vindecare normală (testul Mann-Whitney U, $p = 0,001$). Diferența dintre cele două grupuri este semnificativă statistic (Tabelul 1).

Tabel 1. Nivelurile serice preoperatorii de β -CTx (pg/mL) și 25-OH-vitamina D (μ g/L) în funcție de rezultatul clinic la 8 săptămâni.

	Group	Mean $\pm$ SD	Median (Q1-Q3)	p-Value
β -CTx	MRONJ	370.61 $\pm$ 184.38	367 (287.8–499)	0.621
	Normal healing	353.16 $\pm$ 226.35	321 (170–494)	
25-OH-vitamin D	MRONJ	22.16 $\pm$ 6.85	20.48 (17.52–25.65)	0.001*
	Normal healing	31.35 $\pm$ 10.59	31.76 (22.01–37.44)	

Pacienții cu cancer tratați cu antiresorbitive și deficit preoperator de vitamina D (<30 μ g/L) au prezentat un risc semnificativ mai mare de a dezvolta MRONJ la 8 săptămâni după extracția dintelui (testul exact Fisher, $p = 0,006$, OR = 6,32, 95% CI: 1,59–25,05). În schimb, nu s-a observat nicio asociere semnificativă între nivelurile preoperatorii de β -CTx și incidența MRONJ (testul exact Fisher, $p = 0,737$, OR = 0,66, 95% CI: 0,16–2,75, $p = 0,737$) (Tabelul 2).

Tabel 2. Asocierea dintre nivelurile preoperatorii de 25-OH-vitamina D și β -CTx cu apariția MRONJ la 8 săptămâni.

8 weeks follow-up					
Variable	Category	MRONJ, n (%)	Normal healing, n (%)	OR (95% CI)	p-Value
25-OH-vitamin D	> 30 μ g/L	3 (11.11)	24 (88.89)	Reference	-
	< 30 μ g/L	15 (44.12)	19 (55.88)	6.32 (1.59–25.05)	0.006*
β -CTx	> 150 pg/L	15 (31.25)	33 (68.75)	Reference	-
	< 150 pg/L	3 (23.08)	10 (76.92)	0.66 (0.16–2.75)	0.737

Analiza extinsă de regresie logistică multivariată a arătat că deficitul preoperator de 25-OH-vitamină D (<30 μ g/L) a fost asociat independent cu un risc crescut de MRONJ (OR = 8,74, 95% CI: 1,96–39,03, $p = 0,005$). De asemenea,

extracția la nivel mandibular a fost un factor de risc independent (OR = 7,94, 95% CI: 1,75–35,99, $p = 0,007$). Pe de altă parte, nivelurile β -CTx nu au fost semnificativ corelate cu dezvoltarea MRONJ (OR = 0,82, 95% CI: 0,15–4,47, $p = 0,815$), iar vârsta pacienților nu a avut un impact semnificativ asupra riscului de MRONJ (OR = 0,99, 95% CI: 0,93-1,06, $p = 0,866$) în acest set de date (Tabelul 3). Modelul complex de regresie logistică multivariată a înregistrat o ASC de 0,806, demonstrând o bună capacitate discriminativă.

Tabel 3. Model extins de regresie logistică multivariată pentru predictorii apariției MRONJ.

Variable	Category	OR	95% CI	<i>p</i> -value
25-OH-vitamin D	< 30 μ g/L vs > 30 μ g/L	8.74	1.96-39.03	0.005
Extraction site	mandible vs maxilla	7.94	1.75-35.99	0.007
β -CTx	< 150 pg/mL vs > 150 pg/mL	0.82	0.15-4.47	0.815
Age	per year increase	0.99	0.93-1.06	0.866

FIBRINA BOGATĂ ÎN PLACHETE ÎN TRATAMENTUL MRONJ: UN STUDIU COMPARATIV PROSPECTIV PRIVIND EFICACITATEA SA ÎN PREVENIRE ȘI TRATAMENT

Din cei 85 de pacienți, 65,88% (G1) au fost tratați prin aplicarea de PRF, în timp ce restul de 34,11% (G2), care au refuzat procedura, au fost tratați convențional.

Procentul de pacienți care urmau medicație anticoagulantă orală cronică a fost de 16,47% din totalul cazurilor incluse în studiu, în timp ce pacienții diabetici au reprezentat 23,53%. Nu s-a observat nicio corelație între afecțiunile asociate (diabet sau tratament anticoagulant cronic) și apariția vindecării întârziate sau a lipsei vindecării, nici în cazurile în care s-a aplicat PRF, nici în cazurile tratate cu metode chirurgicale convenționale.

O comparație între cele două grupuri relevă o asociere semnificativă statistic între rata de vindecare și aplicarea de PRF în alveolele post-extracționale (testul Chi-pătrat, $p = 0,016$). Mai exact, la pacienții cu risc crescut de MRONJ care au suferit extracții dentare, proporția cazurilor de nevindecare și vindecare întârziată este semnificativ mai mare în rândul celor fără PRF ($G2 = 35,71\%$) comparativ cu grupul cu PRF ($G1 = 4\%$), în timp ce proporția cazurilor de vindecare normală este semnificativ mai mare în rândul celor tratați cu PRF ($G1 = 96\%$) decât fără acesta ($G2 = 64,29\%$).

La pacienții care au suferit extracții dentare, o analiză detaliată a cazurilor de nevindecare și vindecare întârziată este evidențiată în Tabelul 4.

Tabel 4. Rezultatul vindecării la 4 și 8 săptămâni după extracțiile dentare, în funcție de utilizarea PRF.

Diagnosis		8 Weeks Follow Up			p-Value
		Delayed Healing	Non-Healing	Normal Healing	
MRONJ <i>n (%)</i>	G1-PRF	4 (12.90%)	3 (9.68%)	24 (77.42%)	0.133
	G2 Non-PRF	1 (6.67%)	5 (33.33%)	9 (60.00%)	
Tooth extraction <i>n (%)</i>	G1-PRF	1 (4.00%)	0 (0.00%)	24 (96.00%)	0.005 *
	G2 Non-PRF	0 (0.00%)	5 (35.71%)	9 (64.29%)	

La pacienții cu MRONJ confirmată care au fost tratați prin metode convenționale (G2), cum ar fi sechestrectomia, împrăștierea marginală, chiuretajul și reconstrucția defectului folosind lambouri de țesut moale adjuvante, rata normală de vindecare a fost de 60%, similară cu cea a pacienților care au suferit extracții dentare fără PRF (64,29%). Cu toate acestea, în Grupul 1 al pacienților cu MRONJ, unde PRF a fost aplicat pe defect după îndepărtarea sechestrului osos, așa cum se arată în Figurile 1 și 2, nu a existat o rată de vindecare semnificativ mai mare (77,42%) comparativ cu cei care nu au primit PRF (60%). Prin urmare, în cazul MRONJ, se poate concluziona că asocierea dintre aplicarea PRF și vindecare nu este semnificativă statistic (testul Chi-pătrat, $p = 0,299$).

Indiferent de intervenția chirurgicală efectuată, atât la pacienții cu risc de a dezvolta MRONJ, cât și la cei cu MRONJ confirmată, cazurile din Grupul 1 unde s-a aplicat PRF au prezentat mai multe cazuri de vindecare întârziată decât de nevindecare, comparativ cu pacienții din Grupul 2, la care au predominat cazurile de nevindecare.

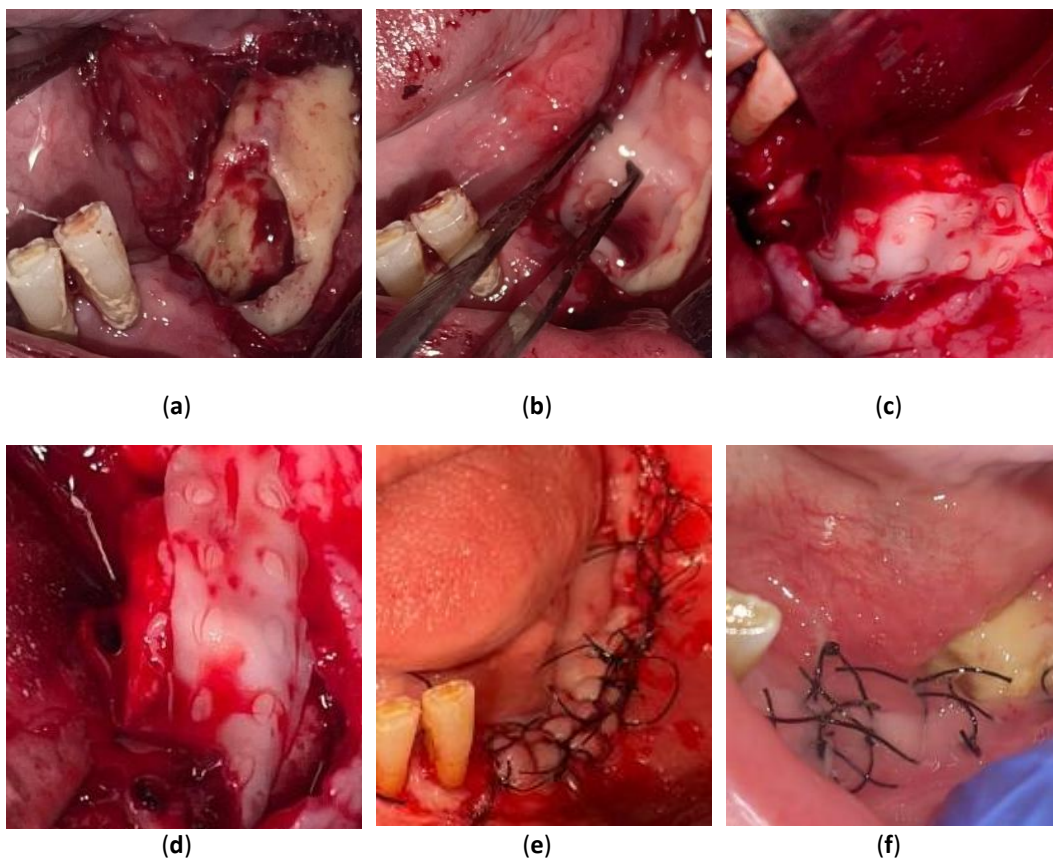


Figura 1. Un caz de tratament al MRONJ cu PRF, fără vindecare: (a) defect osos după sequestrectomie; (b-d) aplicarea membranei PRF; (e) închiderea defectului cu un lambou mucoperiostal fără tensiune; (f) urmărire la 2 săptămâni cu vindecare întârziată și expunere osoasă; la 8 săptămâni, dehiscența era încă prezentă, dar fără semne de infecție locală.

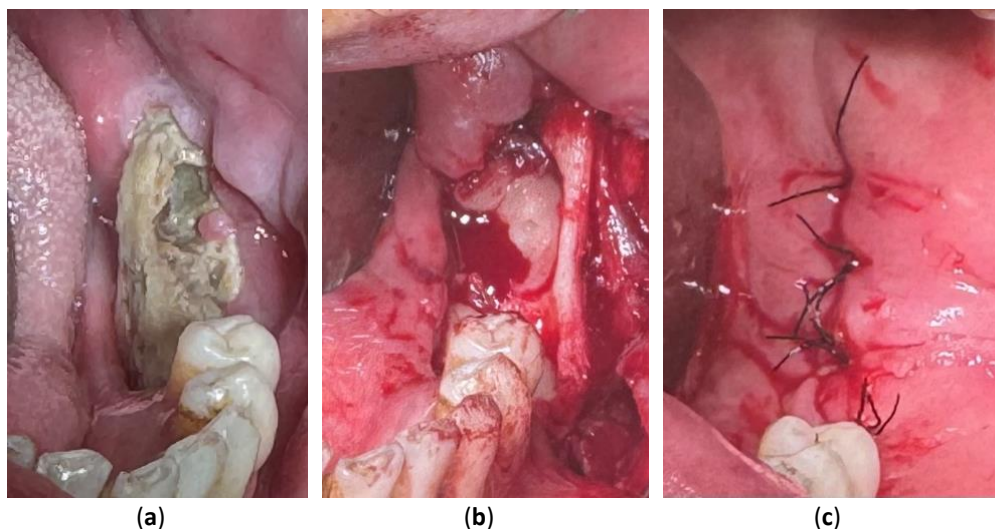


Figura 2. Un caz normal de vindecare a MRONJ cu aplicare de PRF: (a) sechestrul osos mandibular; (b) aplicare de PRF în defect după chiuretaj; (c) lambou mucoperiosteală cu sutură ermetică a zonei operate.

REZULTATE CLINICE ALE XENOGREFELOR OASE BOVINE DUPĂ SECHESTRECTOMIE ÎN OSTEONECROZA MAXILARĂ AVANSATĂ ASOCIATĂ MEDICAȚIEI

Din numărul total de cazuri tratate conform protocolului chirurgical, 85,71% au obținut rezultate favorabile, fără complicații postoperatorii. Absența complicațiilor a fost definită ca vindecarea completă a țesuturilor fără dehiscentă a plăgii sau infecție secundară locală la 8 săptămâni postoperator (Tabelul 5).

Tabel 5. Frecvențele complicațiilor postoperatorii folosind Bio-Oss.

Post-opComplications using Bio-Oss	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
no	12	85.71	85.71	85.71
yes	2	14.29	14.29	100
Total	14	100		

De asemenea, am efectuat o evaluare de urmărire la aproximativ un an (a fost luată în considerare o perioadă între 9 și 12 luni) și doar unul dintre cei 14 pacienți a continuat să prezinte o dehiscență locală la locul grefei osoase bovine, însoțită de semne clinice de infecție secundară și dezvoltarea de noi leziuni ale MRONJ. Acest pacient a fost, de asemenea, cel cu cea mai lungă durată de tratament cu acid zoledronic (44 de luni).

Pentru toți pacienții incluși în prezentul studiu, perioada de întrerupere a tratamentului cu acid zoledronic, înainte de intervenția chirurgicală, a fost mai mare de patru luni. Pauza medie de tratament la pacienții care au dezvoltat complicații postoperatorii a fost de șapte luni, în timp ce la cei fără complicații a fost de aproximativ cinci luni și jumătate. Nu s-a constatat nicio asociere semnificativă între durata pauzei de tratament și apariția complicațiilor postoperatorii (testul Mann-Whitney U, $p = 0,185$). Am efectuat o regresie logistică cu variabila dependentă complicație (da/nu) și variabilele independente pauză de tratament (lună) și durata acidului zoledronic (lună), rezultând asocieri nesemnificative. Durata medie a tratamentului cu bifosfonați înainte de întreruperea acestuia pentru intervenție chirurgicală a fost de doi ani și jumătate. Am efectuat o comparație statistică între durata administrării acidului zoledronic la pacienții cu rezultate favorabile la 8 săptămâni după intervenția chirurgicală și la cei cu rezultate nefavorabile. S-a concluzionat că, la pacienții care au dezvoltat complicații postoperatorii, durata terapiei cu bifosfonați administrată cumulativ a fost semnificativ mai lungă decât la cei cu rezultate favorabile (testul Mann-Whitney, $p = 0,034$) (Figura 3).

La o urmărire de un an, având în vedere că a fost identificat un singur caz cu rezultat nefavorabil, nu s-a putut face nicio comparație statistică între durata administrării acidului zoledronic sau durata pauzei medicamentoase preoperatorii și evoluția clinică.

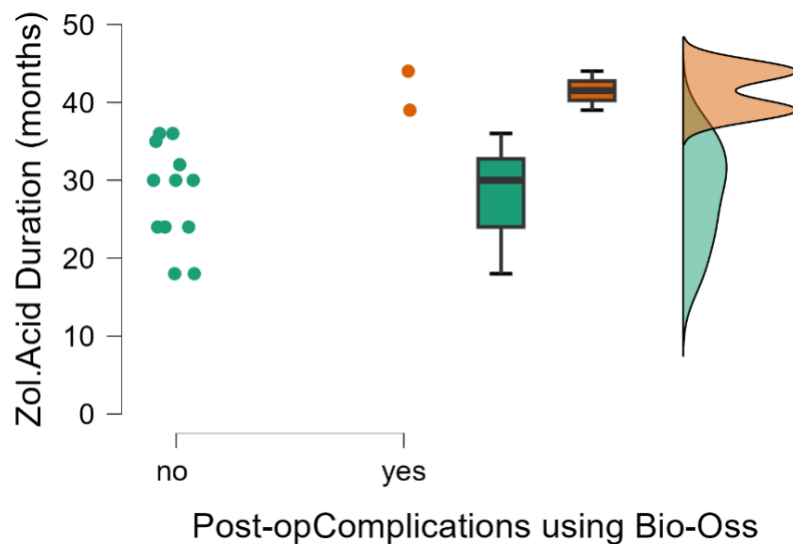


Figura 3. Complicații postoperatorii asociate cu utilizarea Bio-Oss în raport cu durata terapiei antiresorbtive cu acid zoledronic.

CONCLUZII

Primul studiu, privind rolul vitaminei D ca factor predictiv al MRONJ, a demonstrat că statusul metabolic al pacientului este un element important în evaluarea riscului de a dezvolta această complicație. Analiza multivariată a relevat că nivelurile scăzute de vitamina D pot fi asociate cu o susceptibilitate crescută la dezvoltarea MRONJ, sugerând că evaluarea și corectarea deficitului de vitamina D ar putea avea un rol relevant în stratificarea riscului și gestionarea preventivă a pacienților care urmează terapie antiresorbtivă sau antiangiogenică.

Rezultatele celui de-al doilea studiu au arătat că utilizarea PRF la pacienții supuși tratamentului antiresorbtiv sau antiangiogenic contribuie la îmbunătățirea procesului de vindecare post-extracțională, comparativ cu metodele chirurgicale convenționale. Aplicarea PRF în alveolele post-extracționale a fost asociată cu o creștere semnificativă a ratei de vindecare și o reducere a riscului de MRONJ. În

schimb, în cazurile de MRONJ deja stabilite, utilizarea PRF nu a demonstrat beneficii semnificative statistic, deși s-a observat o tendință spre o vindecare locală îmbunătățită. Aceste rezultate sugerează că eficacitatea PRF este mai evidentă într-un context preventiv decât în tratamentul leziunilor stabilite.

Rezultatele ultimului studiu sugerează că utilizarea xenogrefelor osoase bovine (Bio-Oss) în reconstrucția defectelor osoase după sechestrectomie în MRONJ poate fi asociată cu o evoluție favorabilă a vindecării locale și o posibilă reducere a complicațiilor postoperatorii. Cu toate acestea, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, având în vedere natura retrospectivă a studiului și dimensiunea mică a eșantionului.

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT IV - BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY**

ZIBILEANU RALUCA



ABSTRACT

**METABOLIC PREDICTORS AND BIOLOGICAL-
RECONSTRUCTIVE TREATMENT STRATEGIES IN
MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE
JAW**

Scientific Coordinator

PROF. PhD HABIL DINUȚI MARILENA

**Timișoara
2026**

CONTENTS

INTRODUCTION	3
RESULTS	4
PREOPERATIVE VITAMIN D AS PREDICTOR OF MRONJ: A RETROSPECTIVE MULTIVARIATE ANALYSIS	4
PLATELET-RICH FIBRIN IN MRONJ MANAGEMENT: A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY ON ITS EFFECTIVENESS IN PREVENTION AND TREATMENT	6
CLINICAL OUTCOMES OF BOVINE BONE XENOGRAFTS FOLLOWING SEQUESTRECTOMY IN ADVANCED MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW	9
CONCLUSIONS	11

ABSTRACT

INTRODUCTION

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe condition associated with antiresorptive and antiangiogenic agents, characterized by the presence of exposed bone or persistent osteonecrotic lesions in the maxillofacial region in the absence of a history of craniofacial radiotherapy.

In recent years, considerable scientific attention has been directed toward identifying factors that may influence individual susceptibility and the clinical course of MRONJ. Biomarkers of bone metabolism, such as β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), reflect the degree of drug-induced suppression of bone remodeling and the level of bone resorption. At the same time, vitamin D status, which plays a crucial role in bone mineralization and immune regulation, has been investigated in relation to various bone disorders, including osteonecrosis of the jaw.

From a therapeutic perspective, MRONJ is managed through conservative approaches, stage-specific surgical interventions, and preventive strategies. The evolution of these treatment modalities reflects both the need for individualized management and an improved understanding of the underlying biological mechanisms.

The purpose of this thesis is to integratively analyze the systemic metabolic factors and local interventional strategies involved in the occurrence, evolution, and treatment of MRONJ, to optimize the clinical management of this pathology.

The specific objectives of the thesis include:

- evaluation of the influence of 25-OH-vitamin D deficiency on the susceptibility and evolution of osteonecrotic lesions and determination of the relationship between serum β -CTX levels and the risk of MRONJ;

- analysis of the efficiency of using platelet-rich fibrin (PRF) in optimizing postoperative healing;
- evaluation of the reconstructive results obtained by using bovine xenografts after surgical interventions in MRONJ.

RESULTS

PREOPERATIVE VITAMIN D AS PREDICTOR OF MRONJ: A RETROSPECTIVE MULTIVARIATE ANALYSIS

The analysis showed a trend toward better outcomes in women, with a higher likelihood of normal healing, but this difference was not statistically significant (OR = 1.87; 95% CI: 0.61–5.7). There was no significant association between any cancer type and MRONJ (Chi-square test, $p = 0.622$), indicating that the risk of MRONJ is not primarily linked to cancer type. The risk of developing MRONJ was approximately 5.6 times greater after mandibular than after maxillary extractions (OR = 5.59, 95% CI: 1.31–34.47), suggesting that location may be a key risk factor. The results indicate that the number of extracted teeth is not a risk factor for MRONJ in this study.

There was no statistically significant difference in preoperative β -CTx values between patients who developed MRONJ and those with normal healing (Mann–Whitney U test, $p = 0.621$). Furthermore, a large heterogeneity of β -CTx values is observed, indicated by a high SD. In the case of vitamin D, patients who developed MRONJ had significantly lower preoperative 25-OH-vitamin D levels than the normal-healing group (Mann–Whitney U test, $p = 0.001$). The difference between the two groups is statistically significant (Table 1).

Table 1. Preoperative serum β -CTx (pg/mL) and 25-OH-vitamin D (μ g/L) levels according to clinical outcome at 8-week follow-up.

	Group	Mean $\pm$ SD	Median (Q1-Q3)	p-Value
β -CTx	MRONJ	370.61 $\pm$ 184.38	367 (287.8–499)	0.621
	Normal healing	353.16 $\pm$ 226.35	321 (170–494)	
25-OH-vitamin D	MRONJ	22.16 $\pm$ 6.85	20.48 (17.52–25.65)	0.001*
	Normal healing	31.35 $\pm$ 10.59	31.76 (22.01–37.44)	

Antiresorptive-treated patients with cancer with preoperative vitamin D deficiency ($<30 \mu$ g/L) had a significantly higher risk of developing MRONJ 8 weeks after tooth extraction (Fisher's exact test, $p = 0.006$, OR = 6.32, 95% CI: 1.59–25.05). In contrast, no significant association was observed between preoperative β -CTx levels and MRONJ incidence (Fisher's exact test, $p = 0.737$, OR = 0.66, 95% CI: 0.16–2.75, $p = 0.737$) (Table 2).

Table 2. Association between preoperative 25-OH-vitamin D and β -CTx levels with MRONJ occurrence at 8-week follow-up.

8 weeks follow-up					
Variable	Category	MRONJ, n (%)	Normal healing, n (%)	OR (95% CI)	p-Value
25-OH-vitamin D	$> 30 \mu$ g/L	3 (11.11)	24 (88.89)	Reference	-
	$< 30 \mu$ g/L	15 (44.12)	19 (55.88)	6.32 (1.59–25.05)	0.006*
β -CTx	> 150 pg/L	15 (31.25)	33 (68.75)	Reference	-
	< 150 pg/L	3 (23.08)	10 (76.92)	0.66 (0.16–2.75)	0.737

The extensive multivariable logistic regression analysis showed that preoperative 25-OH-vitamin D deficiency ($<30 \mu$ g/L) was independently associated with a higher risk of MRONJ (OR = 8.74, 95% CI: 1.96–39.03, $p = 0.005$). Also,

extraction at the mandibular level was an independent risk factor (OR = 7.94, 95% CI: 1.75–35.99, $p = 0.007$). On the other hand, β -CTx levels were not significantly linked with the development of MRONJ (OR = 0.82, 95% CI: 0.15–4.47, $p = 0.815$), and the age of the patients did not have a significant impact on the risk of MRONJ (OR = 0.99, 95% CI: 0.93-1.06, $p = 0.866$) in this data set (Table 3). The complex multivariate logistic regression model recorded an AUC of 0.806, demonstrating good discriminative capacity.

Table 3. Comprehensive multivariate logistic regression model for predictors of MRONJ occurrence.

Variable	Category	OR	95% CI	<i>p</i> -value
25-OH-vitamin D	< 30 μ g/L vs > 30 μ g/L	8.74	1.96-39.03	0.005
Extraction site	mandible vs maxilla	7.94	1.75-35.99	0.007
β -CTx	< 150 pg/mL vs > 150 pg/mL	0.82	0.15-4.47	0.815
Age	per year increase	0.99	0.93-1.06	0.866

PLATELET-RICH FIBRIN IN MRONJ MANAGEMENT: A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY ON ITS EFFECTIVENESS IN PREVENTION AND TREATMENT

Of 85 patients, 65.88% (G1) were treated with the application of PRF, while the remaining 34.11% (G2), who refused the procedure, were treated conventionally.

The percentage of patients on chronic oral anticoagulant medication was 16.47% of the total cases included in the study, while diabetic patients made up 23.53%. No correlation was observed between the associated conditions (diabetes or chronic anticoagulant treatment) and the occurrence of delayed healing or lack of healing, either in cases where PRF was applied or in cases treated with conventional surgical methods.

A comparison between the two groups reveals a statistically significant association between the healing rate and the application of PRF in post-extraction sockets (Chi-squared test, $p = 0.016$). Specifically, in patients with high risk of MRONJ who underwent dental extractions, the proportion of non-healing and delayed healing cases is significantly higher among those without PRF ($G2 = 35.71\%$) compared to the group with PRF ($G1 = 4\%$), whereas the proportion of normal healing cases is significantly higher among those treated with PRF ($G1 = 96\%$) than without it ($G2 = 64.29\%$).

In patients who underwent dental extractions, a detailed look at the non-healed and delayed healing cases is highlighted in Table 4.

Table 4. Healing outcome at 4 and 8 weeks after tooth extractions depending on PRF use.

Diagnosis		8 Weeks Follow Up			p-Value
		Delayed Healing	Non-Healing	Normal Healing	
MRONJ <i>n (%)</i>	G1-PRF	4 (12.90%)	3 (9.68%)	24 (77.42%)	0.133
	G2 Non-PRF	1 (6.67%)	5 (33.33%)	9 (60.00%)	
Tooth extraction <i>n (%)</i>	G1-PRF	1 (4.00%)	0 (0.00%)	24 (96.00%)	0.005 *
	G2 Non-PRF	0 (0.00%)	5 (35.71%)	9 (64.29%)	

In patients with confirmed MRONJ who were treated with conventional methods ($G2$) such as sequestrectomy, marginal refreshing, curettage, and defect reconstruction using adjuvant soft tissue flaps, the normal healing rate was 60%, similar to that of the patients who underwent dental extractions without PRF (64.29%). However, in Group 1 of the MRONJ patients, where PRF was applied to the defect after the removal of the bone sequestrum, as shown in Figures 1 and 2, there was no significantly higher healing rate (77.42%) compared to those who did not receive PRF (60%). Therefore, in the case of MRONJ, it can be concluded that the association between PRF application and healing is not statistically significant (Chi-squared test, $p = 0.299$).

Regardless of the surgical intervention performed, both in patients at risk of developing MRONJ and in those with confirmed MRONJ, the cases in Group 1 where PRF was applied showed more instances of delayed healing than non-healing, compared to Group 2 patients, in whom non-healing cases predominated.

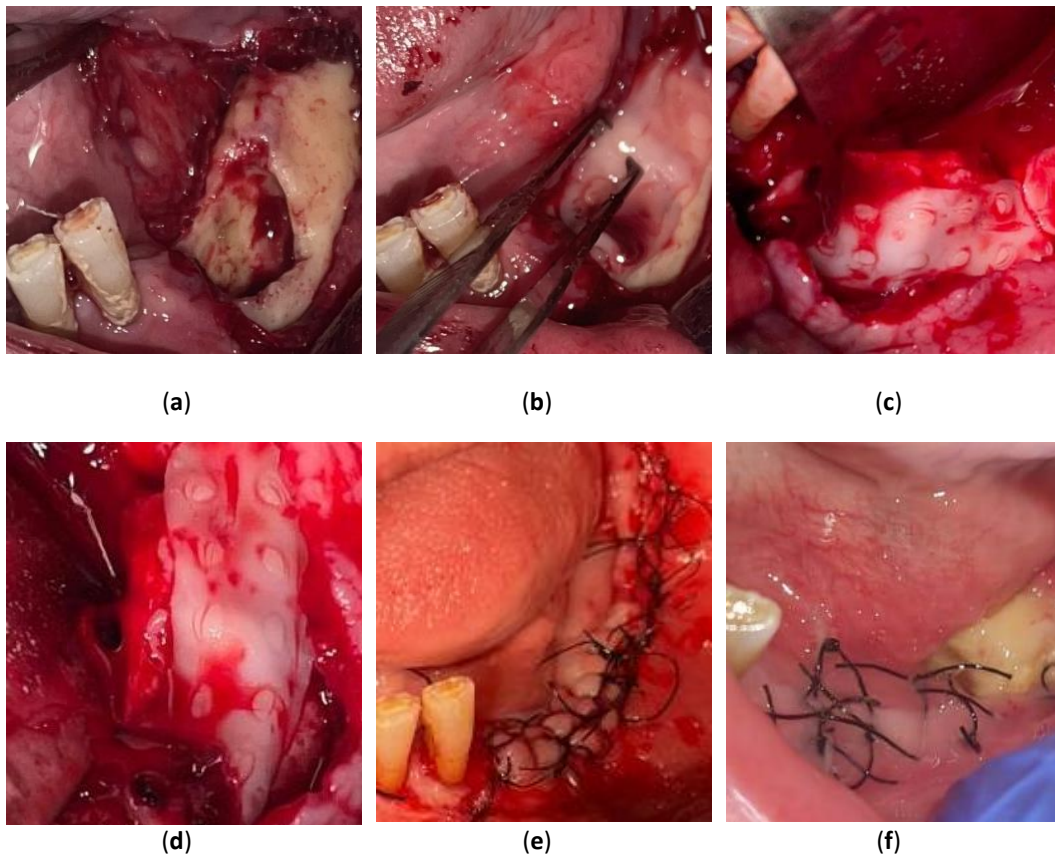


Figure 1. A non-healing case of MRONJ treatment using PRF: (a) bone defect after sequestrectomy; (b–d) PRF membrane application; (e) closure of the defect with a tension-free mucoperiosteal flap; (f) 2-week follow-up with delayed healing and bone exposure; at 8 weeks, the dehiscence was still there but without signs of local infection.

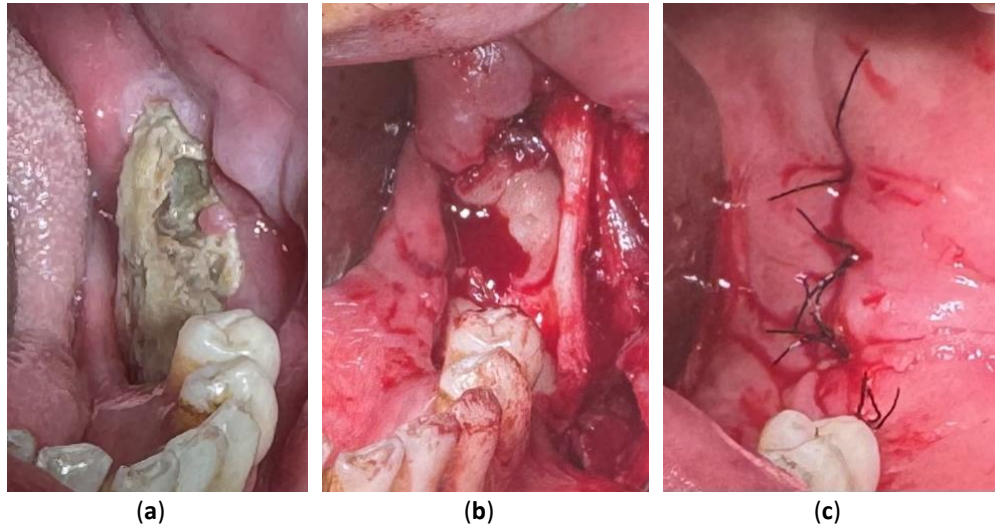


Figure 2. A normal healing case of MRONJ with PRF application: (a) mandibular bone sequestrum; (b) PRF application in the defect after curettage; (c) mucoperiosteal flap with hermetic suturing of the operated area.

CLINICAL OUTCOMES OF BOVINE BONE XENOGRAFTS FOLLOWING SEQUESTRECTOMY IN ADVANCED MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Of the total number of cases treated according to the surgical protocol, 85.71% achieved favorable outcomes, with no postoperative complications. The absence of complications was defined as complete tissue healing without wound dehiscence or local secondary infection at 8 weeks postoperatively (Table 5).

Table 5. Frequencies for Post-opComplications using Bio-Oss.

Post-opComplications using Bio-Oss	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
no	12	85.71	85.71	85.71
yes	2	14.29	14.29	100
Total	14	100		

We have made also a follow-up evaluation at approximately one year (a period between 9 and 12 months was considered) and only one of the 14 patients continued to present a local dehiscence at the site of bovine bone grafting, accompanied by clinical signs of secondary infection and the development of new MRONJ lesions. This patient was also the one with the longest duration of zoledronic acid therapy (44 months).

For all patients included in the present study, the discontinuation period of zoledronic acid therapy, prior to surgical intervention, was more than four months. The mean drug holiday in patients who developed postoperative complications was seven months, whereas in those without complications it was approximately five and a half months. No significant association was found between the length of the drug holiday and the occurrence of postoperative complications (Mann–Whitney U test, $p = 0.185$). We performed logistic regression with the dependent variable complication (yes/no) and the independent variables drug holiday (month) and zoledronic acid duration (month), resulting in insignificant associations.

The mean duration of bisphosphonate therapy prior to its discontinuation for surgical intervention was two and a half years. We performed a statistical comparison between the duration of zoledronic acid intake in patients with favorable outcomes at 8 weeks after surgery and those with unfavorable outcomes. It was concluded that in patients who developed postoperative complications, the duration of bisphosphonate therapy administered cumulatively, was significantly longer than in those with favorable outcomes (Mann–Whitney test, $p = 0.034$) (Figure 3).

At one year follow-up, considering that only one case with an unfavorable outcome was identified, no statistical comparison could be made between the duration of zoledronic acid administration or the length of the preoperative drug holiday and the clinical evolution.

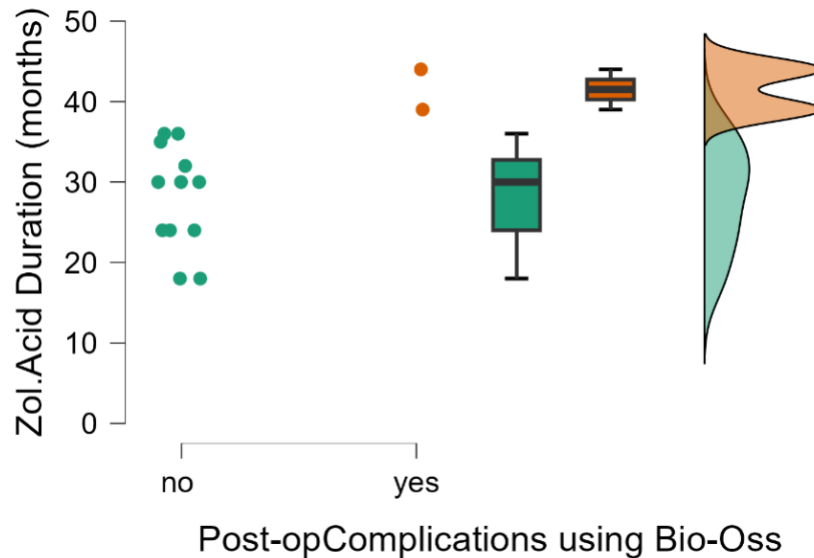


Figure 3. Postoperative complications associated with the use of Bio-Oss in relation to the duration of antiresorptive therapy with zoledronic acid.

CONCLUSIONS

The first study, on the role of vitamin D as a predictive factor of MRONJ, demonstrated that the metabolic status of the patient is an important element in assessing the risk of developing this complication. Multivariate analysis revealed that low vitamin D levels may be associated with an increased susceptibility to the development of MRONJ, suggesting that the assessment and correction of vitamin D deficiency could have a relevant role in the risk stratification and preventive management of patients undergoing antiresorptive or antiangiogenic therapy.

The results of the second study revealed that the use of PRF in patients undergoing antiresorptive or antiangiogenic treatment contributes to the improvement of the post-extraction healing process, compared to conventional surgical methods. The application of PRF in the post-extraction sockets was

associated with a significant increase in the healing rate and a reduction in the risk of MRONJ. In contrast, in cases of already established MRONJ, the use of PRF did not demonstrate statistically significant benefits, although a trend towards improved local healing was observed. These results suggest that the effectiveness of PRF is more evident in a preventive context than in the treatment of established lesions.

The results of the latest study suggest that the use of bovine bone xenografts (Bio-Oss) in the reconstruction of bone defects after sequestrectomy in MRONJ may be associated with a favorable course of local healing and a possible reduction in postoperative complications. However, these results should be interpreted with caution, given the retrospective nature of the study and the small sample size.