

# MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie

Medikamentózně podmíněná osteonekróza

Onemocnění COVID-19 mezi zubními lékaři

Habilitační práce dle § 72 odst. 3 písm. b) zákona o vysokých školách

MUDr. et MUDr. Vojtěch Peřina, Ph.D.

Brno 2023

## Prohlášení autora:

Prohlašuji, že v souladu s ustanovením uvedeném v článku 5 odstavce 1, písmene b, Směrnice MU č. 7/2017 - Habilitační řízení a řízení ke jmenování profesorem (ve znění účinném od 1. ledna 2021), jsou všechny vědecké práce, které tvoří habilitační práci uveřejněny a jsou veřejně dostupné. Dále prohlašuji, že uvedená habilitační práce obsahuje pouze recenzované vědecké články.



„A pessimist sees the difficulty in every opportunity; an optimist sees the opportunity in every difficulty.“

„Pesimista vidí obtíž při každé příležitosti. Optimista vidí příležitost při každé obtíži.“

Winston Churchill

## Poděkování

Bezprecedentní situace spojená s propuknutím celosvětové pandemie nemoci COVID-19 znamenala na jedné straně výrazný zásah do našich osobních i pracovních životů. Na druhé straně byla spojená s řadou nových výzev a příležitostí. Vedla k nutnosti vstřebat mnoho nových poznatků a spolupracovat s odborníky z řady oborů, které dříve spolu zdánlivě nesouvisely. Byla jich celá řada a za podněty, připomínky i inspiraci jim upřímně děkuji.

Zvláštní poděkování patří přednostům klinik pod jejich vedením jsem měl čest pracovat: prof. MUDr. Jiřímu Vaňkovi, CSc., doc. MUDr. Milanu Machálkovi, CSc., doc. MUDr. Oliveru Bulikovi, Ph.D. a také prof. MUDr. Petru Štouračovi, Ph.D., MBA, FESAIC za četné cenné motivační a metodické rady.

Tato práce by nemohla vzniknout bez podpory mé rodiny a mnoha dalších spolupracovníků, kterým tímto také, nikoli na posledním místě, děkuji.

## Obsah

1. Úvod .....	6
2. Medikamentózně podmíněná osteonekróza .....	7
2.1. Kostní remodelace .....	7
2.1.1. Remodelační jednotka – Basic Multicellular Unit (BMU) .....	7
2.1.2. Osteoklasty .....	7
2.1.3. Osteoblasty .....	7
2.1.4. Osteocyty .....	8
2.2. Osteomyelitida, osteoradionekróza, osteonekróza .....	8
2.2.1. Osteomyelitida .....	8
2.2.2. Osteoradionekróza .....	9
2.2.3. Osteonekróza .....	9
2.3. Antiresorpční terapie .....	9
2.3.1. Indikace antiresorpční terapie .....	9
2.3.1.1. Osteoporóza .....	9
2.3.1.2. Metastázy solidních tumorů .....	10
2.3.1.3. Mnohočetný myelom .....	11
2.3.1.4. Hyperkalcemie .....	11
2.3.1.5. Další onemocnění .....	11
2.4. Antiresorpční léčiva .....	12
2.4.1. Bisfosfonáty .....	12
2.4.1.1. Denosumab .....	13
2.4.1.2. Další látky .....	14
2.5. Medikamentózně podmíněná osteonekróza čelisti – MRONJ .....	14
2.5.1. Definice .....	15
2.5.2. Patofyziologie .....	16
2.5.3. Incidence a rizikové faktory .....	16
Incidence .....	16
Odontogenní rizikové faktory .....	17
Systémové rizikové faktory .....	17
Zvažované rizikové faktory .....	17
2.5.4. Příznaky a stadia .....	17
2.5.5. Léčba .....	18

2.5.6	Prevence.....	19
2.5.6.1	Odborné stanovisko představenstva Komory č. OSP 3/2019 k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií.....	20
2.5.7	Zkušenosti s léčbou MRONJ na KÚČOCH LF MU a FN Brno .....	23
2.6	Medikamentózně podmíněná osteonekróza zevního zvukovodu.....	24
2.7	Atypická fraktura femuru – ATFF.....	25
2.8	Komentované publikace k tématu osteonekrózy.....	25
2.8.1	The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study.....	25
2.8.2	Léky indukovaná osteonekróza čelistí a registr bisfosfonátových osteonekróz čelistí v České republice .....	31
2.8.3	Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy: Case Report and Literature Review .....	38
2.8.4	Osteonekróza čelisti při léčbě bisfosfonáty.....	45
3.	Pandemie onemocnění COVID-19 a její dopad na zubní lékaře v ČR.....	49
3.1	Virus SARS-CoV-2 a pandemie onemocnění COVID-19 .....	49
3.1.1	Koronaviry .....	49
3.1.2	Virus SARS-CoV-2.....	49
3.1.3	Onemocnění COVID-19 .....	50
3.1.4	Pandemie COVID-19.....	50
3.1.5	Opatření používaná proti šíření onemocnění COVID-19.....	52
3.1.5.1	Omezení sociálních kontaktů.....	52
3.1.5.2	Povinná ochrana dýchacích cest .....	52
3.1.5.3	Preventivní plošné testování .....	52
3.1.5.4	Vakcinace.....	53
3.2	Průběh pandemie COVID-19 v České republice .....	53
3.3	Dopad pandemie na zdravotní péči v ČR .....	56
3.4	Organizace stomatologické péče v ČR během pandemie .....	57
3.4.1	Doporučená ochrana před přenosem virových infekčních onemocnění v době epidemií 57	
3.4.2	Anamnestický dotazník .....	62
3.5	Dotazníkové šetření mezi členy České Stomatologické Komory.....	65
3.5.1	Dotazník.....	66
3.5.2	Výsledky šetření.....	66
3.6	Komentované publikace k tématu pandemie COVID-19 .....	66

3.6.1	Postoje členů České stomatologické komory k opatřením zaváděným v zubních ordinacích v souvislosti s pandemií COVID-19.....	66
3.6.2	COVID-19 Vaccination among Czech Dentists .....	77
3.6.3	COVID-19 Prevalence among Czech Dentists .....	90
4.	Abstract .....	107
	Medication-related osteonecrosis. A COVID-19 disease among dentists .....	107
5.	Seznam použitých zkratk .....	108
6.	Bibliografie.....	109
7.	Přílohy.....	138
7.1	Příloha 1 .....	138
7.2	Příloha 2 .....	139

## 1. Úvod

Tato habilitační práce je komentovaným souhrnem publikovaných prací (podle § 72 odst. 3 písmena b zákona č. 111/1998 Sb.) ze dvou tematicky odlišných oblastí. Důvodem tohoto rozdělení je nečekané přerušení běžného provozu způsobené celosvětovou krizí vyvolanou rozšířením onemocnění COVID-19. V situaci, kdy se zdravotní systémy opakovaně ocitli na hranici kolapsu a probíhala epidemie potenciálně velmi závažného onemocnění bylo nutné vyčlenit všechnu dostupnou kapacitu na zvládnutí této krize. Tato situace také vedla k narušení pravidelných kontrol chronicky nemocných pacientů a dlouhodobého sledování pacientů zařazených do studií. Na druhé straně krize znamenala příležitost a nutnost zorientovat se ve zcela nové situaci a načerpat poznatky z doposud často opomíjených oblastí.

Problematika medikamentózně podmíněné osteonekrózy čelistí je v posledních 20 letech aktuální téma nejen maxillofaciální chirurgie [1]. Jedná se o komplikaci zejména antiresorpční medikace indikované v terapii osteoporózy, mnohočetného myelomu, kostních metastáz solidních tumorů a u dalších stavů spojených se zvýšeným kostním metabolickým obratem. Již z podstaty onemocnění nezbytný mezioborový přístup k prevenci, diagnostice a léčbě tohoto onemocnění přirozeně formuje prostor pro širokou škálu výzkumných, pedagogických i osvětových aktivit. Osteonekróza čelisti je relativně vzácná komplikace, ale vzhledem k značnému množství pacientů léčených antiresorpční terapií není absolutní počet ohrožených osob zanedbatelný [2]. Medikamentózně podmíněná osteonekróza kostěného zvukovodu je onemocnění etiologicky i anatomicky příbuzné, i když mnohem vzácnější. Je možný její současný výskyt s osteonekrózou čelisti a zubní lékař nebo maxillofaciální chirurg může významně přispět k její časně diagnostice [3–5].

Celosvětové rozšíření nemoci COVID-19, které WHO prohlásilo 11. 3. 2020 za pandemii [6], mělo dramatický dopad na běžný život a zejména na zdravotnictví, zubní lékaře nevyjímaje [7]. I přes nepříznivý vývoj epidemie [8] se v ČR podařilo, díky osobnímu nasazení mnoha kolegů, zabránit plošnému omezení stomatologické péče [9]. Svůj podíl na tom měla i doporučení vydávaná Českou stomatologickou komorou pro své členy [10, 11]. Autor této práce se na tvorbě těchto doporučení podílel jako jejich editor a hlavní autor. Tvorba těchto doporučení vyžadovala získání aktuálních dostupných informací o povaze onemocnění, vlastnostech příčinného viru a možnostech ochrany. Po formulaci základních principů doporučení bylo nutné ověřit jejich aplikovatelnost a kompatibilitu s platnými nařízeními a předpisy. V dalším průběhu epidemie byla vhodnost opatření průběžně monitorována a opatření byla podle potřeby aktualizována. K ověření účinnosti doporučených opatření a míry jejich akceptace zorganizoval autor průřezovou dotazníkovou studii mezi českými zubními lékaři [12]. Celý proces lze, principiálně, přirovnat ke klinické studii probíhající v reálném čase. Klíčové momenty pandemie COVID-19, metodika ověřovací studie a její publikované výsledky jsou popsány v druhé části této práce.

## 2. Medikamentózně podmíněná osteonekróza

Medikamentózně podmíněná osteonekróza je patologie skeletu, v jejíž patofyziologii hraje významnou roli porucha kostní remodelace způsobená paradoxně léčbou jiných onemocnění skeletu.

### 2.1. Kostní remodelace

Kosterní soustava má komě svých funkcí opěrných a ochranných i velký význam pro metabolismus organismu. Skelet podléhá neustálé přestavbě, odbouráváním a novotvorbou kostní tkáně může kost reagovat na změny mechanického zatížení, nahrazovat poškozené části a spolu regulovat hladiny některých minerálů. Skelet je významnou zásobárnou kalcia a fosforu a spolu s ledvinami hraje klíčovou roli v homeostáze těchto prvků. Remodelaci podléhají za fyziologických okolností 2 až 10 % skeletu za rok. Remodelace kosti je komplexní děj, který podléhá hormonální i parakrinní regulaci. Nutná je vzájemná provázanost resorpčních a apozičních dějů – coupling [1]. Poruchy regulace kostní remodelace a s ní spojené patologické stavy mohou mít hormonální (hyper- a hypoparathyreoidismus), metabolickou (rachitis, renální osteodystrofie), dědičnou (osteogenesis imperfecta) nebo nejčastěji multifaktoriální (osteoporóza) příčinu [2]. Remodelace probíhá v izolovaných ložiscích, remodelačních jednotkách.

#### 2.1.1. Remodelační jednotka – Basic Multicellular Unit (BMU)

Kostní remodelační jednotka je složena z osteoklastů, které odbourávají kostní tkáň a z osteoblastů které na místě odbourané kosti vytvářejí novou aminerální kostní matrix. Kostní matrix následně extracelulárně osifikuje ukládáním anorganických složek. Další součásti remodelační jednotky jsou osteocyty s povrchovými buňkami (bone lining cells), oba tyto typy kostních buněk jsou konečná stádia diferenciacie osteoblastů. Osteocyty hrají významnou roli v regulaci kostní remodelace. V trabekulární kosti mají resorpční jednotky charakter lakun, zatím co v kortikální kosti jsou buňky uspořádány kolem centrální krevní kapiláry a tvoří „řezný kužel – cutting cone“ [3].

#### 2.1.2. Osteoklasty

Osteoklasty jsou mnohojaderné buňky z monocyto-makrofágové linie. Vznikají fúzí monocytů na povrchu kosti. Uvolňováním kyselina a proteolytických enzymů (např. z rodiny katepsinů a matrix metaloproteináz) rozpouštějí anorganickou složku kosti i kolagenní matrix a vytvářejí tak na povrchu kosti Howshipovy resorpční lakuny. Produkty degradace kostní tkáně jsou poté osteoklasty fagocytovány. Fúze monocytů, maturace a aktivace osteoklastů je parakrinně regulována buňkami vyskytujícími se v kostní tkáni (osteoblasty, osteocyty, imunopotentní buňky kostní dřene). Základní mediátor této regulace je RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand. RANKL soupeří o vazbu na svůj receptor RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) s kompetitivně inhibičním ligandem (falešným poslem) osteoprotegerinem – OPG. Dalším parakrinním mediátorem regulujícím osteoklastickou kostní resorpci je například M-CSF – makrofágové kolonie stimulující faktor [1, 4, 5].

#### 2.1.3. Osteoblasty

Osteoblasty jsou jednojaderné buňky pocházející z mezenchymální buněčné linie, které jsou běžně přítomné na povrchu kostních trabekul. Po aktivaci produkují extracelulární proteiny, hlavně kolagen 1, a vytvářejí kostní matrix. Zásadní roli v diferenciaci osteoblastů má signální cesta Wnt/ $\beta$ -catenin a množství jí podřízených signálních molekul. K aktivaci osteoblastů dochází také parakrinně.

Jednou regulační cestou jsou růstové faktory uvolňované během osteoklastické aktivity z kostní tkáně, zejména se jedná o Transformující růstový faktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) a Inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF-1). Druhá cesta regulace aktivity osteoblastů je zprostředkována přímou sekretorickou aktivitou osteoklastů, příkladem je Sfingosin 1 fosfatáza nebo C3 komponenta komplementu. Na druhé straně osteoblasty secernují RANKL, OPG a M-CSF během své funkce v různých množstvích, a tak zpětnově regulují funkci osteoklastů [1, 4–6].

#### 2.1.4. Osteocyty

Jednou z možností konečné diferenciací osteoblastů jsou osteocyty. Tyto buňky zůstávají obklopené kostní hmotou, ale navzájem, s kostní dřeninou a s povrchem kosti, periostem, jsou spojené hustou sítí vzájemně propojených cytoplazmatických výběžků. Mají schopnost reagovat na stimuly vzniklé mechanickým namáháním kostí a následně regulací funkce osteoklastů a osteoblastů přizpůsobovat orientaci a sílu kostních trabekul, mikroarchitekturu, převládajícímu směru mechanického namáhání. Kostní remodelaci osteocyty ovlivňují parakrinně, zejména sekrecí RANKL a sclerostinu [7, 8].

### 2.2. Osteomyelitida, osteoradionekróza, osteonekróza

Metabolická a hormonální onemocnění skeletu se zpravidla projevují, s různou závažností, difúzně v celé kostře, čelisti však postiženy nebývají příliš často. Naopak osteomyelitida, osteoradionekróza a osteonekróza jsou patologické stavy charakterizované lokální destrukcí kostní tkáně s tvorbou nekrotických okrsků. I když jejich klinický obraz je velmi podobný jejich patofyziologie a etiologie se zásadním způsobem liší. V čelistech jsou poměrně časté, osteoradionekróza a medikamentózně podmíněná osteonekróza se dokonce vyskytují predominantně v čelistních kostech.

#### 2.2.1. Osteomyelitida

Osteomyelitida je zánětlivé onemocnění, které postihuje všechny komponenty kosti (periost, kortikální a trabekulární kost i kostní dřevina). Osteomyelitida čelistí vzniká šířením infekce do kostní tkáně per continuitatem. Zdrojem bakterií může být devitální kariózní zub, paradontální chobot nebo kontaminace rány po dentoalveolárním zákroku. Možný je i rozvoj osteomyelity po fraktuře mandibuly. Hematogenní šíření infekce z jiného ložiska do čelistních kostí je možné, ale extrémně vzácné. Klasické příznaky osteomyelity zahrnují silnou, pulsující bolest, otok postižené oblasti s reaktivní lymfadenopatií, horečku, schvácenost a laboratorní známky zánětu. Lokálně dochází s progresí onemocnění k uvolňování zubů, tvorbě fistul, ztlušťování postiženého segmentu čelisti periostální reakcí a sekvestrací odumřelých kostních okrsků. Častá je neuropatie n. alveolaris inferior různého stupně od parestézií nebo anestézií brady a části dolního rtu (Vincentův příznak) po neuropatické bolesti. Pokud onemocnění trvá déle než měsíc hovoří se o přechodu primární akutní osteomyelity v sekundární chronickou formu, je to však arbitrární dělení [9]. V současné době, v podmínkách rozvinutých zdravotnických systémů a široké dostupnosti antibiotik je klasický, plně rozvinutý klinický obraz osteomyelity vzácný. V rozvojových oblastech a u imunokompromitovaných pacientů se však stále vyskytuje [10]. Poněkud odlišnou problematiku představují primárně chronické formy osteomyelity, ty se často manifestují netypicky a jejich diagnostika bývá obtížná [11–13].

### 2.2.2. Osteoradionekróza

Radioterapie je nedílnou součástí komplexní onkologické terapie malignit v oblasti hlavy a krku. Ionizující záření kromě maligních buněk poškozuje i všechny zdravé buňky v ozářené lokalitě. Toto poškození vede k vedlejším účinkům radioterapie. Velice často se již v průběhu ozařování vyskytuje akutní orální mukozitida a cytotoxický edém. Dlouhodobě pacienti po radioterapii trpí xerostomií, omezeným otevíráním úst v důsledku fibrotizace žvýkacích svalů, mnohočetnými radiačními zubními kazy [9, 13, 14]. Dalším dlouhodobým důsledkem, zejména dávek nad 50 Gy, je perzistující hypovaskularita spojená s hypoxií a hypocelularita kostní tkáně, která vede k omezení kostní remodelace a snížení rezistence kosti k průniku mikroorganismů [15]. Kombinace těchto poškození může po poranění slizničního krytu a alveolární kosti (extrakce zubu), nebo i spontánně vést ke vzniku osteoradionekrózy čelisti. Osteoradionekróza je nyní definována jako po 3 měsíce se nehojící, obnažená kost v ozářeném terénu. Vyloučena musí být recidiva nebo metastáza maligního tumoru [16].

### 2.2.3. Osteonekróza

Okrskovitě aseptické odumírání kostní tkáně – osteonekróza, postihuje různé kosti u dětí i dospělých. Není to onemocnění časté, ale ani raritní. Postižena může být hlavice femuru, humeru, metakarpální i metatarzální kosti. Etiologie je většinou na podkladě ischemie [17, 18]. Podobné onemocnění je dysbarická osteonekróza, která více postihuje diafýzy dlouhých kostí a vyvolána mikroembolizací dusíkových bublinek do kapilár při změnách tlaku okolního prostředí [19]. Odlišná a relativně nová choroba je medikamentózně podmíněná osteonekróza čelisti (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - MRONJ), je to komplikace podávání rizikových léčiv, vyskytuje se zejména při dlouhodobé antiresorpční terapii [20].

## 2.3. Antiresorpční terapie

U pacientů trpících, nebo ohrožených zvýšenou kostní resorpcí je kromě dietních a režimových opatření indikována farmakologická léčba, která snižuje kostní obrat. Cílem je zpomalit pokles kostní denzity nebo zabránit vzniku tzv. kostních příhod – Skletal Related Events (SRE). Jedná se o nízkoenergetické fraktury, komprese obratlových těl, kostní bolest a hyperkalcemii [21].

### 2.3.1. Indikace antiresorpční terapie

#### 2.3.1.1. Osteoporóza

Osteoporóza je chronické onemocnění charakterizované difúzním úbytkem množství organické i anorganické komponenty kostní tkáně. Dochází ke snižování kostní hustoty. V diagnostice osteoporózy je proto měřen obsah minerálu v kostní tkáni – Bone Mineral Density (BMD). Příčinou je nerovnováha resorpce a novotvorby kostní hmoty na úrovni BMU. Úbytek je výraznější v trabekulární kosti, která je metabolicky aktivnější. Dochází tak také ke změnám architektury kostní tkáně jejíž důsledkem je další snižování pevnosti kostí [22]. Pacienti jsou poté ohroženi vznikem nízkoenergetických fraktur, zejména obratlů, radia a krčku stehenní kosti [23].

Nejčastější je primární osteoporóza, kdy dochází vlivem poklesu hladiny volného estrogenu k inhibici apoptózy osteoklastů (cestou ligandu Fas). U žen klesá hladina volného estrogenu snížením jeho tvorby v menopauze, u mužů v důsledku věkem podmíněnému vzestupu hladiny specifického vazebného globulinu pohlavních hormonů [6, 24].



Sekundární osteoporóza doprovází endokrinní choroby (hypogonadismus, hyperparathyroidismus, Cushingův syndrom, hypertyreózu), diabetes mellitus 1. i 2. typu, chronické renální selhání, hypovitaminózy nebo malabsorpční syndromy. Může být také důsledkem dlouhodobé kortikoterapie a imobilizace [25].

Osteoporóza představuje v rozvinutých zemích závažný zdravotní a socioekonomický problém. Ohroženo jí je až 10 % populace. Předpokládá se, že v ČR osteoporózou trpí 20 % žen a 6 % mužů starších 50-ti let. V roce 2019 byla incidence osteoporotických fraktur v ČR 22/1000 jedinců a na léčbu zlomenin a souvisejících komplikací bylo alokováno 2,7 % výdajů na zdravotnictví (396 milionu Euro) [26].

#### 2.3.1.2. Metastázy solidních tumorů

Vzdálené metastázy solidních nádorů stále způsobují, i přes pokroky v terapeutických možnostech, velkou část úmrtí onkologických pacientů. Skelet je častým cílem metastazování nádorů, zejména karcinomů. Přibližně 80 % kostních metastáz tvoří metastázy karcinomů prsu, prostaty, plic, ledvin a štítné žlázy [27]. Metastázy mohou být osteolytické, osteoplastické nebo smíšené podle převládající složky kostní remodelace [28, 29].

Mechanismus metastatického rozsevu, včetně orgánové specifity některých metastáz, je velice komplexní a tvoří jej série složitých vzájemných interakcí nádorových a zdravých buněk. Ve zdravém organismu nedochází k migraci a invazi buněk jednoho orgánu do orgánu jiného. Aby mohly maligní buňky metastazovat, musí proto obejít mnoho regulačních mechanismů organismu.

Na počátku dochází během růstu primárního tumoru ke ztrátě vzájemné adherence maligních buněk a jejich pronikání do krevního oběhu. Zdravé, zejména epiteliální, buňky po ztrátě kontaktů s extracelulární matrix a s okolními buňkami podléhají anoikis – specifické formě apoptózy. Metastatické buňky mají mutacemi inaktivované některé součásti apoptotických drah a unikají tak anoikis. Jedná se například o inhibitory kaspázy 8, proteiny rodiny Bcl-2, protein p53 nebo Fas ligand. Necitlivost uvolňovaných buněk k apoptotické signalizaci vede k zpětnovazebně zvýšené expresi některých mediátorů, např. Fas ligandu nebo interleukinu 6 které ovlivňují regulaci kostní remodelace [30, 31].

Po průniku do cévního, nebo lymfatického, řečiště jsou metastazující buňky roznášeny do organismu. V cílových orgánech pronikají extravazací přes endotel z kapilár do stromatu cílové tkáně. Po průniku do tkáně získávají metastatické buňky výživu neoangiogenezí a vzniká metastáza. Zhoubné nádory nemetastazují difúzně nebo náhodně do všech orgánů a tkání. Metastázy různých typů nádorů jsou orgánově specifické. Stephen Paget v roce 1889 publikoval teorii, spíše pozorování na základě pitev, že se metastatická buňka chová jako semínko, které k vyklíčení a růstu potřebuje vhodnou úrodnou půdu (Seed and soil theory) [32]. Tento jev je opět způsobený komplexní interakcí nádorových buněk s okolím. V případě kostních metastáz karcinomů prsu a prostaty jsou atraktanty maligních buněk do kostní tkáně například Stromal-derived Growth Factor (SDF-1), Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) nebo Interleukiny 8 a 11 [27]. V případě kostních metastáz dochází k rozvoji regulačního circulus vitiosus. Mnohé nádorové buňky secernují parathormon related peptid (PTHrP), ten má mimo jiné schopnost zvyšovat hladiny RANKL a aktivovat tak osteoklasty. Během jejich činnosti se z kostní matrix uvolňuje mnoho růstových faktorů (například TGF- $\beta$ , IGF-1, platelet-derived growth factor - PDGF, fibroblast growth factors - FGFs), které stimulují další růst

zhoubného nádoru [33–35]. V případě osteoplastických a smíšených metastáz, častých u karcinomů prostaty, způsobuje excesivní tvorbu kostní matrix a nezralé kosti také nefyziologická hladina Bone Morfogenic Proteinu (BMP). Ale i u těchto typů metastáz je přítomná vystupňovaná osteolytická činnost a dochází k uvolňování růstových faktorů z kostní matrix. Z toho důvodu je i u osteoplastických metastázách indikována antiresorpční terapie [36, 37].

#### 2.3.1.3. Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je maligní hematologické onemocnění ze skupiny monoklonálních gamapatií. Pro tyto choroby je typická přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v moči a/nebo séru. Ten je produktem maligně transformovaného klonu plazmatických buněk v kostní dřeni. Pro onemocnění je typický kvartet klinických příznaků shrnovaných pod akronym CRAB: hyperkalcémie (C), renální insuficience (R), anémie (A) a osteolýza (B) [38, 39].

Kostní postižení je pro MM typické, bolestmi a případně i frakturami pacientům významně snižuje kvalitu života. Na běžnou léčbu nereagující bolesti zad jsou mnohdy první příznak onemocnění. Frakturu způsobenou kostním postižením při mnohočetném myelomu utrpí až 60 % pacientů [40]. Patofyziologie osteolýzy je v případě MM principiálně totožná s procesy spojenými s kostním metastazováním solidních tumorů. Významnou roli hrají vzájemné interakce myelomových buněk s osteocyty [7]. Aktivací signální cesty Notch se zvyšuje produkce RANKL a snižuje produkce OPG osteocyty. V prostředí s nadbytkem RANKL jsou osteoklasty stimulovány k excesivní osteolýze. Na druhé straně dochází k inhibici signální cesty Wnt a tím k omezení diferenciaci osteoblastů. Snížení kostní novotvorby dále prohlubuje katabolismus skeletu [7].

#### 2.3.1.4. Hyperkalcémie

Udržování konstantní plazmatické hladiny kalcia (zejména ionizované frakce) má pro organismus zásadní význam. Hladina kalcia je ve fyziologických mezích udržována parathormonem, kalcitoninem a vitamínem D<sub>3</sub> (kalcitriol, 1,25-dihydroxy-cholecalciferol). Jejich cílové orgány jsou střeva, ledviny a skelet. Při hyperkalcémii dochází ke gastrointestinálním potížím, poruchám srdečního rytmu, poruchám vědomí. Může se jednat o život ohrožující stav. Maximální kalcémie slučitelná se životem je 4–5 mmol/l (fyziologické rozmezí kalcémie je 2,15–2,60 mmol/l). Nejčastější příčiny hyperkalcémie je některá z forem hyperparathyreózy a osteolýza při maligním postižení skeletu (metastázy, mnohočetný myelom) [41, 42].

#### 2.3.1.5. Další onemocnění

Antiresorpční terapie je indikována i u dalších, spíše vzácných chorob.

##### Pagetova choroba

Jednou z těchto chorob je Pagetova nemoc. Ta je charakterizována tzv. pěnovitou kostí, kdy v důsledku excesivní osteoklastické aktivity dochází k masivní kostní resorpci a vzápětí k reaktivní apozici nevyzrálé kosti s neorganizovanou strukturou. Patologie je v případě Pagetovy nemoci na úrovni osteoklastů. Pravděpodobně v důsledku predisponující genetické abnormality (geny SQSTM1 a ZNF687) a spouštěcí paramyxovirové infekce se objevují vývojové prekurzory osteoklastů s abnormálně zvýšenou senzitivitou ke kostní resorpci podporujícím mediátorům (RANKL, kalcitriol, TNF- $\alpha$ ) [43]. Důsledkem je zvýšené množství abnormálních osteoklastů a vystupňovaná, patologická osteolýza [44].

## Fibrózní dysplazie

Fibrózní dysplazie je další onemocnění, u kterého mohou pacienti mít prospěch z antiresorpční terapie. Tato nemoc je charakterizována poruchou vyzrávání osteoblastů. V důsledku mutace genu *GNAS1*, který kóduje signální proteiny ovlivňující adenylátcyklázu, dochází k patologické aktivaci preostoblastů, poruše jejich vyzrávání a tvorbě dysplastické kostní tkáně. Nemoc je charakterizována hypertrofickými ložisky nevyzrálé kosti, která má sníženou mechanickou odolnost. V případě nosného skeletu to vede k deformitám a omezení funkce, v případě skeletu obličeje dochází k deformitám a ortodontickým anomáliím. Nemoc může mít i podobu McCuneova-Albrightova syndromu, kdy spolu s postižením kostí jsou přítomné kožní hyperpigmentace a endokrinní poruchy. Antiresorpční terapie u pacientů trpících fibrózní dysplázií snižuje bolest a hyperkalcémii [45–48].

Jako chorobu modifikující přípravky mohou být antiresorptiva indikována mimo jiné také u osteoartrity nebo osteogenesis imperfecta [49, 50].

### 2.4 Antiresorpční léčiva

Antiresorpční přípravky brání úbytku kostní hmoty a zhoršování její kvality, mikroarchitektury. Útlum tvorby osteoklastů a osteoresorpce při antiresorpční léčbě vede ke zpomalení kostní remodelace a zvýšení mineralizace kosti (zvyšuje se BMD). Antiresorpční léky se navzájem liší mechanismy účinku.

#### 2.4.1 Bisfosfonáty

Bisfosfonáty (pyrofosfáty) jsou známy již z konce 19. století, kdy byl syntetizován etidronát. V roce 1964 začaly být testovány možnosti jeho použití v medicíně. Nejdříve jako účinné látky v přípravcích na chemické odstraňování zubního kamene a v roce 1967 by etidronát poprvé klinicky použit v experimentální léčbě myositis ossificans. [51]. Schválení k běžnému klinickému použití obdržel jako první také etidronát a to v roce 1977 pro léčbu Pagetovy nemoci [52, 53]. V sekundární prevenci osteoporotických fraktur jsou používány od roku 1995 (alendronát), ukázaly se být účinné a relativně bezpečné [54, 55].

Bisfosfonáty jsou chemicky charakterizovány centrální skupinou P-C-P, která má schopnost kovalentní vazby na hydroxyapatit. Centrální uhlík má volná dvě vazební místa  $R_1$  a  $R_2$ . Charakter substituentů na těchto místech určuje chemické a biologické vlastnosti daného bisfosfonátu a také jeho příslušnost k jedné ze tří, vlastnostmi odlišných, generací. V medicíně používané bisfosfonáty (výjimkou je klodronát a medronát) mají na poloze  $R_1$  navázanou hydroxylovou skupinu -OH, která zvyšuje afinitu vazby bisfosfonátů k hydroxyapatitu. Substituent na poloze  $R_2$  má vliv na biologické vlastnosti celé molekuly. Bisfosfonáty první generace zde mají krátký řetězec bez přítomnosti dusíku. Jedná se o nedusíkaté, non-N-BPs, bisfosfonáty. Jejich účinnost, ale i riziko nežádoucích účinků, je relativně nízká. Bisfosfonáty 2. generace mají na poloze  $R_2$  lineární řetězec obsahující atom dusíku a bisfosfonáty 3. generace dusíkatou heterocyklickou skupinu. Jedná se o dusíkaté bisfosfonáty, N-BPs, jejich účinnost i rizikovost je vyšší [52, 56–58]. Viz tabulka 1.

Generace	Bisfosfonát	Relativní účinnost
První	Etidronát	1
	Klodronát	10
Druhá	Pamidronát	100
	Alendronát	400
	Ibadronát	1 000
Třetí	Risedronát	2 000 – 4 000
	Zoledronát	6 700 – 10 000

Tabulka 1 Generace a relativní účinnost bisfosfonátů

Bisfosfonáty omezují kostní resorpci snížením počtu aktivních osteoklastů indukci jejich apoptózy. Během osteolýzy je komplex hydroxyapatitu s navázaným bisfosfonátem fagocytován a po rozvolnění těchto komplexů v endolysosomech se molekuly bisfosfonátu dostávají do cytoplazmy osteoklastů. Všechny generace bisfosfonátů pak vstupují do syntézy ATP, inkorporací centrální P-C-P skupiny místo přirozené P-O-P vznikají nerozpustná analoga ATP což vede k jejich hromadění a k apoptóze osteoklastů. Dusíkatá skupina bisfosfonátů 2. a 3. generace vstupují jako falešné substráty do mevalonátové cesty. Tam blokují syntézu farnesyl-5-difosfátu, který je prekurzor steroidních sloučenin a také stavebních molekul cytoskeletu. Přerušení syntézy také vede k hromadění prekurzorů farnesyl-5-difosfátu v buňkách. Oba tyto mechanismy dále aktivují apoptotické cesty v osteoklastech. Narušení dvou metabolických cest najednou vysvětluje výrazně větší protiresorpční potenciál dusíkatých bisfosfonátů [52, 57, 59].

Terapie bisfosfonáty, zejména dlouhodobá, může být spojena s řadou vedlejších a nežádoucích účinků. Častá je iritace gastrointestinálního traktu a reakce akutní fáze = po aplikační flu-like syndrom. Vyskytnout se mohou kožní reakce, výjimečně až ve formě Stevens-Johnsonova syndromu. Problematická je renální toxicita a epizody hypokalcémie. Kostní nežádoucí účinky jako je osteonekróza čelisti nebo zrakovodu, a pro kontext i atypická fraktura femuru, jsou sice vzácné, ale pro náš obor podstatné, diskutovány jsou v samostatných kapitolách (2.5., 2.6, 2.7). Četnost a závažnost nežádoucích účinků je vyšší u dusíkatých typů bisfosfonátů, stoupá s délkou terapie a s dávkou bisfosfonátu. Zde platí, že v onkologických indikacích je dávkování výrazně vyšší než při léčbě osteoporózy a onkologičtí pacienti jsou tak více ohroženi [60–63].

#### 2.4.1.1 Denosumab

Jako alternativa bisfosfonátům byl do klinické praxe zaveden denosumab [64]. Jedná se o lidskou monoklonální protilátku proti RANKL. Kompetitivní inhibicí RANK receptoru denosumab blokuje transkripci genu pro nuclear factor of activated T cell 1 (NFATc1). To je klíčový regulátor mnoha genů důležitých pro vyhrávání a funkci osteoklastů, jeho suprese zabraňuje fúzi preosteoklastu v maturovaný osteoklast a jeho aktivaci [65, 66]. Dochází tak k omezení kostní resorpce [67]. Denosumab nezpůsobuje flu-like syndrom po aplikaci, nedráždí gastrointestinální aparát a není nefrotoxický. Aplikován je subkutánní injekcí, u osteoporózy pouze 1x za 6 měsíců, a je pacienty dobře tolerován. Protože se chemicky neváže na kostní minerál, jako bisfosfonáty, nedochází k jeho kumulaci v organismu a jeho dlouhodobé účinky jsou lépe předvídatelné. Jeho efekt na kostní resorpci trvá zhruba 4 měsíce po aplikaci [68–70]. Po počátečním optimismu se, ale ukázalo, že denosumab má stejné nežádoucí účinky na skelet jako bisfosfonáty [71, 72].

#### 2.4.1.2 Další látky

Antiresorpční léčba je, zejména u osteoporózy, dlouhodobá a komplexní. Uplatňují se v ní i další léčiva, často v kombinacích.

##### Kalcium a vitamin D

Kalcium v denní dávce 1 – 1,5 g je nezbytnou součástí farmakologické léčby onemocnění skeletu. V této dávce tlumí sekreci parathormonu, stimuluje sekreci kalcitoninu a zajistí dostatek  $\text{Ca}^{2+}$  k mineralizaci kostí. Podávání různých forem vitaminu D (400–800 IU) zlepšuje ve střevě resorpci perorálně podávaného kalcia [73].

##### Hormonální substituční terapie

Hormonální substituční terapie (HRT - hormonal replacement therapy) je teoreticky kauzální terapií u pacientek s primární postmenopauzální osteoporózou (pokles produkce estrogenů, které tlumí kostní resorpci). Nejúčinnějším je v tomto směru  $17\beta$ -estradiol. Má pozitivní efekt nejen na ovlivnění aktivity kostních buněk, ale i na tlumení menopauzálních příznaků, na hladiny lipidů, kvalitu kůže a další. Hlavní nevýhodou je stimulační vliv na endometrium a zvýšení rizika tromboembolické choroby [23].

##### Selektivní modulátory estrogenních receptorů

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM, zejména novější generace např. raloxifen) odstraňují některé nevýhody HRT. Selektivně působí na receptory pro estrogen jen v kostní tkáni a v endotelu, nestimulují proliferaci endometria, snižují koncentraci krevních lipidů. Také snižují riziko vzniku invazivního karcinomu prsu a jsou i používány v jeho terapii. Jejich podávání zvyšuje kostní hustotu (inhibice osteoklastů pravděpodobně cestou IL-6 a TNF- $\alpha$ ) a výrazně snižuje riziko fraktur, především vertebrálních obratlů (o více než 50 %) [74, 75].

##### Kalcitonin

Rekombinantní lososí kalcitonin má, kromě výrazného inhibičního vlivu na osteoklasty i analgetický efekt vyvolaný stimulací endorfinového systému. Má minimum vedlejších účinků a léčba je díky aplikaci ve formě nosního spreje velmi dobře tolerována. V případě i.v. podání lze kalcitonin použít k léčbě hyperkalcemické krize [76, 77].

##### Osteoanabolická léčiva

Klinicky jsou používána i léčiva, která podporují kostní novotvorbu. Patří k nim zejména flouridy a stroncium ranelát, které stimuluje novotvorbu kostí. I parathormon má v některých situacích na kost anabolický efekt, klinicky je používán syntetický analog části molekuly parathormonu (teriparatid), který při denní i. v. aplikaci stimuluje novotvorbu kosti [78, 79].

## 2.5 Medikamentózně podmíněná osteonekróza čelisti – MRONJ

V roce 2003 byla na Floridě u 36 pacientů, léčených pamidronátem nebo zolendronátem, popsána bolestivá ložiska obnažené kosti horní a/nebo dolní čelisti. Většinou vzniklá po extrakci zubu [20]. Pozorovaných případů v průběhu času přibývalo jak u pacientů léčených pro maligní onemocnění, tak i pacientů s osteoporózou [80–83]. V roce 2007 bylo zvláštní pracovní skupinou Americké asociace orálních a maxillofaciálních chirurgů (AAOMS) onemocnění definováno jako bisfosfonáty podmíněná osteonekróza čelisti (BRONJ) [84, 85]. Po zavedení denosumabu do klinické praxe se ukázalo, že také způsobuje osteonekrózu čelisti a nemoc byla přejmenována na osteonekrózu čelisti

spojenou s antiresorpční terapií – ARONJ. Postupně byla odhalena i jiná léčiva, používaná převážně v rámci komplexní onkologické léčby, která mohou způsobit osteonekrózu čelisti. Jedná se zejména o antiangiogenní přípravky (inhibitory tirosinkináz, monoklonální protilátky), mTor<sup>1</sup> inhibitory, některá imunosupresiva a radioterapeutika. Viz tabulka 2. Onemocnění tak bylo, prozatím definitivně, přejmenováno na medikamentózně podmíněnou osteonekrózu čelisti – MRONJ [86–92].

Skupina léčiv	Účinná látka	ACT skupina
Bisfosfonáty	Etidronát Kludronát Pamidronát Alendronát Ibadronát Tiludronát Risedronát Zoledronát	M05BA M05BB
RANKL inhibitory	Denosumab	M05BX04
Inhibitory sklerostinu	Romosozumab	M05BX06
Inhibitory tyrosinkináz	Imatinib Dasatinib Axitinib Sunitinib Sorafenib Pazopanib Regorafenib	L01EA01 L01EA02 L01EK01 L01EX01 L01EX02 L01EX03 L01EX05
Monoklonální protilátky	Rituximab Bevacizumab Infliximab Adalimumab	L01FA01 L01FG01 L04AB02 L04AB04
Inhibitory VEGF*	Aflibercept	L01XX44
mTor inhibitory	Temsirolimus Everolimus	L01EG01 L01EG02
Radioterapeutika	Radium 223	V10XX03
Modulátory estrogenních receptorů	Raloxifen	G03XC01
Imunosupresiva	Metotrexát	L04AX03

Tabulka 2 Léky způsobující osteonekrózu čelisti, podle Kingové [91]. \* Vascular endothelial growth factor

### 2.5.1 Definice

Medikamentózně podmíněná osteonekróza čelisti je definována jako minimálně 8 týdnů trvající ložisko nekrotické kosti čelisti obnažené do dutiny ústní nebo zevně, případně sondovatelné na spodině píštěle. Podmínkou diagnózy je, aby pacient užíval antiresorpční nebo jinou rizikovou medikaci. Vyloučena musí být radioterapie orofaciální oblasti v anamnéze (osteoradionekróza), metastáza zhoubného nádoru do čelistních kostí a jiné formy infekčních zánětů čelistí (osteomyelitidy) [93].

<sup>1</sup> mammalian target of rapamycin

### 2.5.2 Patofyziologie

Patofyziologie vzniku a rozvoje osteonekrózy čelisti není stále detailně známa. Klíčovou roli zaujímá inaktivace osteoklastů, apoptóza osteocytů a zablokování kostní resorpce v důsledku antiresorpční léčby. Po porušení slizničního krytu a traumatizaci kosti, nejčastější vyvolávající faktor osteonekrózy je extrakce zubu, nemůže dojít k osteoklastické resorpci poškozené tkáně. Bez funkčních osteoklastů a osteocytů také nedochází k aktivaci osteoblastů, je narušena vzájemná parakrinní regulace – coupling konstantních buněk [94]. Dusíkaté bisfosfonáty, zejména v dávkách používaných u onkologických pacientů, mají také výrazný antiangiogenní efekt. Lokální ischemie dále snižuje vitalitu kostních buněk a zhoršuje hojení jak kosti, tak sliznice v případě ran po extrakcích zubů. Osteonekróza může vzniknout i na podkladě chronické traumatizace tkání protetickými pracemi, chronické parodontitidy i spontánně [93, 95]. Imunodeficience způsobená základním onemocněním nebo jeho komplexní terapií a zatím ne zcela pochopené genetické pozadí zvyšuje riziko vzniku osteonekrózy [96, 97].

Nejasná je úloha infekčních mikroorganismů v rozvoji osteonekrózy. Při histologickém vyšetření nekrotické kosti jsou ve vzorcích pravidelně zachyceny vlákna aktinomycet, prokázat je možné i běžné saprofyty dutiny ústní (*Streptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp.) [98–101]. I když podíl bakteriální infekce na vzniku osteonekrózy není jasný, sekundární infekce nekrotických ložisek významným způsobem zhoršuje klinické příznaky onemocnění a může vést k dalším komplikacím [98].

### 2.5.3 Incidence a rizikové faktory

#### Incidence

Incidence osteonekrózy není přesně známá, důvodem je opakovaná změna definice onemocnění i celosvětově široké používání antiresorpční medikace. Incidence MRONJ u pacientů se základní diagnózou osteoporózy je bezpochyby velice nízká v porovnání s pacienty s maligním onemocněním. Různé zdroje udávají u osteoporotiků hodnoty kolem 0,05 %, u pacientů s maligním onemocněním 1–10 %. Incidence je vyšší v případě indikace antiresorptiv pro kostní metastázu, než pokud jsou podávány jako prevence poklesu kostní denzity způsobeného komplexní léčbou [102–109]. I když je relativní incidence MRONJ nízká, celkový počet ohrožených pacientů zanedbatelný není. V České Republice trpí osteoporózou zhruba 600 000 osob, počet pacientů s kostními metastázami lze odhadnout zhruba na 40 000 osob<sup>2</sup> a s mnohočetným myelomem se léčí přibližně 2 000 pacientů [26, 110–115]. Nyní byl (od 1. 4. 2023) v ČR rozšířen screening osteoporózy. V jeho rámci budou praktičtí lékaři a gynekologové u pacientů v rizikovém věku (ženy po menopauze do 59 let a muži mezi 65 – 69 lety) provádět cílené vyšetření pomocí dotazníku FRAX<sup>3</sup> a ženy starší 60 let (muže po 70 roce) budou paušálně odesílat k denzitometrickému vyšetření. V této souvislosti probíhá navyšování počtu denzitometrických pracovišť s cílem mít 2 celotělové denzimetrie na okres s maximální čekací dobou na vyšetření pod 1 měsíc. Byla také uvolněna preskripční omezení u denosumabu a bisfosfonátů, a léky z těchto skupiny nyní mohou předepisovat i praktičtí lékaři

---

<sup>2</sup> Prevalence zhoubných novotvarů v ČR je cca 600 000 a kostní metastázy se podle literárních údajů vyskytují zhruba u 7 % pacientů.

<sup>3</sup> Fracture Risk Assessment Tool - <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cz>



[116]. Lze tedy očekávat navýšení počtu pacientů léčených antiresorpční medikací a tedy také ohrožených rozvojem MRONJ.

#### Odontogenní rizikové faktory

Ve většině případů předchází vznik MRONJ traumatizace kosti čelistí. Nejčastěji jde o extrakci zubu u pacientů na dlouhodobé antiresorpční terapii, dalším častým vyvolávajícím momentem je chronické zraňování slizničního krytu i kosti čelistí nevyhovujícími snímatelnými zubními náhradami. MRONJ se může rozvinout i v okolí zubů s pokročilou parodontitidou a to i po jeho spontánní eliminaci. Obecně jakákoliv neléčená patologie vedoucí k nutnosti provést extrakci zubu představuje rizikový faktor rozvoje osteonekrózy [72, 117, 118].

#### Systémové rizikové faktory

Zásadním rizikovým faktorem je užívání rizikové terapie, zejména antiresorpčních léčiv. Nebezpečí vzniku osteonekrózy je úměrné kumulované dávce léčiva a závisí i na konkrétním přípravku, jeho relativní účinnosti a vazbě na kostní minerál (nejvyšší je u zolendronátu) [119, 120]. Riziko zvyšují komorbidity jako je diabetes mellitus, revmatoidní artritida nebo Sjögrenův syndrom, a některá léčiva. Kromě léků s antiangiogenním efektem (Bevacizumab, Aflibercept, Sorafenib, Sunitinib, Regorafenib), které mohou vzácně vyvolat osteonekrózu i v monoterapii se jedná zejména o kortikoidy a imunosupresiva [117, 118, 121, 122]. Bylo pozorováno větší riziko rozvoje MRONJ u pacientů léčených postupně denosumabem i zolendronátem [123, 124].

#### Zvažované rizikové faktory

Pomocí molekulárně genetických metod jsou hledány mutace v enzymech a signálních drahách, které by mohly zvyšovat riziko rozvoje MRONJ u konkrétního pacienta. Nyní jsou dostupné první studie naznačující spojitost některých variant cytochromu p450 a enzymu farnesylpyrofosfát syntázy s odlišným metabolismem bisfosfonátů a sklonem k rychlejší progresi MRONJ u nositelů těchto variant [125]. Také polymorfismy v molekulách regulačních drah mohou mít na riziko rozvoje vliv, například u Wnt signální cesty, která reguluje funkci osteoblastů [126].

#### 2.5.4 Příznaky a stadia

Přítomnost obnažené nekrotické kosti je podle široce přijímaného konsenzu nezbytná pro naplnění definice osteonekrózy [93]. Další symptomy v závislosti na pokročilosti onemocnění zahrnují sekundární infekci ložisek s tvorbou intraorálních nebo extraorálních píštělí s hnisavou exudací, uvolňování zubů a postupnou sekvestraci odumřelých kostních okrsků. V pokročilých případech může postupnou destrukcí mandibuly dojít až k patologické fraktuře čelisti nebo, v případě postižení horní čelisti ke vzniku oroantrálních či oronasálních komunikací. Onemocnění může probíhat zcela bezbolestně, bolest může být přítomná během exacerbace zánětu, a v některých případech může být přítomná až neuralgiformní bolest. Podle závažnosti symptomů je onemocnění členěno do stádií, viz tabulka 3. Pacienti mohou trpět nespecifickými obtížemi i s nefyziologickým nálezem na RTG, aniž by bylo přítomno ložisko obnažené kosti – stadium 0. Tento stav může být výsledkem zhojené manifestní osteonekrózy, nebo naopak může progredovat do pokročilejších stádií [89, 93, 127].



Stadium	Charakteristika
0	Nespecifické potíže (jinak nevysvětlitelné bolesti a otoky, uvolňování zubů) a RTG nález (sklerotizace, nezhojené extrakční rány, ztlustění lamina dura alveolů). Není přítomná obnažená kost.
1	Obnažená nebo sondovatelná nekrotická kost. Bez známek zánětu a klinických potíží. RTG nález shodný se stadiem 0.
2	Obnažená nebo sondovatelná nekrotická kost a známky infekce: bolest, erytém, s nebo bez hnisavé exudace.
3	Obnažená nebo sondovatelná nekrotická kost a známky infekce. Jedna nebo více z následujících komplikací: obnažená a nekrotická kost přesahující oblast alveolárního výběžku, (tj. šíření na hranu a ramus dolní čelisti, čelistní dutinu a zygomatický výběžek v horní čelisti), vedoucí k patologické zlomenině, extraorální píštěli, oroantrální/oronasální komunikaci nebo osteolýze přesahující hranu dolní čelisti nebo dno maxilární dutiny.

Tabulka 3 Stadia MRONJ

Předmětem diskusí je problematika „neexponované MRONJ“, kdy mohou být přítomny závažné symptomy (patologická fraktura, neurosenzorická porucha) aniž by byla zjevná nebo sondovatelná obnažená nekrotická kost [128, 129].

Diagnóza osteonekrózy je stanovována na základě klinického obrazu a anamnestických údajů. Jedná se do jisté míry diagnózu per exclusionem. Rozsah skeletálního postižení je vhodné upřesnit vhodnou zobrazovací technikou. Dostatečné se jeví být ortopantomogram, cone beam CT (CBCT) případně běžné fan beam CT. Náročnější zobrazovací metody (magnetická rezonance, scintigrafie, pozitronová emisní tomografie či hybridní modalita) je vhodné použít v případech, kdy jsou indikovány i z jiných důvodů, například vyloučení metastázy nebo progresu základního onemocnění [130–132].

#### 2.5.5 Léčba

Volba optimální terapeutické strategie MRONJ závisí na stadiu onemocnění, základní diagnóze pacienta a jeho celkovém zdravotním stavu (schopnosti podstoupit radikální chirurgický zákrok). Konzervativní léčba je sice méně úspěšná než chirurgická (20% vs. 80% zhojení), ale v počátečních stádiích a u pacientů ve špatném celkovém stavu má své místo [133]. Základem je analgoterapie a kontrola případné infekce, jak celkově podávanými antibiotiky, tak lokální aplikací antiseptik (chlorhexidin). Vyčkávací strategie je také doporučována, pokud dochází ke spontánní demarkaci a odlučování sekvestru, tento proces často vede ke spontánnímu vyhojení osteonekrózy [93, 134–136]. Chirurgický zákrok je indikován častěji, s cílem na kompletní zhojení sliznice a/nebo kůže nad postiženou kostí. Je nutný také v případě potřeby diferenciální diagnostiky, kostní resekát je možné vyšetřit histologicky s cílem vyloučit jinou kostní patologii, zejména primární nádor nebo metastázu. Podstatou kurativního chirurgického výkonu je kompletní odstranění nekrotické kosti a primární sutura měkkých tkání. Podle stadia onemocnění se doporučuje buď resekce alveolu nebo, u stadia 3, v případě mandibuly segmentální resekce, v případě maxily subtotální maxilectomie [93, 137]. Peroperačně lze využít zobrazení rozsahu nekrózy, a tedy i hranic resekce pomocí přímé

fluorescence. Principem metody je kostní autofluorescence po ozáření světlem o vlnové délce 400–460 nm. Toto záření excituje amino skupiny kolagenu a vitální kost poté zeleně fluoreskuje, nekrotická nefluoreskuje (černá barva) a bakteriální kontaminace se projeví červeným zbarvením [138]. Výkon je kryt systémovým podáním antibiotik, které se zahajuje 2–3 dny před výkonem a poté pokračuje 7–14 dní po výkonu. Standardně podávaným ATB je amoxicilin/ampicilin potencovaný klavulonátem v dávce 1 g á 12 h, u pacientů s alergií na PNC pak klindamycin 300 mg po 8 hodinách. V případě refrakterní infekce eventuálně doplněných o podávání metronidazolu 500 mg á 8 h po dobu 7–10 dní [139, 140].

Otevřená je problematika adjuvantní terapie osteonekrózy. Je používána laserová terapie, ozonoterapie, hyperbarická oxygenoterapie, aplikace kmenových buněk nebo krevních derivátů (různé varianty platelet rich plazmy nebo fibrinu). V kazuistikách jsou tyto postupy slibné, dosud byly ale aplikovány pouze na malých souborech pacientů, a to obvykle jako doplněk chirurgického ošetření [141–145]. Lépe dokumentovaná je adjuvantní terapie teriparaditem nebo kombinací pentoxifylinu s tokoferolem (PENTO protokol), ve spojení s konzervativní terapií MRONJ, byla pozorována kratší doba hojení nekrotických ložisek [146–148]. Přerušení antiresorpční léčby během terapie osteonekrózy není nyní již paušálně doporučováno [149, 150]. Problematika však zůstává kontroverzní, blíže v další sekci.

#### 2.5.6 Prevence

Protože rozvinutá osteonekróza snižuje kvalitu života pacientů a může komplikovat jejich další léčbu (infekční komplikace při neutropenii) věnuje se značná pozornost její prevenci. Převládajícím spouštěčem faktorem onemocnění je extrakce zubu, kterých je vhodné se u pacientů užívajících rizikovou medikaci vyvarovat. Ideální by samozřejmě bylo, kdyby celá populace měla vysoký standard ústního zdraví, tento stav je ale obtížně dosažitelný. Zejména pacienti s nově diagnostikovaným maligním onemocněním nemají z mnoho důvodů péči o chrup, ani jeho stav jako svoji prioritu. Panuje široká shoda na nutnosti stomatologického vyšetření a případně sanace chrupu před zahájením rizikové medikace [88, 93, 151, 152]. Důležité je kriticky zhodnotit biologický faktor a prognózu přítomných zubů a ty neperspektivní extrahovat ještě před zahájením terapie. V případech, kdy to není možné (hyperkalcemická krize) pak co nejdříve po stabilizaci celkového stavu pacienta.

V případech, kdy již riziková terapie probíhá delší dobu, je nutná komunikace se specialistou řídícím celkovou terapií pacienta. Zohlednit je nutné i míru rizika rozvoje MRONJ u konkrétního pacienta. To je relativně nízké u pacientů s monoterapií osteoporózy, naopak vysoké u onkologických pacientů užívajících více rizikových preparátů anebo zároveň i imunosuprimovaných [153]. V některých situacích lze využít plánované přerušení léčby a provést tak extrakci s předpokladem nižšího rizika rozvoje MRONJ. Přerušení antiresorpční léčby se doporučuje u pacientů s osteoporózou, pokud dojde k stabilizaci jejich kostní denzity [23]. U ostatních pacientů je nutné individuální posouzení rizika a benefitu z přerušení léčby. Z poslední doby jsou dostupné studie, které přínos přerušení léčby zpochybňují [149, 150, 154–157].

Extrakce zubů je u pacientů ohrožených rozvojem MRONJ nutné provádět atraumaticky (obligátní separace vícekořenových zubů), po extrakci egalizovat všechny ostré kostní okraje (náhrada osteoklastické resorpce) a slizniční ránu uzavřít suturou. Obecně se doporučuje extrakce zubů kryt

antibiotiky, na jednotném protokolu, ale nepanuje shoda. Doporučení se pohybují od jednorázového podání ATB před výkonem po začátek užívání ATB týden před extrakcí a pokračování 20 dní po ní. Používán je amoxicilin/ampicilin s klavulonátem, v případě alergie pak klindamycin [93, 154, 158–161, 100].

Pokud nejsou extrakce vhodné (vysoké riziko rozvoje MRONJ, stav po proběhlé MRONJ je stejné oblasti nebo přilehlé oblasti čelisti, poruchy koagulace) je možné přistoupit k paliativnímu stomatologickému ošetření destruovaných zubů, z endodontickému ošetření křenových kanálků a dekonaci zubu v úrovni alveolární kosti. Zbýlý radix je pak ponechán trvale v alveolu a během doby jej gingiva přeroste [154, 162].

#### 2.5.6.1 Odborné stanovisko představenstva Komory č. OSP 3/2019 k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií

Vzhledem k riziku rozvoje MRONJ po rutinním, ale nesprávně indikovaném a provedeném stomatologickém zákroku vydala Česká stomatologická komora odborné stanovisko pro praktické zubní lékaře. Stanovisko informuje o povaze a rizicích rozvoje MRONJ a doporučuje preventivní opatření i postup ošetření u pacientů léčených antiresorpční terapií. Doporučení podobného charakteru jsou většinou vydávána odbornými společnostmi nebo asociacemi sdružujícími odborníky poměrně úzké specializace [93, 106, 163, 164]. Oficiální odborné doporučení vydané autoritou sdružující všechny zubní lékaře vykonávající povolání na území daného státu je ojedinělé. Autor této habilitační práce se aktivně podílel na tvorbě uvedeného opatření jako hlavní autor a koordinátor autorského kolektivu – viz příloha 1.

Odborné stanovisko k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií (MROJN). LKS 2019; 29(4): 76 – 77. <https://www.lks-casopis.cz/clanek/odborne-stanovisko-k-osetrovani-pacientu-lecnych-antiresorpcni-terapii-mrojn/>

## ODBORNÉ STANOVISKO PŘEDSTAVENSTVA KOMORY Č. OSP 3/2019 K OŠETŘOVÁNÍ PACIENTŮ LÉČENÝCH ANTIRESORPČNÍ TERAPIÍ

Schváleno usnesením představenstva ČSK č. USN2019/03/03 ze dne 8. 3. 2019

**Představenstvo České stomatologické komory vydává podle § 20b odst. 2 organizačního řádu – stanov ČSK toto odborné stanovisko představenstva Komory k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií:**

### OSTEONEKRÓZA ČELISTI

Medikamentózně podmíněná osteonekróza čelisti (MRONJ) je minimálně 8 týdnů trvající ložisko nekrotické kosti čelisti obnažené do dutiny ústní nebo zevně. Podmínkou diagnózy je, aby pacient užíval antiresorpční nebo jinou rizikovou medikaci (zejména antiangiogenní léčiva), vyloučena musí být radioterapie orofaciální oblasti v anamnéze (osteoradionekróza), metastáza zhoubného nádoru do čelistních kostí a jiné formy infekčních zánětů čelistí (osteomyelitidy) [1].

### ANTIRESORPČNÍ TERAPIE

Antiresorpční terapie je podávána za účelem zpomalení kostního obratu zejména u pacientů s osteoporózou, mnohočetným myelomem a kostními metastázami solidních tumorů (prsu, prostaty, plic). Používají se buď bisfosfonáty, nebo denosumab. Bisfosfonáty se pevně váží na kostní minerál a indukují apoptózu osteoklastů. Síla vazby a účinek na osteoklasty závisí na chemické struktuře bisfosfonátu, nejnižší je u první, nedusíkaté generace (etidronát, klodronát, tiludronát), a stoupá u dusíkatých bisfosfonátů 2. (pamidronát, aledronát) a zejména 3. generace (risedronát, ibadronát, zolendronát). Riziko rozvoje MRONJ u bisfosfonátů závisí na kumulované dávce léčiva, pacienti léčení vysokými dávkami z onkologické indikace jsou proto ohroženi násobně více [2], [3]. Vysoké hladiny bisfosfonátů v kostech přetrvávají i léta po ukončené terapii. Denosumab je monoklonální protilátka blokující ligand receptoru RANK, který je klíčový pro vyzrávání a funkci osteoklastů. Na rozdíl od bisfosfonátů, denosumab koluje v krvi, nedochází

k jeho vazbě na kostní minerál, a proto je jeho akumulace v organismu minimální. Díky tomu dochází po jeho vysazení k rychlejšímu zvratu jeho účinku [4].

### PREVENCE

Protože MRONJ nejčastěji vzniká po extrakci zubu, je důležitá její prevence. Podle platných odborných doporučení by specialista neměl zahájit antiresorpční léčbu bez předchozího vyšetření pacienta zubním lékařem (výjimkou je maligní hyperkalcemie) [5], [6]. Úkolem zubního lékaře je vyloučit floridní zánětlivá ložiska (periapikální nálezy, pokročilá stádia parodontitidy) a spíše radikálně zhodnotit biologický faktor a prognózu přítomných zubů. Cílem je vyhnout se po nasazení antiresorpční léčby invazivním zákrokům v dutině ústní (extrakce zubů, periapikální chirurgie, otevřená kyretáž), často po mnoho následujících let. Zákroky neporušující slizniční kryt kontrindikovány nejsou [1]. Častou příčinou MRONJ jsou i slizniční dekubity způsobené protetickými pracemi. Před zahájením antiresorpční léčby je proto vhodné dokončit případnou protetickou rehabilitaci chrupu, a to zejména snímatelné náhrady a můstky. Nutná je i řádná edukace pacienta a případně profesionální dentální hygiena.

### OPATŘENÍ PŘI EXTRAKCI

Pokud je u pacienta s již probíhající antiresorpční terapií (Pozn.: I při vědomí, že riziko rozvoje MRONJ narůstá postupně několik měsíců po zahájení antiresorpční léčby, je doporučován maximálně omezený přístup k rizikovým zákrokům i u pacientů na počátku terapie) indikován zub k extrakci, doporučuje se postupovat podle následujících schémat:

V případě jinak klidného radixu indikovaného k extrakci z protetických důvodů (např. nedostatečná ferule), se extrakce onkologických pacientů nedoporučuje. Vhodné je radix endodonticky ošetřit, zkrátit do niveau alveolu a nechat přerůst gingivou.

U pacientů s osteoporózou bez dalších rizikových faktorů (imunosuprese, užívání antiresorpční terapie déle než 4 roky), je riziko rozvoje MRONJ nižší a ponechání radixu v čelisti musí být pečlivě zváženo.

Pokud nelze zub endodonticky ošetřit a ponechat v čelisti, je vhodný následující postup:

- Doplnit ústní hygienu o výplachy prostředkem s obsahem chlorhexidinu 1–2 týdny před extrakcí (pokud to klinická situace umožní).
- Předlčení antibiotiky (amoxicilin + kyselina klavulonová 1 g à 12 hod., při alergii na PNC klindamycin 300 mg à 8 hod.) jeden až tři dny před extrakcí (v případě přítomnosti zánětu i déle).
- Šetrná extrakce s egalizací okrajů alveolu a sept (nahrazení funkce osteoklastů).
- Sutura rány.
- Pokračování v ATB krytí do zhojení sliznic (většinou 7–10 dní).

### PŘERUŠENÍ TERAPIE

Problematika přerušení antiresorpční terapie není jednoznačná. U pacientů léčených bisfosfonáty pro osteoporózu se pro extrémně dlouhý poločas léčiva v kostní tkáni přerušení terapie pouze z důvodu extrakce zubu nedoporučuje. Po konzultaci s ošetřujícím lékařem lze v některých případech využít tzv. „drug holidays“ – přerušení dlouhodobé léčby u pacientů se stabilizací kostní denzity. Denosumab má obrat v organismu podstatně rychlejší a pokud je to možné, je dobré extrakci provést zhruba 1–2 měsíc před novou dávkou denosumabu (podávání je à 6 měsíců).

U onkologických pacientů může být přerušení terapie přínosné vzhledem k možnému podílu slizniční toxicity vysokých dávek bisfosfonátů. Vždy je nutné konzultovat ošetřujícího onkologa a postupovat dle jeho doporučení [7]. Totéž platí pro pacienty užívající jiná léčiva podezřelá z možnosti indukce MRONJ. Jedná se zejména o antiangiogenní a protikinázové mono-

klonální protilátky. Asociace s MRONJ byla popsána u bevacizumabu, sunitinibu, sora-fenibu, everolimu, imatinibu, afliberceptu, methotrexátu.

## IMPLANTOLOGIE, SNÍMATELNÉ NÁHRADY, ORTODONCIE

U pacientů ošetřených snímatelnými náhradami chrupu je třeba věnovat pozornost případným dekubitům sliznice a možnosti vzniku MRONJ v těchto místech.

Zejména v oblastech linea mylohyoidea, palatinálního a mandibulárních torů.

Zavádění dentálních implantátů je u onkologických pacientů s rizikovou medikací až na výjimky kontraindikováno. U osteoporotických nemocných bez přidružených rizikových faktorů (kortikosteroidy, abusus, malhygiene) je implantace možná, i když s rizikem rozvoje MRONJ. V případě, že je to možné, je vhodné zvolit protetické ošetření bez použití dentálních implantátů. Doporučuje se ATB krytí a použití konzervativních protokolů. Již zavedené implantáty by neměly představovat vyšší riziko vzniku

MRONJ, než pacientovy vlastní zuby. Implantáty s komplikacemi (MRONJ, periimplantitida) je vhodné ošetřovat maximálně konzervativně a k explantaci fixtury přistoupit až v terminálním stádiu.

Otázka augmentačních postupů není uzavřena, momentálně nejsou tyto postupy doporučeny [8].

U onkologických pacientů s rizikovou medikací je ortodontická terapie kontraindikována. U pacientů léčených pro osteoporózu je ortodontická léčba možná, avšak může být pomalá, neefektivní a rovněž zatížena rizikem rozvoje MRONJ [9].

- [1] RUGGIERO, Salvatore, Thomas DODSON, John FANTASIA, Reginald GOODDAY a Bhoomi MEHROTRA. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2014, 0 [cit. 2014-08-12]. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031. ISSN 02782391. Dostupné z: [http://www.joms.org/article/S0278-2391\(14\)00463-7/fulltext](http://www.joms.org/article/S0278-2391(14)00463-7/fulltext)
- [2] MHASKAR, Rahul, Ambuj KUMAR, Branko MILADINOVIC a Benjamin DJULBEGOVIC. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017, 18(12) [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003188.pub4>
- [3] NICOLATOU-GALITIS, Ourania, Morten SCHIØDT, Rui MENDES, Carla RIPAMONTI, Sally HOPE, Lawrence DRUDGE-COATES, Daniela NIEPEL a Tim VAN DEN WYNGAERT. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2018 [cit. 2019-01-06]. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.09.008. ISSN 22124403. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440318311933>
- [4] OTTO, Sven, Christoph PAUTKE, Tim VAN DEN WYNGAERT, Daniela NIEPEL a Morten SCHIØDT. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2018, 2018(69), 177 – 187. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007. ISSN 03057372. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737218301014>
- [5] ROSA, Jan, Vladimír PALIČKA a Svatopluk BÝMA. *Osteoporóza: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. 1. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-98-5.
- [6] VYZULA, Rostislav. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 24. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018, s. 186 – 190. ISBN 978-80-86793-44-3.
- [7] Osteoporosis Medications and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *American Dental Association* [online]. Chicago: ADA, 2018 [cit. 2019-01-06]. Dostupné z: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/osteoporosis-medications>
- [8] STAVROPOULOS, Andreas, Kristina BERTEL, Peter PIETSCHMANN, Nikolaos PANDIS, Morten SCHIØDT a Björn KLINGE. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018, 29(19), 54 – 92. DOI: 10.1111/clr.13282. ISSN 09057161. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/clr.13282>
- [9] KRISHNAN, Sindhuja, Saravana PANDIAN a Arvind KUJAN. Effect of Bisphosphonates on Orthodontic Tooth Movement – An Update. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015, 9(4), 01 – 05. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11162.5769. ISSN 2249782X.



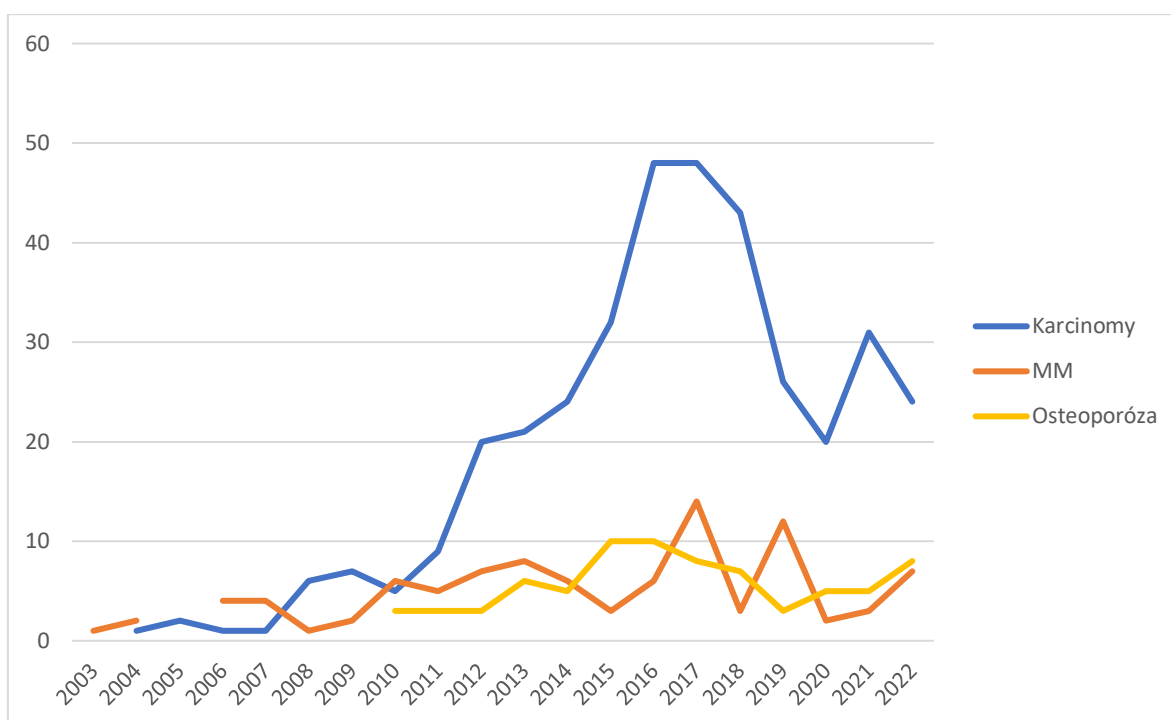
## 2.5.7 Zkušenosti s léčbou MRONJ na KÚČOCH LF MU a FN Brno

První pacient s osteonekrózou čelisti byl na našem pracovišti léčen v roce 2003, jeho základní onemocnění byl mnohočetný myelom. Poté jsme do konce roku 2022 léčili 557 případů MRONJ u 430 pacientů, 38 případů byly recidivy. Za recidivu byl označen nový výskyt osteonekrózy ve stejné lokalitě poté co byla původní nekróza zhojena minimálně 90 dní. Nejvíce pacientů mělo základní diagnózu karcinom, dominantně karcinom prsu (146 případů) a prostaty (140 případů), viz tabulka 4 a graf 1. Na základě dat o preskripci léčiv lze incidenci MRONJ ve spádové oblasti FN Brno v průběhu posledních 5 let zhruba stanovit na 0,75%. V letech 2018 – 2022 jsme diagnostikovali MRONJ u 95 pacientů, při 12 657 ročních dávkách bisfosfonátů a Prolie vydaných lékárnami v okresech Brno-město a Brno-venkov. Skutečná incidence bude vyšší, protože v přehledech SÚKL nefigurují léčiva vydávaná na základě nemocničních žádánek, zejména se jedná o Xgevu<sup>4</sup>. Do výpočtu tedy pacienti užívající Xgevu nebyli zařazeni.

	Karcinomy	MM	Osteoporóza	Ostatní	Celkem
2003		1			1
2004	1	2			3
2005	2				2
2006	1	4			5
2007	1	4			5
2008	6	1			7
2009	7	2		1	10
2010	5	6	3		14
2011	9	5	3		17
2012	20	7	3	2	32
2013	21	8	6	2	37
2014	24	6	5	2	37
2015	32	3	10	3	48
2016	48	6	10		64
2017	48	14	8	3	73
2018	43	3	7	1	54
2019	26	12	3		41
2020	20	2	5	2	29
2021	31	3	5		39
2022	24	7	8		39
<b>Celkem</b>	<b>369</b>	<b>96</b>	<b>76</b>	<b>16</b>	<b>557</b>

Tabulka 4 Počty pacientů léčených pro MRONJ

<sup>4</sup> <https://opendata.sukl.cz/?q=katalog/historie-predepsanych-vydanych-lecivych-pripravku-ze-systemu-erecept>



Graf 1 Počty pacientů v jednotlivých letech

Pokud to dovoľoval celkový zdravotní stav pacienta, byla preferována chirurgická terapie nektróz, jednalo se o 462 (83 %) pŕípadů oproti 95 (17 %) pŕípadům léčených konzervativní terapií. U 158 chirurgických výkonů byl použit jako další vrstva uzávěru operační rány advanced Platelet-Rich Fibrin (aPRF). Dále jsou hodnoceni pouze pacienti s follow-up delším než 90 dní. Chirurgická léčba byla úspěšnější, s 79% úspěšností oproti 35% úspěšnosti konzervativní terapie. Při chirurgické terapii byla rozhodující faktor pro zhojení nektrózy radikalita výkon, při použití aPRF jsme pozorovali mírně vyšší úspěšnost chirurgické terapie nektróz, tabulka 5. V délce hojení však při použití aPRF nebyl statisticky významný rozdíl ( $\emptyset$  107 dní s aPRF vs. 98 dní bez aPRF, Mann-Whitney U test  $p = 0,9$ ).

	Zhojeno %	Nezhojeno %	Pearson $\chi^2$	p
Radikální výkon	87,9	12,1	51,7	<0,05
Neradikální výkon	50,3	49,7		
aPRF použito	71,6	28,4	0,6	0,4
aPRF nepoužito	67,3	32,7		

Tabulka 5 Poměr zhojených nektróz

## 2.6 Medikamentózně podmíněná osteonekróza zevního zvukovodu

V dostupné odborné literatuře byly doposud publikovány sporadické pŕípady osteonekróz kostěného zvukovodu nebo temporální kosti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu i inhibitory tyrosinkináz [165–181]. Projevy osteonekrózy zvukovodu jsou různorodé od nespecifických pŕíznaků až po ztrátu sluchu a parézu n. facialis [167, 176, 177, 179]. Počáteční pŕíznakům pacienti mnohdy nevěnují pozornost, a i ze strany ošetřujících lékařů je často onemocnění pro svoji vzácnost opomíjeno. Současný výskyt osteonekrózy zvukovodu a čelisti u jednoho pacienta není vzácný, specialisté mající v péči pacienty s MRONJ (dominantě orální a maxillofaciální chirurgové) by měli po možnosti současného postižení zvukovodu pátrat a při odběru anamnézy tuto možnost

neopominout [165–167, 179]. Definice osteonekrózy zvukovodu, a klasifikace jejích stádií byla navržena až v roce 2021 autorem této práce na základě podobnosti onemocnění s MRONJ. Stejně tak byl v tomto článku doporučen název Medication-Related Ear Canal Osteonecrosis (MRECO), který má shodnou etymologii s MRONJ [167]. Osteonekróza zvukovodu může být v počátečních stádiích léčena prostým odstraněním zasažené kosti. Při terapii pokročilých stádií je nutná chirurgická resekce ložiska i s částí okolní zdravé kosti a překrytí defektu volným štěpem nebo lokálním lalokem podle jeho rozsahu.

## 2.7 Atypická fraktura femuru – ATFF

Atypická fraktura femuru vzniká jako nízkoenergetická zlomenina diafýzy nebo subtrochanterické oblasti femuru. Vyskytuje se u pacientů užívajících antiresorpční terapii z různých indikací, riziková je zejména situace, kdy je indikována jako prevence sekundární osteoporózy při medikaci kortikoidy. Patofyziologickým podkladem jejího vzniku je zejména hromadění mikrotraumat v kostní tkáni, která nemohou být pro sníženou kostní remodelace průběžně reparována. Pro ATFF je charakteristický horizontální průběh, v případě nekompletní fraktury je vždy postižen laterální kortex femuru. Nekompletní fraktura se projevuje bolestivostí, časté je oboustranné postižení [182, 183]. V terapii ATFF je doporučována stabilizace intramedulárním hřebem a to u kompletních i nekompletních fraktur [184–186].

## 2.8 Komentované publikace k tématu osteonekrózy

### 2.8.1 The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study

Publikace vychází z výsledků práce MDDr., MUDr. Jiřího Zelinky, Ph.D. během jeho postgraduálního studia. Analyzovány jsou faktory ovlivňující úspěšnost chirurgické léčby MRONJ za použití fibrinu bohatého na trombocyty (PRF). Za úspěšné léčené ložisko MRONJ bylo považováno takové, u kterého byl defekt po jeho odstranění kompletně kryt normální sliznicí 12 měsíců po chirurgickém výkonu. Výkon spočíval v odstranění nekrotické kosti, překrytí defektu L-PRF preparátem a sutuře sliznice. Jako rozhodující faktory negativně ovlivňující zhojení kostního defektu se v této studii ukázaly velikost plochy obnažené kosti a nemožnost radikálního odstranění postižené kosti. Výsledky studie ukazují, že radikální odstranění postižené kosti má rozhodující vliv na úspěšnost terapie. Podporují tak správnost léčebné strategie spočívající v časném kompletním chirurgickém odstranění ložisek MRONJ.

Zelinka, J., Blahak, J., Perina, V., Pacasova, R., Treglerova, J., & Bulik, O. The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study. *Biomedical Papers*. September 2021. DOI: [10.5507/bp.2020.023](https://doi.org/10.5507/bp.2020.023). IF: 1,648



## The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study

Jiri Zelinka<sup>a</sup>, Jiri Blahak<sup>a</sup>, Vojtech Perina<sup>a</sup>, Rita Pacasova<sup>b</sup>, Jana Treglerova<sup>a</sup>, Oliver Bulik<sup>a</sup>

**Objectives.** Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is defined as exposed bone in the maxillofacial region persisting for more than eight weeks in patients who are or were treated with antiresorptive or antiangiogenic agents and had no radiation therapy to the craniofacial region or obvious metastatic disease of the jaws. It is a recognised side effect of antiresorptive or antiangiogenic medication. To date, there is no specific gold standard treatment for MRONJ cases. The aim of this study was to evaluate the successful rate of surgical treatment with adjuvant local application of platelet rich fibrin.

**Methods.** 40 patients treated with necrotic bone resection and adjuvant local application of platelet-rich fibrin (PRF) were included. Treatment outcomes were evaluated after 12 months.

**Results.** The outcome of surgical treatment was successful in 34 of all 40 patients (85%), in 12 months follow-up. If we evaluate only cases where removal of all necrotic bone was possible the success rate was increased to 94%. A significant association between size of necrotic bone and treatment response was found ( $P=0.014$ , Wilcoxon rank sum test with continuity correction).

**Conclusions.** Surgical treatment of MRONJ with adjuvant local PRF application proved to be very effective and safe, especially in early stages when all necrotic bone can be easily removed.

**Key words:** medication related osteonecrosis of the jaw, platelet rich fibrin, surgical treatment

Received: February 2, 2020; Revised: May 2, 2020; Accepted: May 12, 2020; Available online: June 26, 2020  
<https://doi.org/10.5507/bp.2020.023>

© 2021 The Authors; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

<sup>a</sup>Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>b</sup>Transfusion and Tissue Department, University Hospital Brno, Czech Republic

Corresponding author: Jiri Zelinka, e-mail: [zelinka.jiri@fnbrno.cz](mailto:zelinka.jiri@fnbrno.cz)

### INTRODUCTION

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) was first reported by Marx in 2003. He presented a group of patients with avascular osteonecrosis of the jaws, who were treated with bisphosphonates for cancer or osteoporosis and named this disease bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) (ref.<sup>1</sup>). Later it was recognized that the same necrosis of the jaws were associated with other antiresorptive and antiangiogenic agents and it was recommended to change the nomenclature from BRONJ to the less specific term medication-related osteonecrosis of the jaw. According to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) is MRONJ defined as exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula(e) in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks in patients who are or were treated with antiresorptive or antiangiogenic agents and had no radiation therapy to the craniofacial region or obvious metastatic disease to the jaws. AAOMS also defined five stages of MRONJ (at risk and 0-3) (ref.<sup>2</sup>). Though it is more than 15 years since the first description of BRONJ/MRONJ and MRONJ has become an object of extensive research, the pathogenesis of MRONJ is still not completely understood and there is also still no consensus about best treatment strategy, though a

conservative approach is usually recommended as the first choice. AAOMS suggests use of oral antimicrobial rinses, such as chlorhexidine 0.12%, systemic antibiotic therapy, pain control and debridement to relieve soft tissue irritation for stages one and two. Surgical treatment is recommended only for the third stage<sup>2</sup>. Also in a position paper of the Allied Task Force Committee of the Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons conservative approach is recommended<sup>3</sup>. The problem with conservative treatment is low success rate. It can reduce clinical signs such as pain and inflammation but usually does not resolve exposed bone. Complete mucosal healing is achieved in about 20 % cases<sup>4,6</sup>. Therefore surgical therapy is gradually gaining more importance. Otto et al. proposed surgical treatment for all stages of MRONJ according to the AAOMS classification. The rationale for this approach is the higher success rate of mucosal healing, removing exposed necrotic bone and hermetic wound closure to prevent bacterial infection and progression to higher stages of MRONJ, shorter time of therapy and histopathological confirmation of diagnosis<sup>7</sup>. Various adjuvant treatment methods such as ozone, laser and hyperbaric oxygenation have been used to improve outcomes of surgical treatment<sup>8-10</sup>. In this study the suc-

cess rate of surgical treatment with adjuvant local application of platelet-rich fibrin (PRF) was assessed. PRF was first described by Choukroun et al. specially for use in the maxillofacial region. This is an autologous platelet concentrate that contains high concentrations of various growth factors with the potential to stimulate bone regeneration, angiogenesis as well as soft tissue healing such as platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF) and epithelial growth factor. Unlike platelet-rich plasma (PRP) PRF is prepared from blood without addition of anticoagulants or coagulation activators. It is referred to as second generation platelet concentrate. Platelet rich fibrin, compared to PRP, has some favourable properties such as slow and extended release of growth factors, more stable and coherent architecture of the fibrin matrix which serves as a scaffold for cells taking part in the healing process<sup>11-14</sup>.

## MATERIAL AND METHODS

48 consecutive patients treated at the Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Brno, Czech Republic with MRONJ were involved in this single group prospective study. Inclusion criteria were: diagnosis of MRONJ of all stages according to AAOMS definition, adult patients able to sign an informed consent form. Excluded criteria: patients unable to undergo surgical treatment under local or general anaesthesia, patients who disagreed with surgical therapy, patients with contraindications for PRF use: platelet dysfunction syndrome, critical thrombocytopenia, septicemia, presence of precancerous or malignant lesions near the location of application of PRF. Patients were examined by a maxillofacial surgeon who confirmed the diagnosis of MRONJ, described site of osteonecrosis and size of exposed bone, stage of disease according to AAOMS classification. Type of antiresorptive or antiangiogenic medication, duration of use and indication for use, triggering factors (extractions, pressure sores, periodontal infection), other risk factor (chemotherapy, diabetes, smoking, use of corticosteroids) and information about previous treatment were recorded. Pain intensity was measured with visual analogue scale 0-10 (VAS).

## PRF production

L-PRF was prepared before surgery according to the Choukroun protocol<sup>11</sup>. Patient's venous blood was taken into 5-ml glass tubes (BD Vacutainer®, BD-Plymouth, UK) without anticoagulant (from 4 to 12 tubes per patient) and immediately centrifuged (EBA 20, Hettich GmbH and Co., Germany) at 3200 rpm (approximately 401 g) for 10 min.

## Surgical treatment

Oral antibiotic treatment with amoxicillin and clavulanic acid (875 mg/125 mg) bid and in case of allergy to penicillin, clindamycin 300 mg tid was initiated two days before surgery. Depending on the size of necrosis and patient general condition, surgery was performed under local or general anaesthesia. All sequestrectomies were performed via the intraoral approach. After preparation of the operating field and infiltration area with articain 4% with 1:200 000 epinephrine, the mucoperiosteal flap was elevated, necrotic bone was removed with rotating burs and all sharp edges were smoothed. An attempt to remove all necrotic bone was made where possible, extent of resection was based on macroscopic appearance of bone. In four cases not all necrotic bone was resected because of the poor general health condition of the patient, or where the resection of all necrotic bone would lead to mandibular continuity defect in the chin region and need for tracheostomy. Subsequently the surgical site was meticulously irrigated, the mucoperiosteal flap was mobilised to facilitate tension-free closure and any bleeding was controlled by electrocoagulation. L-PRF was obtained from the middle of the tube, put on the surgical table, red blood clot was discarded (except a small part in contact with fibrin clot) and the volume of fibrin clot was reduced by application of light pressure with a wet gauze. Bone defect after resection was filled with PRF clots and the wound was closed in a watertight manner with resorbable 4-0 sutures. All surgical procedures were performed by one surgeon. Postoperatively, intravenous antibiotics were prescribed for one week and then oral antibiotics for another (Fig. 1-3).

## Follow up

Patients were scheduled for follow-up control visits 2 weeks, one, two, three and six months and one year postoperatively.



Fig. 1. Operation site after resection of necrotic bone.



Fig. 2. Application of PRF clot to the defect.



Fig. 3. Hermetic closure.



## RESULTS

48 patients underwent surgery, 8 of them were excluded from final evaluation because their follow up was shorter than 1 year. Treatment was assessed as successful in the case of no exposed bone at the site, fully covered by intact mucous membrane, with no pain or signs of inflammation. 24 (60%) patients were female, 16 (40%) were male, the mean age was 69 years (range 37–85 years). 34 (85%) patients had malignant disease, 6 were treated for osteoporosis. Diagnoses are presented in table 1. Twenty-five lesions (62.5%) were located in the lower jaw, fifteen (37.5%) in the upper jaw, stages of MRONJ according to AAOMS are presented in the Table 2.

The size of the MRONJ was approximate during the operation after clarifying borders of osteonecrosis as rectangular area.

The most common triggering event was tooth extraction. This was the cause of MRONJ in 27 cases (67.5%), in 12 (30%) cases MRONJ was triggered by pressure sores and in one case (2.5%) by periapical infection. Ten of the patients were treated only by bisphosphonates (25%), 13 (32.5%) only by denosumab and 17 (42.5%) had in their medical history both bisphosphonates and denosumab. The mean duration of medication before MRONJ occurrence for all patients was 52.8 months, median 43 months, (range from 4 to 144 months).

For high-dose antiresorptive drug treatment (oncological patients) mean duration was 51.5 months, range from 4 to 144 months and for low-dose treatment, the mean duration was 60.2 months and range from 31 to 109 months.

We recorded data on systemic therapy that is known risk factor for MRONJ development and poor healing. Eleven patients (27.5%) had chemotherapy in the perioperative period, 9 were treated with chemotherapy and corticosteroids (22.5%), and 2 (5%) with corticosteroids, 18 patients (45%) had none of these risk medications. Other registered risk factors were smoking (two patients, 5%) and diabetes (twelve patients, 12.5%), two patients were smokers with diabetes (5%). We also collected data on previous unsuccessful treatment. Twenty-one patients were treated conservatively with antibiotics (52.5%), 14 patients (35%) underwent surgical therapy with antibiotics and only five patients (12.5%) had no previous treatment.

In the presented study the outcome of surgical treatment with local PRF application was successful in 34 of the 40 patients (85%).

Characteristics of 6 patients with recurrence of the MRONJ:

1. Female, age 69, MRONJ in lower jaw, stage 2 (purulent discharge), VAS:0, diagnosis: lung carcinoma, antiresorptive drug denosumab (Xgeva), duration of therapy 22 months, other risk factor: chemotherapy; size of mucosal dehiscence 3x2 mm, area of necrotic bone 35x10 mm, recurrence after 6 months (3 months after restart of Xgeva treatment), one year after treatment VAS 0, stage 1, size of dehiscence 3x1 mm.
2. Female, age 66, MRONJ in lower jaw, stage 2, VAS:8, diagnosis: breast cancer, antiresorptive drug deno-

Table 1. List of primary diagnoses.

Diagnosis	Counts
Renal cancer	2 (5%)
Pancreatic cancer	1 (2.5%)
Lung cancer	3 (7.5%)
Prostate cancer	14 (35%)
Breast cancer	12 (30%)
Brest cancer and B lymphoma	1 (2.5%)
Myeloma	1 (2.5%)
Osteoporosis	6 (15%)

Table 2. Stages of MRONJ.

Stage	Counts
0	1 (2.5%)
1	3 (7.5%)
2	21 (52.5%)
3	15 (37.5%)

- sumab (Xgeva), duration of therapy 34 months, other risk factors: chemotherapy, diabetes, smoking; size of mucosal dehiscence 10x5 mm, area of necrotic bone 15x10 mm, recurrence after 3 months, one year after treatment, VAS 0, stage 1, size of dehiscence 3x2 mm.
3. Female, age 84, MRONJ in lower jaw, stage 3, VAS:7, diagnosis: myeloma, antiresorptive drug: bisphosphonate (Zometa), duration of therapy 118 months, other risk factors: chemotherapy, corticosteroids; size of mucosal dehiscence 15x10 mm, area of necrotic bone 50 x10 mm, recurrence after 3 months, one year after treatment VAS 0, stage 3, extraoral fistula. It was not possible to remove all necrotic bone during the operation.
  4. Female, age 58, MRONJ in lower jaw, stage 2 (purulent discharge), VAS:0, diagnosis: breast cancer and B lymphoma, antiresorptive drug: bisphosphonate (Zometa) and later denosumab (Xgeva), duration of therapy 45 months, other risk factors: chemotherapy, corticosteroids; size of mucosal dehiscence :multiple intraoral fistulas, area of necrotic bone 160x15 mm, recurrence after 2 months, one year after treatment VAS 0, stage 1, size of dehiscence 5x5 mm. It was not possible to remove all necrotic bone during the operation.
  5. Male, age 85, MRONJ in upper jaw, stage 3, VAS 5, diagnosis: prostate cancer, antiresorptive drug denosumab (Xgeva), duration of therapy 24 months, other risk factor:0, size of mucosal dehiscence 35x10 mm, area of necrotic bone 90x10, recurrence after 2 months, one year after treatment VAS 0, stage 1, size of dehiscence 10x5 mm. It was not possible to remove all necrotic bone during the operation.
  6. Male, age 66, MRONJ in upper jaw, stage 3, VAS 5, diagnosis: prostate cancer, antiresorptive drug denosumab (Xgeva), duration of therapy 38 months, other risk factor:0, size of mucosal dehiscence 40x10 mm, area of necrotic bone 85x10, recurrence after 1 month,

one year after treatment VAS 0, stage 1, size of dehiscence 25x10 mm. It was not possible to remove all necrotic bone during the operation.

From the characteristics of the six unhealed patients it is obvious that in 4 of 6 patients it was not possible to remove all necrotic bone. If we exclude these patients from final evaluation, we get a sample of 36 patients with 34 patients completely healed after one year. This is a successful outcome of surgical treatment with local PRF application in 94%, if all necrotic bone is removed. Using Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction ( $P < 0.05$  was considered significant) no significant effect of location, stage, diagnosis, type of antiresorptive drug or other risk factors on outcome of treatment was found. Statistical testing was limited because of the relatively small group under observation. The only statistically significant factor correlated with therapy response was size of necrotic bone surface. This was tested with Wilcoxon rank sum test with continuity correction. There was significantly higher initial defect size in patients in which complete healing was not obtained ( $P = 0.014$ ). Size of necrotic bone was associated with therapy response Fig.4.

## DISCUSSION

Though medication related osteonecrosis of jaws has become object of massive research since the first description in 2003, there is still no universally accepted therapeutic protocol. A conservative approach is usually considered as a first choice, however the results are quite disappointing<sup>2,5,15</sup>. In the study of Lesclouse et al. only 25% of necrosis healed after a conservative approach, whereas 62.5% increased in size<sup>4</sup>. Montebugnoli et al. achieved a slight reduction of necrotic area after antibiotic treatment in 7 of 9 patients but no mucosal healing. On the other hand, they had no better outcomes of treatment after surgery<sup>5</sup>. In study of Nicolatou et al. including 67 oncological patients treated with antibiotics, healing occurred in 14.9% and pain subsided in 80.9% (ref.<sup>6</sup>). Melea et al. treated 10 myeloma patients with chlorhexidine 0.12% rinses and antibiotics. Eight of these patients remained stable for a mean follow-up of 24 months (3-48), only one was completely healed after 8 months and one patient developed a higher stage of MRONJ (ref.<sup>16</sup>). The conservative approach often results in the improvement of symptoms or stabilisation of osteonecrosis, but it usually does not lead to complete mucosal healing. The treatment recommendations are gradually changing, and surgical therapy is now preferred and reaches better outcomes. Wutzl et al. observed 6 months after surgical treatment, complete healing with intact mucosa in 58.5% (ref.<sup>17</sup>). In Carlsons study of 95 resection sites 87 (91.6%) were completely healed<sup>18</sup>. Holzinger et al. published a case series of 88 patients and overall success of surgical treatment of BRONJ was 59% (ref.<sup>19</sup>). In an effort to further improve outcomes of surgical therapy various adjuvant treatment modalities have been tried. Resection of necrotic bone

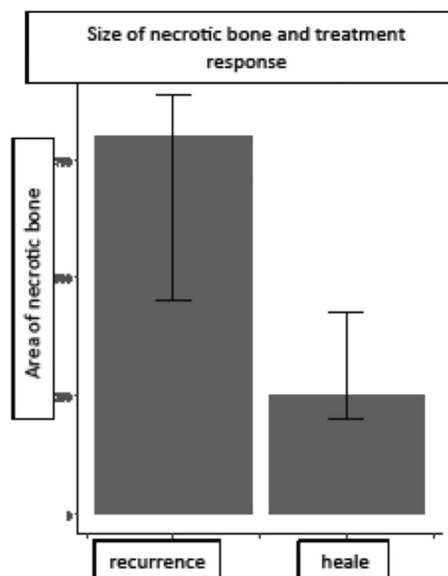


Fig. 4. Association between defect size and status of healing. Shown as median and 95% confidence interval.

and local application of autologous platelet concentrate as adjuvant therapy, which serves as source of growth factors, shows promising results. Longo et al. reported better outcomes of surgical treatment of MRONJ with adjunctive platelet rich plasma (PRP) application than without it (94% vs 53%) (ref.<sup>20</sup>). Bocanegra-Pérez treated 8 patients with debridement and removal of necrotic bone followed by application of PRP. After an average 14-month follow up, all patients were asymptomatic showing no exposed bone<sup>21</sup>. Adornato et al. published a 12 case series using this treatment with successful results in 83% (ref.<sup>22</sup>). Later, Choukroun et al. developed PRF which is called a second generation platelet concentrate. Compared to PRP, PRF is safer and has some other positive properties (prolonged release of growth factor, more stable fibrin matrix) for improving outcomes of surgical therapy<sup>11</sup>. Kim et al. in a study of 34 patients treated by resection and application of PRF reached positive outcome in 95%, but only 2 patients were treated for oncological disease, the rest for osteoporosis. The follow up period was 4 months. The two unhealed patients were those with malignant disease<sup>23</sup>. Nørholt et al. were successful with the same treatment of 15 patients (8 of them had malignant disease and were treated with high-dose antiresorptive medication) in 93%. One patient with persistent exposed bone had renal cancer and was treated with high-dose antiresorptive medication<sup>24</sup>. Mouro et al published a study of 11 patients with MRONJ treated with resection and PRF application and observed complete healing in 100%, but in this study only patients with osteoporosis were included<sup>25</sup>. This ar-



ticle presents a study of 40 patients with MRONJ treated with resection of necrotic bone, application of PRF and primary wound closure. Most of the patients (85%) had malignant disease and were treated with high-dose of antiresorptive drugs. Complete healing was obtained in 85% of patients. All six unhealed patients had oncological disease and for four of them it was not possible to remove all necrotic bone during the operation, which appears to be important factor for positive outcome of surgical treatment. If these patients were excluded from evaluation, surgical therapy with resection of all necrotic bone and PRF application was successful in 94%. No statistically significant associations among treatment response and site, stage of MRONJ, risk factors or primary disease were found, which is may be due to the small size of the group under observation. As in previous studies, all patients treated for osteoporosis did heal completely, as well as all MRONJ of zero and stage one. The only significant predictor of treatment outcome in this study was size of necrotic site, which supports early surgical interventions when treating MRONJ.

## CONCLUSION

In conclusion surgical treatment of MRONJ with adjuvant local PRF application appears to be very effective, especially when all necrotic bone is removed. However, no definitive conclusion can be made due to small sample size. Even though more randomized, prospective trials are needed to confirm these outcomes, the better results of early surgical treatment compared to the conservative approach are promising.

**Acknowledgement:** Authors are grateful MUDr. Jaromir Gumulec Ph.D. (Department of Pathophysiology, Masaryk University) for help with statistical analysis.

**Author contributions:** JZ: main investigator, surgical treatment, data collection; all authors contributed in writing the manuscript and read and approved the final manuscript.

**Conflict of interest statement:** The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

The study was approved by Institutional Ethical Committee.

## REFERENCES

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
- Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010;28(4):365-83. doi:10.1007/s00774-010-0162-7
- Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, Samson J. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Invest* 2014;18(2):391-9. doi:10.1007/s00784-013-0979-2
- Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(4):473-7. doi:10.1016/j.tripleo.2007.01.008
- Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtonis MC, Repousis P, Barbounis V, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(2):195-202. doi:10.1016/j.tripleo.2011.02.037
- Otto S, ed. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. 2015 edition. New York: Springer; 2014.
- Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos* 2012;2012. doi:10.1155/2012/585434
- Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology* 2011;47(3):185-90. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.01.002
- Freiberger JJ. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5,Suppl):96-106. doi:10.1016/j.joms.2008.12.003
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e37-44. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e45-50. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e51-55. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e56-60. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011
- Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35(1):6-19. doi:10.1007/s00774-016-0810-7
- Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis Ch, Margaritis V, Dimopoulos M, Terpos E. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent* 2014;2014:427273. doi:10.1155/2014/427273
- Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, Watzinger F, Schicho K, Ewers R, Millesi G. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008;30(9):1224-30. doi:10.1002/hed.20864
- Carlson ER, Basile JD. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5,Suppl):85-95. doi:10.1016/j.joms.2009.01.006
- Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, Wutzl A. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related

- osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncology* 2013;49(1):66-70. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.07.008
20. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, Ionna F. Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Personal Experience and Review of the Literature. *Int J Dent* 2014;2014. doi:10.1155/2014/298945
21. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2012;41:1410-15. doi:10.1016/j.ijom.2012.04.020
22. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J. Am. Dent. Assoc* 2007;138(7):971-7. doi:10.14219/jada.archive.2007.0294
23. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Brit J Oral Max Surg* 2014;52(9):854-9. doi:10.1016/j.bjoms.2014.07.256
24. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45(10):1256-60. doi:10.1016/j.ijom.2016.04.010
25. Fernando de Almeida Barros Mourão C, Calasans-Maia MD, Del Fabbro M, Le Drapper Vieira F, Coutinho de Mello Machado R, Capella R, Miron RJ, Gomes Alves G. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg February* 2020;121(1):84-9. doi:10.1016/j.jormas.2019.02.011

### 2.8.2 Léky indukovaná osteonekróza čelistí a registr bisfosfonátových osteonekróz čelistí v České republice

Přehledový článek autorského kolektivu z pracovišť v Ostravě, Brně a Praze pro širokou odbornou veřejnost. Prezentovány jsou zkušenosti z těchto pracovišť a také nové poznatky o příčinách a léčbě MRONJ. Zejména o možném výskytu osteonekrózy u pacientů léčených denosumabem. Představen je nově vzniklý unikátní centrální registr medikamentózně podmíněných osteonekróz čelistí v České republice. Který je provozován pod správou FN Ostrava a slouží ke shromažďování informací o případech MRONJ z celé ČR. V článku je doplněn odkaz na aktualizovaný edukační leták pro zubní lékaře (publikován i jako příloha LKS 2014:24(9)). Zdůrazněn je význam mezioborové spolupráce při prevenci MRONJ.

Hošková T, Hodan R, Pavlíková G, Peřina V, Daněk Z, Štembírek. Léky indukovaná osteonekróza čelistí a registr bisfosfonátových osteonekróz čelistí v České republice. *LKS*. [2015;25\(7-8\):150-155](#).

## LÉKY INDUKOVANÁ OSTEONEKRÓZA ČELISTÍ A REGISTR BISFOSFONÁTOVÝCH OSTEONEKRÓZ ČELISTÍ V ČESKÉ REPUBLICCE

### Praktické sdělení

Tereza Hošková<sup>1)</sup>, Radomír Hodan<sup>1)</sup>, Gabriela Pavlíková<sup>2)</sup>, Vojtěch Peřina<sup>3)</sup>, Zdeněk Daněk<sup>3)</sup>, Jan Štembírek<sup>1)</sup>

1) *Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Fakultní nemocnice, Ostrava*

2) *Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha*

3) *Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno*

### O AUTORCE



**MUDr. Tereza Hošková** (\*1982) absolvovala studium oboru stomatology na LF UK v Plzni v r. 2008. Po skončení nastoupila na Klinikou ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN v Ostravě, kde pracuje doposud. Je zařazena v předatestační přípravě v oboru orální a maxilofaciální chirurgie a věnuje se pacientům s antiresorpční léčbou a orální medicíně.

**Kontakt:** tereza.hoskova@seznam.cz  
Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie  
FN Ostrava  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava-Poruba

### ÚVOD

Osteonekróza čelisti u pacientů léčených pro nádorové, metastatické postižení skeletu nebo metabolické onemocnění kostí (osteoporóza, Pagetova choroba) je vzácnou, přesto stále častější a v pokročilých stádiích až devastující komplikací antiresorpční terapie. Pacientům výrazně snižuje kvalitu života a v krajním případě může vést až k nemožnosti perorálního příjmu potravy. Vzhledem k obtížnosti terapie osteonekrózy čelistí je potřeba se cíleně zaměřit především na preventivní opatření a minimalizovat rizika vzniku (1, 2, 3).

Osteonekróza čelistí (ONJ) je popsána v souvislosti s léky modifikujícími kostní metabolismus (angl. Bone Modifying Agents, BMA). Do této velké skupiny patří bisfosfonáty s celou paletou dusíkatých a nedusíkatých zástupců. Dále inhibitory RANK – ligandu (RANKL) s prozatím jediným zástupcem denosumabem. Pozornost se také obrací na léky s anti-angiogenními účinky užívané v onkologii, jako jsou bevacizumab a sunitinib. Tyto léky se používají především v konkomitanti terapii s BMA, ale případy osteonekrózy čelistí jsou popsány i bez souvislosti s BMA (4, 5, 6, 7).

**SOUHRN:** Autoři předkládají přehledný popis problematiky osteonekrózy čelistí u pacientů s antiresorpční terapií (ARONJ) užívajících léky modifikující kostní metabolismus (BMA). Dále představují strukturu a vzhled registru těchto pacientů s již vzniklou osteonekrózou čelistí a přístup do něj. Zdůrazňují bezpečnost vložených dat i následného pozdějšího statistického hodnocení. Závěrem zdůrazňují význam prevence a spolupráce mezi praktickými zubními lékaři, stomatochirurgy, klinickými maxilofaciálními chirurgy a v neposlední řadě mezi všeobecnými lékaři, kteří léčbu těmito léky ordinují a řídí.

**Klíčová slova:** bisfosfonáty, antiresorpční terapie, osteonekróza čelistí, denosumab, BMA, registr.

**MEDICATION INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN CANCER PATIENTS AND REGISTER OF THE BISPHOSPHONATE RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN THE CZECH REPUBLIC**  
Professional article

**SUMMARY:** The authors present a concise and clear description of the issue of osteonecrosis of the jaw seen in patients undergoing antiresorptive therapy (ARONJ) using medicaments that modify the metabolism of the bones (BMA). Furthermore, they present the structure and appearance of the registry of patients who have suffered osteonecrosis of the jaw, and the access to the registry itself. They emphasize the security of the entered data and the subsequent statistical evaluation. Additional emphasis is relayed upon prevention and cooperation between practical dentists, dental surgeons, and clinical departments, and last but not least among doctors who prescribe and manage these medications and treatments.

**Key words:** bisphosphonates, antiresorptive therapy, osteonecrosis of the jaw, denosumab, BMA, register.

LKS, 2015, 25(7–8): 150–155



Na tato fakta zareagovala i American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a aktualizovala „Position paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update“, kde ihned v úvodu mění nomenklaturu z předchozí Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) na Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) právě pro velký nárůst ONJ při antiresorpční terapii (denosumab) a antiangiogenní terapii (16).

### BISFOSFONÁTY A OSTEONEKRÓZA ČELISTÍ

Nejvíce je z výše uvedených léků prozkoumána souvislost vzniku osteonekrózy čelistí s užíváním bisfosfonátů (obr. 1). Bisfosfonáty jsou analogy pyrofosfátu, které se vážou na hydroxyapatit kostní hmoty a vedou k inhibici osteoklastů, čímž brání resorpci kostí. Přesný mechanismus tohoto jevu nicméně není dosud znám. Bisfosfonáty se dělí na nedusíkaté, které byly vyráběny nejdříve (např. klodronát, etidronát), a dusíkaté (např. pamidronát, alendronát, ibandronát, zoledronát, risedronát), přičemž vyšší potenciál účinku je přisuzován dusíkatým bisfosfonátům. Nedusíkaté bisfosfonáty pravděpodobně působí až po pohlcení osteoklastem a proniknutí do jeho cytoplazmy na metabolismus ATP, čímž blokují metabolismus buňky jako celku a způsobují smrt osteoklastu. Naproti tomu dusíkaté bisfosfonáty pronikají do metabolismu prekursorů cholesterolu do řetězce mevalonátového cyklu a omezí tak metabolismus drobných proteinů nutných pro složení a funkci buněčné membrány, což vede také k nekróze buňky (1, 8).

Dle literatury se zdá, že bisfosfonáty účinkují nejen na osteoklasty, ale v závislosti na koncentraci také na řadu dalších typů buněk. Mimo jiné mohou potlačovat angiogenezi, imunitní odpověď a při vysoké místní koncentraci působit cytotoxicky i na epitelální buňky ústní sliznice. Problémem pro klinickou praxi však zůstává především dlouholetá kumulace těchto léčiv v kostech, což může mít za následek vznik klinických projevů i po ukončení užívání bisfosfonátů (8, 9).

Přesný patofyziologický mechanismus vzniku osteonekrózy ale stále není plně objasněn, také epidemiologická data se v odborné literatuře dosti liší. Je třeba brát v úvahu typ bisfosfonátu, délku a cestu podání, přidružená onemocnění pacienta a jejich terapii (diabetes mellitus, kortikoterapie, cytostatická léčba, chemoterapie). Vše také komplikuje skutečnost, že během léčby mají pacienti často různé druhy bisfosfonátů nebo v poslední době přecházejí na denosumab či současně užívají i anti-angiogenní léčbu.

Díky inhibičním účinkům na osteoklasty jsou bisfosfonáty předepisovány řadou lékařů různých odborností. Používají se v léčbě nezhojných kostních onemocnění (např. osteoporózy, Pagetovy choroby) nebo u zhoubných nádorů kostí (např. mnohočetného myelomu, osteolytických metastáz nádorů prsu, prostaty, ledvin aj). Bisfosfonáty u těchto pacientů snižují bolest, riziko vzniku zlomenin a maligní hyperkalcemie, čímž výrazně zvyšují kvalitu života pacientů. U onkologických pacientů jsou bisfosfonáty podávány ve výrazně vyšších dávkách, než je tomu u pacientů s osteoporózou. V obou indikacích jsou podávány buď perorálně, nebo intravenózně, s různými režimy podávání. Zejména u režimů s delší prodlevou mezi jednotlivými dávkami pak často dochází k opomenutí informovat svého zubního lékaře o léčbě bisfosfonáty nebo naopak k opomenutí informovat lékaře předepisujícího bisfosfonát o výkonu v dutině ústní. Informovanost zubního lékaře je velmi důležitá před zahájením léčby bisfosfonáty, během užívání a vzhledem ke kumulaci bisfosfonátů v kostech i po jejich vysazení.



Obr. 1: Bisfosfonátová osteonekróza horní čelisti vpravo u onkologické pacientky (karcinom prsu s generalizací do skeletu).

### DENOSUMAB A OSTEONEKRÓZA ČELISTÍ

Kostní metabolismus je dynamický proces postavený na rovnováze mezi novotvorbou a resorpcí kostí. Za normálních okolností je z osteoblastů uvolněn RANKL, který se naváže na RANK receptor na povrchu osteoklastů a tím je aktivuje, čímž zahájí kostní resorpci. U pacientů s kostní nádorovou chorobou nebo u osteoporotických pacientů je resorpce kostí příliš vysoká a je snaha ji snížit. Denosumab je lidská monoklonální protilátka, která se váže na lidský RANKL, jinými slovy denosumab je inhibitor RANKL. Vazbou na RANKL brání denosumab aktivaci receptoru RANK na povrchu osteoklastů a tím zabrání aktivaci osteoklastů a resorpci kostí. Denosumab je podáván ve stejných indikacích jako bisfosfonáty, tedy u onkologických pacientů s metastatickým poškozením kostí i u pacientů s metaolickým kostním onemocněním (nejčastěji osteoporóza).

Dle našich zkušeností a dostupné literatury existuje řada pacientů užívajících denosumab, u kterých je popsána osteonekróza čelistních kostí. Přesný mechanismus vzniku nekrózy u těchto pacientů není dosud objasněn a je předmětem dalšího zkoumání (5, 10, 11).

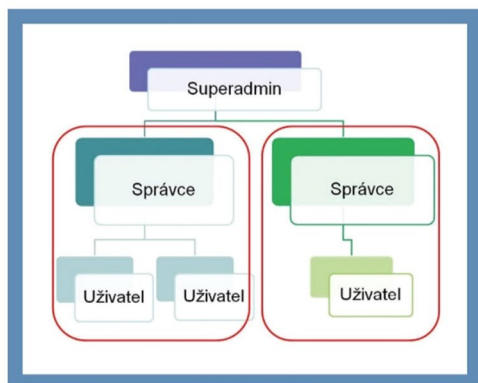
### LÉČBA NEKRÓZY ČELISTNÍCH KOSTÍ PŘI ANTIRESORPČNÍ LÉČBĚ

Při řešení a terapii osteonekrózy čelistí není odborná veřejnost jednotná. Mezi pracovišti zabývajícími se řešením vzniklých čelistních osteonekróz při antiresorpční terapii (ARONJ) existují rozdíly v přístupu k jejich terapii, zvláště ve smyslu, zda preferují chirurgickou nebo konzervativní léčbu. Konzervativní léčba spočívá v šetrné toaletě delektu, dlouhodobém podáváním antibiotik, egalizaci ostrých okrajů kostí a při případné sekvestraci v šetrném odstranění sekvestru. Cílem je minimalizovat obtíže pacienta (bolest, otok, hnisavá exsudace...) a zabránit progresi osteonekrózy. Chirurgická léčba spočívá v radikální resekci osteonekrózy a v hermetickém přešití rány. Argumentem je, že nekrotická kost se nemůže zhojit, protože sama nemá hojivé schopnosti a ani okolní kost díky antiresorpční léčbě nemůže tuto nekrózu resorbovat nebo vyloučit. Varianty existují také v délce a typu podávaných antibiotik. Na každém pracovišti se postupuje v rámci dostupných znalostí způsobem, který je na daném pracovišti osvědčený nebo v praxi vyzkoušený (3, 8, 9, 12, 13, 14, 15).



<https://registrbo.fno.cz>

Obr. 2: Přihlašovací okno registru bisfosfonátových osteonekróz čelistí.



Obr. 3: Organizační členění registru. Správce – určený lékař za každou kliniku, kterému byl přístup zajištěn superadminem (oddělení informačních technologií FN Ostrava), uživatel – lékař z kliniky, kterému byl zřízen přístup do registru správcem.

Obr. 4: Seznam pacientů vložených do registru. Pacienti z jiných oddělení jsou pro naše pracoviště zobrazeni pouze zkrácenou formou (iniciály, rok narození, pracoviště, zadávající lékař).

20	19.5.2013					58	Žena	FNO	MUDr. Radomír Hodan	Zobraz
21	22.6.2013					67	Muž	FNO	MUDr. Jan Štembirek	Zobraz
22	23.6.2013					70	Žena	FNO	MUDr. Radomír Hodan	Zobraz
23	23.6.2013					68	Žena	FNO	MUDr. Radomír Hodan	Zobraz
24	23.6.2013					50	Žena	FNO	MUDr. Radomír Hodan	Zobraz
25	17.7.2013					77	Žena	FNO	MUDr. Jan Štembirek	Zobraz
27	31.8.2013					75	Muž	FNO	MUDr. Jan Štembirek	Zobraz
28	3.12.2013	HJ		---		63	Muž	FN Brno	MUDr. Zdeněk Daněš	
29	11.1.2014	FI		---		60	Žena	UPJŠ Košice	MUDr. Vladimíra Schwartzová PhD.	
30	1.2.2014					49	Žena	FNO	MUDr. Tereza Hožková	Uprav   Zobraz   Vymaž
31	1.2.2014					59	Žena	FNO	MUDr. Tereza Hožková	Uprav   Zobraz   Vymaž
32	4.3.2014	FL		---		47	Muž	FN Brno	MUDr. Vojtěch Peřina	
33	7.3.2014	SE		---		75	Žena	UPJŠ Košice	MUDr. Vladimíra Schwartzová PhD.	

152 LKS 7–8/2015

## REGISTR BISFOSFONÁTOVÝCH OSTEONEKRÓZ V ČESKÉ REPUBLICE

V České republice neexistuje statisticky hodnotitelný soubor pacientů s bisfosfonátovou nekrózou. Nevíme, u jakých onemocnění se u nás osteonekróza vyskytuje nejčastěji. Nevíme, zda vznik nekrózy není urychlen celkovým zdravotním stavem nebo přidruženou léčbou. V ČR není zhodnoceno, na jakém místě jsou čelisti postiženy nejčastěji a co je nejčastější příčinou vzniku. Co je však pro další vývoj nejdůležitější: stále nevíme, jaký způsob léčby je pro naše pacienty nejvhodnější, zda konzervativní, nebo chirurgický. Podobně je také dobré vědět, jaké je statisticky nejlepší dávkovací schéma antibiotik.

Díky finanční podpoře Fakultní nemocnice Ostrava a spolupráci s jinými pracovišti maxilofaciální chirurgie vznikl v České republice registr bisfosfonátových osteonekróz čelistí, jehož cílem je spolupráce v rámci celé České republiky a vytvoření statisticky hodnotitelného souboru dat, která nám pomohou objasnit problematiku čelistních osteonekróz a dále přinesou cenné poznatky, jež budou převedeny do praxe při jejich léčbě. Naším cílem bylo vytvořit registr, který by byl dostupný všem, byl uživatelsky snadný (tzn. zadávání dat by nebylo obtížné a neznamenaloby příliš velkou časovou ztrátu).

Registr má svou webovou adresu: <https://registrbo.fno.cz>. Funguje v běžném internetovém prohlížeči a je provozován na serveru Fakultní nemocnice Ostrava. Jeho provozování bylo úspěšně schváleno etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava (č. p. 105/2012). Výše uvedený odkaz směřuje na přihlašovací okno, kde je nutné zadat přihlašovací jméno a heslo (obr. 2). Struktura registru je následující: každé pracoviště v ČR si určí tzv. správce, tedy jednoho lékaře na pracovišti, který bude mít zajištěn přístup do registru zřizovatelem (heslo zřídí superadmin – oddělení informačních technologií FN Ostrava). Správce poté může dávat přístupy jednotlivým uživatelům – dalším lékařům na daném pracovišti (obr. 3).

Registr je zajištěn proti zneužití dat stejným způsobem jako digitální forma zdravotnické dokumentace FN Ostrava. Dále je zajištěn i v rámci jednotlivých uživatelů. Každý uživatel uvidí a může měnit pouze své zadané pacienty. Data zadaná jinými uživateli na jiných pracovištích neuvidí (zobrazí se pouze iniciály, rok narození a pracoviště). Toto zajištění se dá zrušit na základě písemného souhlasu všech zúčastněných pracovišť (obr. 4).

Do registru jsou zadávány identifikační údaje, data o celkovém zdravotním stavu pacienta, informace o hlavní diagnóze, kvůli které užívá bisfosfonáty (jedná-li se o onkologického pa-

**Základní onemocnění pro které pacient užívá bisfosfonáty**

Základní onemocnění:

- Karcinom prostaty

**Léčiva pacienta**

Datum od	Datum do	Název bisfosfonátu	Frekvence podávání	Cesta podání	Poznámka
	01.11.2012	BONDRONÁT 50mg	1x denně	P.O.	neznámo zahájení
01.11.2008	01.01.2013	ZOMETA 4mg/5ml	1x za 3 měsíce	I.V.	
01.01.2013		BONEFOS 800mg	1x denně	P.O.	

Chemoterapie

Biologická léčba

Hormonální léčba

Kortikoidy

Další léky:

Bioaluplex, Lorista, Caduet, Milurit, analgetika

Obr. 5: Ukázka karty se základním onemocněním a léky zadaného pacienta.

**Přidružená onemocnění:**

- Cukrovka

**Stomatologické ošetření**

Datum extrakce	Lokalizace	Poznámka
15.04.2013	36,37	bez sutury, ATB, vysazení

Horní protíza

Dolní protíza

Jiná ošetření:

**Způsob zjištění léze**

Způsob zjištění léze: Stomatologem

Obr. 6: Ukázka karty s přidruženým onemocněním zadaného pacienta a s informacemi o stomatologickém vyšetření a způsobu zjištění léze.

cienta, je zaznamenán i způsob léčby, např. chemoterapie, radioterapie), pacientem užívaná léčiva a přidružená onemocnění. Dále se vkládají informace o stomatologickém vyšetření a způsobu zjištění léze (obr. 5 a 6). Detailně se zaznamenává také typ, dávka, doba a způsob podávání bisfosfonátů (obr. 7) a extrahovaný zub (obr. 8).

Pomocí navrženého schématu horní a dolní čelisti se zaznamená lokalizace a rozsah nekrózy alveolu, přičemž horní čelist je ve vertikálním směru rozdělena na šest a v horizontálním na dvě části (hranici tvoří dno nosní a čelistní dutiny), zatímco dolní čelist je ve vertikálním směru rozdělena na osm částí a v horizontálním na dvě (hranici tvoří mandibulární kanál) (obr. 9).

Nakonec se uvádí předepsaná forma terapie (konzervativní či chirurgická) a případné zhojení osteonekrózy (obr. 10). Dle

současných parametrů se za úspěch pokládá zhojení slizničního krytu nad předešlým kostním defektem trvajícím 2 měsíce, tento parametr však je možné na základě odborné diskuse změnit. Registr má několik statistických výstupů, které je možno upravovat po domluvě se zřizovatelem dle potřeb uživatelů (obr. 11). V budoucnu je možné zavést například zobrazení závislosti nekrózy na základním onemocnění, přidružených chorobách, typu bisfosfonátů apod.

Problematika bisfosfonátů je velmi široká a komplikovaná, zajisté není v silách praktických zubních lékařů ji komplexně obsáhnout, nicméně vzhledem k tomu, že tyto lékaři jsou „v první linii“, je nutné, aby o riziku vzniku osteonekrózy věděli a snažili se mu předejít a minimalizovat ho. Pokud-li jsme se proto vytvořit leták, který se dostává od lékaře předepisujícího bisfosfonáty prostřednictvím samotného pacienta

**Karta č.20 - Bisfosfonáty**

Od	Do	Název bisfosfonátu	Frekvence podávání	Cesta podání	Poznámka	
01.02.2010	01.12.2011	ZOMETA 4mg/5ml	1x měsíčně	I.V.		Uložit Smazat
19.11.2012		BONEFOS 800mg	1x denně	P.O.		Uložit Smazat
						Uložit

Prosím, nezapomeňte ihned po úpravě potvrdit tlačítkem ULOŽIT, jinak budou data ztracena.

Zpět

Obr. 7: Ukázka tabulky bisfosfonátů, kterými je pacient léčen.

**Karta č.20 - Extrakce zubů**

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Datum extrakce	typ zubu	Poznámka	
23.04.2012	47,45,44		Uložit Smazat
21.06.2012	26,27		Uložit Smazat
11.10.2012	18,17,16,14,13,22,23,43,42,		Uložit Smazat
			Uložit

Prosím, nezapomeňte ihned po úpravě potvrdit tlačítkem ULOŽIT, jinak budou data ztracena.

Zpět

Obr. 8: Zubní kříž, který slouží k zadávání extrahovaných zubů.

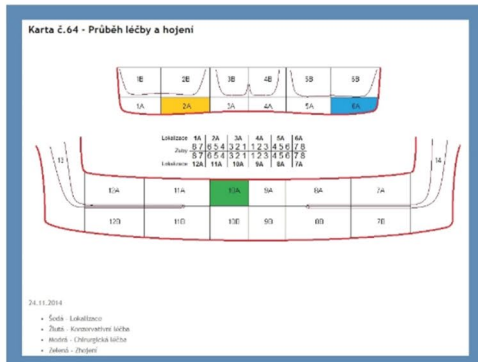
**Způsob zjištění léze**  
Způsob zjištění léze: Onkologem

**Lokalizace léze**

Lokalizace 1A | 2A | 3A | 4A | 5A | 6A  
Zuby 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8

Lokalizace 12A | 11A | 10A | 9A | 8A | 7A  
Zuby 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8

Obr. 9: Lokalizace nekrózy na alveolu horní a dolní čelisti, kde jsme určili naše hranice pro určování postižených oblastí.



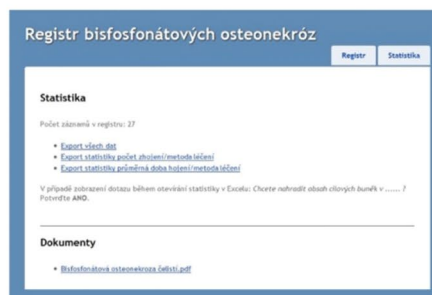
Obr. 10: Označení způsobu léčby v registru, kdy každá barva znamená informaci o způsobu léčení a zhojení léze (žlutá – konzervativní léčba, modrá – chirurgická léčba, zelená – zhojení).

k ošetřujícímu stomatologovi a ten je touto cestou informován o bisfosfonátové terapii pacienta. Leták byl přílohou časopisu LKS 2014, ročník 24, č. 9. V letáku je souhrnně popsána problematika bisfosfonátů, včetně opatření před a při extrakci zubů u pacientů užívajících bisfosfonáty. Uveden je i seznam kontaktů na pracoviště (stomatologická pracoviště), která budou připravena konzultovat s praktickými zubními lékaři nebo lékaři předepisujícími bisfosfonáty jejich pacienty, případně je převzít do péče (obr. 11). Leták je dostupný ke stažení na webu registru: <https://registrbo.fno.cz> (Bisfosfonátová osteonekróza čelistí.pdf).

## ZÁVĚR

Rádi bychom, aby náš registr přispěl svým dílem k rozvoji spolupráce napříč celou Českou republikou, protože si jsme vědomi toho, že úspěchu nelze dosáhnout bez vzájemné spolupráce mezi všemi pracovišti, ať těmi zabývajícími se onkologickou či osteologickou problematikou, tak i mezi ordinacemi praktických zubních lékařů a jejich místně určenými klinickými stomatologickými, stomatochirurgickými pracovišti. Snažíme se seznámit s problematikou i předepisující skupiny lékařů, spolupracujeme s onkology, hematologickými, osteology, revmatology a jedním z našich cílů je i zvýšení informovanosti pacienta zařazením rizika vzniku ONJ jako možného nežádoucího účinku do příbalových letáků daných léků.

Naše společná práce si klade za cíl zjistit, jak nekrózy čelistních kostí nejlépe léčit a hlavně jak zabránit jejich vzniku, aby se staly pouze historickým objektem zkoumání stomatologie.



Obr. 11: Zpracování statistiky v registru. Exportují se pouze data, na která má uživatel právo.

## Literatura

### 1. Beninati F, Pruneti R, Ficarra G.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Medicine Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2013, 18(5): e752–8.

### 2. Marx RE.

Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2003, 61(9): 1115–1117.

### 3. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, et al.

Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 2011, 39(4): 272–277.

### 4. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, et al.

Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *Journal Clinical Oncology*, 2008, 26(24): 4037–4038.

5. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010, 48(3): 221–223.

### 6. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W.

Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011, 15(1): 63–66.

### 7. Giancola F, Campisi G, Russo LL, Muzio LL, Di Fede O.

Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report? *Ann Stomatol (Roma)*, 2013, 4(Suppl 2): 20–21.

8. Otto S, Pautke C, Opelz C, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010, 68(11): 2837–2845.

### 9. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, et al.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vascular Cell*, 2013, 5(1): 1.

10. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double blind study. *Journal Clinical Oncology*, 2010, 28(35): 5132–5139.

11. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology Letters*, 2014, 7(6): 1997–2002.

### 12. Utreja A, Almas K, Javed F.

Dental extraction as a risk factor for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: an update. *Odonto-stomatologie Tropicale*, 2013, 36(142): 38–46.

### 13. Morris CD, Einhorn TA.

Bisphosphonates in orthopaedic surgery. *Journal Bone and Joint Surgery, American volume*, 2005, 87(7): 1609–1618.

14. Bartl R, Bartl C, Gradinger R. Use of bisphosphonates in orthopedic surgery. *Orthopade*, 2008, 37(6): 595–613.

### 15. McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Spolnik KJ, et al.

Osteonecrosis: a multifactorial etiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2004, 62(7): 904–905.

### 16. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 72(10): 1938–1956.

### 2.8.3 Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy: Case Report and Literature Review

První celosvětově publikovaný případ osteonekrózy zevního zvukovodu, při perorální terapii alendronátem pro osteoporózu. Předchozí dvě publikovaná sdělení se týkala pouze pacientů s maligním základním onemocněním (dvě pacientky s karcinom prsu a pacient a pacientka s mnohočetným myelomem), tedy s intravenózní aplikací vyšších dávek bisfosfonátů v rámci komplexní onkologické terapie [166, 168]. Ložisko nekrózy zvukovodu bylo úspěšně vyřešeno konzervativní terapií. Nekróza zvukovodu byla asociována s užíváním alendronátu na základě analogie s osteonekrózou čelisti. Článek byl na stránkách časopisu komentován Dr. Kennethem Brooklerem z Mayo Clinic, který upozorňoval na raritnost nekrózy zvukovodu a možné jiné etiologické faktory než dlouhodobé užívání bisfosfonátů. Komentář i odpověď autorů byly publikovány jako „Letters to Editors“ [187, 188].

Salzman R, Hoza J, Perina V, Starek I. Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review. *Otology & Neurotology*. 2013;34(2):209-213. doi:[10.1097/mao.0b013e31827ca34d](https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31827ca34d). IF: 1,953

Brookler KH. Re: Salzman et al. Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy Case Report and Literature Review. *Otology & Neurotology*. 2015;36(2):e65. doi:10.1097/MAO.0000000000000400.

Salzman R, Peřina V, Stárek I. Reply to Comment: Salzman, Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy Case Report and Literature Review. *Otology & Neurotology*. 2015;36(2):e65-e66. doi:10.1097/MAO.0000000000000401. IF: 1,953

## Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy: Case Report and Literature Review

\*Richard Salzman, \*Jiří Hoza, †Vojtěch Peřina, and \*Ivo Stárek

\*ENT Department, Olomouc University Hospital and Medical School, Palacký University, Olomouc;  
and †Department of Maxillo-Facial Surgery, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

**Objective:** To present the first case of a patient with oral bisphosphonates-associated ear canal osteonecrosis (BPECO), review previously published cases, and suggest a definition of BPECO.

**Patient:** A 79-year-old woman with left otorrhea and earache was treated for otitis externa for 2 months. The examination revealed a deep floor of the left ear canal defect. The bisphosphonates were discontinued. By the end of the 6-week-course of intravenous antibiotics, the bone defect progression ceased. Already a month later, the defect was lined from approximately 50%. Unfortunately, the patient was lost to follow-up at this stage. She was on oral bisphosphonates for 10 years for severe osteoporosis. She had never been exposed to radiotherapy or had any surgery in the left ear. She admitted to be a habitual cotton bud user for aural toilet.

**Results:** A CT scan showed an aggressive lobulated mass con-

sistent with carcinoma. A biopsy suggested osteomyelitis with no evidence of malignancy. The final diagnosis was agreed to be the first case of oral BPECO.

**Intervention:** Debridement, intravenous antibiotics, and cessation of bisphosphonates

**Conclusion:** The BPECO is not very well-known clinical diagnosis among ENT surgeons and, therefore, often misdiagnosed for ear canal cholesteatoma, malignant otitis externa, or temporal bone malignancies. It seems reasonable to re-review patient's medical history with focus on BP medication in cases with negative biopsy. Although the BP osteonecrosis is a rare phenomenon, the large volume of BP prescription makes the number of patients at risk significant. **Key Words:** Alendronate Bisphosphonate osteonecrosis Ear Ear canal Osteonecrosis.

*Otol Neurotol* 34:209-213, 2013.

Bisphosphonates (BP) are widely used in the management of metastatic bone disease and in the treatment of osteoporosis or Paget's disease. BP are nonmetabolized analogues of pyrophosphate that potently inhibit skeletal resorption (1). Impaired angiogenesis is assumed in tissue exposed to BP as well (2). BP bind avidly to exposed bone minerals around resorbing osteoclasts, resulting in very high levels of BP in the resorption lacunae. Because the BP are not metabolized, these high concentrations are maintained for long periods (1,3). Despite uncertainty regarding their exact mechanism of action, their role in decreasing osteoclast-mediated bone resorption has been well established in clinical trials (4,5).

The association between BP treatment and osteonecrosis of the jaw has been first described by Marx in 2003.

Address correspondence and reprint requests to Richard Salzman, M.D., Ph.D., ENT Department, Olomouc University Hospital I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc, Czech Republic; E-mail: richard.salzman@fnol.cz  
The authors disclose no conflicts of interest.

He noted growing number of patients on long-term BP therapy with necrotic lesions in jaws (6).

A typical patient presents to maxillo-facial surgeons with nonhealing extraction socket or exposed jawbone with progression to sequestrum formation associated with localized swelling and purulent discharge (3). Majority of bone defects are preceded by previous trauma (usually dental treatment). In Ruggiero's study, 14% of patients, however, had no history of recent dentoalveolar procedure and nevertheless presented with spontaneous exposure and necrosis of alveolar bones (3). This clinical scenario was previously seen only in patients after radiation therapy when radiotherapy fields included oral cavity.

The BP-associated osteonecrosis of the jaw (BPOJ) was marked as an adverse effect of the BP therapy by remediation commission in the United States (7).

The Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research defines BPOJ as an area of exposed bone in the maxillo-facial region that did not heal within 8 weeks since first identified, in a patient who was receiving or had been exposed to a BP and had not had radiation





**FIG. 1.** Axial high-resolution CT scan before treatment showing bone defect of left temporal bone involving mastoid cells and temporo-mandibular joint.

therapy to the craniofacial region. The 8-week duration is consistent with a time frame by when most other lesions would have healed. The Task Force feels little need for imaging as the diagnosis can be based on clinical detection of exposed bone and medical history of BP treatment (8).

The symptoms of BPOJ include pain, swelling, paresthesia, suppuration, soft tissue ulceration, loosening of teeth, and radiographic variability (ranging from no variation to radiolucencies or radiopacities) (9).

Although the jaw is the most common manifestation of the BP osteonecrosis, a few authors described other affected sites. Whyte et al. (10) treated a patient with BP-induced osteonecrosis of the hip. Our literature search identified 2 previously published articles reporting on 4 patients diagnosed with BP-associated ear canal osteonecrosis (BPECO). All previously reported patients were receiving long-term intravenous BP treatment.

The risk of BPOJ in patients receiving intravenous BP seems to be 10,000-fold of the risk associated with orally administered BP (11,12). Farwell et al. (12) estimated the risk of BP osteonecrosis at 0.09% to 0.34% for oral BP. Although the BP osteonecrosis is a rare phenomenon, the large volume of BP prescription makes the number of patients at risk significant.

The authors present the very first case of a patient on oral BP who developed osteonecrosis of the external auditory canal, review previously published cases, and suggest a definition of BPECO.

#### CASE REPORT

A 79-year-old white female patient presented to ENT outpatient department with left otorrhea and earache after being treated by her general practitioner for otitis externa over a period of 2 months. The otologic examination showed exposed bone in the floor of the left ear canal.

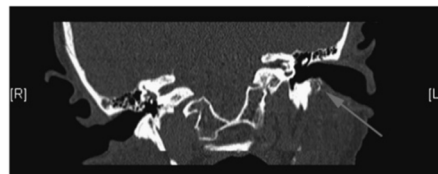
*Otology & Neurotology, Vol. 34, No. 2, 2013*

After a removal of infected crust, the deep bone defect revealed granulations, necrotic tissue, and pus. The bone deep in the defect had yellowish cheesy consistency. The patient was initially treated conservatively with topical application of ointment containing nystatin, neomycin, gramicidin, and triamcinolone. Although the earache and discharge subsided, the ear canal defect grew bigger. Therefore, a biopsy was sent for histologic examination. It repeatedly revealed only necrotic bone and inflammatory changes with no signs of malignancy. *Haemophilus influenzae* and *Peptococcus* species were cultured. A high-resolution CT scan showed a lobulated mass inferiorly to the external auditory canal destroying adjacent bone and extending to the mastoid cells and temporomandibular joint (Figs. 1, 2). The appearance was consistent with an aggressive mass, such as a squamous cell carcinoma. The repeat biopsy confirmed suggested osteomyelitis with no evidence of malignancy. A nuclear medicine whole body scan with SPECT showed uptake in the left temporal bone region in keeping with osteomyelitis.

The patient was started on 6-week course of intravenous antibiotics for suspected malignant otitis externa. The bloods on admission revealed minimally increased C-reactive protein: 24 mg/L, white blood count:  $5.6 \times 10,000/\mu\text{l}$ , hemoglobin 10.4 g/dl, and urea 9.4 mg/dl. The facial nerve function was symmetrical. The myeloma screen was negative. Initially, intravenous piperacillin sodium/tazobactam sodium 4.5 g 3 times daily was administered for the first 2 weeks, followed by 4-week course of intravenously applied 1 g carbapenem once daily. In a view of acute progressive osteomyelitis of the temporal bone, the rheumatologist overseeing her osteoporosis discontinued BP therapy and started the patient on strontium. Seeing her medical condition, we decided against any surgical intervention under general anesthesia. We only performed gentle debridement of necrotic tissue from the bone defect.

By the end of the 6-week course of intravenous antibiotics, the acute inflammation settled, bone defect progression ceased, and the skin defect started to show very first signs of re-epithelialization. Already a month later, the ear canal defect was lined from approximately 50%. Unfortunately, the patient was lost to follow-up at this stage.

The patient's medical history included hypertension, hypercholesterolaemia, hiatus hernia, and most importantly



**FIG. 2.** Coronal high resolution CT scan showing the same defect.

TABLE 1. Previously reported cases of bisphosphonate-associated ear canal osteonecrosis

Case	Sex	Age	Source	BP treatment	Form	N-containing	Duration	Indication	Trauma	Manifestation	Treatment	BP treatment interrupted	Healed
1	M	64	Pollizotto	Pamidronate 90 mg monthly + Zoledronate 4 mg monthly	IV	Yes	9 yr	Multiple myeloma	Exostosis removal	Painless EAC ulceration	Debridement, oral Abx	Yes	Yes
2	F	51	Froelich	Zoledronate 4 mg 3-monthly	IV	Yes	5 yr	Breast cancer	? Impacted wax	Floor of EAC ulceration	Debridement, cartilage chips, perichondrium, fascia graft	No	Yes
3	F	70	Froelich	Pamidronate 90 mg + Zoledronate 4 mg 3-monthly	IV	Yes	11 yr	Breast cancer	? Impacted wax	Floor of EAC ulceration	Debridement, cartilage chips perichondrium, fascia graft	No	Yes
4	F	64	Froelich	Pamidronate 90 mg monthly	IV	Yes	6 yr	Multiple myeloma	EAC polyp removal	Floor of EAC ulceration	Debridement, cartilage chips, perichondrium, fascia graft	No	Yes
Our case	F	79	Satzman	Alendronate 70 mg weekly	Oral	Yes	10 yr	Osteoporosis	None? cotton buds	Deep floor of EAC ulceration	Debridement, IV Abx	Yes	? Yes

Abx indicates antibiotics; BP, bisphosphonate; EAC, external auditory canal; F, female; IV, intravenous; M, male; N, nitrogen.

osteoporosis. The patient did not have diabetes. She was diagnosed with osteoporosis 13 years earlier and has been taking alendronic acid 70 mg weekly for 10 years. Her degenerative disease of cervical spine left her with extremely restricted neck extension (she was unable to look up even with full neck extension and with supporting her head with both hands). The patient underwent hysterectomy 40 years earlier and left femoral nail insertion after femoral stress fracture less than 2 months earlier. She had never been exposed to radiation therapy. She was known to respond to aspirin with a facial swelling. She was nonsmoker and never drank alcohol. The patient has never had any surgical intervention in the left ear and did not wear hearing aids. She admitted to be a habitual cotton bud user for aural toilet for years. The regular medication included alendronic acid, calcium carbonate, low-molecular weight heparin, selective alpha blocker, beta blocker, statin, proton-pump inhibitor, and paracetamol.

DISCUSSION

Our literature search identified only 2 articles dealing with BPECO. The first one by Pollizotto was a brief letter to the editor describing a 64-year-old patient with 9-year history of intravenous BP treatment for multiple myeloma (Table 1). The patient simultaneously developed devitalized bone in socket after tooth extraction and painless ulceration of ear canal (at the site of exostoses removed 6 months earlier). In view of his findings, he diagnosed the patient with BP-associated osteonecrosis of the jaw and external auditory canal (13).

In his review from 2005 to 2009, Froelich et al. (9) identified 13 patients with osteonecrosis of the external auditory canal. Three of them, all female subjects, were receiving long-lasting intravenous BP therapy. All 3 patients presented with an ulceration of the floor of the ear canal overlying an area of the necrotic bone. Two patients receiving BP to prevent osteoporosis after breast cancer treatment were completely asymptomatic. The third patient, who was given BP for multiple myeloma, had an ear canal polyp removed. After the procedure, she developed a non-healing ulceration and bone exposure. The first patient had bilateral lesion in contrast to other 2 patients.

BPOJ risk factors include long-term BP use, type of BP, multiple myeloma, and previous trauma or dental treatment (14).

The oral cavity, with its high bacterial load and frequent minor trauma (from daily dental hygiene), is known to be particularly susceptible to infections breaching mucosa and affecting bone. Similarly, the ear canal, above all when impacted with ear wax, is a hollow area commonly colonized by bacteria. Regular aural toilet with cotton buds or fingers might serve as a source of minor self-inflicted trauma. It is worth noting that a trauma is probably not required for development of BPECO as Ruggiero et al. (3) reported on spontaneously developed cases of BPOJ with no previous trauma. An Australian postal survey calculated the incidence of 0.01% to 0.04% for the spontaneous occurrence of BPOJ (15).



In the differential diagnosis, the malignant otitis externa, osteoradionecrosis of temporal bone, ear canal cholesteatoma, and primary and secondary temporal bone metastases should be considered.

The mean time to onset of BPOJ in individuals on intravenous zoledronic acid is 18 months, respectively, and 39 to 72 months in those receiving pamidronate intravenously (8). The duration from the first application of BP until identification of the BPECO was between 4 years and 8 months to 9 years in the patients of Froelich et al. (9). Our patient developed BPECO 10 years after she was started on BP. It is important to mention that all patients in the review by Froelich et al. were receiving intravenous BP in contrast to orally administered BP in our patient.

As BP are usually classified based on the route of administration, the most articles state 10,000 higher risk of intravenously administered BP when compared with oral BP (9,11). Otto et al. (16) suggested that content of nitrogen might be stronger risk factor for BPOJ than administration route of BP. Recent studies divide 2 classes of BP: nitrogen-containing (both intravenous and oral) and non-nitrogen-containing (only orally administered). There are only 10 reported cases of BPOJ after exposure solely to non-nitrogen-containing oral BP in contrast to more than 3,000 published cases of BPOJ in patients on nitrogen-containing oral BP (17,18). Alendronate given to our patient is known to have highest risk of BPOJ from all nitrogen-containing oral BP (19). Malden and Lopes (20) calculated the incidence of 0.03% in alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. Crepin et al. (18) explained higher risk of BPOJ after nitrogen-containing oral BP therapy by the fact that non-nitrogen-containing BP are less efficient and are prescribed less frequently. Otto et al. (16), in their *in vitro* experiment, showed that nitrogen-containing BPs are more potent in decreasing cell viability and activity. Our patient was on long-term treatment with alendronate, which is a nitrogen-containing oral BP. Our review revealed that all previously reported cases of BPECO were diagnosed in patients on nitrogen-containing intravenous BP.

Imaging is not necessary for making the diagnosis. The CT scan is the diagnostic modality of choice in temporal bone imaging; it is very useful in establishing the extent of bone defect and in excluding myeloma deposition or bone metastasis. A biopsy is essential to rule out malignant disease.

Technetium-99 radioisotope scintigraphy is the best technique for diagnosing ischemic osteonecrosis. Because the BPECO is believed to have altered vascularity, the Technetium bone scan could prove to be useful in detecting subclinical BPECO. It subjects the patient to significant radiation exposure, and it is quite lengthy procedure (8). Gallium-67 labeled leukocyte scan allows monitoring of response to treatment in patients with osteomyelitis (21). Technetium-99 whole body scan in our patient was helpful in confirming the diagnosis of temporal bone osteomyelitis and distinguishing it from malignancy.

*Otology & Neurotology, Vol. 34, No. 2, 2013*

The patient of Pollizoto et al. (13) was treated with local debridement and oral antibiotics while the BP treatment was interrupted. Froelich et al. (9) treated his patients surgically. The ulcerated skin of external auditory canal was circumscribed and the area of necrotic bone was abraded with a burr. The resulting defect was covered using cartilage chips, tragal cartilage perichondrium or temporalis fascia. Our patient was too unfit for considering any surgical intervention. She was repeatedly given oral and topical antibiotics before admission to our ward always with only short-lived effect on pain and pussy discharge. We treated her with a 6-week course of intravenous antibiotics and discontinued BP treatment. In the treatment of BPOJ, the Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research recommends topical antibiotics. Systemic antibiotics might be prescribed if there is evidence of acute infection. Surgical treatment should be limited to removal of sharp bony edges to prevent trauma to adjacent skin or removal of bony sequestra without exposing uninvolved bone (8). Surgical debridement has been variably effective (22).

There is no clear consensus on benefit of stopping BP. It is important to evaluate risks and benefits of discontinuation of BP therapy in each particular patient. Some authors question, whether discontinuation of BP therapy can have any benefit as the half life of BP in human bones can reach up to 10 years (8,9). At this stage, there is no evidence published to prove positive effect of cessation of BP. On the other side, we could not find any proof that temporary discontinuation of BP carries adverse affect on progression of established bone metastases. The Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research recommends careful review of indications of BP treatment (8). A patient with aggressive metastatic disease in bone would benefit from continuation of BP more than a patient receiving therapy for osteoporosis or as prevention of metastatic spread. Similarly, the Updated Position Paper of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons from 2009 gives the following recommendation for patients with malignancies on intravenous BP: if systemic conditions permit, long-term discontinuation may be beneficial in stabilizing established sites of BPOJ, reducing the risk of new site development, and reducing clinical symptoms. Marx et al. (23) found discontinuation of BP for 6 to 12 months to be associated with gradual improvement in clinical disease.

Hyperbaric oxygen used for temporal bone osteomyelitis sounds like a reasonable option. Preliminary results of randomized controlled trial have shown some improvement in wound healing and long-term pain scores (24), but its use as the sole treatment modality for BPOJ cannot be supported at this time (22).

The duration of complete healing of EAC defect was not mentioned by Pollizoto et al. (13). All the patients of Froelich et al. (9) showed complete healing 1 to 2.5 years after surgical treatment. Our patient showed first signs of healing within a month after cessation of BP. Unfortunately, we could not confirm complete healing of her ear canal because she was lost to follow-up a month after her discharge. We only noted clear signs of re-epithelialization

of her ear canal defect already 2.5 months after her admission. Inadequate follow-up remains biggest limitation of this case report.

### CONCLUSION

The authors believe that BPECO is not very well known entity among ENT surgeons and, therefore, possibly often misdiagnosed for other ear canal pathologies like ear canal cholesteatoma, malignant otitis externa, or temporal bone malignancies. It seems reasonable to carefully re-review patient's medical history with focus on BP medication in cases with negative biopsy and not responding to antibiotic treatment.

The definition of BPOJ can be adapted to BPECO with very minor alterations. We suggest the following definition: the BPECO is an area of exposed ear canal bone that did not heal within 8 weeks since first identified, in a patient who was receiving or had been exposed to a long-term BP therapy and had not had radiation therapy to the temporal region. Using the above-mentioned definition, we believe to have treated the very first case of oral BPECO.

The title of the study by Farwell et al. (12), "The Emerging Epidemic? The management of Bisphosphonate Osteonecrosis," may sound like exaggeration nowadays. It may possibly turn into reality in the near future as the number of annually dispensed BP prescriptions has already reached 190 million worldwide and continues to grow (22).

**Acknowledgment:** The authors thank Dr. Luděk Pour, specialist in multiple myeloma treatment, for critical review of the manuscript.

### REFERENCES

- Fleisch H. *Bisphosphonates in Bone Disease*. London, UK: Academic Press, 2000:34–55.
- Wehrhan F, Stockmann P, Nkenke E, et al. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:216–21.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34.
- Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003474.
- Mhaskar R, Rečzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003188.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–7.
- Steiner B, Lenz JH, Gundlach KK, Freund M. Osteonecrosis of the jaws during treatment with bisphosphonates: diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2142–5.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–91.
- Froelich K, Radeloff A, Kohler C, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1219–25.
- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457–63.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med* 2006;144:753–61.
- Farwell DG, Hellstein JW, Lin DT, Villaret DB, Funk GF. The emerging epidemic? The management of bisphosphonate osteonecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:25–6.
- Pollizotto MN, Cousins V, Schwarzer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2005;132:114–7.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematol* 2006;91:768–971.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415–23.
- Otto S, Pautke C, Opelz C, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2837–45.
- Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007;79:69–71.
- Crepin S, Laroche M-L, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:547–54.
- Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243–53.
- Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012;30:171–82.
- Malone DG, O'Boynick PL, Ziegler DK, et al. Osteomyelitis of the skull base. *Neurosurgery* 1992;30:426–31.
- 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* 2009;67:2–12.
- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonates induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397.
- Freiberger JJ. The utility of hyperbaric oxygen in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:96–106.

8. Agrawal Y, Bremova T, Kremmyda O, Strupp M, MacNeilage PR. Clinical testing of otolith function: perceptual thresholds and myogenic potentials. *J Assoc Res Otolaryngol* 2013;14:905–15.
9. Zuniga MG, Janky KL, Schubert MC, Carey JP. Can vestibular-evoked myogenic potentials help differentiate Meniere disease from vestibular migraine? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:788–96.

**RE: SALZMAN ET AL. OSTEONECROSIS OF THE EXTERNAL AUDITORY CANAL ASSOCIATED WITH ORAL BISPHOSPHONATE THERAPY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. *OTOL NEUROTOL* 2013;34:209–13**

*To the Editor:* The authors are to be lauded for bringing this case to the attention of the otologic community. I do not feel that this case would fit the designation of the first case as they have suggested. Having used oral bisphosphonates to treat otic capsule disorders for 19 years, I have not had an experience like this.

I would like to point out an alternate explanation for the clinical findings exclusive of the use of bisphosphonates:

1. The patient had osteoporosis, indicating some metabolic bone disease that could reside in the external auditory canal.
2. She was “a habitual cotton bud user for aural toilet for years”
3. Among her regular medications were calcium carbonate and a proton pump inhibitor. Proton pump inhibitor use is notorious for producing a low level of calcium in the serum because the reduced acidity of the stomach prevents the breakdown of calcium for absorption especially the carbonate form. If the calcium levels were low enough, it could raise the parathyroid hormone, resulting in a recruitment of osteoclasts to bone to alleviate the inadequate dietary source of calcium. Osteoclast activity from osteoporosis, parathyroid hormone elevation, and the trauma to bone of cotton bud use could explain the breakdown of bone. The one-sided presentation may be related to the handedness of the ear bud user.

These three factors alone could explain the clinical findings and bring into question whether there is any relationship to bisphosphonate therapy.

**Kenneth H. Brookler, M.D.**  
Mayo Clinic, Phoenix  
Arizona, U.S.A.

*The author discloses no conflicts of interest.*

**REPLY TO COMMENT: SALZMAN ET AL., OSTEONECROSIS OF THE EXTERNAL AUDITORY CANAL ASSOCIATED WITH ORAL BISPHOSPHONATE THERAPY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

*In Reply:* We appreciate the comments to our article. The reviewer’s main point is that, having used oral bisphos-

phonates (BP) for a long time, he/she has not seen a case of BP-induced ear canal osteonecrosis (BPECO). Not seeing a patient with this infrequent complication leads him/her to look into other possible causes for bony ear canal defect in our patient.

We would like to point out that the likelihood of seeing even one patient is very small. The writer had not specified if he/she has used nitrogen-containing BP or not. The risk of osteonecrosis after non-nitrogen-containing BP is extremely rare. Farwell et al. (1) estimated the risk of BP-induced osteonecrosis of the jaw (BPOJ) at 0.09% to 0.34% for oral nitrogen-containing BP. One would expect to see 300 to 1,100 patients to see the first case (the expectation of geometric distribution is the inverse of probability of success). The incidence of BPECO is much lower than that of BPOJ. It is highly possible to see not even one case of BPECO after prescribing nitrogen-containing BP orally to thousands of patients with otosclerosis.

The writer is right that any of the possible etiopathologies suggested by him/her are possible. However, other possible causes do not rule out the possibility of BPECO in our patient. We would like to stress that using an adapted definition of BPOJ for BPECO, our patient fits every single criterion (an area of exposed bone in the maxillofacial region that did not heal within 8 weeks since first identified in a patient who was receiving or had been exposed to BP and had not had radiation therapy to the craniofacial region).

We would like to suggest that BPECO is a pathologic equivalent to a more common BPOJ where the effect of BP is widely accepted (2–4).

We agree that our article couldn’t offer a definite proof that osteonecrosis in our patient was solely caused by the effect of BP. Our article offers an alternative explanation for its occurrence. We are convinced that the long-term BP treatment played a significant role in its development.

We thank the authors of the commentary for their help in increasing awareness among our otologic community about this rare clinical entity.

**Richard Salzman, M.D., Ph.D.**

*Ear, Nose, Throat Department, Olomouc University  
Hospital and Medical School  
Palacký University  
Olomouc, Czech Republic  
E-mail: richard.salzman@fnol.cz*

**Vojtěch Peřina, M.D., D.M.D., Ph.D.**

*Department of Maxillo-Facial Surgery  
University Hospital Brno  
Brno, Czech Republic*

**Ivo Stárek, M.D., Ph.D.**

*Ear, Nose, Throat Department, Olomouc University  
Hospital and Medical School  
Palacký University  
Olomouc, Czech Republic*

*Otology & Neurotology, Vol. 36, No. 2, 2015*

## 2.8.4 Osteonekróza čelisti při léčbě bisfosfonáty

Přehledový článek pro praktické zubní lékaře. Obsahuje souhrnné informace o v té době stále nové a nepříliš známé a rozšířené patologii. V česky psané literatuře byly v té době dostupné pouze omezené informace, spíše kazuistického charakteru [189, 190]. Do česky psané odborné literatury článek také přináší aktuální informace z prvního doporučení AAOMS z roku 2007 [84]. Doporučení AAOMS jsou ve světě široce akceptována a respektována.

Peřina V, Pokorný P, Machálka M, Liberda O. Osteonekróza čelisti při léčbě bisfosfonáty. LKS. 2008;18(5):140-143.

odborné sdělení

# OSTEONEKRÓZA ČELISTI PŘI LÉČBĚ BISFOSFONÁTY

Vojtěch Peřina, Petr Pokorný, Milan Machálka, Ondřej Liberda  
Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno

## O AUTOROVI



**MUDr. Vojtěch Peřina** (\*1978) absolvoval v roce 2002 obor stomatologie na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně, v roce 2006 obor všeobecné lékařství. V letech 2002–2005 pracoval na Stomatologické klinice LF MU a FN U sv. Anny v Brně. V současnosti pracuje na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno.

**Kontakt:** vperina@seznam.cz  
Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno

**SOUHRN:** Bisfosfonáty jsou v medicíně používány pro zmírnění resorptivních pochodů ve skeletu mnoho let. Po zavedení vysoce účinných dusíkatých typů, používaných zejména v terapii onkologických onemocnění, se projeví jejich vedlejší efekty vznikem do té doby neobvyklé komplikace – osteonekrózy čelisti. V článku jsou popsány klinické projevy této afekce a základní schéma terapie.

**Klíčová slova:** bisfosfonáty, osteonekróza, čelist.

## BISPHOSPHONATE-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

**SUMMARY:** For decades, bisphosphonates have been used in medicine to reduce osteoresorption. After highly effective nitrogen-containing derivatives were introduced, mainly for treatment of malignant diseases, their side effects came out in the form of a new complication – jaw osteonecrosis. The article describes clinical symptoms of this disease and a basic therapy scheme.

**Key words:** bisphosphonates, osteonecrosis, jaw.

LKS, 2008, Vol. 18, No. 5, pp. 140–143

## ÚVOD

Osteonekróza čelistí může komplikovat terapii bisfosfonáty u různých nádorových chorob. Poprvé byla v této souvislosti popsána v roce 2003 (8). Delší dobu je také známá analogická komplikace v kosti ozářené radioterapeutickou dávkou – osteoradionekróza. Nekróza čelisti způsobená alterací metabolismu kosti chemickou látkou není úplně nový fenomén. Patogeneticky příbuzná afekce je tzv. fosforová čelist „phossy jaw“, nekróza čelistních kostí u dělníků v sirkárnách, kde se v první polovině 19. století používal při výrobě bílého fosforu (4, 5). Bisfosfonáty jsou používány zejména při terapii mnohočetného myelomu a kostních metastáz karcinomů prsu, plic a prostaty, z nenádorových chorob hlavně u osteoporózy a Pagetovi nemoci (10, 2). Bisfosfonáty mají pro pacienty přínos ve zpomalení resorpce kostní hmoty a snížení bolestivosti skeletu. Omezení resorpce kostí také působí preventivně proti

140 LKS 5/2008

Tabulka 1: Přípravky obsahující bisfosfonát registrované v ČR (zdroj SÚKL)

	Generický název	Firmní přípravek
Bisfosfonáty neobsahující dusík	klodronát	Bonefos, Lodronat
	pamidronát	Aredia, Pamidronate, Pamitor
Dusíkaté bisfosfonáty	alendronát	Adronate, Alendrogen, Alendronat, Alenwin, Bonalen, Fosavance, Fosteofos, Lindron, Ralenost, Siranin
	ibadronát	Bondenza, Bondronat, Bonviva
	risedronát	Actonel, Norsed, Risendros
	zolendronát	Zometa



Obr. 1: Osteonekrotické ložisko mandibuly.

nebezpečné, maligní chorobou indukované hyperkalcemii (2).

Mechanismus účinku jednoduchých bisfosfonátů (etidronát, kloridronát) spočívá v inhibici činnosti osteoklastů a indukcii apoptózy osteoklastů i nádorových buněk (2, 7, 9, 12), dusíkaté bisfosfonáty (zolendronát, pamidronát) také zmírňují progresi onemocnění inhibicí angiogeneze (2, 7), přehled léčivých přípravků obsahujících bisfosfonát je uveden v **tab. I**.

Dusíkaté bisfosfonáty jsou v onkologických indikacích preferovány, protože jsou mnohonásobně účinnější než bezdusíkaté typy. Mezi jejich další nežádoucí účinky patří zejména renální toxicita, dráždění gastrointestinálního traktu a flu-like syndrom po aplikaci (4).

#### DEFINICE

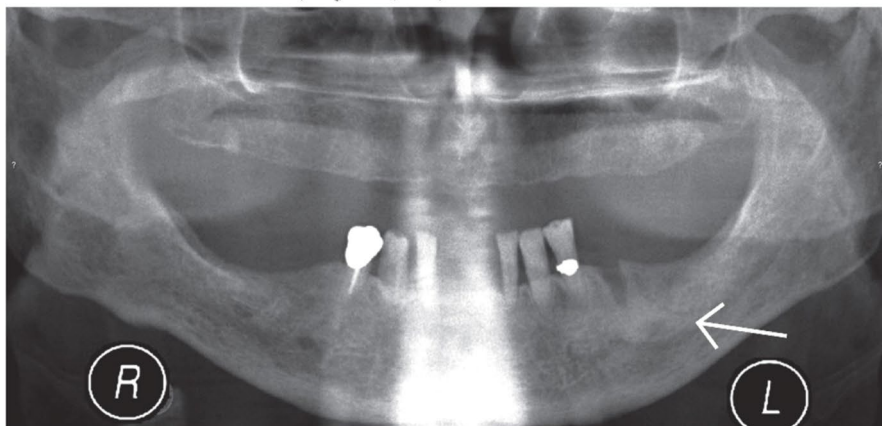
Za bisfosfonáty podmíněnou osteonekrózu čelisti se považuje afekce, která splňuje následující kritéria (3):

1. Pacient je nebo byl léčen bisfosfonátem.
2. Obnažená, nekrotická kost v maxilofaciální oblasti, která je přítomná minimálně 8 týdnů.
3. Pacient nikdy nepodstoupil radioterapii v maxilofaciální oblasti.

#### KLINICKÝ OBRAZ

Osteonekróza čelisti se projevuje jako variabilně bolestivé ložisko obnažené, nekrotické kosti (11) (**obr. 1**). Na rtg je v počátečních stádiích patrná okrskovitá kondenzace kostí, nejčastěji v okolí nezhojené extrakční rány (**obr. 2**). Později dochází k osteolýze a tvorbě

Obr. 2: Kondenzace kostí u extrakční rány v rtg obraze, viz šipka.



LKS 5/2008 141



Tabulka II: Klinická stadia osteonekrózy (podle AAOMS)

Riziko rozvoje osteonekrózy	Pacienti užívající p. o. nebo i. v. bisfosfonát bez přítomnosti ložiska obnažené nebo nekrotické kosti
I. stadium	Asymptomatické ložisko obnažené nebo nekrotické kosti bez známek infekce
II. stadium	Obnažená nebo nekrotická kost se zánětlivými projevy (zejména bolest a erytém) s nebo bez hnisavé exsudace
III. stadium	Jako stadium II. a alespoň jeden z následujících příznaků: patologická fraktura, extraorální píštěl, osteolýza dosahující hranu mandibuly

sekvestrů (obr. 3). Defekt kosti provází dráždění a zánět přilehlých měkkých tkání. Pokračující osteonekróza může způsobovat uvolňování a výklavost okolních zubů. Pokročilá stadia vedou až k patologické fraktuře kosti či ke vzniku oronasální nebo oroantrální komunikace (4, 7). Otoky měkkých tkání a neurčitá bolestivost však mohou být přítomny již před klinickou manifestací osteonekrózy (3), klinická stadia osteonekrózy jsou uvedena v tab. II.

Provokujícím momentem pro vznik osteonekrózy je porušení alveolární kosti a slizničního krytu, většinou se jedná o extrakci zubu (6, 7). Osteonekróza může vzniknout také spontánně, predilekčními místy jsou mandibulární a palatinální tory a linea mylohyoidea. Hojení rány v kosti, jejíž metabolismus je účinkem bisfosfonátů narušen, probíhá velice obtížně. Nedostatečně krevně zásobené okraje kosti, důsledek antiangiogenního efektu bisfosfonátů, podléhají nekróze, která se zvolna rozšiřuje. Etiologický vliv obligátně přítomné anaerobní kolonizace (zejména *Aktinomyces sp.*) není zatím jasný. Riziko rozvoje osteonekrózy čelisti také stoupá s dobou aplikace a se zvolenou dávkou daného bisfosfonátu (1). Většina pacientů s osteonekrózou čelisti užívala některý s bisfosfonátů (i. v. nebo p. o.) déle než tři roky (3). Současná medikace bisfosfonátem a kortikosteroidy riziko vzniku osteonekrózy podstatně zvyšuje (3, 2).

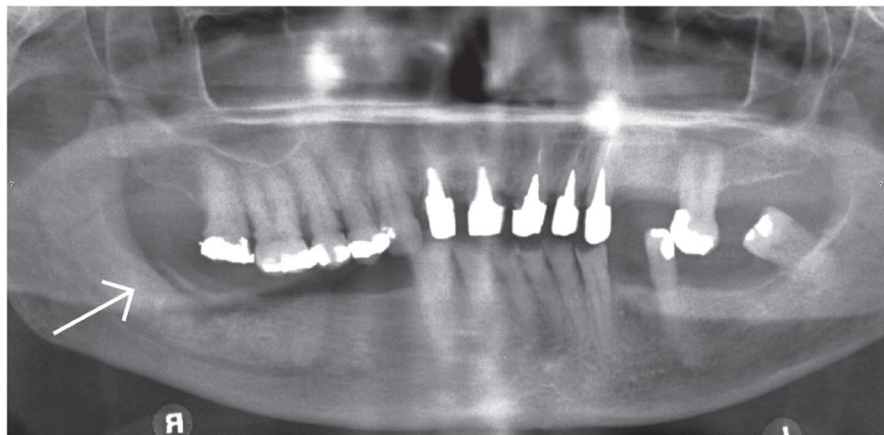
## TERAPIE

Terapie již vzniklé osteonekrózy je obtížná. U nepříliš rozsáhlých, počínajících ložisek je na místě konzervativní terapie. Používají se výplachy úst antiseptickými roztoky (chlorhexidin) a lokální ošetřování nekrotických okrsků (štětíčky s  $H_2O_2$ ). Nutná je také pečlivá ústní hygiena a odstranění případného dráždění sliznic převislými výplněmi, nevyhovujícími protetickými pracemi apod.

Pokročilejší stavy je nutné řešit chirurgicky, podle rozsahu nekrózy se provádí egalizace kostí, sekvectomie a u rozsáhlých ložisek je někdy nutná i parciální mandibulektomie (3, 7). Chirurgická terapie je však svízelná kvůli špatnému hojení poškozené kostní tkáně. Osteosyntézy kostních fragmentů jsou často nestabilní, protože dochází ke vzniku osteonekrózy i kolem minišroubků a jejich uvolňování z kosti. Ze stejného důvodu jsou také často neúspěšné rekonstrukční výkony za použití kostních štěpů (3). Provádění plastik měkkých tkání a uzavírání defektů je v případech, že osteonekróza nezpůsobuje oroantrální nebo oronasální komunikaci, pro možný etiologický podíl anaerobů diskutabilní.

U pacientů s nově vzniklou osteonekrózou a v případech chirurgické intervence je indikováno podávání širokospektrých antibiotik jako profylaxe sekundární infekce. Nejčastěji je používán klavulanátem potencionovaný amoxicillin (např. Augmentin 625 mg p. o. à 8 hodin 7 až 10 dnů), při známé alergii na penicil-

Obr. 3: Kostní sekvestr na OPG, viz šipka.



linová antibiotika je možné použít doxycyclin (např. Deoxymykoin 100 mg p. o. jednou denně také 7 až 10 dní). Jinou alternativou jsou, zejména při potřebě dlouhodobého podávání, málo toxické linkosamidové preparáty (např. Dalacin C 300 mg p. o. à 8 hodin nebo Neloren 500 mg p. o. à 8 hodin, oba preparáty dva až tři týdny). Jejich nevýhodou je však úzké antibakteriální spektrum. Doporučené léčebné schéma uvádí **tab. III.**

### PREVENCE

Protože terapie již vzniklé osteonekrózy je zdouhává a často neúspěšná, věnuje se značná pozornost prevenci této komplikace. Každý pacient by měl být před zahájením terapie bisfosfonáty pečlivě stomatologicky vyšetřen a sanován. Všechny invazivní výkony, zejména extrakce zubů, je vhodné provést před zahájením terapie bisfosfonáty. Extrakce musí být indikovány poměrně radikálně tak, aby zbylé zuby měly několikaletou dobrou prognózu (7).

Nezanedbatelnou součástí stomatologické terapie je edukace pacienta. Pacienti se závažným, život ohrožujícím základním onemocněním často pečují o dutinu ústní nevěnují pozornost. Je nutné je poučit, aby se na preventivní vyšetření i terapii dostavovali včas, dokud lze postupovat při terapii konzervativně bez nutnosti zanedbané zuby extrahovat.

Jakýkoliv invazivní výkon v dutině ústní musí být u pacienta již léčeného bisfosfonáty zajištěn profylaktickou aplikací antibiotika, nejlépe širokospektrého (amoxicillin, tetracyklinové antibiotikum) (7). Žádoucí je také přerušení aplikace bisfosfonátů na několik měsíců (minimálně 6 měsíců) (3), to je však s ohledem na riziko progresu základního onemocnění i pacientovu psychiku vždy nepřijatelný krok.

### ZÁVĚR

Zatím není známá žádná metoda, jak stanovit alespoň přibližné riziko rozvoje osteonekrózy čelisti u konkrétního pacienta. Vhodný by byl postup, který by bral do úvahy metabolický stav čelistní kosti před zahájením terapie základního onemocnění. Tato otázka je stále aktuální, protože nejen každá komplikace, ale i každý vynucený zásah do terapie nádorové choroby značně snižuje kvalitu života dotčeného pacienta a může i zhoršit jeho prognózu. Tento fakt jen zdůrazňuje důležitost pečlivého klinického vyšetření a případné sanace nejen každého pacienta, u kterého je zvažována terapie bisfosfonáty, ale všech pacientů ze závažnými celkovými chorobami obecně.

### Literatura

1. Adam Z, Kozumplíková M, Pour L, et al. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52:176–180.
2. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M a kolektiv. Kostní nádorová choroba, Grada, Praha 2005. ISBN: 80-247-1357-8.
3. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:369–376.
4. Diel IJ, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? Crit. Rev. Oncol./Hematol. (2007), článek v tisku.
5. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63(5):682–9.
6. Machálka M. Osteonekróza čelisti po komplexní léčbě nádorů bisfosfonáty [online]. 26. 07. 2006. [cit. 30. 8. 2007, 18:12 CET]. Dostupné na internetu: <<http://www.myeloma.cz/sources/brozura-jak-neprovsihnout-myelom/Osteonekroza-celisti-po-komplexni-lecbe-nadoru-bisfosfonaty.pdf>>
7. Machálka M, Adam Z, Bulík O, Kozumplíková M. Osteonekróza čelistí při léčbě bisfosfonáty. Čes. Stomat. 2006; 106(5):136–139.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61:1115.
9. Mundy GR. Calcium homeostasis: Hypercalcemia and hypocalcemia. London, UK, Martin Dunitz, 1990; 69-100.
10. Novotný J. Bisfosfonáty v léčbě nádorové bolesti [online]. 27. 07. 2002. [cit. 30. 8. 2007, 17:57 CET]. Dostupné na internetu: <[http://www.algos.cz/pro\\_odborniky/bisfosfanaty.html](http://www.algos.cz/pro_odborniky/bisfosfanaty.html)>
11. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:527–534.
12. Vítte C, Fleisch H, Gunther H. Bisphosphonates induce osteoclasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. Endocrinology 1996; 137:2324–2333.

Tabulka III: Doporučená terapie jednotlivých stadií osteonekrózy (podle AAOMS)

Riziko rozvoje osteonekrózy	Edukace pacientů, konzervační, event. endodontická terapie
I. stadium	Antiseptické výplachy úst (např. chlorhexidin), kontrolní stomatologické vyšetření à tři měsíce, zvažování možnosti přerušení terapie bisfosfonáty
II. stadium	ATB terapie širokospektrými antibiotiky, antiseptické výplachy úst, analgetická terapie, egalizace kostních okrajů, které dráždí měkké tkáně
III. stadium	Jako stadium II. + chirurgická revize, event. resekce nekrotické kosti

### 3. Pandemie onemocnění COVID-19 a její dopad na zubní lékaře v ČR

#### 3.1 Virus SARS-CoV-2 a Pandemie onemocnění COVID-19

V prosinci 2019 se ve městě Wu-chan (provincie Chu-pej, střední Čína) začalo šířit nakažlivé respirační onemocnění. Dominantními příznaky byla horečka a suchý kašel. Postupně se, zpočátku mezi pacienty s komorbiditami, začaly objevovat závažné případy charakterizované zejména atypickou oboustrannou pneumonií s progresí do ARDS a případně systémového zánětlivého poškození až multiorgánového selhání (SIRS, MODS) [191, 192]. Jako původce byl identifikován původně zvířecí  $\beta$ -koronavirus, záhy byla klasifikována jako Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a pro ním způsobované onemocnění se začal používat akronym COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [193, 194].

##### 3.1.1 Koronaviry

Koronaviry patří mezi obalené jedno vláknové RNA viry. Jejich kapsida tvarem připomíná sluneční korunu, což dalo celé této skupině virů její jméno. Jedná se o velmi rozšířené respirační patogeny, které obvykle způsobují nezávažná sezónní onemocnění [195]. V nedávné historii však již proběhly dvě epidemie koronavirových infekcí s často závažným průběhem. Na přelomu let 2002 a 2003 to bylo onemocnění SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), které se z jižní Číny a Hongkongu rozšířilo téměř do celého světa. Onemocnělo přes 8 000 osob a mortalita dosahoval 10 %. O deset let později vypukla další, relativně izolovaná, epidemie s centrem na Arabském poloostrově. Onemocnění nazvané MERS (Middle East Respiratory Syndrome) doposud postihlo asi 2 500 osob s mortalitou přesahující 30 %. V obou případech byl jako původce identifikován netopýří koronavirus, který se na člověka přenesl přes mezipřevodce: cibetky, respektive velbloudy. Původ a mechanismus přenosu na člověka je u viru SARS-CoV-2 pravděpodobně stejný [196–201].

##### 3.1.2 Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 se vyznačuje na poměry RNA virů rozsáhlým genomem, jeho RNA má 33,5 kilo bazí, a také jeho membrána je neobvykle silná. Jeho podobu a vlastnosti určují 4 hlavní strukturální proteiny: vnitřní nukleokapsidový (N), obalový (E), transmembránový (M) glykoprotein a povrchový (S) protein. Povrchový S = spike protein se skládá ze dvou podjednotek (S1 a S2) a je zodpovědný jednak za charakteristický vzhled koronavirů v elektronovém mikroskopu, ale hlavně za jeho patogenitu. Pomocí S proteinu se virus váže na membránový receptor pro angiotenzin konvertující enzym (ACE2) lidských buněk a proniká přes něj do hostitelské buňky [202]. Virus primárně napadá buňky sliznic nosohltanu, epitelální buňky bronchů a pneumocyty. Aktivací apoptózy T-lymfocytů způsobuje lymfocytopenii, při závažném průběhu dochází k masivní virové replikaci v pneumocytech, porušení alveolo-kapilární membrány a rozvoji intersticiální pneumonie [203, 204].

I když se virové partikule SARS-CoV-2 nacházejí v tkáních a prakticky ve všech sekretech nemocného, hlavní cesta přenosu infekce je respirační, případně transkonjunktivální. Dominantním infekčním vektorem jsou kapénky a aerosol. Kapénkami se virus šíří na vzdálenost 1–2 metry, aerosolem mnohem dále a nepředvídatelněji. Hranice mezi kapénkami aerosolem je však pouze arbitrárně stanovena na průměr částic 5  $\mu\text{m}$  a šíření infekčních partikul je v reálných situacích složitější [202, 205]. K nákaze dochází dominantně při přímém kontaktu s nakaženou osobou.

Protože infikovaný jedinec vylučuje signifikantní množství virů již 2–3 dny před začátkem klinických příznaků a také je možný bezpříznakový průběh onemocnění mohlo dojít k rychlému rozšíření infekce prakticky do celého světa [206–208].

Vzhledem k velkému rozšíření viru SARS-CoV-2 během pandemie došlo k selekci jeho několika různých, mutacemi vzniklých variant. Podle CDC existuje 12 rozšířených linií, jsou to varianty alfa (linie B.1.1.7 a Q), beta (linie B.1.351 a potomci), gama (linie P.1 a potomci), epsilon (linie B.1.427 a B.1.429), eta (linie B.1.525), iota (linie B.1.525), epsilon (linie B.1.526), kappa (B.1.617.1), 1.617.3, mí (B.1.621, B.1.621.1), zeta (P.2) a dvě nejnovější varianty linií delta (B.1.617.2 a linie AY) a omikron (B.1.1.529 a linie BA). Různé varianty viru se odlišují mírou infekciozity a závažnosti klinického průběhu onemocnění [202, 209, 210].

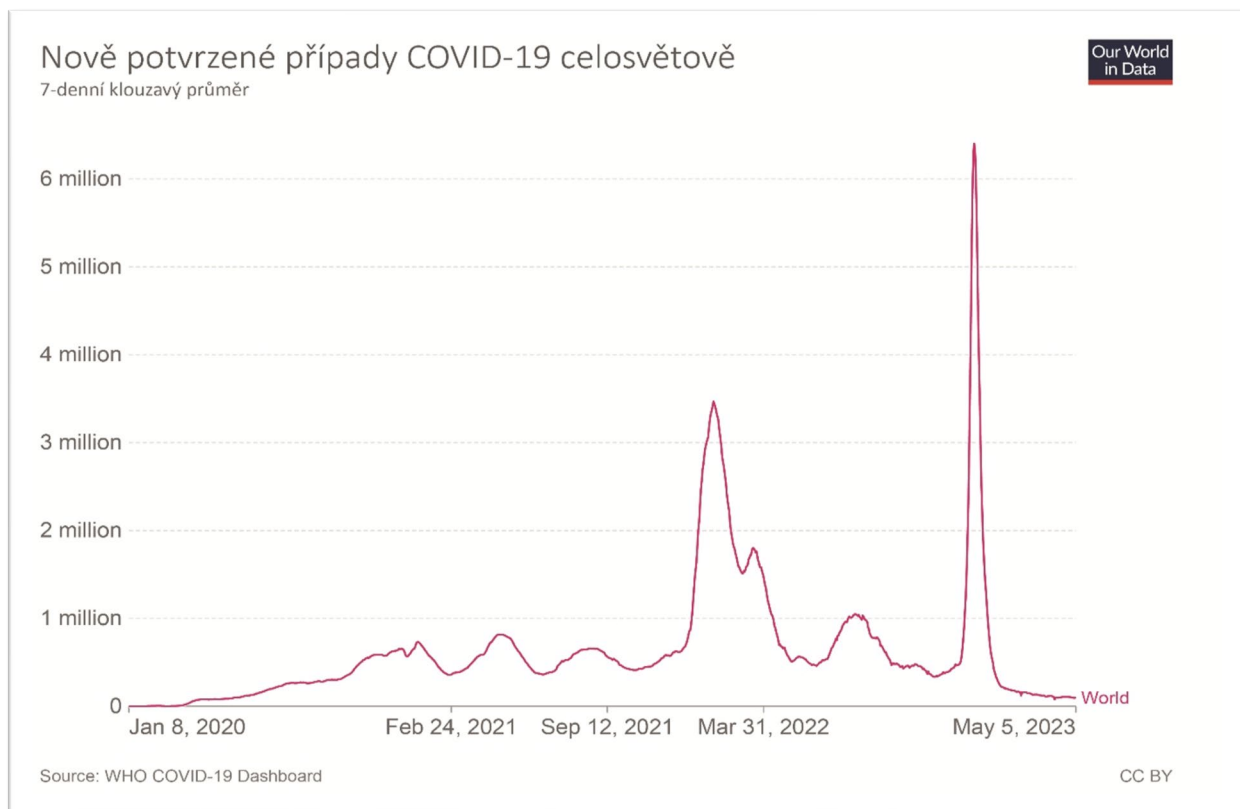
### 3.1.3 Onemocnění COVID-19

Covid-19 je akutní infekční onemocnění s převažujícím postižením respiračního traktu. Inkubační doba je průměrně 5-6 dnů s rozvojem příznaků do 12 dní od infekce [211]. Klinický obraz onemocnění je variabilní, typická je horečka (90 % pacientů) a suchý kašel (70% výskyt). Typickým symptomem je ztráta chuti a čichu které se objevují u téměř ½ pacientů [212]. Třetina pacientů také trpí únavou. Nebezpečná je progresse onemocnění do atypické intersticiální pneumonie s rizikem hyposaturace krve kyslíkem a rozvoj ARDS, ale u většiny pacientů je průběh onemocnění lehký [213, 214]. Přibližně 10 % pacientů vyžaduje hospitalizaci s oxygenoterapií a 1-3 % překlad na lůžko intenzivní péče. Mortalita COVID-19 se v ČR pohybuje kolem 1 %. Riziko těžkého průběhu a komplikací stoupá s věkem nemocných, obávané jsou kromě plicních zejména tromboembolické komplikace [215, 216]. Pouze u asi 10 % postižených pacientů přetrvávají potíže déle než 3 týdny po začátku příznaků. Nejčastěji přetrvávají dechové potíže a únava [217].

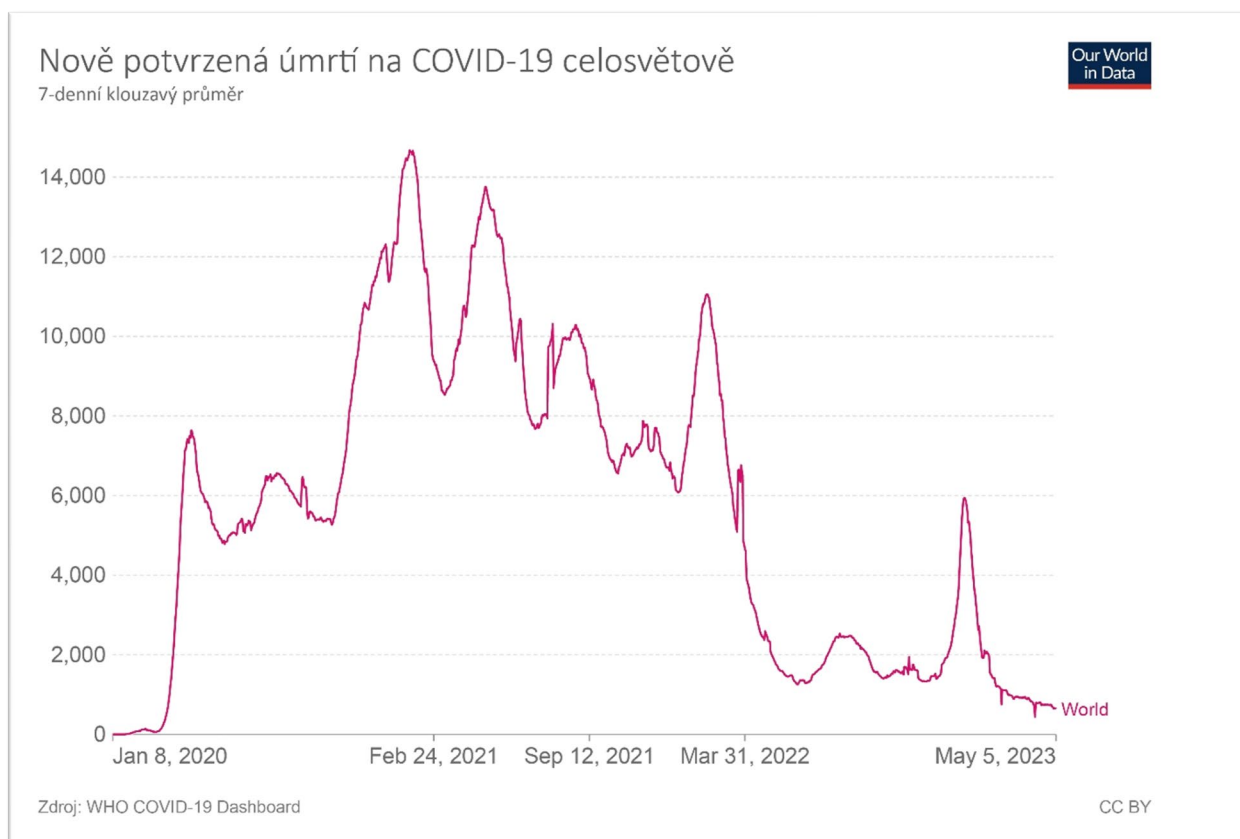
### 3.1.4 Pandemie COVID-19

Onemocnění se na přelomu let 2019/2020 z Wu-chanu rychle rozšířilo na ostatní kontinenty a po několika lokálních epidemiích byla 11. 3. 2020 WHO vyhlášena světová pandemie COVID-19 (public health emergency of international concern PHEIC) [218, 219]. V Evropě byl první případ oficiálně potvrzen 24. 1. 2020 ve francouzském Bordeaux, ale virus byl v severní Itálii pravděpodobně přítomný již na konci roku 2019 [220, 221]. Právě hlavně ze severní Itálie se onemocnění rozšířilo do zbytku Evropy včetně České republiky [222]. Stav celosvětové pandemie byl WHO ukončen 5. května 2023 [223, 224]. Do tohoto dne zasáhla pandemie v několika vlnách všechny státy světa, nemocí COVID-19 onemocnělo přes 750 000 000 osob a nemoci podlehl téměř 7 000 000 pacientů, grafy 1 a 2 [225].





Graf 2: případy COVID-19, celosvětově



Graf 3: úmrtí na COVID-19, celosvětově



### 3.1.5 Opatření používaná proti šíření onemocnění COVID-19

Ve snaze zpomalit průběh pandemie a ochránit zdravotnická zařízení před kolapsem způsobeným přetížením pacienty s COVID-19 zaváděly vlády různě tvrdá protiepidemická opatření. Podstatným způsobem bylo omezeno mezinárodní cestování i obchod. V rozličné míře byly minimalizovány sociální kontakty. Za tímto účelem byly rušeny veřejné akce, uzavírány školy a obchody, a dokonce omezován volný pohyb obyvatel. Zavádělo se plošné používání ochrany dýchacích cest a preventivní screeningové testování. Různé státy přistupovaly k protiepidemickým opatřením v různém čase a s odlišnou přísností. Obecně byly v asijských zemích regulace výrazně tvrdší než jinde, zejména ve srovnání se Skandinávií. Největší naděje i úsilí a prostředky byly vkládány do vývoje očkovací látky. První vakcína schválená pro klinické použití byla ruská adenovirová vakcína Sputnik V. Proces jejího schvalování, stejně jako předpoklad, že plošná vakcinace bude jedině opatření dostatečné k zastavení pandemie a eliminaci viru SARS-CoV-2 z ekosystému byl od počátku zpochybňován. Každé se zavedených opatření mělo různou efektivitu, sociální i ekonomický dopad [226–230].

#### 3.1.5.1 Omezení sociálních kontaktů

Ve snaze zpomalit průběh pandemie nebo v ideálním případě zcela přerušit šíření nákazy, byly ve velké části světa postupně zavedeny různé formy regulace cestování, přeshraničního styku i běžných sociálních kontaktů = lockdown. V mnoha zemích byly uzavřeny školy i veškeré provozovny. V počátcích pandemie, v dubnu a květnu, byly restriktce tak rozsáhlé, že více než polovina světové populace byla zasažena některou z forem omezení volného pohybu [231]. Byly o rok odloženy XXXII. Olympijské hry v Tokiu. Lockdowny pomáhaly zpomalit šíření epidemie, snižování reprodukčního čísla<sup>5</sup>, zejména v hustě obydlených oblastech a pokud trvaly déle než 2 týdny. Na druhé straně jsou plošné lockdowny opatření krajně nepopulární se značným ekonomickým i sociálním dopadem. Švédsko zvolilo mírnější strategii založenou na osobní zodpovědnosti obyvatel, aniž by v této zemi měla pandemie horší dopady než v zemích s přísným režimem [233–236].

#### 3.1.5.2 Povinná ochrana dýchacích cest

Vzhledem k dominantnímu šíření viru SARS-CoV-2 respirační cestou se povinné používání některé z forem ochrany dýchacích cest jeví jako základní racionální krok ke kontrole šíření tohoto viru [237, 238]. Prvotní doporučení byla v tomto aspektu, ale rozporuplná. WHO v počátcích pandemie doporučovala používání chirurgických ústenek nebo respirátorů jen pro zdravotnický personál a osoby se symptomy respiračního onemocnění, případně jejich blízké okolí [239]. Změna doporučení nastala na začátku června 2020, kdy bylo WHO doporučeno používat ochranu dýchacích cest v místech s předpokládaným šířením viru [240]. V USA bylo nošení roušek jednoznačně doporučeno CDC na konci června 2020, toto doporučení bylo zmírněno v únoru 2022 [241, 242]. Většina evropských zemích zavedla plošné používání ochrany dýchacích cest v dubnu 2020, podle doporučení vydaném ECDC [243].

#### 3.1.5.3 Preventivní plošné testování

Pro přímý průkaz virové nukleové kyseliny byly vyvinuty diagnostické metody na základě PCR (hlavně real-time reverse transcriptase-PCR – RT-PCR). Vzhledem k vysoké senzitivitě i specifitě jsou

---

<sup>5</sup> Reprodukční číslo udává průměrný počet dalších osob, které přímo infikuje jeden nakažený pacient. Základní reprodukční číslo  $R_0$  udává počáteční hodnotu v dané populaci před přijetím ochranných opatření. Efektivní reprodukční číslo  $R_E$ , reflektuje pomalejší šíření epidemie po přijetí protiepidemických opatření [232].

považovány za zlatý diagnostický standart. Vhodné jsou zejména pro průkaz přítomnosti patogenu u klinicky suspektních pacientů. Nevýhodou je vyšší cena a nutnost zpracování vzorku v laboratoři [244]. Během jara 2020 začaly být dostupné rychlé antigenní testy, u kterých je výsledek dostupný prakticky okamžitě. I přes jejich nižší specifitu i senzitivitu se začaly používat plošně za účelem identifikace bezpříznakových přenašečů viru SARS-CoV-2. Včasná izolace potencionálních šířitelů infekce přispěla ke zpomalení pandemické vlny. Postupně byly vyvinuty další testovací postupy a celosvětově započalo masivní testování populace. I přes enormní náklady, samotné testování a izolace nakažených jedinců nedokázalo průběh pandemie zvrátit [245–251].

#### 3.1.5.4 Vakcinace

Pro dlouhodobou neudržitelnost opatření omezujících šíření viru SARS-CoV-2 uzavíráním společnosti a izolací potencionálních přenašečů (containment), bylo záhy patrné, že pandemie poleví až v okamžiku dostatečné imunizace populace. Stav tzv. stádní imunity je situace kdy v populaci zůstává tak malý počet k infekci vnímavých jedinců až se přenos nemoci zastaví. Lze dosáhnout buď samovolně, promořením populace, nebo bezpečněji plošnou vakcinací [252]. V Evropě byla jako první pro klinické použití schválena mRNA vakcína Comirnaty (Pfizer/BioNTech) 31. prosince 2020 [253]. V počátcích bylo očkování vyhrazené pouze pro zaměstnance kritické infrastruktury a rizikové skupiny obyvatel (vysoký věk, komorbidita). Toto omezení skončilo v okamžiku dostatku očkovacích látek, v ČR v červnu 2021<sup>6</sup>. Vzhledem k neustálým mutacím virového genomu vznikají stále jeho nové varianty s odlišnými vlastnostmi. Mutace genu pro S-protein ovlivňuje interakci viru s preexistujícími protilátkami. Proto ani úplná vakcinace neposkytuje plnou ochranu před nákazou. I přesto se jedná o nejdůležitější prostředek ke zvládnutí pandemie [254–256].

### 3.2 Průběh pandemie COVID-19 v České republice

V ČR byly první tři případy nákazy virem SARS-CoV-2 potvrzené 1. března 2020, všichni tři nakažení přicestovali z Itálie. V kontrastu s počáteční bagatelizací situace a vyčkáváním ze strany exekutivy v lednu a únoru 2020, se během března situace dramaticky změnila. 6. března byla zavedena povinnost karantény po návratu z endemických oblastí<sup>7</sup>, 10. března se uzavřely školy<sup>8</sup>, 12. března vláda vyhlásila nouzový stav<sup>9</sup>, spojený s řadou dalších omezení včetně uzavření hranic, zákazu provozu restaurací, služeb, lázní a sportovišť a zákazu prodeje nepotravinářského zboží. Od 15. března bylo omezeno vycházení<sup>10</sup> a 18. března byla zavedena povinnost nosit ochranu dýchacích cest (roušku) na veřejnosti<sup>11</sup>. Nouzový stav trval až do 17. května 2020.

V létě 2020 ubylo nakažených i hospitalizovaných osob. Byl zaveden „Koronavirový semafor“, přehledný skórovací systém, který vyhodnocoval situaci na úrovni okresů a indikoval potřebná protiepidemická opatření [257]. Po relativně klidném létě se epidemická situace začala na konci srpna opět dramaticky zhoršovat. Došlo k vyhlášení dalšího nouzového stavu a zpřísnění opatření

---

<sup>6</sup> Mimořádné opatření MZ ČR ze dne 7. června 2021, čj. MZDR 1595/2021-4/MIN/KAN

<sup>7</sup> Mimořádné opatření MZ ČR ze dne 6. března 2020, čj. MZDR 5503/2020-10/PRO

<sup>8</sup> Mimořádné opatření MZ ČR ze dne 10. března 2020, čj. 10676/2020-1/MIN/KAN

<sup>9</sup> Usnesení vlády ČR 69/2020 Sb. ze dne 12. 3. 2020

<sup>10</sup> Usnesení vlády ČR 85/2020 Sb. ze dne 15. 3. 2020

<sup>11</sup> Usnesení vlády ČR 106/2020 Sb. ze dne 18. 3. 2020

30. září 2020<sup>12</sup>, poté byl omezen i volný pohyb osob a zaveden zákaz nočního vycházení<sup>13</sup>. I přes tvrdý lockdown se situace dále zhoršovala a na přelomu října a listopadu patřila ČR k nejhůře zasažením zemím světa. Onemocnění se od začátku pandemie k 31. říjnu 2020 potvrdilo u 335 000 osob a počet úmrtí dosáhl 3 251 [258, 259]. Koronavirový semafor byl nahrazen „Protiepidemickým systémem – PES“, který epidemický stav a příslušná opatření nově na základě výpočtu epidemického skóre rozděluje do pěti stupňů [260]. Ve výpočtu skóre byly ale prováděny úpravy, tak aby nebylo nutné uzavírat obchody před Vánoce. 16. prosince je zahájeno plošné antigenní testování hrazené ze zdravotního pojištění. 27. prosince je v reakci na prudký nárůst počtu nakažených vyhlášen nejvyšší, pátý, stupeň pohotovosti protiepidemického systému PES a s ním související opatření. Je také zahájena vakcinace vybraných skupin obyvatel látkou Comirnaty, počty nakažených, ale stále stoupají tempem téměř 10 000 - 20 000 nových případů denně. Opakovaně byl prodlužován nouzový stav, v březnu 2021 byl zakázán pohyb osob mezi jednotlivými okresy<sup>14</sup>. Nouzový stav, zákaz pohybu mezi okresy a zákaz nočního vycházení skončily 12. dubna 2021. Protože opakované vyhlášení nouzového stavu, někdy i bezprostředně navazujícího na předchozí, není z legislativního hlediska standardní je přijat tzv. „Pandemický zákon“<sup>15</sup>. Ten umožňuje zavádět různá ochranná opatření bez nutnosti nouzového stavu. Během května 2021 byly otevřeny obchody i další provozovny a očkování bylo umožněno všem obyvatelům starších než 16 let, v červnu skončilo také povinné testování neočkovaných zaměstnanců.

Během léta 2021 je epidemická situace opět příznivá, v září začíná školní rok třemi koly antigenního testování žáků. V průběhu podzimu se situace opět prudce zhoršuje, když na konci listopadu 2021 je denně počet nově identifikovaných nálezů kolem 20 000. V reakci na zhoršující se epidemické údaje je zavedeno povinné testování zaměstnanců<sup>16</sup>. Počty nově nakažených dosahují vrcholu v únoru 2022 (2. 2. 2022 = 38 000), kdy ale převládá varianta viru omikron, která způsobuje onemocnění s mírnějším průběhem, než varianty předchozí [258]. Poté se situace postupně zlepšila natolik, že 11. 4. byla zrušena většina plošně platných opatření. V červenci 2022 je patrné postupné narůstání počtu infikovaných, zda bude následovat další výrazná vlna pandemie je nyní (31. 7. 2022) otevřená otázka. I přes všechna přijatá opatření patří Česká republika celosvětově k zemím nejvíce zasažených pandemií COVID-19. Epidemie v ČR doposud (k 30. 6. 2022) probíhala v pěti vlnách, onemocnění se potvrdilo u téměř 4 000 000 pacientů a zapříčinilo přes 40 000 úmrtí, grafy 3 a 4 [261–263].

---

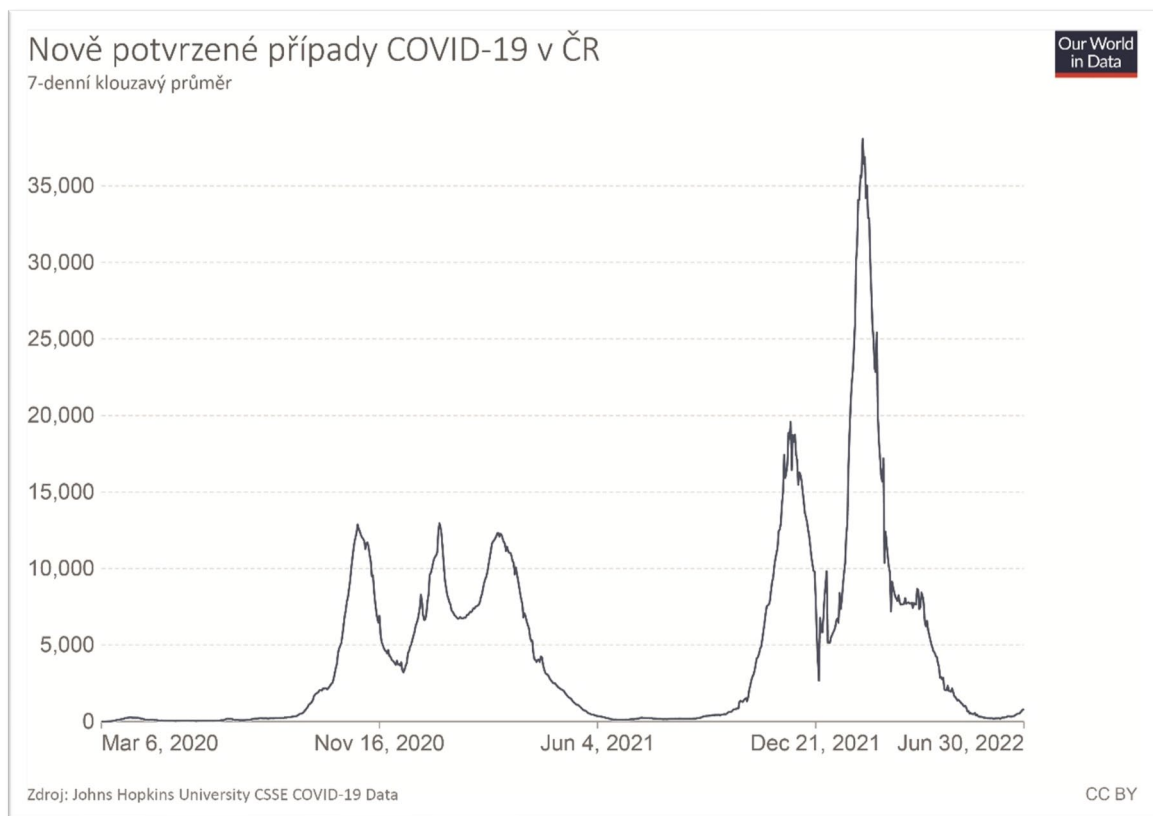
<sup>12</sup> Usnesení vlády ČR 391/2020 Sb. ze dne 30. 9. 2020

<sup>13</sup> Usnesení vlády ČR č. 424/2020 Sb. ze dne 21. 10. 2020 a č. 431/2020 Sb. ze dne 26. 10. 2020

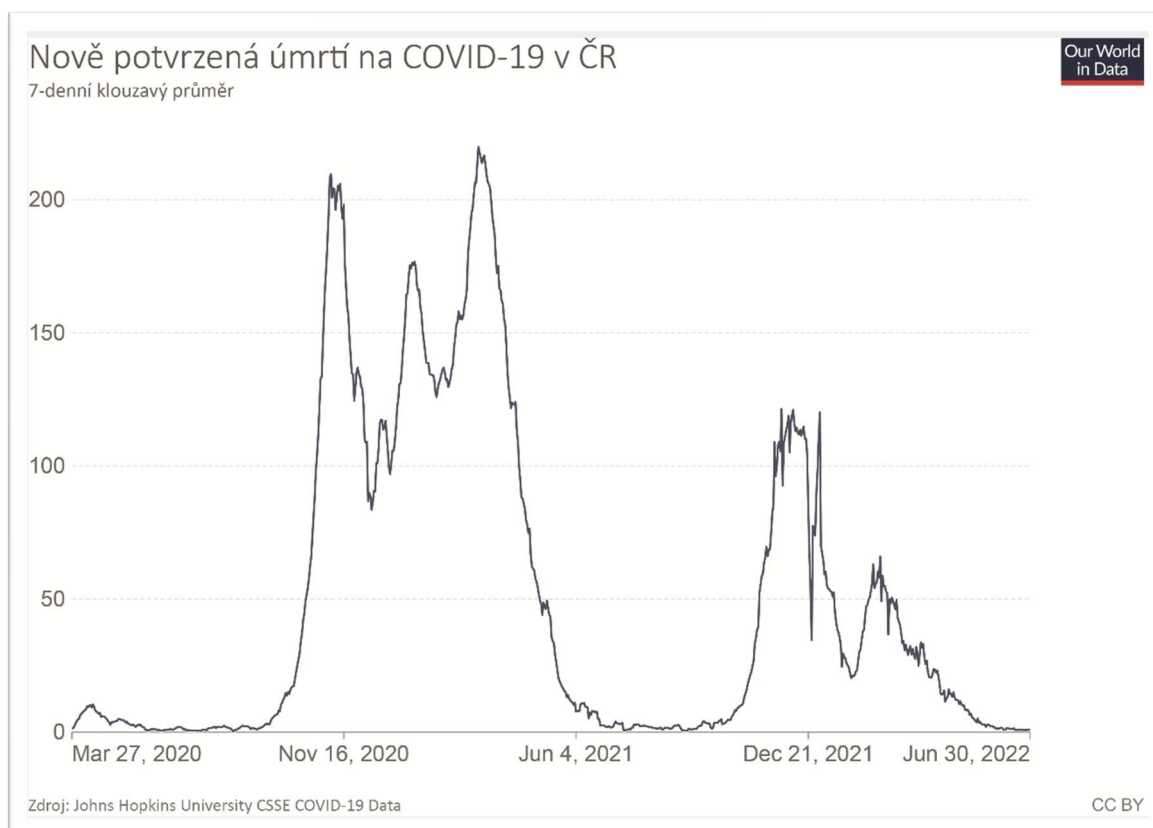
<sup>14</sup> Usnesení vlády České republiky č. 113/2021 Sb

<sup>15</sup> Zákon č. 94/2021 Sb., o mimořádných opatřeních při epidemii onemocnění COVID-19

<sup>16</sup> Mimořádné opatření MZ ČR ze dne 20. listopadu 2021, čj. MZDR 42085/2021-1/MIN/KAN



Graf 4: Nově potvrzená onemocnění COVID-19 v ČR



Graf 5: Nově potvrzená úmrtí na COVID-19 v ČR

### 3.3 Dopad pandemie na zdravotní péči v ČR

Vzhledem k obavám z vyčerpání hospitalizačních kapacit při exponenciálním růstu počtu nakažených, přistoupila vláda ČR bezprostředně po vyhlášení nouzového stavu k omezení neakutní lékařské péče. Cílem bylo zabránit zahlcení zdravotního systému, tak jak k němu došlo v severní Itálii [264].

Od 17. 3. 2020 do 18. 5. 2020 bylo poskytovatelům zdravotních služeb akutní lůžkové péče ministerstvem zdravotnictví nařízeno omezit provádění zdravotních výkonů v rámci plánované péče<sup>17</sup>. Vzhledem k chybějícím informacím o povaze epidemie i onemocnění COVID-19 a zejména pro kritický nedostatek vhodných ochranných pomůcek byla v tomto období neakutní zdravotní péče opravdu prakticky zastavena. Plánované zákroky byly rušeny a odkládány, velká část ambulantního sektoru fungovala pouze v režimu telefonických konzultací. Tuto situaci reflektovaly i zdravotní pojišťovny změnou pravidel vykazování péče (umožnění účtovat telefonickou konzultaci jako klinické vyšetření)<sup>18</sup>.

K dalšímu legislativnímu omezení došlo 26. října 2020 kdy ministerstvo zdravotnictví svým opatřením<sup>19</sup> zakázalo zdravotnickým zařízením přijímání nových pacientů za účelem poskytování plánované péče. Kdy tento odklad byl podle nařízení možný pouze v případech, kdy by takovéto odložení nemělo negativní vliv na zdraví pacientů. Tento stav by dalšími mimořádnými opatřeními prodlužován a trval až do 11. 4. 2021, kdy byl ukončen nouzový stav a s ním skončila i platnost těchto mimořádných opatření [265]. V průběhu tohoto druhého omezení zdravotní péče však již nedošlo k tak výraznému poklesu počtu plánovaných zákroků jako na jaře 2020. Ve zdravotnických zařízeních již byly nastaveny procesy péče v podmínkách probíhající pandemie a ochranné pomůcky byly běžně dostupné. Léčba mnoha pacientů, která byla na začátku pandemie odložena nebo přerušena, také již nemohla být dále odkládána. Problematické bylo omezení kapacit zdravotnických zařízení, velkou část lůžek bylo nutné vyčlenit pro pacienty s COVID-19. Kritický byl v tomto ohledu zejména měsíc březen 2021. Mnohá zdravotnická zařízení také měla problém s počtem dostupného personálu, tento nedostatek byl způsoben jednak nemocnostmi a karanténami, ale také nutností péče o vlastní děti během uzávěru škol. Stejná situace se opakoval na podzim 2021 a na přelomu roku 2021 a 2022, kdy elektivní péče nebyla omezena paušálně, ale v jednotlivých zdravotnických zařízeních docházelo k jejímu omezení v souvislosti s vytížeností lůžek a aktuální personální situací. Vláda v reakci na nedostatek personálu v nemocničních zařízeních dokonce vyhlásila pracovní povinnost pro ambulantní lékaře a nelékařské zdravotnické pracovníky<sup>20</sup>.

V důsledku legislativních omezení, nedostatku lůžkových i personálních kapacit a v neposlední řadě také v důsledků nemocí, karantén i strachu pacientů navštěvovat zdravotnická zařízení během probíhající pandemie došlo k poklesu poskytnuté elektivní zdravotní péče. Ekonomický dopad tohoto poklesu byl ze strany státu částečně řešen tzv. „Kompenzačními vyhláškami“<sup>21</sup>. Zdravotní

---

<sup>17</sup> Opatření obecné povahy MZ ČR, ze dne 16. března 2020, č. j. MZDR 12066/2020-1/MIN/KAN.

<sup>18</sup> Organizační opatření VZP ČR č. 6/2020

<sup>19</sup> Mimořádné opatření MZ ČR ze dne 26. října 2020, č. j. MZDR 46953/2020-1/MIN/KAN.

<sup>20</sup> Usnesení vlády ČR č. 247 ze dne 3. dubna 2021.

<sup>21</sup> Vyhláška č. 172/2021 Sb. a vyhláška č. 305/2020 Sb.,



dopady tohoto výpadku v péči je obtížné hodnotit, ale je vysoce pravděpodobné, že onemocnění mnoha pacientů bude léčeno v pokročilejších stádiích [266].

### 3.4 Organizace stomatologické péče v ČR během pandemie

V okamžiku rozšíření onemocnění COVID-19 v ČR v březnu 2020 bylo mnoho faktorů důležitých pro rozhodnutí o dalším provozu zdravotnických zařízení, zubní lékaře nevyjímaje, neznámých. Nebylo stále jasné nakolik je onemocnění léčitelné, jak dlouho je virus schopný přežít v prostředí, ani které všechny cesty přenosu infekce jsou možné. Vzhledem k respirační povaze viru bylo evidentní, že jeho šíření kapénkami a aerosolem je dominantní, v této situaci patřili zubní lékaři k zvláště ohrožené profesní skupině [267]. Při výkonech v dutině ústní je v mnoha situacích generován aerosol, který přirozeně obsahuje i případné respirační patogeny [268, 269]. Vzhledem k nedostatku adekvátních osobních ochranných prostředků, zejména respirátorů třídy FFP2/3, došlo v počátcích epidemie k omezení provozu ordinací zubních lékařů [270]. Problematické bylo zejména zajištění lékařské služby první pomoci. Byla navrhována centralizace péče o pacienty se stomatologickými potížemi do nemocničních ambulancí a tam ošetřování pouze neodkladných případů. Tato organizace zajištění stomatologické péče, byla ze strany vedení ČSK považována až za poslední, krizovou variantu. Důvody byly jak oborné, protože takto organizovaná péče by byla časem zahlcena, jak by původně počínající patologie v důsledku odkládání péče progredovaly do akutních stavů [271–273]. Druhá, zásadní, námitka k centralizaci péče do nemocnic byl předpoklad, že na ambulancích nemocnic se bude vyskytovat vysoký počet infekčních pacientů a další pacienti přicházející do tohoto prostředí by významně přispívali k šíření nákazy. Nezanedbatelné byly i obavy ze zahlcení nemocničních zařízení péčí o pacienty s těžkým průběhem COVID-19 a nemožnost v této situaci vyčlenit personál pro provoz stomatologických ambulancí [274–279]. S koncem března 2020 se zlepšila dostupnost osobních ochranných pomůcek, které byly jednotlivým zubním lékařům distribuovány cestou oblastních stomatologických komor [280]. ČSK vydala doporučení k organizaci péče během pandemie, viz další oddíl, a dostupnost stomatologické péče se postupně vrátil téměř na původní úroveň [281, 282].

Jakkoliv byly další vlny pandemie v ČR závažnější než situace na jaře 2020, díky dostatku ochranných prostředků a nabytým znalostem a zkušenostem nedošlo již žádnému zásadnímu omezení stomatologické péče. Na konci roku 2020 se, i přes počáteční nejasnosti, některé ordinace zubních lékařů zapojily do plošného antigenního testování obyvatel [283]. V lednu 2021 začala vakcinace proti nemoci COVID-19 u prioritních skupin obyvatel. Mezi ně byli, vzhledem k rizikovému pracovnímu prostředí, zařazeni i zubní lékaři. V počátcích očkování byl problém s dostatkem vakcín a kapacitou očkovacích míst. Mnoho zubních lékařů proto využilo možnost očkování zprostředkovanou jejich oblastní stomatologickou komorou. V období jara 2020 až jara 2021 bylo v provozu přes 90% ordinací zubních lékařů [284]. S odstupem času se zachování provozu většiny ordinací během celého stávající období pandemie jeví jako racionální rozhodnutí, pokles objemu stomatologické péče nebyl, i přes občasné výpadky, dramatický a zubní lékaři v ČR nebyli více zasaženi onemocněním COVID\_19 než zbytek populace [284–286].

#### 3.4.1 Doporučená ochrana před přenosem virových infekčních onemocnění v době epidemií

Na základě syntézy dostupných informací, včetně poznatků publikovaných po zvládnutí lokalizovaných epidemií SARS a MERS a také s využitím podkladů od kolegů ze Slovenskej komory

zubných lékařů vypracovalo vedení ČSK pro české zubní lékaře doporučení, jak poskytovat péči v průběhu pandemie. Základní snahou je udržení provozu co největšího počtu ordinací zubních lékařů při minimalizaci rizika přenosu infekce. V doporučení je kladen důraz na správné používání osobních ochranných prostředků, třídění pacientů na základě infekčního rizika, minimalizace vzájemného kontaktu pacientů a volbu vhodného způsobu ošetření. Doporučení bylo opakovaně aktualizováno, tak aby odráželo aktuální legislativní situaci<sup>22</sup>. Autor této habilitační práce se aktivně podílel na tvorbě uvedeného opatření jako hlavní autor a koordinátor autorského kolektivu – viz [příloha 1](#).

---

<sup>22</sup> Organizace ošetření v době COVID epidemie: <https://old.dent.cz/organizace-osetreni-v-dobe-covid-epidemie/>

# ODBORNÉ STANOVISKO PŘEDSTAVENSTVA KOMORY Č. OSP 1/2020 K DOPORUČENÉ OCHRANĚ PŘED PŘENOSEM VIROVÝCH RESPIRAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ V DOBĚ EPIDEMIE A PANDEMIE

Schváleno usnesením představenstva ČSK ze dne 19. 6. 2020

Představenstvo České stomatologické komory vydává podle § 20b odst. 2 organizačního řádu – stanov ČSK toto odborné stanovisko představenstva Komory k doporučené ochraně před přenosem virových respiračních onemocnění v době epidemie a pandemie:

## PREAMBULE

Toto doporučení se zabývá prevencí přenosu virových respiračních infekčních onemocnění v období vyhlášených epidemií (epidemické infekční onemocnění, vyhláší Krajské hygienické stanice), případně pandemií (pandemické infekční onemocnění, vyhláší WHO). Jde o všude dosažitelné bezpečnostní minimum. Epidemiologická situace se v těchto obdobích může dramaticky měnit, je tedy nutné vždy respektovat aktuální nařízení vlády ČR, Ministerstva zdravotnictví, příslušné hygienické stanice a sledovat případné aktualizace a dodatky tohoto doporučení.

## Čl. 1 ÚVOD

1. Na každého pacienta přicházejícího do ordinace zubního lékaře je nutné pohlížet jako na potenciální zdroj infekčního onemocnění. Za běžné epidemiologické situace jsou opatření k prevenci přenosu infekčních onemocnění prováděna v souladu s platnou legislativou [1] a zejména s provozním řádem konkrétního zdravotnického zařízení [2]. V době epidemií a zejména pandemií nemusí být běžný režim vzhledem k předpokládané vysoké prevalenci onemocnění dostatečný. To platí zejména pro virové respirační infekce s vysokou nakaživostí a s vylučováním viru v průběhu inkubační doby a případně i během rekonvalescence. Jedná se typicky o chřipkové viry typu A a B, koronaviry (SARS, SARS-CoV-2) a nelze ani vyloučit nový patogen s podobným způsobem šíření [3, 4].

2. Pečlivým odebráním anamnézy lze vyčlenit pacienty, u kterých je pravděpodobnost epidemického/pandemického infekčního onemocnění vysoká nebo u kterých již je onemocnění potvrzeno. Pacienti s prokázaným epidemickým/pandemickým infekčním onemocněním, osoby suspektní z možné nákazy (symptomy onemocnění) a osoby s nařízenou karanténou považujeme za infekčně rizikové pacienty. S přihlédnutím k anamnéze, epidemiologické situaci, situaci s osobními ochrannými pracovními prostředky (dále jen „OOPP“) na pracovišti a aktuálně platným doporučením je možné rozhodnout, jaký typ stomatologického ošetření lze provést s akceptovatelnou mírou rizika pro ošetřující personál, minimalizovat ohrožení ostatních pacientů a zachovat provoz stomatologických zařízení. **Ani tak však riziko přenosu onemocnění při stomatologickém ošetření nelze nikdy zcela vyloučit.**

3. Zjištěnému stavu musí odpovídat veškerá organizační opatření a zvolené způsoby ošetřování.

## Čl. 2 ORGANIZAČNÍ OPATŘENÍ V DOBĚ VYHLÁŠENÉ EPIDEMIE [5, 6, 7]

- a) Před začátkem ordinálních hodin se doporučuje důkladně větrat čekárnu i ordinaci.
- b) Je nutné minimalizovat vzájemný kontakt pacientů.
- c) Co nejvíce návštěv pacientů v zubní ordinaci musí být objednáno telefonicky nebo elektronicky na konkrétní čas.
- d) Pacienti, pokud to jejich zdravotní stav umožňuje, se dostávají k ošetření bez doprovázejících osob, popřípadě tyto osoby čekají mimo zdravotnické zařízení.
- e) Pokud se pacient na ošetření dostavil automobilem, je vhodné, aby v něm vyčkal po dohodě s personálem na výzvu ke vstupu do ordinace.
- f) Pokud ošetření trvá déle, než bylo předpokládáno, je vhodné následující pacienty informovat, aby pokud možno vyčkali mimo objekt ordinace.
- g) Akutní ošetření pacientů suspektních, v karanténě a pozitivních se provádí až na závěr pracovní doby v tomto pořadí.
- h) Ošetření anamnesticky neinfekčních pacientů s rizikem těžkého průběhu onemocnění (věk nad 65 let, závažné komorbidity) je vhodné provést na začátku ordinací doby. Pokud však pacient s rizikem těžkého průběhu patří mezi suspektní, pacienty v karanténě nebo nemocné, ošetří se v době dle předchozího odstavce.
- i) Časové okno na ošetření jednotlivých pacientů je nutné prodloužit tak, aby bylo možné ordinaci vyvětrat (případně umožnit dostatečnou výměnu vzduchu vzduchotechnikou) a dezinfikovat zubní soupravu a přilehlé povrchy vhodným prostředkem v souladu se schváleným provozním řádem a doporučením.
- j) V provozech vybavených vzduchotechnikou s částečnou recirkulací vzduchu je nutné postupovat podle doporučení výrobce nebo správce systému zejména s ohledem na riziko kontaminace filtrů systému. V případě, že jsou známy vlastnosti epidemického/pandemického viru, je vhodné ověřit účinnost filtrů použitých v systému (třída HEPA či EPA filtru). To platí i pro mobilní jednotky filtrace vzduchu.
- k) Vstup pacientů do objektu zdravotnického zařízení je nutné organizovat tak, aby byla dodržena minimální doporučená vzdálenost mezi jednotlivými osobami (1,5 až 2 m, např. umožněním vstupu pacientů až na výzvu).
- l) Musí se striktně oddělit pohyb infekčních a suspektních pacientů od ostatních, a pokud jsou k tomu zařízení dostatečně vybavená, udržovat tyto pacienty v infekční čekárně.

**m)** U pedostomatologické péče drží doprovod malé děti na klíně a zabrání lezení dětí po zemi a nábytku. Pokud jsou k dispozici hračky, je nutné je průběžně dezinfikovat nebo sterilizovat.

**n)** Je vhodné upravit prostory ordinace a čekárny: zredukovat počet předmětů na površích v ordinaci na nejnižší minimum, odstranit časopisy a různé reklamy v čekárně.

**o)** Kritickým místem přenosu infekce jsou toalety, volně přístupná umyvadla. Je potřeba zajistit jejich pravidelnou dezinfekci a doplňování potřebných hygienických a dezinfekčních prostředků. Pokud to není možné, volně návštěvy těchto zařízení omezit. Personál musí využívat jen pro sebe určené toalety.

**p)** Bezpodmínečně je nutné dbát na důsledné dodržování provozního řádu a v něm stanoveného úklidového a dezinfekčního režimu v čekárně, na WC i v ordinaci s příslušnými dezinfekčními prostředky.

**q)** Velmi důležité je často dezinfikovat kontaktní plochy – kliky dveří, pulty, věšáky, sedačky v čekárně, tlačítka výtahů apod.

**r)** Vhodné je omezit hotovostní platby a nahradit je bezhotovostními alternativami.

**s)** Používání uzavřených germicidních zářičů nebo generátorů  $H_2O_2$  je přínosné. Musí být respektováno doporučení výrobce (problematika zastínění UVC záření, riziko nedostatečné koncentrace  $par\ H_2O_2$  při současném použití vzduchotechniky).

**t)** Doporučuje se bezkontaktní měření tělesné teploty pacienta před vstupem do ordinace. Ideální je, pokud tuto filtraci a odběr anamnestických dotazníků provádí u větších zařízení pracovník u vchodu do budovy a eventuálně zamezí vstupu suspektních osob do rozhodnutí zubního lékaře.

**u)** Pacient si před vstupem do ordinace dezinfikuje ruce virucidním přípravkem.

**v)** Pokud je nařízeno zakrývání dýchacích cest (např. rouškami, respirátory apod.), odkládá pacient ochranný prostředek až těsně před ošetřením a po jeho skončení si jej opět ihned nasadí. Sejmутý ochranný prostředek pacient uloží do ochranného obalu (např. mikrotenový sáček), který musí být v ordinaci k dispozici. Pokud pacient ochranný prostředek nechce opakovaně použít (např. proto, že používá roušku jednorázovou a přinesl si náhradní), je třeba jej odložit do nádoby s infekčním odpadem.

**w)** Pacient je poučen, jak bude ošetření probíhat s ohledem na jeho anamnézu a aktuální zdravotní stav.

**x)** Protetické práce odesíláme do zubní laboratoře dezinfikované. Způsobem vylučujícím další kontaminaci vkládáme do uzavřených obalů. Zubní technik provede před započítím práce další dezinfekci. Zubní techniky, pokud možno, vyřadíme z kontaktu s pacienty. Pakliže je kontakt nutný, zubní technik musí obdržet všechny OOPP jako asistující personál.

**y)** Dentální hygiena se provádí, pokud možno, za použití pouze ručních nástrojů (rozhodne zubní lékař, který vykonává dohled). Dentální hygienista/ka je vybaven/a OOPP jako každý jiný člen dentálního týmu. Dentální hygiena u suspektních a nemocných je nepřipustná.

### Čl. 3 ORGANIZAČNÍ OPATŘENÍ V DOBĚ VYHLÁŠENÉ PANDEMIE

**1.** Po vyhlášení epidemie/pandemie je nutné přísně dodržovat opatření platná pro epidemie a dále se řídit pokyny příslušných orgánů (vláda, ministerstva, hygienické stanice).

**2.** Je vhodné již při objednávání pacienta odebrat infekční anamnézu a využít ji při organizaci ošetření. Zjištěná anamnéza se zaneše do zdravotnické dokumentace pacienta již v okamžiku jeho objednání. Po příchodu pacienta do zdravotnického zařízení je nutno infekční anamnézu opět ověřit a zaznamenat do dokumentace. Pokud je dostupný anamnestický dotazník pro konkrétní pandemii, použije se a dále se postupuje podle k němu příslušejících doporučení.

### Čl. 4 OŠETŘOVÁNÍ PACIENTŮ

**1.** U pacientů s prokázaným epidemickým/pandemickým infekčním onemocněním, u osob suspektních z možné nákazy (symptomy onemocnění) a u osob s nařízenou karanténou (infekčně rizikový pacient) je možné provádět pouze akutní stomatologické ošetření. Zdravotnický personál musí použít OOPP, jinak se vystavuje riziku uložení karantény.

**2.** U ostatních pacientů provádíme, pokud nám v tom nebrání závazné nařízení hygienika či Ministerstva zdravotnictví, zejména ošetření bez či s minimální tvorbou aerosolů. Typicky preventivní prohlídky, některé fáze protetických prací, chirurgické výkony s malým rizikem vytváření aerosolu, kontroly a drobné úpravy v ortodocii a podobně.

**3.** Výkony s významným vytvářením aerosolů (časté vysušování pracovního pole, použití vysokoobrátkových rotačních nástrojů) zvážíme podle možností daného pracoviště (dostatek OOPP, dostatečné větrání, velkokapacitní odsávání za čtyřruční práce). Rozhodnutí je na zubním lékaři, který vede dentální tým. Při pochybách se doporučuje i ošetření ostatních pacientů omezit jen na akutní stavy, zejména s rizikem progresu (hluboké kazy), a i tam zvážit alternativy (ruční preparace, chemická preparace). Doporučuje se v maximální míře pracovat za využití kofferdamu, jakkoli jej nehradí zdravotní pojišťovny [8].

### Čl. 5 OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ BĚHEM EPIDEMIE NEBO PANDEMIE [9]

**1.** Člen dentálního týmu, který je v období epidemie či pandemie v kontaktu s pacienty, musí být během ošetření vybaven OOPP, a to minimálně:

- a)** respirátorem třídy FFP2/N95/KN95/GB19083 [10, 11],
- b)** ochranným obličejovým štítem nebo ochrannými brýlemi,
- c)** pokrývkou hlavy,
- d)** jednorázovými rukavicemi.

V případě ošetření infekčně rizikového pacienta se výše uvedené prostředky doplní o ochranný plášť.

**2.** Zaměstnanci poskytovatele, kteří přicházejí do styku s klienty mimo ordinaci (recepční), musí být vybaveni minimálně chirurgickou ústenkou, případně je vhodné zajistit jejich ochranu vhodným oddělením pracovního prostoru (průhledná stěna apod.).



## Čl. 6 ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ TÝKAJÍCÍ SE ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ BĚHEM PANDEMIE

1. Konkrétní podoba opatření závisí vždy na rozhodnutí příslušných orgánů. V principu jsou opatření následující:

**a)** Zdravotnický pracovník s potvrzeným epidemickým/pandemickým infekčním onemocněním a zdravotnický pracovník s příznaky tohoto onemocnění nesmí poskytovat zdravotní služby. Příznaky i potvrzené onemocnění oznámí zaměstnanec svému zaměstnavateli, který tento kontakt ohlásí příslušné krajské hygienické stanici, a osoba samostatně výdělečně činná příslušné krajské hygienické stanici.

**b)** Rizikový kontakt s osobou s manifestním epidemickým/pandemickým infekčním onemocněním oznámí zaměstnanec svému zaměstnavateli, který tento kontakt ohlásí příslušné krajské hygienické stanici, a osoba samostatně výdělečně činná příslušné krajské hygienické stanici.

**c)** Při oznámení rizikového kontaktu hygienické stanici je nutné uvést, zda zdravotník, který měl rizikový kontakt, je pro poskytování zdravotních služeb dotčeného poskytovatele nezbytný. Toto posouzení provede sám poskytovatel. Dále se postupuje podle doporučení hygienické stanice.

**d)** Rizikový kontakt znamená kontakt zdravotníka s osobou, u které bylo potvrzeno epidemické/pandemické infekční onemocnění, bez přiměřených OOPP. Může se jednat o kontakt s kýmkoliv, tedy nejen s pacientem. Aby se jednalo o rizikový kontakt ve výše uvedeném smyslu, musí se dotčený zdravotník dozvědět, že osoba, se kterou měl kontakt bez přiměřených ochranných pomůcek, byla pozitivně testována.

## Čl. 7 POSTUP NASAZOVÁNÍ A SNÍMÁNÍ OCHRANNÝCH PROSTŘEDKŮ [12]

1. Při nasazování OOPP se postupuje takto:

- a)** umytí rukou, použití dezinfekčního prostředku (a případně nasazení 1. páru rukavic, není nutné),
- b)** nasazení ochranného pláště (u pláště se zapínáním nebo zavazováním vzadu si členové týmu vzájemně pomohou),
- c)** nasazení respirátoru,
- d)** nasazení štítu,
- e)** nasazení pokrývky hlavy,
- f)** nasazení rukavic (případně 2. páru rukavic).

2. Při snímání OOPP se postupuje takto:

- a)** sejmutí (případně 2. páru) rukavic, umytí rukou, použití dezinfekčního prostředku,
- b)** sejmutí pokrývky hlavy a štítu,
- c)** sejmutí pláště „naruby“,
- d)** sejmutí případného 1. páru rukavic, umytí rukou, použití dezinfekčního prostředku,
- e)** sejmutí respirátoru.

Jednorázové OOPP je po ošetření pacienta nutné zlikvidovat jako infekční odpad. Opakovaně použitelné prostředky je třeba ošetřit podle doporučení výrobce. Respirátor je nutné vyměnit (opakovaně použitelný ošetřit) v případě potísnění potenciálně infikovanými tekutinami (krev, sliny, aerosol). Po ošetření pacienta pozitivního z hlediska vylučování epidemického/pandemického viru (nemocná osoba nebo bezpříznakový nosič) se i nepotísněný respirátor považuje za kontaminovaný.

### Literatura

1. **Vyhňáčka č. 306/2012 Sb.**, o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče. In: Sbírka zákonů České republiky, 2012, částka 109, číslo 306. Dostupné z: [https://aplikace.mvcc.cz/sbirka-zakonu/SearchResult.aspx?q=306/2012&typelaw=zakon&what=Cislo\\_zakona\\_smlouvy](https://aplikace.mvcc.cz/sbirka-zakonu/SearchResult.aspx?q=306/2012&typelaw=zakon&what=Cislo_zakona_smlouvy)
2. **Česká stomatologická komora.** KHS (Krajská hygienická stanice, kontroly, provozní řád, kategorizace prací, dezinfekční řád). [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.dent.cz/blog/khs-krajska-hygienicka-stanice-kontroly-provozni-rad-kategorizace-praci-desinfekcni-rad/>
3. **Weston S, Frieman MB.** Respiratory Viruses. Encyclopedia of Microbiology. 4. vydání. Cambridge (Massachusetts): Elsevier; 2018, 85–101. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.66161-5
4. **World Health Organisation.** Q&A: Influenza and COVID-19 – similarities and differences. [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>
5. **WHO.** Infection prevention and control of epidemic and pandemic prone acute respiratory infections in health care WHO Guidelines. 1. vydání. Geneva: WHO Press; 2014.
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** Information for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>
7. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Preparedness for COVID-19. [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/preparedness-and-response>
8. **Harrel SK, Molinari J.** Aerosols and splatter in dentistry: A brief review of the literature and infection control implications. J Am Dent Assoc. 2004; 135(4): 429–437. doi: 10.14219/jada.archive.2004.0207
9. **World Health Organisation.** Modes of transmission of virus causing COVID-19: Implications for IPC precaution recommendations. [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
10. **Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M.** Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Influenza Other Respi Viruses. 2020; 14: 365–373. doi: 10.1111/irv.12745. ISSN 1750-2640
11. **Ministerstvo zdravotnictví České republiky.** Doporučení k používání respirátorů a roušek (ústenek) a doporučené třídy ochrany pro vybrané profese. [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://koronavirus.mzcr.cz/doporučení-k-nosení-respirátoru-a-roušek-ústenek-a-doporučené-třídy-ochrany-pro-vybrané-profese/>
12. **Centers for Disease Control and Prevention.** Sequence for putting on personal protective equipment (PPE). [cit. 12. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/niosh/nppt/pdfs/PPE-Sequence-508.pdf>



### DOVĚTEK K ODBORNÉMU STANOVISKU PŘEDSTAVENSTVA Č. OSP 1/2020

Odborné stanovisko představenstva ČSK, které se snaží postihnout práci v případech jakékoli propuknutí epidemie respiračního infektu, se narodilo rychle. Prvním dokumentem, který jsem osobně sepsal za několik minut, byla reakce na nouzový stav s epidemií SARS-CoV2. Tento materiál pak celé představenstvo Komory průběžně zdokonalovalo. Obzvláště intenzivně na něm pracovali MUDr. et MUDr. Vojtěch Peřina, Ph.D., a MUDr. Jan Černý. Výsledek, který schválilo představenstvo Komory, lze uplatnit při jakékoli epidemii virového respiračního onemocnění, která by teoreticky mohla přijít. Chápejme ho jako materiál, který bude reagovat na specifikace možných ohrožení a který se asi bude dále vylepšovat. Právně by epidemií měla vyhlásit příslušná krajská epidemiologická stanice, popř. hlavní hygienik České republiky. Myslíme si ale, že toto odborné stanovisko je dobrým studijním materiálem pro naši stomatologickou veřejnost, i když nebude formálně vyhlášena epidemie, ale když počet respiračních infekcí v okolí začne narůstat a ohrožovat personál i pacienty. Je známo, že průměrná délka života je u zubních lékařů nižší než u ostatních vysokoškoláků. Je třeba činit maximum nejenom pro ochranu pacientů, personálu, ale i pro ochranu vlastní. Pevně věříme, že tento materiál pro to bude dobrým nástrojem.

*doc. MUDr. Roman Šmucler, CSc.  
prezident ČSK*

#### 3.4.2 Anamnestický dotazník

Pro rozhodnutí, v jakém režimu konkrétního pacienta ošetřovat je důležité stanovit, jak velké může představovat infekční riziko. Nezastupitelnou roli v tomto procesu má získání relevantní anamnézy. Aby nebylo nutné odebírat anamnestické údaje potenciálně infekčního pacienta za použití všech osobních ochranných prostředků bariérovým způsobem. Nebo naopak, aby zdravotník odebírající anamnézu nebyl vystaven riziku přenosu infekce, byl ke zjednodušení odběru epidemiologické anamnézy každého pacienta vypracován dotazník, který odrážel aktuální nařízení MZ ČR a útvaru hlavního hygienika. Výstupem vyplněného dotazníku je bodové skóre, podle kterého je možné pacienta zařadit do příslušné rizikové skupiny a zvolit odpovídající úroveň ochranných opatření i vhodný terapeutický postup (dokument „Vyhodnocení anamnestického dotazníku“).

# ANAMNESTICKÝ DOTAZNÍK

Jméno a příjmení:..... Datum narození:.....

**Mám ukončené očkování\* proti nemoci COVID?**

\* 14 dní od aplikace poslední dávky očkovací látky

ANO  NE

**V posledních 3 dnech jsem podstoupil/a test na COVID s negativním výsledkem**

ANO  NE

**Prodělal/a jsem onemocnění COVID, před méně než 90-ti dny**  
(izolace již byla ukončena)

ANO  NE

Pokud jsou odpovědi na všechny tři předchozí otázky záporné, pokračujete ve vyplňování dotazníku

**Odpovězte na následující otázky tak, že křížkem v políčku označíte odpověď ANO nebo NE.**

- |   |                              |                             |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| 1. v posledních 14 dnech jsem byl/a v zahraničí                 | <input type="checkbox"/> ANO | <input type="checkbox"/> NE |
| 2. byl/a jsem ve styku s osobou trpící příznaky infekční nemoci | <input type="checkbox"/> ANO | <input type="checkbox"/> NE |
| 3. byl/a jsem ve styku s osobou, která je v nařízené karanténě  | <input type="checkbox"/> ANO | <input type="checkbox"/> NE |
| 4. byla mi nařízena karanténa                                   | <input type="checkbox"/> ANO | <input type="checkbox"/> NE |
| 5. pozoruji na sobě příznaky infekční nemoci                    | <input type="checkbox"/> ANO | <input type="checkbox"/> NE |
| 6. léčím se s prokázaným infekčním onemocněním                  | <input type="checkbox"/> ANO | <input type="checkbox"/> NE |

**Jiné doplňující anamnestické údaje:**

.....  
.....

**PROHLAŠUJI, že na všechny otázky jsem odpověděl/a pravdivě a nezamlčel/a jsem žádnou důležitou informaci o mém současném zdravotním stavu.**

Datum ..... Podpis pacienta .....

.....  
Podpis osoby, která odebrala anamnézu



verze 4 - podzim 2021



# VYHODNOCENÍ ANAMNESTICKÉHO DOTAZNÍKU

Otázky v anamnestickém dotazníku jsou řazeny od nejméně závažné situace (1) po nejzávažnější (6) z pohledu přístupu k ošetření pacienta.

Odpověď ANO u čísla otázky odpovídá situaci dle následujících tabulek.

Pokud je odpověď ANO u více otázek, postupujeme dle situace odpovídající odpovědi ANO na otázku s nejvyšším číslem.

SITUACE	0		1	
	Ano	Ne	Ano	Ne
<b>ANAMNESTICKÝ DOTAZNÍK</b>				
1. v zahraničí v posledních 14 dnech		X	X	
2. ve styku s osobou s příznaky Covid-19		X		X
3. ve styku s osobou v karanténě kvůli Covid-19		X		X
4. sám v nařízené karanténě v souvislosti s Covid-19		X		X
5. sám pozoruje příznaky Covid-19		X		X
6. léčí se s prokázaným Covid-19		X		X

Do skupiny 0 spadají také pacienti s ukončeným očkováním, platným testem, nebo 90 dní po proděláním nemoci Covid-19

Pacient se považuje za infekčního z pohledu obecně platných rizik. Ošetření je možné za použití ochranných prostředků a režimových opatření. Při odpovědi ANO na otázku č. 1 se přihlédně k aktuálnímu seznamu zemí podle Ministerstva zdravotnictví:

<https://koronavirus.mzcr.cz/seznam-zemi-podle-miry-rizika-nakazy/>

verze 4: podzim 2021

SITUACE	2		3	
ANAMNESTICKÝ DOTAZNÍK	Ano	Ne	Ano	Ne
1. v zahraničí v posledních 14 dnech				
2. ve styku s osobou s příznaky Covid-19	X			
3. ve styku s osobou v karanténě kvůli Covid-19		X	X	
4. sám v nařízené karanténě v souvislosti s Covid-19		X		X
5. sám pozoruje příznaky Covid-19		X		X
6. léčí se s prokázaným Covid-19		X		X

Ošetření je možné za použití ochranných prostředků a režimových opatření. Zvýšená opatrnost při volbě terapeutických metod (aerosol).

SITUACE	4	
ANAMNESTICKÝ DOTAZNÍK	Ano	Ne
1. v zahraničí v posledních 14 dnech		
2. ve styku s osobou s příznaky Covid-19		
3. ve styku s osobou v karanténě kvůli Covid-19		
4. sám v nařízené karanténě v souvislosti s Covid-19	X	
5. sám pozoruje příznaky Covid-19		X
6. léčí se s prokázaným Covid-19		X

Je vhodné ošetření omezit na akutní a subakutní stavy. Při ošetření použít kompletní osobní ochranné pomůcky včetně pláště. Pacienta objednat na konec pracovní doby.

SITUACE	5		6	
ANAMNESTICKÝ DOTAZNÍK	Ano	Ne	Ano	Ne
1. v zahraničí v posledních 14 dnech				
2. ve styku s osobou s příznaky Covid-19				
3. ve styku s osobou v karanténě kvůli Covid-19				
4. sám v nařízené karanténě v souvislosti s Covid-19				
5. sám pozoruje příznaky Covid-19	X			
6. léčí se s prokázaným Covid-19		X	X	

Při zjištění takového stavu kontaktovat před objednáním pacienta hygienickou stanici a konzultovat postup, dále dle jejího doporučení. Pokud již pacient vstoupil do budovy tak ho izolovat. V některých lokalitách odeslat do specializované ordinace, pokud je zřízena. Ošetřovat pouze akutní stavy. Snažit se minimalizovat použití aerosolu.

verze 4: podzim 2021

### 3.5 Dotazníkové šetření mezi členy České Stomatologické Komory

Z oficiálních dat zveřejňovaných MZ ČR a Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR nebylo možné zjistit nakolik byli nemocí COVID-19 zasaženi konkrétně zubní lékaři. Protože tyto informace

byly pro vyhodnocení a optimalizaci přijatých protiepidemických opatření zásadní zorganizoval autor této práce průřezovou, epidemiologickou studii mezi českými zubními lékaři. Všichni zubní lékaři registrovaní k výkonu povolání v ČR byli emailem osloveni žádostí o vyplnění on-line dotazníku s otázkami zjišťujícími zejména prevalenci onemocnění COVID-19 mezi českými zubními lékaři a jejich personálem, nutnost přerušit poskytování zdravotní péče a stav vakcinace proti onemocnění COVID-19. Hodnoceno bylo období 1. 3. 2020 až 30. 6. 2021.

#### 3.5.1 Dotazník

Dotazník byl vytvořen na platformě Google Forms, obsahoval 46 otázek rozdělených do několika sekcí. Hlavní sekce zjišťovaly incidenci onemocnění COVID-19 mezi zubními lékaři, místo nákazy, používání ochranných pomůcek, stav vakcinace, nutnost přerušit provozu praxe a základní demografické údaje. Dotazník byl rozeslán prostřednictvím kanceláře ČSK všem zubním lékařům, na které byl k dispozici kontaktní email, jednalo se o 9922 osob což reprezentuje 89 % v ČR působících zubních lékařů. Účast na dotazníkovém šetření byla zcela dobrovolná a anonymní. Náhled dotazníku je součástí [přílohy 2](#).

#### 3.5.2 Výsledky šetření

S výsledky dotazníkového šetření byli seznámeni delegáti 77. sněmu ČSK. Poté byly podrobné výsledky publikovány v recenzovaných časopisech, články jsou okomentovány v další sekci. Mezi hlavní informace získané z dotazníku patří zjištění, že zubní lékaři v České republice trpěli onemocněním COVID-19 méně než celé populace (prevalence 13,9 % vs. 15,6 %), 90 % českých zubních lékařů považuje oficiálně doporučená opatření proti přenosu infekce za adekvátní a 80 % respondentů již mělo ukončené základní očkování proti COVID-19. Na dotazník odpovědělo 2716 oslovených zubních lékařů, což představuje návratnost přes 24 %.

### 3.6 Komentované publikace k tématu pandemie COVID-19

#### 3.6.1 Postoje členů České stomatologické komory k opatřením zaváděným v zubních ordinacích v souvislosti s pandemií COVID-19

Souhrnný článek určený primárně českému publiku, vyhodnocuje nakolik byla opatření zavedená během prvních vln pandemie COVID-19 akceptovatelná pro české zubní lékaře. Velká většina respondentů považovala tato opatření za adekvátní a hodlá některá z nich dodržovat i po skončení pandemie. Zajímavým zjištěním je fakt, že mezi zubními lékaři, kteří považovali opatření za příliš přísná, byl vyšší výskyt onemocnění COVID-19. Lze spekulovat, že tato vyšší prevalence byla způsobena méně pečivou ochranou proti přenosu infekce v této skupině zubních lékařů.

Peřina V, Šmucler R, Treglerová J, Pilbauerová N, Kunderová M, Schmidt J. Postoje členů České stomatologické komory k opatřením zaváděným v zubních ordinacích v souvislosti s pandemií COVID-19. ČSPZL. 2022;122(2):33-42. [doi:10.51479/cspzl.2022.009](https://doi.org/10.51479/cspzl.2022.009)



## POSTOJE ČLENŮ ČESKÉ STOMATOLOGICKÉ KOMORY K OPATŘENÍM ZAVÁDĚNÝM V ZUBNÍCH ORDINACÍCH V SOUVISLOSTI S PANDEMÍÍ COVID-19

Původní práce

### ATTITUDES OF CZECH DENTAL CHAMBER MEMBERS TO THE COVID-19 PANDEMIC MEASURES IMPLEMENTED IN DENTAL PRACTICES

Original article

Peřina V.<sup>1</sup>, Šmucler R.<sup>2</sup>, Treglerová J.<sup>1</sup>, Pilbauerová N.<sup>3</sup>, Kunderová M.<sup>3</sup>, Schmidt J.<sup>3</sup> \*

<sup>1</sup>Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Masarykova univerzita,  
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Stomatologická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta  
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>3</sup>Stomatologická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové  
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

\*Korespondující autor

#### SOUHRN

**Úvod a cíl:** Tato práce popisuje postoje členů České stomatologické komory k protiepidemickým opatřením v době pandemie COVID-19. Odpovědi respondentů jsou dále klasifikovány podle toho, zda prodělali onemocnění COVID-19.

**Metodika:** Data byla získána formou online dotazníkového šetření v době od 23. června do 4. září roku 2021.

**Výsledky:** Do šetření se zapojilo 2716 členů České stomatologické komory, což představuje 24,3 % všech členů. Téměř 90 % respondentů považovalo oficiální doporučení proti přenosu infekce SARS-CoV-2 vydaná Českou stomatologickou komorou za adekvátní, přibližně 6 % za nedostatečná a 4 % za příliš přísná. Prevalence COVID-19 ve skupině považující doporučení za příliš přísná byla statisticky významně vyšší v porovnání se skupinou považující doporučení za adekvátní ( $p = 0,0345$ , odds ratio (OR) 1,592). Respondenti, kteří ve svých ordinacích prováděli testování na COVID-19, vykazovali statisticky významně vyšší procento odhalených infekcí COVID-19 ( $p < 0,0001$ , OR 1,883). Téměř tři čtvrtiny respondentů chtějí ponechat přísná protiepidemická opatření i po skončení pandemie, přičemž toto rozhodnutí je statisticky významně vyšší u respondentů, kteří neprodělali onemocnění COVID-19 ( $p = 0,0041$ , OR 1,511). Prodělání onemocnění COVID-19 nemělo vliv na ochotu nechat se očkovat proti chřipce. Naopak respondenti s kladným vztahem k očkování proti COVID-19 projevovali statisticky významně vyšší vůli k očkování se proti chřipce ( $p < 0,0001$ , OR 10,36).

**Závěr:** Prevalence onemocnění COVID-19 byla statisticky významně vyšší mezi zubními lékaři, kteří preferovali méně přísná opatření proti přenosu infekce. Respondenti, kteří ve svých ordinacích prováděli testování na COVID-19, vykazovali statisticky vyšší procento odhalených infekcí COVID-19. Téměř tři čtvrtiny respondentů hodlají pokračovat v dodržování přísných opatření proti přenosu infekce i po skončení pandemie. Vůle nechat se očkovat proti COVID-19 byla výrazně vyšší než proti chřipce. Respondenti s kladným přístupem k očkování proti COVID-19 byli výrazně ochotnější nechat se očkovat i proti chřipce.

**Klíčová slova:** COVID-19, SARS-CoV-2, zubní lékař, zubní lékařství

#### SUMMARY

**Introduction, aim:** This work describes the attitudes of Czech Dental Chamber members to anti-epidemic measures during the COVID-19 pandemic. Responses are further classified according to the respondents' COVID-19 status.

**Method:** The data were obtained via an online questionnaire survey from June 23 to September 4, 2021.

**Results:** A total of 2716 members of the Czech Dental Chamber participated in this survey, representing 24.3% of all chamber members. Almost 90% of the respondents considered the official recommendation against the transmission of SARS-CoV-2 infection issued by the Czech Dental Chamber to be adequate, approximately

6% insufficient, and 4% too strict. The prevalence of COVID-19 in the group considering the recommendation too strict was statistically significantly higher compared to the group considering the recommendation to be adequate ( $p = 0.0345$ , odds ratio (OR) 1.592). The respondents who performed COVID-19 testing in their practices showed a statistically significantly higher percentage of detected COVID-19 infections ( $p < 0.0001$ , OR 1.883). Almost three-quarters of respondents want to maintain strict anti-epidemic measures even after the pandemic; this commitment is statistically significantly higher for the respondents who did not have COVID-19 ( $p = 0.0041$ , OR 1.511). COVID-19 infection did not affect the willingness to be vaccinated against influenza. In contrast, the respondents with a positive attitude towards vaccination against COVID-19 showed a statistically significantly

higher willingness to get vaccinated against the flu ( $p < 0.0001$ , OR 10.36).

**Conclusion:** The prevalence of COVID-19 was statistically significantly higher among dentists who preferred less stringent measures against infection transmission. Respondents who performed COVID-19 testing in their practices showed a statistically higher percentage of detected COVID-19 infections. Almost three quarters of respondents intended to adhere to strict measures against the infection transmission even after the end of the pandemic. The will to be vaccinated against COVID-19 was significantly higher than against the flu. Respondents with a positive approach to vaccination against COVID-19 were significantly more willing to be vaccinated against influenza.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, dentist, dentistry

Peřina V, Šmucler R, Treglerová J, Pilbauerová N, Kunderová M, Schmidt J.

Postoje členů České stomatologické komory k opatřením zaváděným v zubních ordinacích v souvislosti s pandemií COVID-19.

Čes stomatol Prakt zubní lék. 2022; 122(2): 33–42. doi 10.51479/cspzl.2022.009

## ÚVOD

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) je infekční onemocnění způsobené koronavirem SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus). Průběh onemocnění je variabilní od stavu bezpříznakového po závažný stav. Příznaky mohou zahrnovat horečku, kašel, bolesti, únavu, ztrátu chuti, čichu či dýchací obtíže [1–6]. Šíření je převážně kapénkami, kontaktem sliznic, ale také kontaktem s kontaminovaným povrchem [7–9]. První případ nákazy byl zaznamenán v prosinci roku 2019 ve městě Wuhan v čínské provincii Hubei a 11. března roku 2020 byla Světovou zdravotnickou organizací vyhlášena pandemie COVID-19 [10, 11].

Česká republika byla jednou z nejvíce zasažených zemí onemocněním COVID-19. V době uskutečnění tohoto statistického šetření byla Česká republika zemí s celosvětově čtvrtým nejvyšším počtem případů COVID-19 a úmrtí na COVID-19 v přepočtu na počet obyvatel [12, 13]. Výrazný nárůst případů onemocnění COVID-19 vedl k omezení neakutní zdravotní péče nejen v České republice, ale i v celé řadě dalších států Evropské unie. Česká stomatologie však byla výjimkou, neboť po dobu celé pandemie zůstala většina zubních ordinací otevřena, a to i přesto, že zubní lékaři jsou jednou z profesních skupin výrazně ohrožených kapénkovými infekcemi, včetně SARS-CoV-2. Jedna z našich studií pak tento stav kvantifikovala se závěrem, že na jaře roku 2020 (tohoto období je také popisováno jako první vlna

onemocnění COVID-19) zůstalo otevřených 90 % zubních ordinací [14]. V době od podzimu 2020 do jara 2021 pak více než 96 % [14]. Tento přístup byl v Evropské unii ojedinělý a vysoké pracovní nasazení spojené s vysokým rizikem přenosu infekce při výkonu práce činí ze skupiny českých zubních lékařů unikátní epidemiologickou skupinu.

Vzhledem k tomu, že neexistovala data popisující dopad onemocnění COVID-19 na české zubní lékaře ani detailní data obdobného typu ze zahraničí, rozhodla se Česká stomatologická komora na toto téma zorganizovat dotazníkové šetření mezi svými členy. Dotazování probíhalo v létě a začátkem podzimu roku 2021 online formou a do šetření se zapojilo 2716 členů České stomatologické komory, což z něj činí, relativně i absolutně, jeden z největších národních průzkumů zaměřených na onemocnění COVID-19 mezi zubními lékaři.

Dotazník byl členěn na tři tematické okruhy (viz kapitola Materiál a metodika) a vzhledem k rozsahu okruhů otázek pak získaná data činí z členů České stomatologické komory jednu z nejlépe popsaných profesních skupin, pokud jde o onemocnění COVID-19. První tematický okruh dotazníku věnující se prevalenci COVID-19 mezi českými zubními lékaři byl publikován se závěry, že navzdory vyššímu profesnímu riziku infekce byla prevalence COVID-19 mezi českými zubními lékaři statisticky významně nižší (13,9 %) než mezi běžnou českou populací (~15,6 %)

[15]. Druhý tematický okruh se věnoval vakcinaci proti COVID-19 a jeho výsledky odhalily, že ochota být vakcinován stejně jako reálná míra vakcinace proti onemocnění COVID-19 byla mezi českými zubními lékaři statisticky výrazně vyšší než mezi běžnou českou populací, a to i po odstranění zkreslení daného věkem a přednostním přístupem k vakcinaci na základě povolání [16]. Třetí kapitola zaměřená na vybrané epidemiologické aspekty nemoci COVID-19 je pak prezentována v této práci.

## MATERIÁL A METODIKA

Tato průřezová studie byla vypracována na základě průzkumu mezi členy České stomatologické komory. Průzkum byl proveden online dotazníkovou formou. Všichni účastníci šetření byli informováni o účelu sběru dat. Dotazník byl anonymní a participace nebyla honorována. Dotazníkové šetření a obsah dotazníku byly schváleny a dozorovány představenstvem České stomatologické komory. E-mailem bylo osloveno 9922 členů České stomatologické komory, což představovalo přibližně 89 % členů. Jako celková populace byla stanovena členská základna České stomatologické komory ( $n = 11\,160$ ) (Ročenka ČSK 2020) [17]. K tomuto účelu byly použity emailové adresy oficiálně registrované v databázi České stomatologické komory. E-mail obsahoval odkaz na dotazník v Google Forms (Google, Mountain View, CA, USA), který byl přístupný od 23. 6. 2021 do 4. 9. 2021. Rozhraní dotazníku bylo poskytovatelem deklarováno jako kompatibilní pro mobilní telefony, stolní počítače a tablety a pro ně nejčastěji využívané operační systémy. Minimální počet účastníků k zajištění relevance výsledků byl za použití Netquest Calculator stanoven jako  $n = 372$  [18]. Po ukončení sběru dat byly výsledky staženy z databáze Google Forms a analyzovány.

Dotazník byl cílen na tři oblasti, a to prevalence COVID-19, vakcinace proti COVID-19 a provozní a epidemiologické aspekty, s celkovým počtem 46 otázek. Vzhledem k rozsahu a různosti zaměření jednotlivých oblastí byly výsledky prezentovány samostatně pro každou z oblastí. Data z prvních dvou uvedených oblastí byla publikována v samostatných původních studiích [15, 16], data třetí oblasti jsou obsažena v této práci.

Výsledky uzavřených odpovědí jsou prezentovány jako procentuální zastoupení jednotlivých odpovědí. U otázek s možností mnohočetných odpovědí bylo procentuální vyjádření vypočítáno jako podíl responden-

tů, kteří zvolili danou odpověď. Prázdné odpovědi nebyly započítány. Otevřené odpovědi byly analyzovány nezávisle dvěma autory (Jan Schmidt, Vojtěch Peřina), při neshodě byl výsledek rozhodnut třetím autorem (Martina Kunderová). Analýza obsahovala významové zhodnocení odpovědí a její přidružení k jiné, již existující odpovědi či vytvoření samostatné kategorie odpovědí, jejíž výsledky byly dále vyhodnoceny, pokud počet odpovědí v této kategorii přesáhl 1 % z celkového počtu odpovědí.

Data byla analyzována za použití vzorců Microsoft Office Excel (verze 2106 pro Windows, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) a GraphPad Prism (verze 8.0.0 pro Windows, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Pro statistickou analýzu byl použit  $\chi^2$  test s Yatesovou korekcí. Kvantifikace síly vztahu mezi dvěma událostmi je vyjádřena jako poměr šancí (odds ratio, OR) s 95% intervalem spolehlivosti (95% confidence interval, 95% CI).

## VÝSLEDKY

### Návratnost dotazníku

Z celkového počtu 9922 oslovených vyplnilo dotazník 2716 osob, což představuje 27,4% návratnost. Z celkového počtu členů komory se pak jedná o 24,3 %.

### Pohlaví účastníků

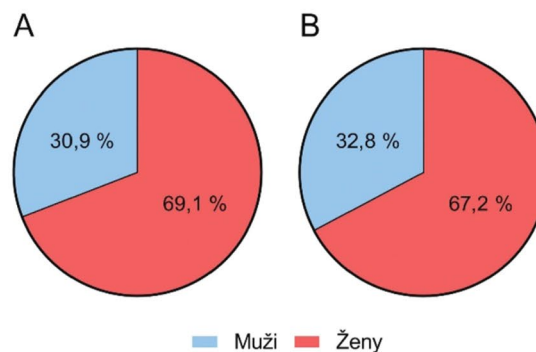
Pohlaví bylo uvedeno 2708 respondenty, osmi respondenty uvedeno nebylo. Mezi respondenty převažovaly ženy, kterých se zúčastnilo 1871 (69,1 %). Mužů se zapojilo 837 (30,9 %). Rozdělení respondentů podle pohlaví odpovídá zastoupení mužů a žen v České stomatologické komoře (**graf 1**).

### Věkové složení účastníků

Celkem 2712 účastníků uvedlo svůj věk, čtyři účastníci věk neuvedli. Věkové rozložení účastníků v procentech je uvedeno v **grafu 2**. Mediánem věkových skupin byla skupina 50–60 let.

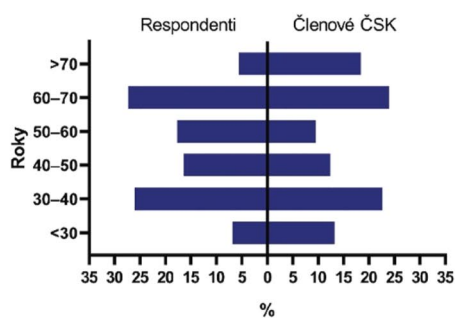
### Přístup k protiepidemickým opatřením a nemocnost respondentů

Česká stomatologická komora vydala na počátku epidemie COVID-19 v roce 2020 doporučení proti přenosu viru SARS-CoV-2. Na otázku, jak hodnotí tato doporučení, odpovědělo celkem 2691 respondentů, z nichž 681 uvedlo, že prodělali onemocnění COVID-19 (COVID-19 +), 1777 uvedlo, že onemocnění COVID-19 neprodělali (COVID-19 -), a 233



**Graf 1** Procentuální vyjádření pohlaví respondentů (A) a členů České stomatologické komory (B)  
**Graph 1** Percentage expression of sex of respondents (A) and members of the Czech Dental Chamber (B)

uvedlo, že neví, zda onemocnění COVID-19 prodělali (COVID-19?). Téměř 90 % respondentů považovalo doporučení za adekvátní, zbytek byl rozdělen mezi ty, kteří opatření považovali za nedostatečná, či naopak příliš přísná. Četnost jednotlivých odpovědí je uvedena v **tabulce 1**, procentuální vyjádření respondentů, kteří zvolili příslušnou odpověď,



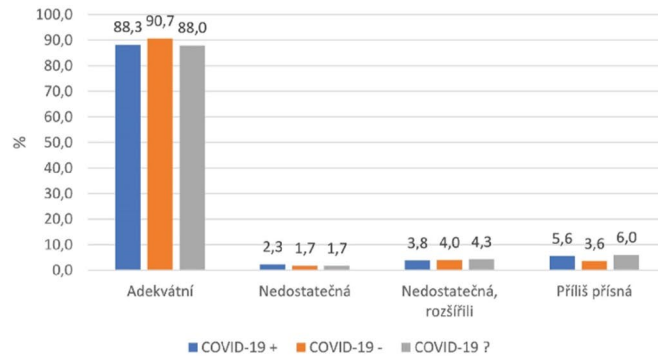
**Graf 2** Věkové složení respondentů a členů České stomatologické komory  
**Graph 2** The age structure of respondents and members of the Czech Dental Chamber

**Tab. 1** Počet jednotlivých odpovědí ve skupinách COVID-19 +/-? respondentů na otázku, jak respondenti hodnotí doporučení České stomatologické komory na ochranu proti přenosu viru SARS-CoV-2

**Tab. 1** The number of particular answers in the COVID-19 +/-? groups of respondents to how they evaluate the recommendation of the Czech Dental Chamber for protection against SARS-CoV-2 virus transmission

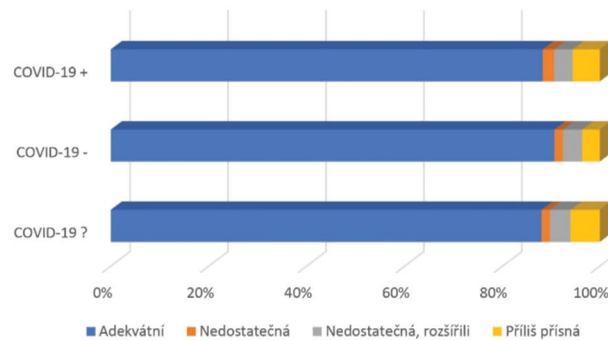
	Respondenti	Odpovědi			
		Adekvátní	Nedostatečná	Nedostatečná, rozšířili	Příliš přísná
COVID-19 +	581	601	16	26	38
COVID-19 -	1777	1611	31	71	64
COVID-19?	233	205	4	10	14
<b>Celkem</b>	<b>2591</b>	<b>2417 (89,8 %)</b>	<b>51 (1,9 %)</b>	<b>107 (4,0 %)</b>	<b>116 (4,3 %)</b>





**Graf 3** Procentuální vyjádření odpovědí na otázku, jak respondenti hodnotí doporučení České stomatologické komory na ochranu proti přenosu viru SARS-CoV-2; děleno podle prodělání onemocnění COVID-19

**Graph 3** Percentage of answers to how respondents evaluate the recommendations of the Czech Dental Chamber for protection against SARS-CoV-2 virus transmission; the answers are divided according to the COVID-19 status of respondents



**Graf 4** Srovnání četností odpovědí na otázku, jak respondenti hodnotí doporučení České stomatologické komory na ochranu proti přenosu viru SARS-CoV-2, v rámci COVID-19+/-? skupin

**Graph 4** Comparison of frequencies of answers to how respondents evaluate the recommendations of the Czech Dental Chamber for protection against SARS-CoV-2 virus transmission within the COVID-19 +/-? groups

je vyobrazeno v **grafu 3** a **grafu 4**. Statistická analýza dat odhalila, že u respondentů, kteří považovali doporučení za příliš přísná, byla prevalence COVID-19 vyšší než ve skupině respondentů, kteří doporučení považovali za adekvátní;  $\chi^2$  test s Yatesovou korekcí,  $p = 0,0345$ , OR 1,592, 95% CI 1,058–2,386.

#### COVID-19 testování v ordinacích a nemocnost respondentů

Na otázku „Prováděli jste antigenní testy na onemocnění Covid-19 ve své ordinaci?“ odpovědělo celkem 2485 respondentů,

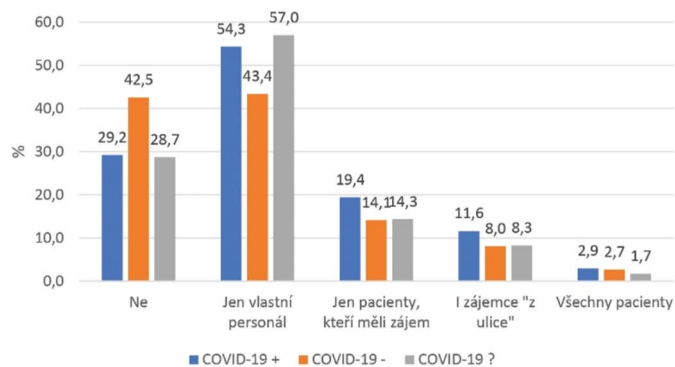
z nichž 691 uvedlo, že prodělali onemocnění COVID-19, 1794 uvedlo, že onemocnění COVID-19 neprodělali a 232 neví, zda onemocnění COVID-19 prodělali. 38,0 % uvedlo, že testování neprováděli, naopak 62,0 % uvedlo, že nějaký typ testování prováděli. Byly zaznamenány výrazné rozdíly v přístupu k testování v závislosti na prodělání onemocnění COVID-19. Četnost jednotlivých odpovědí je uvedena v **tabulce 2**, procentuální vyjádření respondentů, kteří zvolili příslušnou odpověď, je vyobrazeno v **grafu 5** a **grafu 6**. Statistická analýza dat odhalila, že prevalence



**Tab. 2** Absolutní počet jednotlivých odpovědí ve skupinách COVID-19 +/-/? na otázku, zda respondenti ve své ordinaci provádějí antigenní testování COVID-19

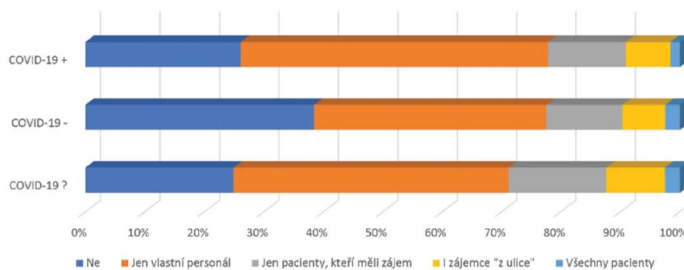
**Tab. 2** The absolute number of particular responses in COVID-19 +/-/? groups to whether the respondents performed COVID-19 antigen testing in their dental practice

	Respondenti	Odpovědi				
		Ne	Jen vlastní personál	Jen pacienti, kteří měli zájem	I zájemce "z ulice"	Všechny pacienty
COVID-19 +	681	199	370	132	79	20
COVID-19 -	1782	758	773	252	143	48
COVID-19 ?	230	66	131	33	19	4
<b>Celkem</b>	<b>2693</b>	<b>1023</b>	<b>1274</b>	<b>417</b>	<b>241</b>	<b>72</b>



**Graf 5** Procentuální vyjádření respondentů odpovídajících na otázku, zda respondenti ve své ordinaci provádějí antigenní testování COVID-19

**Graph 5** Percentage expression of the respondents answering whether they performed COVID-19 antigen testing in their dental practice



**Graf 6** Srovnání četností odpovědí na otázku, zda respondenti ve své ordinaci provádějí antigenní testování COVID-19, v rámci COVID-19 +/-/? skupin

**Graph 6** Comparison of the response frequencies within the COVID-19 +/-/? groups to the question of whether the respondents performed COVID-19 antigen testing in their dental practice

**Tab. 3** Odpovědi na otázku, zda budou respondenti dodržovat přísnou ochranu proti infekcím i po skončení epidemie; děleno dle prodělání onemocnění COVID-19

**Tab. 3** Answers to whether respondents will adhere to strict protection against infections even after the epidemic; the answers are divided according to the COVID-19 status of respondents

	Respondenti	Odpovědi		
		Ano	Ne	Neví
COVID-19 +	688	469	90	129
COVID-19 -	1787	1339	170	278
COVID-19 ?	230	161	18	51
Celkem	2705	1969 (72,8 %)	278 (10,3 %)	458 (16,9 %)

COVID-19 byla u respondentů, kteří na svém pracovišti prováděli antigenní testování, vyšší než ve skupině respondentů, kteří testování neprováděli;  $\chi^2$  test s Yatesovou korekcí,  $p < 0,0001$ , OR 1,883, 95% CI 0,783–2,268.

#### Dodržování protiinfekčních opatření v době po epidemii

Na otázku, zda budou dodržovat přísnou ochranu proti infekcím i po skončení epidemie, odpovědělo celkem 2705 respondentů. 72,8 % z nich uvedlo, že ano, 10,3 % ne a 16,9 % neví. Četnost jednotlivých odpovědí je uvedena v **tabulce 3**, procentuální vyjádření respondentů, kteří zvolili příslušnou odpověď v závislosti na prodělání onemocnění COVID-19, je vyobrazeno v **grafu 7**. Statistická analýza dat odhalila, že vůle k udržení přísné ochrany proti infekci byla u respondentů, kteří

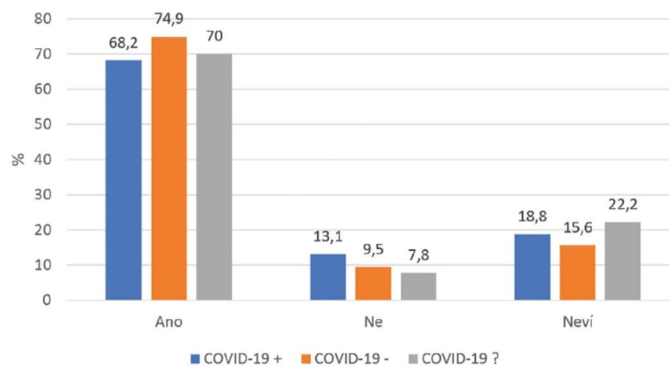
neprodělali onemocnění COVID-19, vyšší než ve skupině respondentů, kteří onemocnění COVID-19 prodělali;  $\chi^2$  test s Yatesovou korekcí,  $p = 0,0041$ , OR 1,511, 95% CI 0,5733–1,981.

#### Opatření ponechaná v době po pandemii

Na otázku, jaký typ ochrany proti infekcím budou dodržovat po skončení epidemie COVID-19, odpovědělo celkem 2524 respondentů. Z nich 1985 uvedlo respirátor, 1463 šit a 892 filtraci pacientů.

#### Očkování proti chřipce

Na otázku, zda se nechají očkovat proti chřipce, odpovědělo celkem 2711 respondentů, z nichž 593 (21,9 %) uvedlo ano, 1546 (57,0 %) ne a 572 (21,1 %) neví. Rozdělení odpovědí podle prodělání onemocnění COVID-19 je uvedeno v **tabulce 4** a ilustrováno



**Graf 7** Procentuální vyjádření odpovědí na otázku, zda budou respondenti dodržovat přísnou ochranu proti infekcím i po skončení epidemie

**Graph 7** Percentage of answers to whether respondents will adhere to strict protection against infections even after the epidemic

**Tab. 4** Odpovědi na otázku, zda se respondenti nechají očkovat proti chřipce; děleno podle prodělání onemocnění COVID-19

**Tab. 4** Answers to the question of whether respondents will get vaccinated against the flu; the answers are divided according to the COVID-19 status of respondents

	Respondenti	Odpovědi		
		Ano	Ne	Neví
COVID-19 +	690	139	403	148
COVID-19 -	1790	414	961	385
COVID-19 ?	231	40	152	39
celkem	2711	593	1546	572

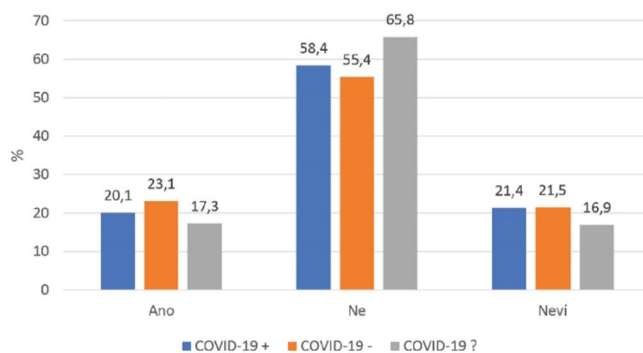
v **grafu 8**. Rozdíly v přístupu k očkování proti chřipce mezi skupinami COVID-19 + a COVID-19 - nebyly statisticky významné;  $\chi^2$  test s Yatesovou korekcí,  $p = 0,1054$ .

Srovnání vůle nechat se očkovat proti chřipce dělené podle ochoty nechat se očkovat proti COVID-19 je kvantifikováno v **tabulce 5** a vyobrazeno v **grafu 9**. Ochota respondentů nechat se očkovat proti onemocnění COVID-19 byla výrazně vyšší než ochota nechat se očkovat proti chřipce. Ochota nechat se očkovat proti COVID-19 byla 83,9 % [16], ochota nechat se očkovat proti chřipce pak 21,9 %. Ochota k očkování proti chřipce byla výrazně vyšší ve skupině kladně se stavějící k očkování COVID-19;  $\chi^2$  test s Yatesovou korekcí,  $p < 0,0001$ , OR 10,36, 95% CI 6,473–16,81.

#### DISKUSE

Do studie se zapojilo 2716 respondentů, což představuje téměř čtvrtinu všech členů

České stomatologické komory. Taková studijní populace je, relativně i absolutně, jednou z největších národních studií zaměřených na onemocnění COVID-19 mezi zubními lékaři. Podíl mužů a žen, kteří se zapojili do studie, odpovídá rozložení pohlaví mezi členy komory. Věkové složení respondentů se v porovnání s populací členů komory mírně liší. Do studie se zapojilo méně členů ve věku vyšším než 70 let a věku nižším než 30 let. Naopak střední věkové skupiny (40–60 let) byly zastoupeny více. Důvodem tohoto rozdílu může být nižší vůle reagovat na výzvu komory k participaci mezi jejími nejmladšími členy či fakt, že mezi mladšími členy je vyšší počet osob v zaměstnaneckém poměru, kdy dotazník mohl být vyplňován vedoucím lékařem za celé pracoviště. Nižší participace osob nad 60 let může být dána nižší schopností elektronické formy výzvy oslovit nejstarší část členské základny.



**Graf 8** Odpovědi na otázku, zda se respondenti nechají očkovat proti chřipce; děleno podle prodělání onemocnění COVID-19

**Graph 8** Answers to the question of whether respondents will get vaccinated against the flu; the answers are divided according to the COVID-19 status of respondents

**Tab. 5** Odpovědi na otázku, zda se respondenti nechají očkovat proti chřipce; děleno podle ochoty nechat se očkovat proti COVID-19

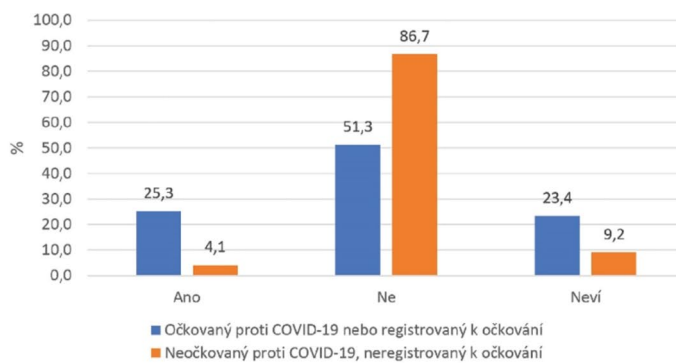
**Tab. 5** Answers to the question of whether respondents will get vaccinated against the flu; the answers are divided according to the willingness to be vaccinated against COVID-19

	Respondenti	Odpovědi		
		Ano	Ne	Neví
Očkováný prot. COVID-19 nebo registrovaný k očkování	2264	573	1161	530
Neočkováný prot. COVID-19, neregistrovaný k očkování	436	18	378	40

Jedním z prvních kroků, které Česká stomatologická komora při začátku pandemie podnikla, byl souhrn pokynů na ochranu proti přenosu viru SARS-CoV-2. Tento souhrn obsahoval doporučení k triáži pacientů, opatření ke snížení rizika přenosu mezi pacientem a personálem, pacienty mezi sebou a mezi personálem. Jako adekvátní byla hodnocena téměř 90 % respondentů. Jako nedostačující byla považována asi 6 % respondentů, z nichž většina přistoupila k rozšíření opatření. Jako příliš přísná opatření hodnotilo 4,3 % účastníků studie. Zajímavé je, že mezi těmi, kteří opatření vnímali jako příliš přísná, byla nemocnost COVID-19 statisticky významně vyšší než mezi těmi, kteří opatření považovali za adekvátní. Tento výsledek naznačuje, že nedůsledná ochrana proti infekcím vedla mezi respondenty k vyšší nemocnosti COVID-19. To je v souladu se závěry naší předchozí práce zaměřené na prevalenci

COVID-19 mezi členy České stomatologické komory naznačující, že dodržování protiepidemických opatření v ordinacích zubních lékařů může vyvážit zvýšené riziko infekce spojené s touto profesí [15].

Čeští zubní lékaři byli také velmi iniciativní, pokud jde o COVID-19 testování v ordinacích. Vedle mnohých individuálních iniciativ byla tato snaha podpořena i Českou stomatologickou komorou a zubní lékaři byli jednou z významných testovacích kapacit v České republice. Celkem 62 % respondentů uvedlo, že se do testování zapojili; většinou se jednalo o testování pouze vlastního personálu. Z rozdělení odpovědí podle prodělání onemocnění COVID-19 je patrný rozdíl výskytu onemocnění COVID-19 mezi respondenty, kteří testování ve své ordinaci provádějí, a těmi, kteří ne. Účastníci průzkumu, kteří testování neprováděli, odpovídali statisticky významně častěji, že onemocnění neprodělali.



**Graf 9** Odpovědi na otázku, zda se respondenti nechají očkovat proti chřipce; děleno podle ochoty nechat se očkovat proti COVID-19

**Graph 9** Answers to the question of whether respondents will get vaccinated against the flu; the answers are divided according to the willingness to be vaccinated against COVID-19

Tento výsledek však nelze interpretovat jako nižší nemocnost mezi účastníky neprovádějícími testování, neboť neprovádění testů samo o sobě nemá vliv na snížení prevalence onemocnění. Naopak, jedná se spíše o nižší průkaz onemocnění v důsledku neprovádění testů. Data lze tedy interpretovat tak, že v ordinacích, kde testování neprobíhalo, bylo odhaleno méně nálezů, a vyšší počet infekcí tak probíhal bez odhalení.

Na otázku, zda budou dodržovat přísnou ochranu proti infekcím i po skončení epidemie, odpověděly téměř tři čtvrtiny respondentů, že ano. Pouze desetina se vyjádřila negativně a přibližně 17 % nemělo jasný názor. Analýza provedená v závislosti na proděláním onemocnění COVID-19 ukázala, že mezi respondenty, kteří mají zájem udržet přísná ochranná opatření, byla statisticky významně nižší nemocnost COVID-19. Celkem 73 % všech respondentů chce používat i po skončení pandemie COVID-19 respirátor, 54 % štit a 33 % chce uplatňovat triáž pacientů.

I přestože naše předchozí práce odhalila, že téměř 84 % členů České stomatologické komory má zájem se nechat očkovat proti onemocnění COVID-19, o očkování proti chřipce má zájem pouze 21,9 % [16]. Vůle ne-

chat se očkovat proti chřipce byla statisticky významně vyšší mezi těmi respondenty, kteří měli kladný vztah k očkování proti COVID-19. Naopak proděláním onemocnění COVID-19 vliv na ochotu očkovat se proti chřipce nemělo.

## ZÁVĚR

Prevalence onemocnění COVID-19 byla statisticky významně vyšší mezi zubními lékaři, kteří preferovali méně přísná opatření proti přenosu infekce. Respondenti, kteří ve svých ordinacích prováděli testování na COVID-19, vykazovali statisticky vyšší procento odhalených infekcí COVID-19. Téměř tři čtvrtiny respondentů hodlají pokračovat v dodržování přísných opatření proti přenosu infekce i po skončení pandemie. Vůle nechat se očkovat proti COVID-19 byla výrazně vyšší než proti chřipce. Respondenti s kladným přístupem k očkování proti COVID-19 byli výrazně ochotnější nechat se očkovat i proti chřipce.

Korespondující autor  
**MDDr. Jan Schmidt, Ph.D.**  
Stomatologická klinika LF UK a FN  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: Jan.Schmidt@fhk.cuni.cz

## LITERATURA

1. **Abedin M, Islam MA, Rahman FN, et al.** Willingness to vaccinate against COVID-19 among Bangladeshi adults: Understanding the strategies to optimize vaccination coverage. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0250495.
2. **Islam MA, Alam SS, Kundu S, et al.** Prevalence of headache in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 14,275 patients. *Front Neurol*. 2020; 11: 1492.
3. **Islam MA, Kundu S, Alam SS, et al.** Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17 515 patients. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0249788.
4. **Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B.** Prevalence and characteristics of taste disorders in cases of COVID-19: a meta-analysis of 29,349 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 165(1): 33–42.
5. **Hu B, Huang S, Yin L.** The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 250–256.
6. **Li X, Ma X.** Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit.Care*. 2020; 24(1): 198.
7. **Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N.** COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020; 508: 254–266.
8. **Goldman E.** Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet*. 2020; 20(8): 892–893.
9. **Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al.** Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet*. 2020; 1(1): e10.
10. **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506.
11. **Cucinotta D, Vanelli M.** WHO Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020; 91(1): 157–160.
12. **Czechia, Coronavirus Cases per Capita**, June 2021: Global Change Data Lab; 2021. Dostupné z: [https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=earliest\\_2021-06-30&facet=none&picker-Sort=asc&pickerMetric=location&hideControls=true&Metric=Confirmed+cases&interval=Cumulative&RelativeTo=Population=true&Align+outbreaks=false&country=-CZE](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=earliest_2021-06-30&facet=none&picker-Sort=asc&pickerMetric=location&hideControls=true&Metric=Confirmed+cases&interval=Cumulative&RelativeTo=Population=true&Align+outbreaks=false&country=-CZE)
13. **Czechia, Coronavirus Deaths per Capita**, June 2021: Global Change Data Lab; 2021. Dostupné z: <https://ourworldindata.org/grapher/total-covid-cases-deaths-per-million?tab=table&time=2019-12-31..2021-06-30>
14. **Schmidt J, Waldova E, Balkova S, Suchanek J, Smucler R.** Impact of COVID-19 on Czech dentistry: A nationwide cross-sectional preliminary study among dentists in the Czech Republic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(17).
15. **Schmidt J, Perina V, Treglerova J, et al.** COVID-19 Prevalence among Czech dentists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(23).
16. **Schmidt J, Perina V, Treglerova J, et al.** COVID-19 Vaccination among Czech dentists. *Vaccines*. 2022; 10(3).
17. **Ročenka ČSK 2020**. Praha: Česká stomatologická komora; 2021. Dostupné z: <https://www.dent.cz/o-nas/rocenky/>
18. **Netquest**. Netquest Sample Calculator . Dostupné z: <https://www.netquest.com/en/calculate-your-sample-size>







### 3.6.2 COVID-19 Vaccination among Czech Dentists

Článek vyhodnocují průběh vakcinace mezi zubními lékaři v ČR. Mezi zubními lékaři bylo výrazně více plně vakcinovaných než ve zbytku populace, což je minimálně částečně způsobené prioritizací zdravotníků v začátcích očkovací kampaně. Unikátní byla organizace očkování v počátcích vakcinační kampaně, kdy aplikaci první dávky vakcíny pro část zubních lékařů organizovaly místní Oblastní stomatologické komory. Ochota podstoupit očkování je mezi českými zubními lékaři vysoká, pouze 10 % z nich odmítá vakcinaci z důvodů, které je možné označit za zdravotně neopodstatněné.

Schmidt J, Perina V\*, Treglerova J, Pilbauerova N, Suchanek J, Smucler R. COVID-19 Vaccination among Czech Dentists. *Vaccines*. 2022;10(3):428. [doi:10.3390/vaccines10030428](https://doi.org/10.3390/vaccines10030428). IF: 7,8

Article

# COVID-19 Vaccination among Czech Dentists

Jan Schmidt <sup>1</sup>, Vojtech Perina <sup>2,\*</sup>, Jana Treglerova <sup>2</sup>, Nela Pilbauerova <sup>1</sup>, Jakub Suchanek <sup>1</sup>  
and Roman Smucler <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Dentistry, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University and University Hospital I Hradec Kralove, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic; jan.schmidt@lfhk.cuni.cz (J.S.); nela.pilbauerova@lfhk.cuni.cz (N.P.); suchanekj@lfhk.cuni.cz (J.S.)

<sup>2</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, 625 00 Brno, Czech Republic; treglerova.jana@fnbrno.cz

<sup>3</sup> Department of Stomatology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General Teaching Hospital, Katerinska 32, 121 08 Prague, Czech Republic; smucler@dent.cz

\* Correspondence: perina.vojtech@fnbrno.cz

**Abstract:** This work describes and evaluates vaccination against COVID-19 among members of the Czech Dental Chamber during the pre-booster vaccination phase. A cross-sectional online survey was conducted between 23 June and 4 September 2021, among 2716 participants, representing 24.3% of all chamber members. A total of 89.5% of respondents stated that they were registered for vaccination against COVID-19, their vaccination had started or been completed, or had a medically relevant reason to avoid vaccination. A total of 79.6% of respondents stated that they were fully vaccinated, most of them with the Comirnaty (Pfizer–BioNTech) vaccine (88.3%). The vaccination rate among males was significantly higher than among females ( $p = 0.001$ , OR 1.48). The main reasons for vaccination were professional (91.5%). The share of fully vaccinated participants was significantly higher ( $p < 0.0001$ , OR = 8.17) compared to the Czech general population (30.8%). A COVID-19 vaccine breakthrough infection rate was 0.42%. The study shows that both the willingness to vaccinate and the proportion of fully vaccinated individuals among Czech dentists are high, and only about 10% of them refused vaccination based on reasons classified as not medically relevant.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; vaccination; dentistry; pandemic; dentist; occupational health



**Citation:** Schmidt, J.; Perina, V.; Treglerova, J.; Pilbauerova, N.; Suchanek, J.; Smucler, R. COVID-19 Vaccination among Czech Dentists. *Vaccines* **2022**, *10*, 428. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030428>

Academic Editor: Giuseppe La Torre

Received: 25 January 2022

Accepted: 8 March 2022

Published: 11 March 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

In the first half of 2021, the Czech Republic was the fourth most affected country by COVID-19 in the world [1–3]. Public health restrictions caused by the COVID-19 pandemic severely affected the entire country, including the healthcare system. The rapid increase in the number of COVID-19 patients resulted in a suspension of non-acute general healthcare in the Czech Republic. Such an approach was similar in most countries of the European Union. Despite general healthcare suppression, one of our previous studies revealed that Czech dentists worked even throughout the pandemic, and Czech dentistry remained more than 90% operative throughout the COVID-19 pandemic [4]. Such an approach was rare on a European and global scale as dentists are one of the COVID-19 highly vulnerable professional groups [4,5]. These factors—the high-level prevalence of COVID-19 in the Czech Republic, the high workload during the pandemic, and the significant risk of infection due to dentists' work settings—make Czech dentists a unique epidemiological group.

Based on this, the Czech Dental Chamber decided to conduct an extensive survey to determine the impact of COVID-19 on its members. The first phase of the research contained several chapters of different focuses (see Materials and Methods). The chapter focused on COVID-19 prevalence among Czech dentists revealed that despite the high occupational risk, the prevalence among dentists was significantly lower than among the

Czech general population [3]. The study indicated that although the dental profession is associated with a high occupational risk of droplet infection transmission, including SARS-CoV-19, the working conditions of dentists in the Czech Republic have not led to a higher prevalence of COVID-19 infection among them. This could be due to well-chosen anti-epidemic measures adopted by Czech dentists. The results of the next chapter focused on vaccination are presented in this work. The survey is part of a long-term study assessing the impact of COVID-19 on Czech dentists, with the next phase to be initiated in 2022.

The impact of COVID-19 on dentists is a topic that is not sufficiently described. Several works covered the pandemic's impact on the operation of dental practices, but only a few studies focused on the impact on dental professionals [6–10]. Our team was the first to publish a study on the national COVID-19 prevalence of dentists from the beginning of the pandemic to the end of the first half of 2021 [3]. Although dentists are one of the most vulnerable occupational groups, information about COVID-19 vaccination among them is scarce. There is only a very limited amount of works on this topic, and in the vast majority, it only concerns the willingness, hesitancy, or acceptance of dentists to get vaccinated [11–15]. To the best of our knowledge, this is the first study to provide data on real COVID-19 vaccination among dental professionals.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design

The Czech Dental Chamber designed this questionnaire in collaboration with the academic community, experts from the chamber, and general practitioners. The resulting questionnaire was sent together with the request to participate in this self-administered, cross-sectional survey to the officially registered e-mail addresses of the chamber members. The e-mail also included information on the purpose of the study. Participants' responses were anonymous, untraceable, and did not contain any identifying personal information. No remuneration was provided to the respondents, and completing the questionnaire did not bring them any direct benefits. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The survey and the content of the questionnaire were approved and supervised by the Executive Board of the Czech Dental Chamber.

Since the entire survey was designed as a tool to widely analyze the impact of COVID-19 on the Czech Dental Chamber members in various aspects, it was divided into several chapters. Each chapter covered a different topic, namely the following: Prevalence, Vaccination, and Epidemiology. Due to data extension and the different focus of individual chapters, their results were analyzed and presented separately. The results of the Prevalence chapter were published in November 2021, the data of the Vaccination chapter are presented in this work, and the Epidemiology chapter will be analyzed in 2022 [3].

The presented data were obtained from the answers to 9 questions—4 questions were close-ended, and 5 were semi-close-ended (prefilled close-ended answers along with the option to reply in an open form). The questions and answers were exclusively in the Czech language throughout the questionnaire. The wording of the questions and their further specifications are available in Supplementary Materials Table S1.

### 2.2. Sample

The Czech Dental Chamber sent an official invitation to participate in the survey to a total of 9922 officially registered e-mail addresses of its members. Each of these addresses was unique and belonged to an individual member. Participation in the questionnaire was possible from 23 June 2021 to 4 September 2021.

The latest official data showed that the chamber had 11,160 members as of 31 December 2020. This means that 88.9% of the members were addressed by this survey. The Czech Dental Chamber membership is compulsory for all dentists working in the country.

### 2.3. Sample Size Relevancy

The minimum number of research participants ( $n$ ) to achieve relevant results was calculated as 372. The calculation was performed using Formula (1) via an online Netquest calculator. A study universe ( $N$ ) was quantified as the number of the Czech Dental Chamber members ( $n = 11,162$ ), a margin of error ( $e$ ) was set at 5%, a confidence level ( $Z$ ) at 95%, and a standard heterogeneity ( $p$ ) at 50%. The statistical relevance of this study was confirmed as the number of participants (2716) exceeded the minimum required number.

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)} \quad (1)$$

Formula (1). Relevant sample size calculation.

### 2.4. Data Collection

The e-mail sent as part of the invitation redirected the participants to an online questionnaire in Google Forms (Google, Mountain View, CA, USA). The questionnaire was compatible across the most commonly used display devices and operating systems. The response results were stored in the Google Forms cloud database during ongoing data collection. After data collection was completed, the results were downloaded.

### 2.5. Statistical Analysis

The data were downloaded from the Google Form cloud database and analyzed. Answers within close-ended questions are presented as a percentage of answers within all answers. The semi-close-ended question was analyzed independently by 3 authors (V.P., J.T., and J.S. (Jan Schmidt)). Results that did not agree between the authors were decided by the fourth author (J.S. (Jakub Suchanek)). The open responses were individually evaluated and grouped according to their meaning into predefined groups or a new group. A new group was created if the number of responses exceeded the threshold specified as  $n = 5$ . If this limit was not exceeded, the responses were assigned to the "Others" group. The results are presented as a percentage of answers within all answers. Empty answers were not counted.

A person was considered partly vaccinated if they have received only one dose of a 2-dose vaccine protocol. A person was considered fully vaccinated if they have received a single-dose vaccine or both doses of a two-dose vaccine.

The data were organized and analyzed in Microsoft Office Excel (version 2106 for Windows, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and GraphPad Prism (version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

## 3. Results

### 3.1. Response Rate

The questionnaire was filled out by 2716 out of 9922 addressed members of the chamber. The response rate was 27.4%. A total of 24.3% of all chamber members ( $n = 11,162$ ) participated in the questionnaire [16].

### 3.2. Sex Distribution

Overall, sex information was provided by 2708 participants. A total of eight participants did not reply to this question. Females counted for 1871 (69.1%) respondents, while males for 837 (30.9%). This distribution corresponds to the overall distribution of females and males within the chamber population. In the study population, i.e., all members of the chamber ( $n = 11,160$ ), there were 67.2% of females and 32.8% of males (illustrated in Figure 1).

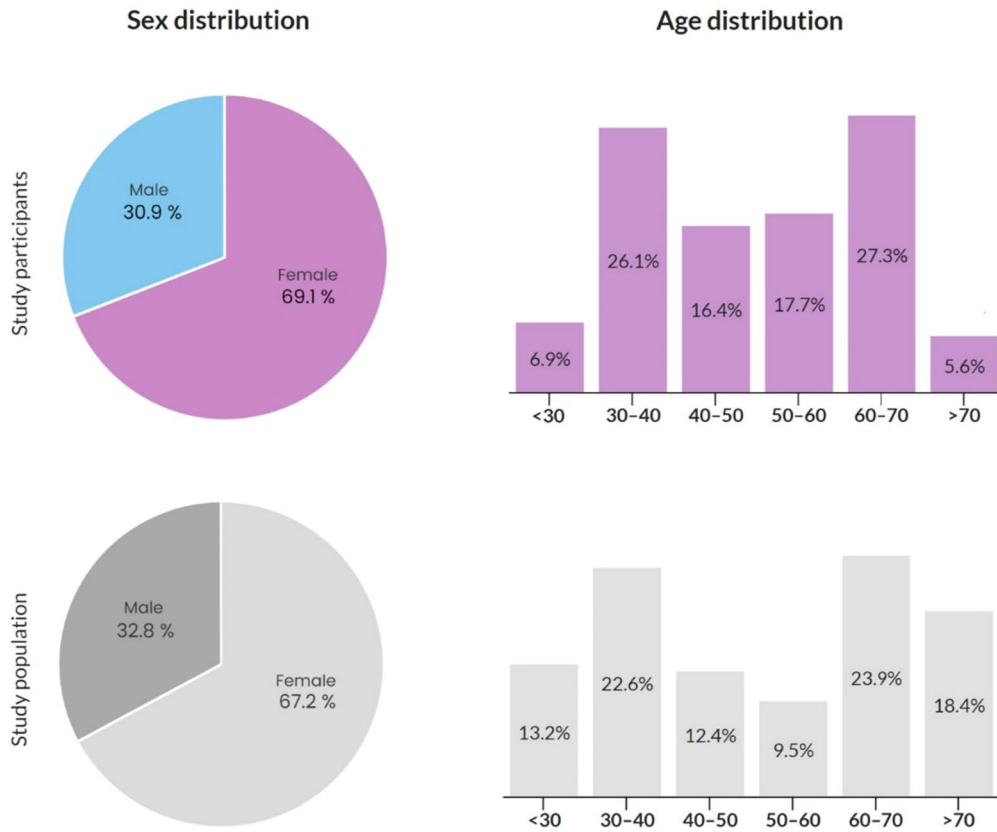


Figure 1. Sex and age distribution of the study participants and the study population.

3.3. Age Distribution

The question on age was answered by 2712 accountants, and four left it unanswered. The median age group of the survey participants is 50–60 years. The age of the study participants and the study population, i.e., all members of the chamber, is shown in Figure 1. Compared to the study population, fewer people under the age of 30 and over the age of 70 are represented among the study participants.

3.4. COVID-19 Vaccination

3.4.1. Approach to COVID-19 Vaccination in the Entire Study Population

This question was answered by 2703 respondents; 13 respondents skipped this question. A total of 2243 respondents (83.0%) stated that their vaccination has started or is completed, 436 (16.1%) stated that their vaccination has neither started nor been completed, and 24 (0.9%) stated that they are registered for vaccination. Groups waiting for vaccination, with started or completed vaccination, account for 83.9% (illustrated in Figure 2).

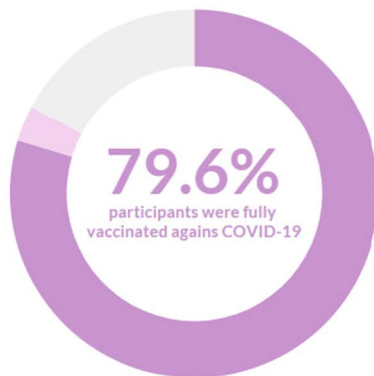


**Approach to COVID-19 vaccination**  
The whole study population



Answer	No. of responses	%
Vaccination has started or been completed	2243	83.0
Registered for vaccination	24	0.9
Vaccination has not started or been completed	436	16.1

**Share of participants vaccinated against COVID-19**  
The whole study population



Answer	No. of responses	%
Fully vaccinated against COVID-19	2163	79.6
Partly vaccinated against COVID-19	86	3.2
The rest	467	17.2

**Figure 2.** Approach to vaccination, the entire study population, and share of participants vaccinated against COVID-19.

**3.4.2. Reasons Leading to COVID-19 Vaccination**

Out of 2267 respondents who stated that they are registered for vaccination or their vaccination has started or been completed, 2260 stated a reason for their vaccination. A total of 2069 (91.5%) replied it was due to their profession, 96 (4.2%) were vaccinated due to their age, 49 (2.2%) due to their health condition, 25 (1.1%) wanted to avoid restriction for unvaccinated people, 10 (0.4%) stated some kind of inner motivation, and the reasons of 11 (0.5%) participants were classified as “Others”.

### 3.4.3. Reasons Leading to Avoiding COVID-19 Vaccination

Out of the 436 respondents who have not been registered for vaccination or stated that their vaccination has neither been started nor been completed, 429 replied to a question about the reason for avoiding vaccination. A total of 215 (50.1%) stated that they do not want to be vaccinated, 78 (18.2%) replied that they have laboratory tested anti-COVID-19 antibodies, 42 (9.8%) reported medical contraindication, 26 (6.1%) were diagnosed with COVID-19 in the last 180 days, 19 (4.4%) were pregnant or breastfeeding, 43 (10%) did not want to answer, and 6 (1.4%) stated reasons classified as "Others," which are illustrated in Figure 3.

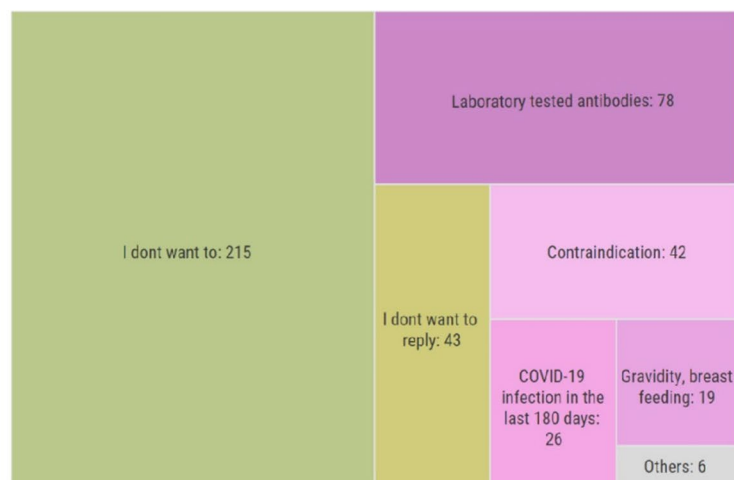


Figure 3. Reasons leading to avoiding COVID-19 vaccination.

Based on this summary, 165 respondents from the group unregistered for vaccination and unvaccinated stated medically relevant reasons for avoiding vaccination (antibodies, COVID-19 infection in the last 180 days, medical contraindication, pregnancy, and breastfeeding). The reasons "I do not want to" and "I do not want to reply" were considered as medically irrelevant reasons for avoiding vaccination. Pregnancy and breastfeeding as medically relevant reasons for avoiding vaccination are further discussed in the Discussion. In summary, 89.5% of all participants were either registered for vaccination, partly or fully vaccinated, or had medical reasons to avoid vaccination.

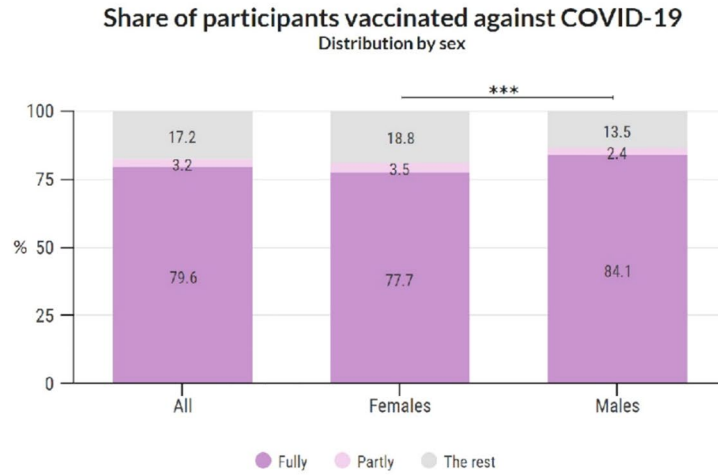
### 3.4.4. Share of Participants Vaccinated against COVID-19 in the Entire Study Population

Out of the total of 2716 participants, 2163 (79.6%) stated that they are fully vaccinated against COVID-19, and 86 (3.2%) stated that they are partly vaccinated against COVID-19 (illustrated in Figure 2). It is important to note that "The rest" category does include individuals who had medically relevant reasons to avoid vaccination. This methodology was adopted to maintain comparability with other COVID-19 vaccination statistics, including Czech national vaccination statistics.

### 3.4.5. Share of Participants Vaccinated against COVID-19 Based on Sex

A total of 2708 participants stated their sex. The categories fully vaccinated/partly vaccinated/the rest for males were 84.1%/2.4%/13.5%, respectively, and for females the were 77.7%/3.5%/18.8%, respectively. The difference in vaccination (fully and partly vaccinated vs. the rest) between males and females was statistically significant ( $p = 0.001$ ;

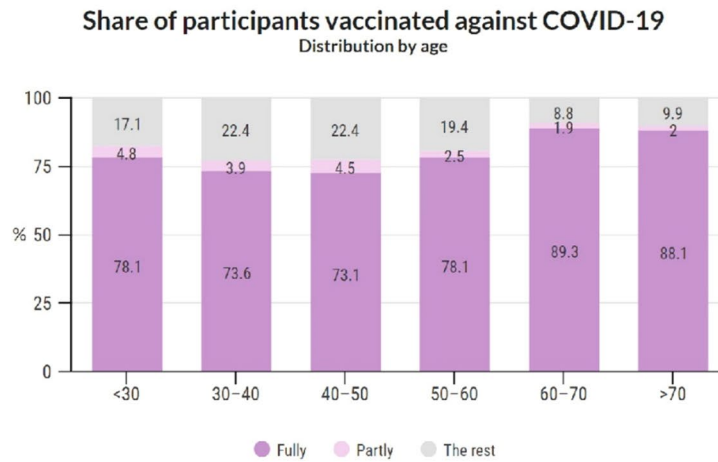
chi-square with Yates' correction) with an odds ratio (OR) of 1.48 (95% confidence interval (CI) 1.045 to 1.862), which is illustrated in Figure 4.



**Figure 4.** Share of participants vaccinated against COVID-19 based on sex. The difference in vaccination with at least one dose between males and females was statistically significant (\*\*\*) indicates  $p = 0.001$ ; chi-square with Yates' correction; OR = 1.48, 95% CI 1.045 to 1.862).

3.4.6. Share of Participants Vaccinated against COVID-19 Based on Age

The categories fully vaccinated/partly vaccinated/the rest were further sorted based on age. The results are shown in Figure 5. A detailed analysis of each age group and sex is provided in Supplementary Materials Figure S1.



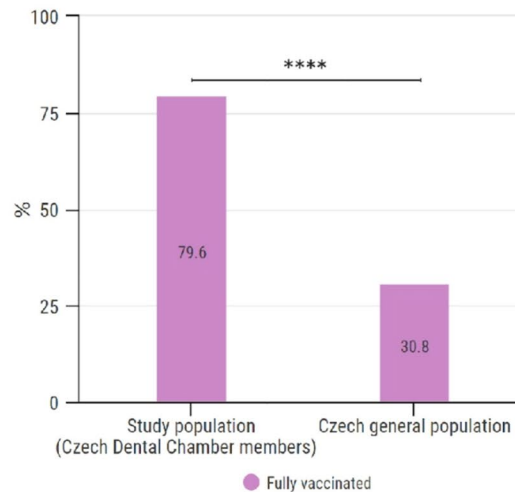
**Figure 5.** Share of participants vaccinated against COVID-19 based on age.

### 3.4.7. Time Distribution of Achieving Full Vaccination

Respondents who stated that they had completed vaccination against COVID-19 were asked when their vaccination was completed. Out of them, 2160 participants replied to this question. None of the respondents indicated that their vaccination was completed before December 2020 or after June 2021. The detailed results are provided in Supplementary Materials Figure S2.

### 3.4.8. Comparison of Full COVID-19 Vaccination within the Study Population and the General Population in the Czech Republic

The share of fully vaccinated participants in this study was 79.6%. As none of the respondents indicated that their vaccination was completed after June 2021, the end of the reference period for this comparison was set for 30 June 2021. Thus, this chapter compares the share of fully vaccinated persons within this study population and the general Czech population as of 30 June 2021. According to data, as of 30 June 2021, 30.8% of the population in the Czech Republic was fully vaccinated. The difference is statistically significant ( $p < 0.0001$ , chi-square with Yates' correction, OR = 8.167, 95% CI 7.438 to 8.966) and is illustrated in Figure 6. The results of this subchapter are further analyzed in the Discussion section.



**Figure 6.** Comparison of full COVID-19 vaccination within the study population and Czech general population. \*\*\*\* indicates  $p < 0.0001$ , chi-square with Yates' correction, OR = 8.167, 95% CI 7.438 to 8.966).

### 3.4.9. Type of COVID-19 Vaccine Received

Participants who stated that their COVID-19 vaccination had started or been completed were asked about the type of vaccine they received. Out of 2243 respondents, 1981 (88.3%) stated they received Comirnaty vaccine (Pfizer–BioNTech), 144 (6.4%) received the Spikevax vaccine (Moderna), 103 (4.6%) received the Vaxzevria vaccine (AstraZeneca, Oxford Biomedica Limited), 14 (0.6%) received the Janssen vaccine (Johnson & Johnson), and 1 (0.04%) did not know.

### 3.4.10. How Was Vaccination Managed

Participants who stated that their COVID-19 vaccination had started or been completed were asked how their vaccination was managed. Out of 2250 respondents, 1449 (65.3%)

stated they were vaccinated in a specialized vaccination center, 437 (19.7%) replied a regional chamber office managed their vaccination, 205 (9.2%) stated that their vaccination was managed by their employer, 60 (2.7%) were vaccinated by a general practitioner, 47 (2.1%) stated they were vaccinated in a hospital, and 22 (1.0%) provided answers classified as "Others". This topic is further discussed in the Discussion section.

#### 3.4.11. A COVID-19 Vaccine Breakthrough Infection Rate

Of those who were fully vaccinated, nine admitted that they were infected with COVID-19 after the vaccination was completed. This represents a 0.42% rate of breakthrough infection. Data on the prevalence of COVID-19 among respondents are available in our previous publication [3].

## 4. Discussion

Dentists are in close contact with patients, and their work environment is associated with high droplet formation. Such conditions predispose dentists to be prone to droplet infections, including COVID-19. Despite this fact, there is insufficient information on the impact of COVID-19 on dentists. Reflecting this situation, the Czech Dental Chamber initiated an extensive survey divided into three chapters: COVID-19 Prevalence, Vaccination, and Epidemiology. Almost a quarter of the entire chamber was involved, resulting in one of the largest national surveys among dentists, both absolutely and relatively. A study on the prevalence of COVID-19 among Czech dentists was published in November 2021, vaccination data are part of this work, and a chapter on epidemiology will be processed early in 2022, making Czech dentists one of the best-described professional groups during the COVID-19 pandemic.

As no information on the vaccination process among Czech dentists was available before the start of the survey, we first decided to find out what approach they have to vaccination, including persons registered for vaccination, followed by a question about the reason for their decision. This procedure was chosen to also include those who had the willingness to be vaccinated but had not been vaccinated yet. The results revealed that almost all participants who showed an interest in vaccination did not delay it, but they were already in the process of vaccination. Their reasons were more than 90% professional, and only 25 respondents stated that they were motivated negatively, e.g., avoiding travel restrictions. A significant proportion of unvaccinated respondents stated medically relevant reasons for avoiding vaccination, such as laboratory-tested antibodies or medical contraindication. In summary, 89.5% of all participants were either registered for vaccination, partly or fully vaccinated, or had objective reasons to avoid vaccination. Some of the medically relevant reasons for avoiding vaccination, such as pregnancy and breastfeeding, are not considered medically relevant reasons to avoid vaccination today. However, in the first half of 2021, there was insufficient information on the safety of vaccines for these groups. The official recommendation for vaccination of pregnant and breastfeeding persons against COVID-19 was not issued in the Czech Republic until June 2021 [17]. Therefore, the classification of these reasons as "medically relevant" is correct for evaluating the approach to vaccination at the time of the survey, as it was consistent with the current state of knowledge.

Overall, 79.6% of all participants had completed vaccination against COVID-19. This result shows a very positive attitude of Czech dentists to vaccination as its rate is significantly higher than in the general Czech population. However, the comparison of the proportion of vaccinated persons among the members of the Czech Dental Chamber and the entire general population is limited by the different approaches to vaccination on the basis of profession and age. First, health professionals had government-guaranteed priority access to vaccination because of their profession. The general population's access to vaccination was restricted due to a lack of vaccines in the first half of 2021. Second, dentists are university-educated people; hence, the study group consists of adults of different ages than the general population. To reflect on the potential bias resulting from the professional and



age specificities of our study group, we decided to include COVID-19 vaccination statistics of the Czech general population over 25 years old for comparison. As all respondents admitted that their vaccination was completed by the end of June 2021, the first time point for comparison was set at 30 June 2021. On this date, ~40.7% of the general Czech population over the age of 25 years were fully vaccinated [18,19]. To eliminate the professional advantage of dentists in having access to vaccination, the second time point for comparison was set at 30 September 2021. At that time, vaccination had been available for a sufficiently long time without professional restrictions to all adults. On 30 September 2021, ~67.5% of the general population over the age of 25 years were fully vaccinated [18,19]. From this analysis, it is clear that even after the elimination of bias influences (occupational and age restriction), vaccination among dentists remains significantly higher than in the comparable general Czech population. The authors considered it important that the results of this study are comparable with other studies. Since vaccination data are generally presented mostly as a percentage of the general population, we decided to present the data in the same way and comment on the population specifics of this study here in the Discussion. We believe that the data provide the highest possible informativeness and comparability in this manner.

The more positive approach to vaccination against COVID-19 among Czech dentists could be due to their education type, as all Czech Republic dentists have graduated from medical universities. This is in accordance with the findings of Siegler et al., who observed higher willingness toward COVID-19 vaccination among persons with a bachelor's or graduate degree than among persons with lower education [20]. Additionally, a work of Abedin et al. indicates that people with a higher level of education have a more positive approach to vaccination [21]. It is also interesting that although the previous study revealed that the prevalence of COVID-19 was higher among Czech dentists than in the general Czech population, their willingness to vaccinate was higher [3]. On the other hand, the willingness to be vaccinated can be higher in dentists who are also willing to participate in this kind of study. Additionally, some respondents could not disclose a refusal to vaccinate for professional reasons and avoid social disapproval. For more reliable data, it would be necessary to have the respondents' medical records available for verification, which is impossible due to the confidentiality of this data.

The vaccination rate among respondents in age categories over 60 years was notably higher (by 10–15%) than in younger groups. Such a result may be due to the greater danger of COVID-19 for the elderly. The highest proportion of fully vaccinated people was among males aged 60–70, and the lowest among females aged 30–40. The ratio of vaccinated individuals was statistically higher among men. However, we do not consider this result epidemiologically significant as rather sociological. Compared to the entire study population, fewer people under the age of 30 and over 70 are represented among the study participants. These differences partially balance each other, as the vaccination rate was lower among people under 30 and higher among people over 70 in the general Czech population. However, this result can still be a source of bias.

From the presented data, it is evident that over 73% of respondents stated that their vaccination was completed by the end of March 2021, the rest by the end of June 2021. None of the respondents indicated that their vaccination was completed after June 2021, although the survey ended on 4 September 2021. These results suggest that there was an apparent attitude towards vaccination among respondents. Those who wanted to be vaccinated did so by a majority as soon as possible. Those who avoided vaccinations have consistently maintained this approach. In future population studies among Czech dentists, it will be interesting to see how this approach changes after introducing further measures, such as compulsory vaccination of health professionals. This will be addressed in the next phase of our research.

The most commonly accepted type of vaccine among respondents was Comirnaty (Pfizer). We believe that this was for two reasons. First, this vaccine has been presented as the most effective. Second, Comirnaty (Pfizer–BioNTech) was the majority vaccine given in vaccination centers, and most respondents stated that they were vaccinated there. This was

probably due to vaccination management in the Czech Republic that was based mainly on large vaccination centers. In the first half of 2021, the situation with access to vaccination was organizationally complicated, even for eligible groups such as health professionals. Most members of the Czech Dental Chamber managed their vaccination by themselves via official registration, but some used the assistance of the chamber. The purpose of the vaccination management question was to find out which part of the chamber members used the standard registration process, identify the chamber's role in the organization, and the facilities in which the dentists were vaccinated. Unfortunately, within those who were vaccinated with the assistance of the chamber, it was not possible to decipher in which facility the chamber provided them with vaccinations. Despite this limitation, we decided to present these data as it provides important information about where the dentists were vaccinated.

The comparison of this study with the studies of other authors is limited by the different methodology, population, or time window of the studies. To date, there is only a very limited number of studies focusing on vaccination among dentists, and most of them focus only on respondents' willingness to get vaccinated and not on actual vaccination data. At the same time, these studies usually included smaller numbers of participants compared to ours. Nasr et al. conducted an online survey involving 529 Lebanese dentists between 15 and 22 February 2021 [11]. A total of 86% of participants were willing to receive or have already received a COVID-19 vaccine. Compared to our study, in which 83.9% of participants answered that they were either registered for vaccination or that vaccination had already started or was completed, this is a similar result. The authors also mention that the high level of vaccine acceptance is probably due to the high occupational risk of COVID-19 infection. This also corresponds with the results of our study, as 91.5% of respondents stated that the reasons for vaccination were primarily professional. According to an online survey performed by Zigron et al., the overall rate of acceptance for a COVID-19 vaccine among Israeli dental professionals during March–April 2020 was 85% [12]. A study by Papagiannis et al. among healthcare professionals involving 80 dentists in December 2020 showed a 78.5% acceptance level of the COVID-19 vaccine [13]. Another online survey performed among 2678 healthcare workers in France and French-speaking parts of Belgium and Canada in October and December 2020 showed a 71.6% high or moderate acceptance rate of the COVID-19 vaccine [14]. A COVID-19 vaccine acceptance survey among US healthcare workers performed in October and November 2020 showed that 36% of respondents were willing to take the vaccine as soon as it became available, 56% were not sure or would wait to review more data, and 8% did not plan to get the vaccine [15]. The data from these studies generally show similar results to our study. However, they identify only a possible approach to vaccination, not a result that reflects a real vaccination rate. Our work is one of the first to provide real data on healthcare workers vaccination and, as far as we know, the first to provide data on vaccination among a completely homogeneous population of dentists. The next phase of the research describing the impact of COVID-19 on Czech dentistry will be initiated in 2022, providing further comparable epidemiological and sociological data.

## 5. Conclusions

The study provided information on COVID-19 vaccination characteristics among the members of the Czech Dental Chamber during the pre-booster vaccination phase. The results revealed that the acceptance of COVID-19 vaccination and the COVID-19 vaccination rate were significantly higher among Czech dentists compared to the general Czech population.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/vaccines10030428/s1>, Figure S1: Share of participants vaccinated against COVID-19 based on age and sex. Values are given as percentages; Figure S2: The month when full vaccination was achieved; Table S1: Questions and their classification.

**Author Contributions:** Conceptualization: V.P., J.S. (Jan Schmidt) and R.S.; methodology: V.P. and J.T.; software: V.P. and R.S.; validation, N.P. and J.S. (Jakub Suchanek); formal analysis: V.P., J.T. and J.S. (Jan Schmidt); investigation, V.P., J.S. (Jan Schmidt), J.T. and N.P.; resources, J.S. (Jakub Suchanek); data curation, V.P. and J.S. (Jan Schmidt); writing—original draft preparation, V.P., J.S. (Jan Schmidt) and J.S. (Jakub Suchanek); writing—review and editing, N.P., J.T. and R.S.; visualization, V.P. and J.S. (Jan Schmidt); supervision, J.S. (Jakub Suchanek) and R.S.; project administration, J.T., N.P. and R.S.; funding acquisition, J.S. (Jakub Suchanek) and N.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by Charles University's COOPERATIO Program, Research Area DENTAL MEDICINE.

**Institutional Review Board Statement:** The survey and the content of the questionnaire were approved and supervised by the Executive Board of the Czech Dental Chamber.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The dataset is available on demand from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Global Change Data Lab. Czechia, Coronavirus Cases per Capita. June 2021. Available online: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=earliest..2021-06-30&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&hideControls=true&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Align+outbreaks=false&country=~{CZE}> (accessed on 12 December 2021).
- Global Change Data Lab. Czechia, Coronavirus Deaths per Capita. June 2021. Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/total-covid-cases-deaths-per-million?tab=table&time=2019-12-31..2021-06-30> (accessed on 12 December 2021).
- Schmidt, J.; Perina, V.; Treglerova, J.; Pilbauerova, N.; Suchanek, J.; Smucler, R. COVID-19 Prevalence among Czech Dentists. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 2488. [CrossRef] [PubMed]
- Schmidt, J.; Waldova, E.; Balkova, S.; Suchanek, J.; Smucler, R. Impact of COVID-19 on Czech Dentistry: A Nationwide Cross-Sectional Preliminary Study among Dentists in the Czech Republic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9121. [CrossRef] [PubMed]
- Shields, A.M.; Faustini, S.E.; Kristunas, C.A.; Cook, A.M.; Backhouse, C.; Dunbar, L.; Ebanks, D.; Emmanuel, B.; Crouch, E.; Kröger, A.; et al. COVID-19: Seroprevalence and Vaccine Responses in UK Dental Care Professionals. *J. Dent. Res.* **2021**, *100*, 1220–1227. [CrossRef] [PubMed]
- Izzetti, R.; Gennai, S.; Nisi, M.; Barone, A.; Giuca, M.R.; Gabriele, M.; Graziani, F. A perspective on dental activity during COVID-19: The Italian survey. *Oral Dis.* **2021**, *27*, 694–702. [CrossRef] [PubMed]
- Sinjari, B.; Rexhepi, I.; Santilli, M.; D'Addazio, G.; Chiacchiaretta, P.; Di Carlo, P.; Caputi, S. The Impact of COVID-19 Related Lockdown on Dental Practice in Central Italy—Outcomes of A Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 5780. [CrossRef] [PubMed]
- Tysiac-Miśta, M.; Dziedzic, A. The Attitudes and Professional Approaches of Dental Practitioners during the COVID-19 Outbreak in Poland: A Cross-Sectional Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4703. [CrossRef] [PubMed]
- Ahmadi, H.; Ebrahimi, A.; Ghorbani, F. The Impact of COVID-19 Pandemic on Dental Practice in Iran.: A questionnaire-based report. *BMC Oral Health* **2020**, *20*, 354. [CrossRef] [PubMed]
- Wu, K.Y.; Wu, D.T.; Nguyen, T.T.; Tran, S.D. COVID-19's impact on private practice and academic dentistry in North America. *Oral Dis.* **2021**, *27*, 684–687. [CrossRef] [PubMed]
- Nasr, L.; Saleh, N.; Hleyhel, M.; El-Outa, A.; Noujeim, Z. Acceptance of COVID-19 vaccination and its determinants among Lebanese dentists: A cross-sectional study. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 484. [CrossRef] [PubMed]
- Zigron, A.; Dror, A.A.; Morozov, N.G.; Shani, T.; Haj Khalil, T.; Eisenbach, N.; Rayan, D.; Daoud, A.; Kablan, F.; Marei, H.; et al. COVID-19 Vaccine Acceptance among Dental Professionals Based on Employment Status During the Pandemic. *Front. Med.* **2021**, *8*, 13. [CrossRef] [PubMed]
- Papagiannis, D.; Rachiotis, G.; Malli, F.; Papathanasiou, I.V.; Kotsiou, O.; Fradelos, E.C.; Giannakopoulos, K.; Gourgoulialis, K.I. Acceptability of COVID-19 Vaccination among Greek Health Professionals. *Vaccines* **2021**, *9*, 200. [CrossRef] [PubMed]
- Verger, P.; Scronias, D.; Dauby, N.; Adedzi, K.A.; Gobert, C.; Bergeat, M.; Gagneur, A.; Dubé, E. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: A survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. *Eurosurveillance* **2021**, *26*, 20202047. [CrossRef] [PubMed]
- Shekhar, R.; Sheikh, A.B.; Upadhyay, S.; Singh, M.; Kottewar, S.; Mir, H.; Barrett, E.; Pal, S. COVID-19 Vaccine Acceptance among Health Care Workers in the United States. *Vaccines* **2021**, *9*, 119. [CrossRef] [PubMed]
- Czech Dental Chamber. Ročenka ČSK 2020 (Czech Dental Chamber 2020 Annual Report). 2021. Available online: <https://www.dent.cz/o-nas/rocenky/> (accessed on 12 December 2021).



17. Pregnant and Lactating Women Can be Safely Vaccinated against Covid-19 / Těhotné a Kojící Ženy se Mohou Bezpečně Očkovat Proti Onemocnění Covid-19. 2021. Available online: <https://koronavirus.mzcr.cz/tehotne-a-kojici-zeny-se-mohou-bezpecne-ockovat-proti-onemocneni-covid-19/> (accessed on 12 December 2021).
18. Czech Statistical Office. Age Distribution of the Population-2020. 2021. Available online: <https://www.czso.cz/csu/czso/age-distribution-of-the-population-2020> (accessed on 12 December 2021).
19. Czech Ministry of Health. COVID-19: Demografický Přehled Vykázaných Očkování v Čase/COVID-19: Demographic Overview of Reported Vaccinations over Time; Current up to: 21 February 2022. 2022. Available online: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/api/v2/covid-19> (accessed on 21 February 2022).
20. Siegler, A.J.; Luisi, N.; Hall, E.W.; Bradley, H.; Sanchez, T.; Lopman, B.A.; Sullivan, P.S. Trajectory of COVID-19 Vaccine Hesitancy over Time and Association of Initial Vaccine Hesitancy with Subsequent Vaccination. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2126882. [CrossRef] [PubMed]
21. Abedin, M.; Islam, M.A.; Rahman, F.N.; Reza, H.M.; Hossain, M.Z.; Hossain, M.A.; Arefin, A.; Hossain, A. Willingness to vaccinate against COVID-19 among Bangladeshi adults: Understanding the strategies to optimize vaccination coverage. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0250495. [CrossRef] [PubMed]

### 3.6.3 COVID-19 Prevalence among Czech Dentists

Článek vyhodnocuje prevalenci onemocnění COVID-19 mezi českými zubními lékaři, onemocnění se PCR testem potvrdilo u 13,9 % z nich, což je statisticky významně nižší prevalence, než měla ve stejném období celá česká populace (15,6 %). Předpokládané místo nakažení virem SARS-CoV-2 bylo nejčastěji v domácím prostředí. Nutnost léčby za hospitalizace koreloval s věkem, žádný zubní lékař mladší 40 let nemusel být v souvislosti s COVID-19 hospitalizován. Článek vychází z dat získaných od téměř ¼ zubních lékařů působících na území ČR. Taková míra pokrytí sledované populace byla, minimálně v okamžiku publikování práce, unikátní v celosvětovém měřítku. Studie provedené v USA měly nižší absolutní počet účastníků [287, 288].

Schmidt J, Perina V\*, Treglerova J, Pilbauerova N, Suchanek J, Smucler R. COVID-19 Prevalence among Czech Dentists. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(23):12488. [doi:10.3390/ijerph182312488](https://doi.org/10.3390/ijerph182312488). IF: 4,614



Article

## COVID-19 Prevalence among Czech Dentists

Jan Schmidt <sup>1</sup>, Vojtech Perina <sup>2,\*</sup>, Jana Treglerova <sup>2</sup>, Nela Pilbauerova <sup>1</sup>, Jakub Suchanek <sup>1</sup> and Roman Smucler <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Dentistry, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and University Hospital Hradec Kralove, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic; Jan.Schmidt@lfhk.cuni.cz (J.S.); Nela.Pilbauerova@lfhk.cuni.cz (N.P.); Suchanek@lfhk.cuni.cz (J.S.)

<sup>2</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Masaryk University, Faculty of Medicine and University Hospital Brno, 625 00 Brno, Czech Republic; treglerova.jana@fnbrno.cz

<sup>3</sup> Czech Dental Chamber, Slavojova 270/22, 128 00 Prague, Czech Republic; Smucler@dent.cz

\* Correspondence: Perina.Vojtech@fnbrno.cz



**Citation:** Schmidt, J.; Perina, V.; Treglerova, J.; Pilbauerova, N.; Suchanek, J.; Smucler, R. COVID-19 Prevalence among Czech Dentists. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 12488. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312488>

Academic Editor: Dirga Kumar Lamichhane

Received: 2 November 2021

Accepted: 24 November 2021

Published: 27 November 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** This work evaluates the prevalence of coronavirus disease (COVID-19), a viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), among members of the Czech Dental Chamber. The assessment was based on an online questionnaire filled out by 2716 participants, representing 24.3% of all chamber members. Overall, 25.4% of the participants admitted they were diagnosed with COVID-19 by 30 June 2021, with no statistical differences between the sexes. While in the age groups under 50 the reported prevalence was around 30%, with increasing age, it gradually decreased to 15.2% in the group over 70 years. The work environment was identified as a place of contagion by 38.4% of the respondents. The total COVID-19 PCR-verified positivity was 13.9%, revealing a statistically lower prevalence ( $p = 0.0180$ ) compared with the Czech general population, in which the COVID-19 PCR-verified positivity was ~15.6% (fourth highest rank in the world). The total infection–hospitalization ratio (IHR) was 2.8%, and the median age group of hospitalized individuals was 60–70 years. For respondents older than 60 years, the IHR was 8.7%, and for those under 40 years, it was 0%. Of the respondents, 37.7% admitted that another team member was diagnosed with COVID-19, of which the most frequently mentioned profession was a nurse/dental assistant (81.2%). The results indicate that although the dentist profession is associated with a high occupational risk of SARS-CoV-2 infection, well-chosen antiepidemic measures adopted by dental professionals may outweigh it.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; prevalence; dentistry; pandemic; dentist; occupational health; infection

### 1. Introduction

Coronavirus disease (COVID-19) is a viral infection caused by the newly isolated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The standard clinical features are of a wide flulike spectrum, including fatigue, taste and smell loss, cough, headache, or fever. However, in some patients, it can lead to a more severe form, including breathing difficulties, respiratory failure, or acute inflammatory response, which could be fatal [1,2]. The rapid spread of SARS-CoV-2 is mainly due to the type of its transmission from person to person via respiratory droplets or mucosal contact or less often by contact with fomites [3–5]. The first official case of SARS-CoV-2 was reported in Wuhan City, Hubei Province, China, in December 2019 [6]. Due to its global spread, it soon became a worldwide health threat broadly affecting human society and leading the World Health Organization to classify COVID-19 as a pandemic disease as of 11 March 2020 [7].

The first cases of COVID-19 were recorded in the Czech Republic at the beginning of March 2020. The Czech government quickly issued a number of antiepidemic measures, which made the virus spread very limited. At the end of August 2020, the cumulative numbers of COVID-19 PCR-verified cases and total deaths per 100,000 people were 230



and 4, respectively [8,9]. However, since September 2020, the number of infected patients has risen sharply. During the autumn of 2020 and the spring of 2021, the Czech Republic was one of the countries most affected by COVID-19. As of the reference period of this study (i.e., 30 June 2021), the Czech Republic had 15,546 cumulatively PCR-verified infected per 100,000 people, which was the fourth highest number in the world [10]. On the same date, the number of total deaths related to COVID-19 per 100,000 people was 283, which was the fourth highest number in the world [11].

The transmission of SARS-CoV-2 is mainly via droplets, and in areas where there is a great fluctuation and accumulation of individuals, the spread of the disease is heightened. This also applies to medical facilities, making healthcare professionals vulnerable to COVID-19, with a special risk for those whose work is associated with mucus and saliva droplets. This is especially true for dental professionals. The dentist's work is associated with close contact with many people and producing a large amount of aerosol containing the patient's saliva and mucus droplets. Due to the high speed of dental rotary instruments, the aerosol swirls at a high speed to a distance of several meters from the source. Thus, the work environment of dentists is particularly risky, and dentists are one of the highly vulnerable groups [12].

During the COVID-19 pandemic, general healthcare was suppressed in the Czech Republic. However, a survey performed among members of the Czech Dental Chamber revealed that Czech dentists worked even throughout the pandemic [13]. During the spring of 2020, in the Czech Republic also called the "first wave" of COVID-19, more than 90% of the participating dentists replied that their practices were open. During the period from autumn 2020 to spring 2021, also called the "second wave" of COVID-19, more than 96% of them replied their practices remained open. From those who closed their practices during the period from March 2020 to March 2021, only less than 10% reported that the closure was longer than 4 weeks. The data showed that Czech dentistry remained very operational during the whole pandemic. This approach was rare on a European and global scale [13]. Such conditions make Czech dentists a unique study group to assess the impact of COVID-19 on dental professionals as it minimizes the bias resulting from their workplace.

Based on the combination of these three factors—high national prevalence, a significant risk of infection due to work settings, and high workload during pandemics—Czech dentists form a unique group with a presumption of high COVID-19 prevalence. At the same time, it could be assumed that dentists will be more affected by COVID-19 than the Czech general population due to the work environment. Furthermore, as Czech dentists remained more operative during the pandemic than their counterparts in other countries, it can be assumed that the regional impact of COVID-19 on this professional group was greater. However, these assumptions are hypotheses only and have not yet been addressed in any study.

On the other hand, Czech dentists were aware of these risks, and in order to maintain high operability, they adopted strict antiepidemic measures, such as an anamnestic questionnaire for each patient, regular testing of dental team members, planning a daily schedule to minimize patient accumulation in dental practices, rubber dam use, barrier precautions, minimizing aerosol spread, or establishing dental centers for the treatment of COVID-19-positive patients. These measures were aimed at minimizing the risk of transmission from patients to staff and vice versa, between staff, and between patients. The Czech Dental Chamber was one of the first dental chambers in Europe to issue antiepidemic recommendations for its members, and ordinary members of the chamber were also very proactive in this regard. These thorough measures could significantly reduce the risk of COVID-19 transmission in dental practices. However, so far, there are no data available to confirm this assumption.

To reflect the need to obtain statistically relevant quantifying data, the Czech Dental Chamber decided to conduct a survey among its members, the results of which are presented in this study.

The aim of this work is to assess the impact of COVID-19 on Czech dentists.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design

This ad hoc, self-administered, cross-sectional, online survey was conducted by the Czech Dental Chamber and filled out by chamber members. All participants were informed about the purpose of the study, and none of them had a patient status. The questionnaire was anonymous; reported data did not include any identifying information that could be used to trace the participants and did not allow any association with the person answering. The participants were not rewarded with any direct benefits for participating in the survey. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The presented data were obtained from the answers to 9 questions. Out of these questions, 8 were close-ended, and 1 was semi-close-ended (prefilled close-ended answers along with the option to reply in an open form). The whole questionnaire was in the Czech native language and was designed in collaboration with experts from the chamber, the academic community, and general practitioners.

A description of the questions, including the type and number of answers, is given in Table 1.

**Table 1.** Questions and their classification.

Question Mark	Question	Question Type	Number of Closed-Ended Answer Options	Answer Choice
Q1	Sex	Closed	2	Single
Q2	Age	Closed	6	Single
Q3	Were you diagnosed with COVID-19 by 30 June 2021?	Closed	3	Single
Q4	How was COVID-19 diagnosed?	Closed	8	Multiple
Q5	Where did the treatment take place?	Closed	5	Single
Q6	Do you know where you got infected?	Closed	3	Single
Q7	Where did the transmission of COVID-19 occur?	Semiclosed	6	Single
Q8	Was another member of the team diagnosed with COVID-19?	Closed	2	Single
Q9	Which team member was it?	Closed	5	Multiple

### 2.2. Sample

To address the members of the Czech Dental Chamber, invitations for participation in the survey were sent to all 9922 officially registered e-mail addresses in the chamber database. Each address represents one chamber member. The addressees were asked to fill out the questionnaire from 23 June to 4 September 2021. According to the Czech Dental Chamber 2020 Annual Report, the chamber had 11,160 members as of 31 December 2020 [14]. Thus, the survey addressed 88.9% of the chamber members. Membership in the Czech Dental Chamber is compulsory for all dentists working in the Czech Republic.

### 2.3. Sample Size Relevancy

Based on the total number of chamber members, the minimum relevant number of survey participants was set at 372. This quantification was assessed by the online Netquest calculator using Formula (1). For the calculation, a study universe of the members of the Czech Dental Chamber ( $N = 11,162$ ), a margin of error of 5%, a confidence level of 95%, and a standard heterogeneity of 50% were used. As the sample size of this study (2716 participants) significantly exceeds the minimum required value ( $n = 372$ ), the results are statistically relevant.

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)} \quad (1)$$

Formula (1). Relevant sample size calculation. Sample size calculated ( $n$ ), size of the universe ( $N$ ), deviation from the mean value ( $Z$ ), maximum margin of error tolerated ( $e$ ), expected proportion ( $p$ ).

#### 2.4. Data Collection

The invitation to participate was sent by e-mail to 9922 officially registered e-mail addresses of the chamber members. The e-mail contained a link to an online questionnaire in Google Forms (Google, Mountain View, CA, USA). The compatibility of the questionnaire interface was not limited and included a mobile phone, desktop computer, laptop, or tablet with support for all the most used operating systems. The collected data were stored in the Google Forms cloud database and downloaded after the whole survey was completed.

#### 2.5. Statistical Analysis

After the survey was completed, the results of all the questions were downloaded from the Google Forms cloud database. The results of close-ended questions (Q1–6, Q8, and Q9) were analyzed and presented as the percentage of individual answers within all the answers provided. Blank responses were not included in the total number of responses.

Responses to the semi-close-ended question (Q7) were analyzed individually. Each open-ended answer was evaluated independently by two authors (J.S. (Jan Schmidt), V.P.). Results disagreeing between the authors were resolved by a decision of the third author (J.T.). Open responses that were of similar meaning to closed responses were transferred to the appropriate closed response category. The remaining answers were put into new groups according to their meaning. Newly formed groups that exceeded the specified limit in frequency ( $n = 5$ ) were presented as separate answers within the results. Answers that did not exceed this limit were classified in the “Others” category. Results were analyzed and presented as the percentage of individual answers within all answers provided. Blank responses were not included in the total number of responses.

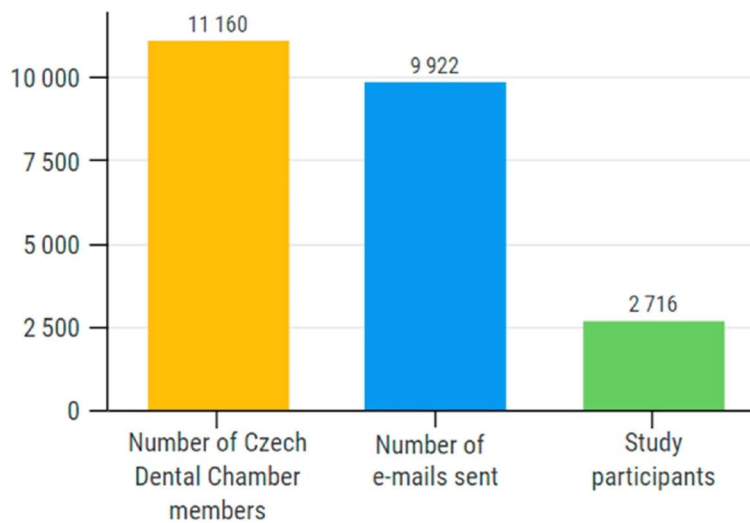
To compare the COVID-19 prevalence between the Czech Dental Chamber members and the Czech general population, it was necessary to use the same methodology. The available COVID-19 prevalence rate within the Czech general population was based on PCR-confirmed cases and did not include cases diagnosed with clinical symptoms. As of the end of this survey, the COVID-19 cumulative cases among the Czech general population was 15,546 per 100,000 people [10]. In order to compare these values with the results of our study, only PCR-verified diagnoses were used.

The data were analyzed using custom Microsoft Office Excel formulas (version 2106 for Windows, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and GraphPad Prism (version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Chi-square with test Yates’s correction was used for statistical analysis; \* indicates  $p < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Response Rate

A total of 2716 respondents took part in the survey. Based on the 9922 e-mails sent, the response rate was 27.4%, representing 24.3% of all the chamber members ( $n = 11,162$ ) (Figure 1).

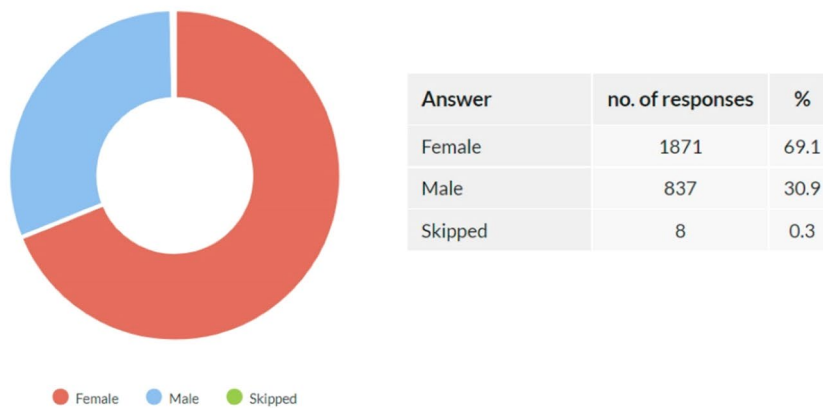


**Figure 1.** Response rate. The 2716 participants represent 27.4% of all the e-mail addresses included and 24.3% of the Czech Dental Chamber members.

3.2. Sex Distribution

A total of 2708 respondents stated their sex, and 8 skipped this question. A total of 1871 (68.9%) selected the female option, and 837 (30.8%) selected the male option (Figure 2), which also corresponds to the dominant representation of women among Czech dentists (64.9%) [14].

Sex distribution



**Figure 2.** Sex distribution of the study participants.

3.3. Age Distribution

A total of 2712 respondents stated their age, and 4 skipped this question. The distribution is illustrated in Figure 3 and approximately corresponds to the age composition of the chamber members [14]. The median age group is 50–60 years.

Age distribution

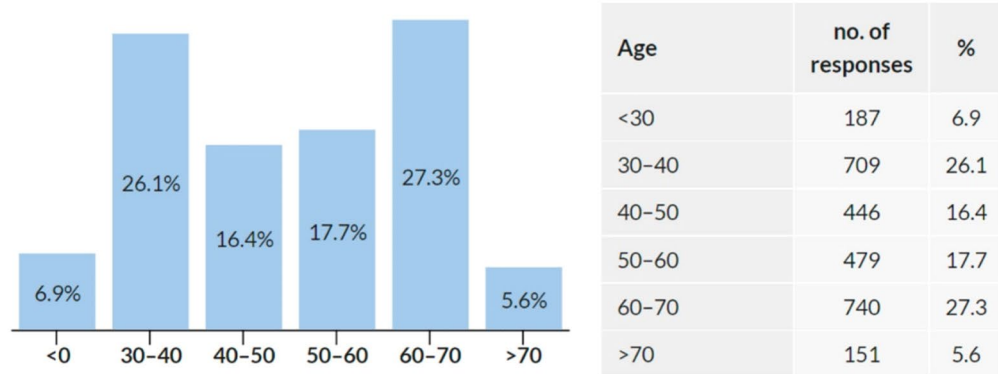


Figure 3. Age distribution of the study participants.

3.4. COVID-19 Prevalence

3.4.1. COVID-19 Prevalence in the Whole Study Population

A total of 2716 respondents replied to this question. No respondent skipped this question. The results are presented in Figure 4. These data reveal that 691 (25.4%) respondents admitted they were diagnosed with COVID-19 by 30 June 2021.

Were you diagnosed with COVID-19?  
The whole study population

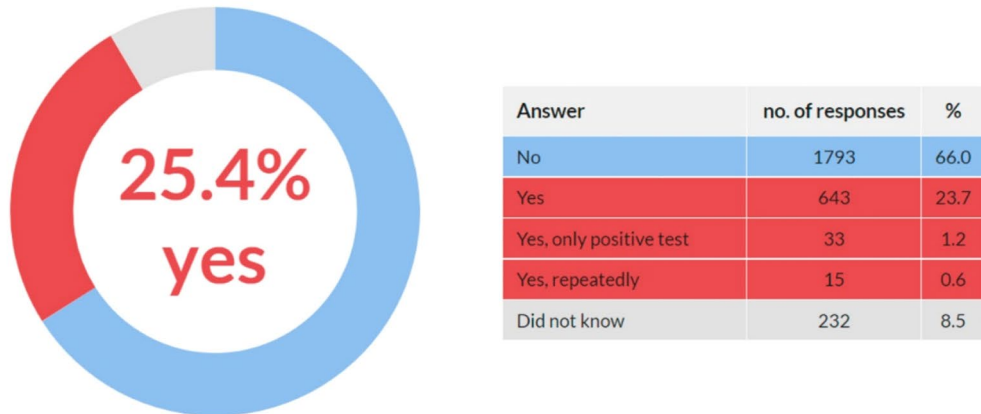


Figure 4. COVID-19 positivity, the whole study population.



3.4.2. COVID-19 Prevalence Based on Sex

Sex-based COVID-19 prevalence is provided in Figure 5. Detailed data about the answers provided are available in the Supplementary Material.

**Were you diagnosed with COVID-19?**

Distribution by sex

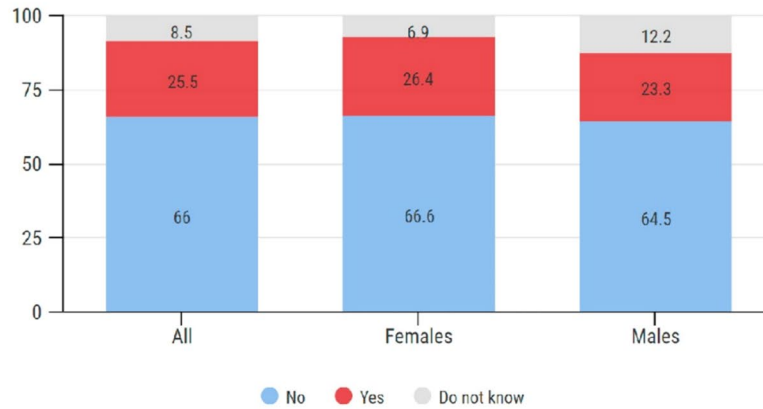


Figure 5. COVID-19 positivity, distribution by sex.

3.4.3. COVID-19 Prevalence Based on Age

Age-based COVID-19 prevalence is illustrated in Figure 6. Age- and sex-based COVID-19 prevalence is shown in Figure 7. Detailed data about the answers provided are available in the Supplementary Material.

**Were you diagnosed with COVID-19?**

Distribution by age

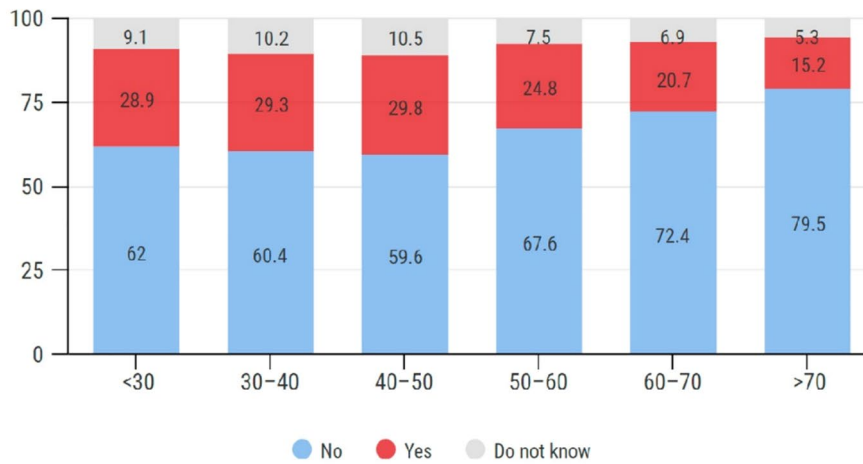


Figure 6. COVID-19 positivity, age distribution.

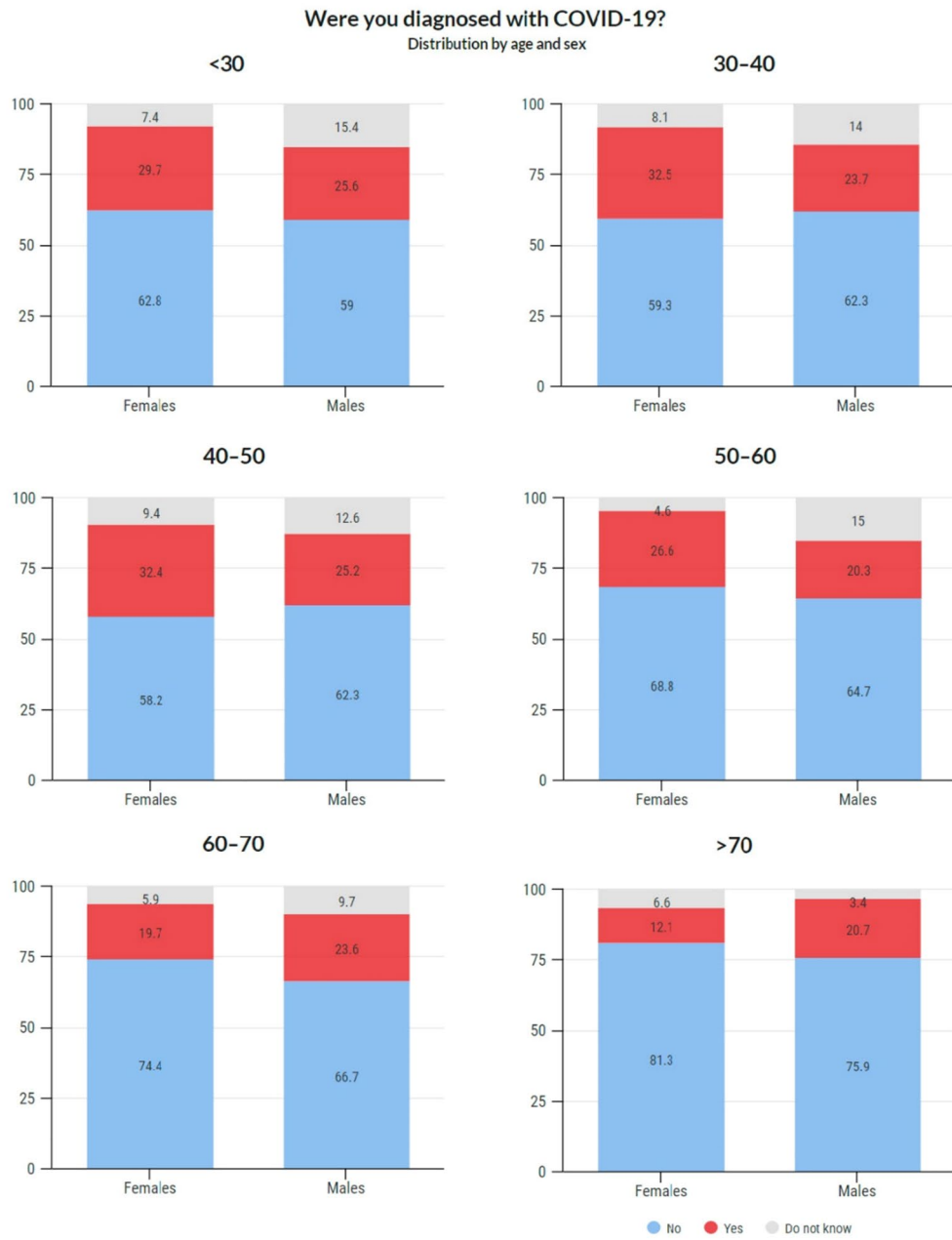


Figure 7. COVID-19 positivity, age and sex distribution.

### 3.5. COVID-19 Diagnostics

This question was addressed only to the respondents who confirmed they were diagnosed with COVID-19 in Q3 ( $n = 691$ ). A total of 651 (94.2%) respondents reported 1328 answers to this multiple-choice question. The results are presented as a number of answers, percentage of respondents choosing this answer, and frequency of an answer among all answers in Figure 8.

#### COVID-19 diagnostics

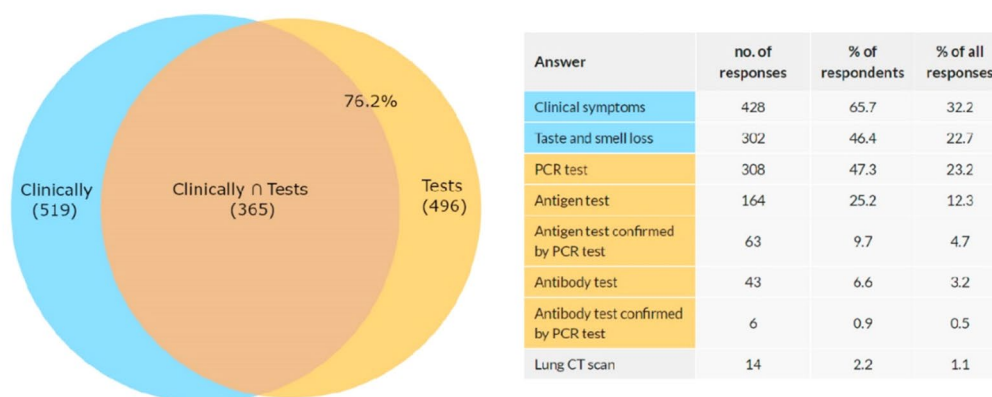
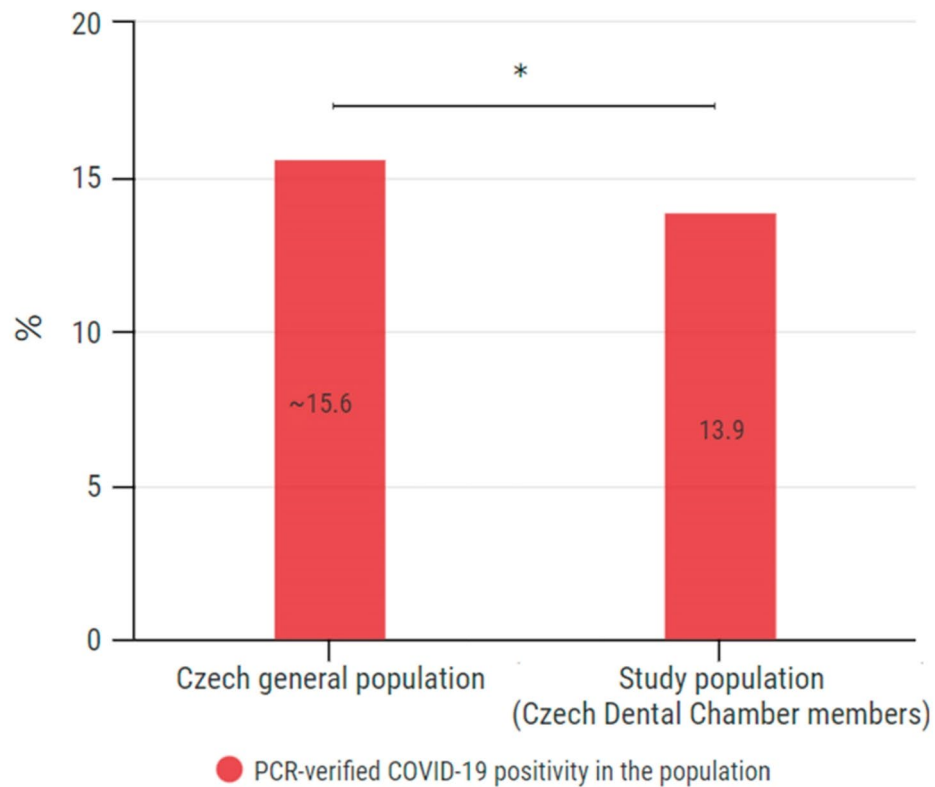


Figure 8. COVID-19 diagnostics.

There were a total of 520 respondents who chose to answer either “clinical symptoms” or “taste and smell loss”. An answer containing some type of test was selected by 496 respondents. The intersection of these two groups was 365 respondents. In 76.2% of the respondents, the diagnosis of COVID-19 was confirmed by a test. In 23.7%, it was diagnosed solely on the basis of clinical symptoms. In 57.9%, the diagnosis was confirmed with a PCR test.

### 3.6. Comparison of COVID-19 Prevalence among the General Population in the Czech Republic

As of the end of this survey, the COVID-19 cumulative cases among the Czech general population was 15,546 per 100,000 people [10]. The PCR-verified prevalence within our study is 13.9%. Compared with the PCR-verified positivity in the general population, the difference is statistically significant ( $p = 0.0180$ ) (Figure 9).



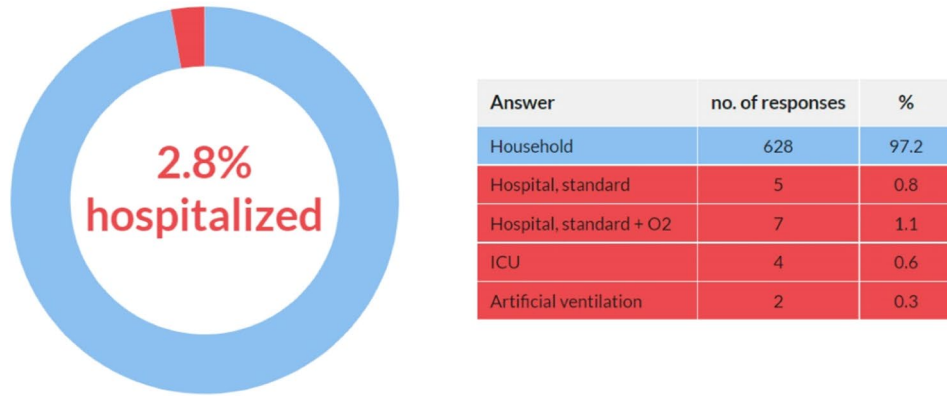
**Figure 9.** Comparison of COVID-19 prevalence in the Czech general population and its estimation within the population of Czech Dental Chamber members. Chi-square with test Yates's correction was used for statistical analysis;  $p = 0.0180$ . \* indicates  $p < 0.05$ .

### 3.7. Place of Treatment

This question was addressed only to the respondents who confirmed they were infected with COVID-19 in Q3 ( $n = 691$ ). A total of 646 (93.5%) respondents answered this question.

The vast majority of the participants (628, 97.2%) answered that they were being treated in the household. Only 2.8% of COVID-19 cases led to hospitalization (Figure 10). The median age group of those hospitalized was 60–70 years. In the group of respondents older than 60 years, the infection-hospitalization ratio (IHR) was 8.7%. On the other hand, none of the hospitalized were under the age of 40; the IHR under the age of 40 was 0%.

**Place of treatment**



**Figure 10.** Place of treatment.

*3.8. Awareness of Where the Infection Occurred*

This question was addressed only to the respondents who confirmed they were diagnosed with COVID-19 in Q3 (*n* = 691). Of them, 650 (94.1%) respondents answered this question. The results are provided in Figure 11.

**Awareness of where the infection occurred**



**Figure 11.** Awareness of where the infection occurred.

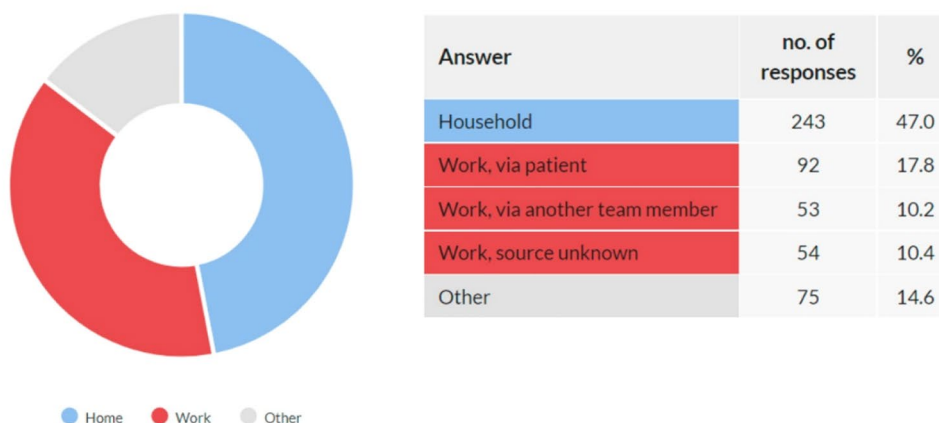
*3.9. Environment Where the Infection Occurred*

This question was addressed only to the respondents who reported that they knew or suspected where they were infected within Q8 (*n* = 518). Of them, 517 (99.8%) respondents answered this question.



These results show that 199 (38.4%) respondents identified the work environment as a source of infection. Together with the domestic environment (47.0%), these two categories were the dominant source of infection among respondents, jointly responsible for 85.5% of the reported transmission (Figure 12). Detailed data about the answers provided are available in the Supplementary Material.

### Environment where the infection occurred



**Figure 12.** The environment where the infection occurred.

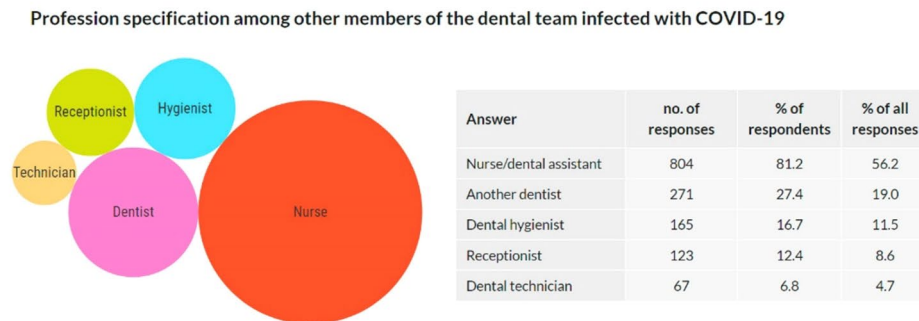
#### 3.10. Prevalence of COVID-19 among Other Team Members

This question was addressed to all survey participants. Of them, 1683 (62.3%) replied that they were not aware of any other team member who was ill with COVID-19. A total of 1018 (37.7%) respondents admitted that another team member was ill with COVID-19.

Of the respondents who admitted they were diagnosed with COVID-19, 43.3% also reported another team member who was diagnosed as well, and 55.6% reported that no additional team member was diagnosed. Among those respondents who replied they were not diagnosed with COVID-19, 34.7% also reported another team member who was diagnosed with COVID-19, while 65% reported that no additional team member was diagnosed with COVID-19.

#### 3.11. Profession Specification among Other Members of the Dental Team Infected with COVID-19

Those who reported an additional team member diagnosed with COVID-19 in the previous question (a total of 1018 participants, 37.7%) were asked to specify the profession of the infected individual. Of them, 990 (97.3%) replied, providing 1124 answers to this multiple-choice question. The results are presented as a number of answers, percentage of respondents choosing this answer, and frequency of an answer among all answers in Figure 13.



**Figure 13.** Profession specification among other members of the dental team infected with COVID-19.

#### 4. Study Limitations

There was one limitation that the authors had to address when planning this study and that they would like to discuss in this section. This limitation was not accidentally identified during the survey but was known to the authors before the research began. This chapter describes the limitation causes, possible approaches, and the approach by which the authors decided to address it.

The aim of the study is to describe the impact of COVID-19 on chamber members. In order to describe the prevalence of this disease among the respondents, it was necessary to establish diagnostic criteria. The authors considered whether these criteria would include only test-verified infections or whether they would be accepted together with diagnosis based on sole clinical symptoms.

Criteria based exclusively on tests would enhance the validity of the data. However, this method would lead to skewed results, as a large part of the Czech population was not tested and passed COVID-19 without test confirmation. At the time of the pandemic, test sites were overloaded due to the massive community-based virus spreading, and testing was unavailable to many patients. It is also important to note that one of the recommendations of the Ministry of Health of the Czech Republic was that people with COVID-19 should stay at home and be treated at home unless their condition is serious. The aim of this measure was to keep people with symptoms of COVID-19 in isolation and not to spread the infection just because of laboratory verification of the infection. Such a measure was medically correct but led to the real prevalence of COVID-19 among the population being significantly higher than the prevalence confirmed by the test.

We had two options to address this fact in determining the prevalence of COVID-19 among the study participants. One of them was to consider infected only those respondents in which positivity for COVID-19 was confirmed by a test. This option would lead to the acquisition of meticulous solid data but would significantly differ from the real prevalence. The second option was to accept the infection status regardless of the diagnostic method (i.e., both test-verified diagnosis and diagnosis based on clinical symptoms). This option would lead to less solid total data gain but would better correspond to the actual situation. In the end, we decided to obtain data combining the benefits of both of the abovementioned options.

In order to avoid skewing the results, we decided to include in the study both the group with the test-confirmed infection and the group diagnosed on the basis of clinical symptoms. To be able to distinguish these two groups in the results, the respondents were asked to indicate how COVID-19 was diagnosed, including sorting by the test used for diagnosis. Thanks to this procedure, the survey was as inclusive as possible, methodologically reflecting the epidemiological situation in the country and at the same time providing meticulous solid data. We consider this procedure to be appropriate, as it offers as much

data as possible, within which it is still possible to sort the results on the basis of preferred criteria, such as test-verified infections.

## 5. Discussion

As there were no relevant quantitative data on the COVID-19 impact on Czech dentists, the Czech Dental Chamber decided to issue a survey among its members addressing their COVID-19 anamnesis. The data from this survey are presented in this study. Compared with studies with a similar focus and methodology, our work is one with the highest nationwide participation rates [15,16].

As mentioned in the Introduction, it was assumed that the prevalence of this disease would be high in this group. This assumption was confirmed as 25.4% of the respondents stated that they were diagnosed with COVID-19. Of the total reported positive cases among the respondents, the data show that the prevalence was 26.4% among females and 23.3% among males. An interesting phenomenon was observed across age groups. While in the age groups under 50 years, the prevalence was around 30%, with increasing age, it gradually decreased. In the group of 50–60 years, it was 24.8%, in the group of 60–70 years 20.7%, and in the group over 70 years 15.2%. These results may indicate that older members of the chamber acted with more caution. It is likely that they have reduced their workload and protected themselves more. Such behavior is only logical because there is a higher risk of fatal consequences in these age groups. Overall, the highest prevalence was recorded among women aged 30–40 and 40–50 years (32.5% and 32.4%, respectively), and the lowest among women between 60–70 years and above 70 years (19.7% and 12.1%, respectively). Additionally, a significant proportion (38.4%) stated that they were infected in the work environment.

The PCR-confirmed positivity within the population of this study was 13.9%. As of the end of this survey, the COVID-19 prevalence among the Czech general population was 15,546 cumulatively infected per 100,000 people (~15.6%) [10]. This comparison (15.6% and 13.9%) reveals that the prevalence among the respondents of this study was lower than in the general population. The difference is statistically significant ( $p = 0.0180$ ). These outcomes suggest that although the dental profession is associated with a high occupational risk of droplet infection transmission, including SARS-CoV-19, the working conditions of dentists in the Czech Republic have not led to a higher prevalence of COVID-19 among them. Such results demonstrate that properly set working conditions focused on infection control led to a reduction in occupational infection risk.

For the majority of the respondents (97.2%), COVID-19 infection did not lead to hospitalization, and they were treated at home. However, 2.8% of the participants stated that their condition required hospitalization. This result is higher than the usual rate of COVID-19-related hospitalization. However, this may be influenced by the age composition of the respondents, as the condition for entering the chamber is a university degree in dentistry. According to Manochemi et al., the COVID-19 infection–hospitalization ratio (IHR) is 2.1% [17]. However, the IHR varies considerably across age groups, ranging from 0.4% for those younger than 40 years to 9.2% for those older than 60 years. In our study, the median age of the hospitalized individuals was 60–70 years. Among those older than 60 years, the infection–hospitalization ratio (IHR) was 8.7%. On the other hand, none of those hospitalized were under the age of 40; the IHR under the age of 40 was 0%. These findings are in accordance with those of Manochemi et al.

Overall, 37.7% of the respondents admitted that another team member was diagnosed with COVID-19, of which the most frequently mentioned profession was nurse/dental assistant (81.2%), followed by another dentist (27.4%), dental hygienist (16.7%), receptionist (12.4%), and dental technician (6.8%). These data may indicate that the distance from the site of aerosol production decreases the risk of infection. However, these results may be influenced by the uneven staffing of dental teams. Further studies would be needed to confirm this conclusion.



To compare the prevalence of COVID-19 among Czech dentists and their foreign counterparts, it is necessary to find studies of a similar methodology carried out in a similar period of time. However, a literature search revealed a lack of studies that met both of these criteria. In June 2020, a methodologically similar work was performed by the American Dental Association [15]. The questionnaire survey addressed 2195 dentists in the USA. Of them, 355 reported that they had been tested for COVID-19. Testing via respiratory, blood, and salivary samples revealed 3.7%, 2.7%, and 0% COVID-19 positivity. Despite the methodological similarity of this and our research, the data are not comparable, as they are separated by an interval of 1 year. Another online survey of dentists, dental hygienists, and dental assistants from around the world was conducted in August and September 2020 by Gluckman et al. [18]. The respondents were asked about the COVID-19 positivity among their dental practice staff. Of the total number of 1154 participants, 210 (18.2%) admitted COVID-19 infection, of which 186 (16.1%) were confirmed by a test. However, the results of this study were affected by uneven geographical participation as 48.6% of the participants were from South Africa. The COVID-19 positivity reported by the respondents from South Africa was 19%, by others 13%. Comparison with our study is, again, limited by the time difference of the event.

The literature search shows that studies focusing on the prevalence of COVID-19 among dentists are scant. Although many studies have been published focusing on the impact of COVID-19 on the operability of dental practices, current works on the impact of COVID-19 on dental professionals are lacking [13,19,20]. This condition is alarming due to the high occupational risk of dentists and emphasizes the need for further studies on this topic. Our study describing COVID-19 prevalence among members of the Czech Dental Chamber is thus one of the few that describe the impact on this professional group and, at the same time, the only one that describes this topic a year after the beginning of the pandemic.

## 6. Conclusions

This survey conducted among 2716 members of the Czech Dental Chamber reveals that 25.4% of the participants admitted to being diagnosed with COVID-19 by 30 June 2021. The total COVID-19 PCR-verified positivity was 13.9%, revealing a statistically lower prevalence ( $p = 0.0180$ ) compared with the Czech general population (~15.6%). The results of this study suggest that although the dental profession is associated with a high occupational risk of droplet infection transmission, including SARS-CoV-19, the working conditions of dentists in the Czech Republic have not led to a higher prevalence of COVID-19 infection among them. Such results demonstrate that properly set working conditions focused on infection control were effective and led to a reduction in the occupational infection risk.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph182312488/s1>.

**Author Contributions:** Conceptualization: V.P., J.S. (Jan Schmidt) and R.S.; methodology V.P. and J.T.; software: V.P. and R.S.; validation, N.P. and J.S. (Jakub Suchanek); formal analysis V.P., J.T., and J.S. (Jan Schmidt); investigation, V.P., J.S. (Jan Schmidt), J.T. and N.P.; resources, J.S. (Jakub Suchanek); data curation, V.P. and J.S. (Jan Schmidt); writing—original draft preparation, V.P., J.S. (Jan Schmidt) and J.S. (Jakub Suchanek); writing—review and editing, N.P., J.T. and R.S.; visualization, V.P. and J.S. (Jan Schmidt); supervision, J.S. (Jakub Suchanek) and R.S.; project administration, J.T., N.P. and R.S.; funding acquisition, J.S. (Jakub Suchanek) and N.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by Charles University's program PROGRES Q40/13.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The dataset is available on demand from the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors thank Diksha Ghimire for the English language editing.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Hu, B.; Huang, S.; Yin, L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 250–256. [CrossRef] [PubMed]
- Li, X.; Ma, X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit. Care* **2020**, *24*, 198. [CrossRef] [PubMed]
- Lotfi, M.; Hamblin, M.R.; Rezaei, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin. Chim. Acta* **2020**, *508*, 254–266. [CrossRef] [PubMed]
- Goldman, E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 892–893. [CrossRef]
- Chin, A.W.H.; Chu, J.T.S.; Perera, M.R.A.; Hui, K.P.Y.; Yen, H.L.; Chan, M.C.W.; Peiris, M.; Poon, L.L.M. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* **2020**, *1*, e10. [CrossRef]
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [CrossRef]
- World Health Organization. WHO Director-General’s Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19—11 March 2020. 2020. Available online: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 12 July 2021).
- Global Change Data Lab. Czechia, Coronavirus Cases per Capita, August 2020. 2021. Available online: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=map&zoomToSelection=true&time=2020-08-31&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&hideControls=true&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Align+outbreaks=false&country=-{}CZE> (accessed on 10 October 2021).
- Global Change Data Lab. Czechia, Coronavirus Deaths per Capita, August 2020. 2021. Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-deaths-daily-vs-total-per-million?tab=table&time=2020-01-22..2020-08-31> (accessed on 10 October 2021).
- Global Change Data Lab. Czechia, Coronavirus Cases per Capita, June 2021. 2021. Available online: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=earliest..2021-06-30&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&hideControls=true&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Align+outbreaks=false&country=-{}CZE> (accessed on 10 October 2021).
- Global Change Data Lab. Czechia, Coronavirus Deaths per Capita, June 2021. 2021. Available online: [https://ourworldindata.org/grapher/total-covid-cases-deaths-per-million?tab=table&time=2019-12-31..2021-06-30&country=-{}OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/grapher/total-covid-cases-deaths-per-million?tab=table&time=2019-12-31..2021-06-30&country=-{}OWID_WRL) (accessed on 10 October 2021).
- Shields, A.M.; Faustini, S.E.; Kristunas, C.A.; Cook, A.M.; Backhouse, C.; Dunbar, L.; Ebanks, D.; Emmanuel, B.; Crouch, E.; Kröger, A.; et al. COVID-19: Seroprevalence and Vaccine Responses in UK Dental Care Professionals. *J. Dent. Res.* **2021**, *100*, 1220–1227. [CrossRef]
- Schmidt, J.; Waldova, E.; Balkova, S.; Suchanek, J.; Smucler, R. Impact of COVID-19 on Czech Dentistry: A Nationwide Cross-Sectional Preliminary Study among Dentists in the Czech Republic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9121. [CrossRef] [PubMed]
- Czech Dental Chamber. Ročenka ČSK 2020 (Czech Dental Chamber 2020 Annual Report). 2021. Available online: <https://www.dent.cz/o-nas/rocenky/> (accessed on 10 July 2021).
- Estrich, C.G.; Mikkelsen, M.; Morrissey, R.; Geisinger, M.L.; Ioannidou, E.; Vujicic, M.; Araujo, M.W.B. Estimating COVID-19 prevalence and infection control practices among US dentists. *J. Am. Dent. Assoc.* **2020**, *151*, 815–824. [CrossRef] [PubMed]
- Jungo, S.; Moreau, N.; Mazevet, M.E.; Ejeil, A.-L.; Biosse Duplan, M.; Salmon, B.; Smail-Faugeron, V. Prevalence and risk indicators of first-wave COVID-19 among oral health-care workers: A French epidemiological survey. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0246586. [CrossRef] [PubMed]
- Menachemi, N.; Dixon, B.E.; Wools-Kaloustian, K.K.; Yiannoutsos, C.T.; Halverson, P.K. How Many SARS-CoV-2-Infected People Require Hospitalization? Using Random Sample Testing to Better Inform Preparedness Efforts. *J. Public Health Manag. Pract.* **2021**, *27*, 246–250. [CrossRef] [PubMed]
- Gluckman, H.; Pontes, C.; Troelzsch, M.; Scheyer, E. An overview of COVID-19 infection in dental practices—A questionnaire survey. *S. Afr. Dent. J.* **2021**, *76*, 404–408. [CrossRef]
- Izzetti, R.; Gennai, S.; Nisi, M.; Barone, A.; Giuca, M.R.; Gabriele, M.; Graziani, F. A perspective on dental activity during COVID-19: The Italian survey. *Oral Dis.* **2021**, *27*, 694–702. [CrossRef] [PubMed]
- Tysiąc-Miśta, M.; Dziedzic, A. The Attitudes and Professional Approaches of Dental Practitioners during the COVID-19 Outbreak in Poland: A Cross-Sectional Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4703. [CrossRef] [PubMed]



## 4. Abstract

### Medication-related osteonecrosis. A COVID-19 disease among dentists

This thesis is a summary of published articles from two thematically different areas. The reason for this division is the unexpected disruption of normal routine activities caused by the global crisis triggered by the spread of COVID-19. In a situation where health systems were on the verge of collapse and an epidemic of a potentially very serious disease was unfolding, it was necessary to allocate all available capacity to manage this crisis. This situation also led to a disruption in the regular follow-up of chronically ill patients and the long-term monitoring of patients enrolled in trials. On the other hand, the crisis provided the opportunity and necessity to orientate oneself in a completely new situation and to gain knowledge in areas often neglected hitherto.

The issue of medication-related osteonecrosis of the jaws has been a hot topic in maxillofacial surgery for the last 20 years [1]. It is a complication especially of antiresorptive medication indicated in the treatment of osteoporosis, multiple myeloma, bone metastases of solid tumors and in other conditions associated with increased bone turnover. By the very nature of the disease, the necessary interdisciplinary approach to prevention, diagnosis and treatment of this disease naturally shapes the scope for a wide range of research, teaching and outreach activities. Osteonecrosis of the jaw is a relatively rare complication but given the significant number of patients treated with antiresorptive therapy, the absolute number of people at risk is not negligible [2]. Medication-related osteonecrosis of the bony ear canal is a disease related etiologically and anatomically, although much rarer. Its co-occurrence with osteonecrosis of the jaw is possible, and the dentist or maxillofacial surgeon can contribute significantly to its early diagnosis [3-5]. So far, only isolated cases of osteonecrosis of the ear canal have been published. One of the articles published by the author of this thesis gives an overview of the known cases so far and redefines the disease as medication related ear canal osteonecrosis – MRECO . The article also includes a classification of the disease into stages and suggests principles of its therapy.

The worldwide spread of COVID-19, which was declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020 [6], has had a dramatic impact on everyday life and especially on the health care system, not excluding dentists [7]. Despite the unfavorable development of the epidemic [8], the Czech Republic has managed, thanks to the personal commitment of many colleagues, to prevent a widespread reduction in dental care [9]. Recommendations issued by the Czech Chamber of Dentistry for its members also contributed to this [10, 11]. The author of this paper participated in the development of these recommendations as their editor and main author. The development of these recommendations required obtaining the most up-to-date information available on the nature of the disease, the characteristics of the causative virus and the possibilities of protection. Once the basic principles of the recommendations were formulated, it was necessary to verify their applicability and compatibility with current regulations and rules. In the course of the epidemic, the appropriateness of the measures was continuously monitored, and the measures were updated as necessary. To verify the effectiveness of the recommended measures and the level of their acceptance, the author organised a cross-sectional questionnaire study among Czech dentists [12]. The whole process can, in principle, be likened to a clinical study conducted in real time. The key moments of the COVID-19 pandemic, the methodology of the validation study and its published results are described in the second part of this paper.

## 5. Seznam použitých zkratek

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
aPRF	advanced Platelet-Rich Fibrin
ARONJ	Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw
ATFF	Atypical Femoral Fracture
ATP	Adenosine Triphosphate
BMD	Bone Mineral Density
BMP	Bone Morphogenic Protein
BMU	Basic Multicellular Unit
BRONJ	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRAB	Calcium elevation, Renal insufficiency, Anemia, Bone abnormalities
ECDC	European Center for Disease Control and Prevention
FGFs	Fibroblasts Growth Factors
HRT	Hormon Replacement Therapy
IGF-1	Like Growth Factor 1
L-PRF	Leukocyte Platelet-Rich Fibrin
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MM	Multiple Myeloma / Mnohočetný Myelom
MMP-1	Matrix Metalloproteinase-1
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRONJ	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw
mTor	Mammalian Target of Rapamycin
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
N-BPs	Nitrogen-Containing Bisphosphonates
NFATc1	Nuclear factor of activated T cells 1
non-N-BPs	non-Nitrogen-Containing Bisphosphonates
OPG	Osteoprotegerin
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PRF	Platelet-Rich Fibrin
PTHrP	Parathyroid Hormone-Related Protein
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B ligand
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDF-1	Stromal Derivated Factor 1
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SRE	Skeletal-Related Events
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$

## 6. Bibliografie

- [1] SIMS, Natalie a Jonathan GOOI. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Seminars in cell & developmental biology* [online]. 2008, **19**, 444–51. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcdb.2008.07.016
- [2] ANDERSEN, Thomas L., Mohamed E. ABDELGAWAD, Helene B. KRISTENSEN, Ellen M. HAUGE, Lars ROLIGHED, Jens BOLLERSLEV, Per KJÆRGAARD-ANDERSEN a Jean-Marie DELAISSE. Understanding Coupling between Bone Resorption and Formation: Are Reversal Cells the Missing Link? *The American Journal of Pathology* [online]. 2013, **183**(1), 235–246. ISSN 0002-9440. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2013.03.006
- [3] PIKNER, Richard, Vladimír PALIČKA, Jan ROSA, Vít ZIKÁN, Zdeněk ŠVAGERA, Jaroslav RACEK, Bedřich FRIEDECKÝ, Josef KRATOCHVÍLA a Tomáš ZIMA. Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). *Clinical Osteology*. 2020, **25**(2), 18. ISSN 2571-1334.
- [4] MATSUO, Koichi a Naoko IRIE. Osteoclast–osteoblast communication. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [online]. 2008, **473**(2), Highlight Issue: Bone Remodeling: Facts and Perspectives, 201–209. ISSN 0003-9861. Dostupné z: doi:10.1016/j.abb.2008.03.027
- [5] BOYCE, Brendan F. a Lianping XING. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [online]. 2008, **473**(2), Highlight Issue: Bone Remodeling: Facts and Perspectives, 139–146. ISSN 0003-9861. Dostupné z: doi:10.1016/j.abb.2008.03.018
- [6] KIM, Jung-Min, Chujiao LIN, Zheni STAVRE, Matthew B. GREENBLATT a Jae-Hyuck SHIM. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells* [online]. 2020, **9**(9), 2073. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells9092073
- [7] TERPOS, Evangelos, Ioannis NTANASIS-STATHOPOULOS, Maria GAVRIATOPOULOU a Meletios A. DIMOPOULOS. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer Journal* [online]. 2018, **8**(1), 1–12. ISSN 2044-5385. Dostupné z: doi:10.1038/s41408-017-0037-4
- [8] NAKASHIMA, Tomoki, Mikihiro HAYASHI, Takanobu FUKUNAGA, Kosaku KURATA, Masatsugu OH-HORA, Jian Q. FENG, Lynda F. BONEWALD, Tatsuhiko KODAMA, Anton WUTZ, Erwin F. WAGNER, Josef M. PENNINGER a Hiroshi TAKAYANAGI. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Medicine* [online]. 2011, **17**(10), 1231–1234. ISSN 1546-170X. Dostupné z: doi:10.1038/nm.2452
- [9] KUSHNER, George M a Brian ALPERT. Osteomyelitis, Osteoradionecrosis, and BRONJ. In: Michael MILORO, ed. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*. 3rd ed. Shelton: People's medical publ. house, 2012, s. 861–874. ISBN 978-1-60795-111-7.
- [10] SOOD, Ramita, Mruga GAMIT, Naiya SHAH, Yusra MANSURI a Gaurav NARIA. Maxillofacial Osteomyelitis in Immunocompromised Patients: A Demographic Retrospective Study. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery* [online]. 2020, **19**(2), 273–282. ISSN 0972-8279. Dostupné z: doi:10.1007/s12663-019-01201-4

- [11] BALTENSBERGER, Marc a Gerold EYRICH. Osteomyelitis of the Jaws: Definition and Classification. In: Marc M. BALTENSBERGER a Gerold K. H. EYRICH, ed. *Osteomyelitis of the Jaws* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009 [vid. 2022-02-24], s. 5–56. ISBN 978-3-540-28766-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-28766-7\_2
- [12] WALTER, Christian a Christoph RENNÉ. Osteomyelitis, Osteoradionecrosis, and Medication-Related Osteonecrosis of Jaws. In: Krishnamurthy BONANTHAYA, Elavenil PANNEERSELVAM, Suvy MANUEL, Vinay V. KUMAR a Anshul RAI, ed. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician* [online]. Singapore: Springer Singapore, 2021, s. 461–472. ISBN 978-981-15-1346-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-15-1346-6\_22
- [13] ALPERT, Brian a George M KUSHNER. Osteomyelitis and Osteoradionecrosis. In: Raymond J FONSECA, ed. *Oral and Maxillofacial Surgery. Volume 2*. 3. vyd. St. Luis: Elsevier, 2018, s. 575–598. ISBN 978-0-323-41496-8.
- [14] CHRCANOVIC, Bruno Ramos, Peter REHER, Alexandre Andrade SOUSA a Malcolm HARRIS. Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1. *Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2010, **14**(1), 3–16. ISSN 1865-1569. Dostupné z: doi:10.1007/s10006-009-0198-9
- [15] MARX, Robert E. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 1983, **41**(5), 283–288. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/0278-2391(83)90294-X
- [16] CHRONOPOULOS, Aristeidis, Theodora ZARRA, Michael EHRENFELD a Sven OTTO. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal* [online]. 2018, **68**(1), 22–30. ISSN 0020-6539. Dostupné z: doi:10.1111/idj.12318
- [17] ZALAVRAS, Charalampos G. a Jay R. LIEBERMAN. Osteonecrosis of the Femoral Head: Evaluation and Treatment. [Review]. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* [online]. 2014, **22**(7), 455–464. ISSN 1067-151X. Dostupné z: doi:10.5435/JAAOS-22-07-455
- [18] DUNGL, Pavel. *Ortopedie*. 2. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4357-8.
- [19] SHARAREH, Behnam a Ran SCHWARZKOPF. Dysbaric osteonecrosis: a literature review of pathophysiology, clinical presentation, and management. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* [online]. 2015, **25**(2), 153–161. ISSN 1536-3724. Dostupné z: doi:10.1097/JSM.0000000000000093
- [20] MARX, Robert E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2003, **61**(9), 1115–1117. ISSN 02782391. Dostupné z: doi:10.1016/S0278-2391(03)00720-1
- [21] JENSEN, Annette Ø, Jacob B. JACOBSEN, Mette NØRGAARD, Mellissa YONG, Jon P. FRYZEK a Henrik T. SØRENSEN. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer* [online]. 2011, **11**(1), 29. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2407-11-29
- [22] LICATA, Angelo. Bone density vs bone quality: What's a clinician to do? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [online]. 2009, **76**(6), 331–336. ISSN 0891-1150, 1939-2869. Dostupné z: doi:10.3949/ccjm.76a.08041

- [23] ROSA, Jan, Vladimír PALIČKA a Svatopluk BÝMA. *Osteoporóza: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. 1. vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. ISBN 978-80-86998-98-5.
- [24] MATALOVÁ, Petra. Osteoporóza – 1. část: Etiopatogeneze, rizikové faktory a diagnostika. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2018, **20**(5), 247–252. ISSN 12127299, 18035256. Dostupné z: doi:10.36290/int.2018.043
- [25] MIRZA, Faryal a Ernesto CANALIS. SECONDARY OSTEOPOROSIS: PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* [online]. 2015, **173**(3), R131–R151. ISSN 0804-4643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-15-0118
- [26] KANIS, J.A. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos 2021 Data from SCOPE 2021 resources, International Osteoporosis Foundation* [online]. [vid. 2022-02-27]. Dostupné z: <https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/scope-2021/Czech%20Republic%20report.pdf>
- [27] SCHMID-ALLIANA, Annie, Heidy SCHMID-ANTOMARCHI, Rasha AL-SAHLANEE, Patricia LAGADEC, Jean-Claude SCIMECA a Elise VERRON. Understanding the Progression of Bone Metastases to Identify Novel Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, **19**(1), 148. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19010148
- [28] ADAM, Zdeněk, Luděk POUR a Petr KRUPA. Patofyziologie kostní remodelace a homeostáze kalcia. In: *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada Publishing, 2005, s. 23–31. ISBN 80-247-1357-8.
- [29] KLENER, Pavel. Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. *Klinická onkologie*. 2004, **17**(1).
- [30] GILMORE, A. P. Anoikis. *Cell Death & Differentiation* [online]. 2005, **12**(2), 1473–1477. ISSN 1476-5403. Dostupné z: doi:10.1038/sj.cdd.4401723
- [31] SIMPSON, Craig D., Kika ANYIWE a Aaron D. SCHIMMER. Anoikis resistance and tumor metastasis. *Cancer Letters* [online]. 2008, **272**(2), 177–185. ISSN 0304-3835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2008.05.029
- [32] Stephen Paget's paper reproduced from The Lancet, 1889. *Cancer and Metastasis Reviews* [online]. 1989, **8**(2), 98–101. ISSN 1573-7233. Dostupné z: doi:10.1007/BF00176898
- [33] PONZETTI, Marco a Nadia RUCCI. Switching Homes: How Cancer Moves to Bone. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(11), 4124. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21114124
- [34] GUISE, Theresa A., Khalid S. MOHAMMAD, Gregory CLINES, Elizabeth G. STEBBINS, Darren H. WONG, Linda S. HIGGINS, Robert VESSELLA, Eva COREY, Susan PADALECKI, Larry SUVA a John M. CHIRGWIN. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* [online]. 2006, **12**(20 Pt 2), 6213s–6216s. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1007



- [35] FOKAS, Emmanouil, Rita ENGENHART-CABILLIC, Kiriakos DANIILIDIS, Frank ROSE a Han-Xiang AN. Metastasis: the seed and soil theory gains identity. *Cancer and Metastasis Reviews* [online]. 2007, **26**(3), 705–715. ISSN 1573-7233. Dostupné z: doi:10.1007/s10555-007-9088-5
- [36] STURGE, Justin, Matthew P. CALEY a Jonathan WAXMAN. Bone metastasis in prostate cancer: emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology* [online]. 2011, **8**(6), 357–368. ISSN 1759-4782. Dostupné z: doi:10.1038/nrclinonc.2011.67
- [37] HILLNER, Bruce E., James N. INGLE, Rowan T. CHLEBOWSKI, Julie GRALOW, Gary C. YEE, Nora A. JANJAN, Jane A. CAULEY, Brent A. BLUMENSTEIN, Kathy S. ALBAIN, Allan LIPTON a Susan BROWN. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2003, **21**(21), 4042–4057. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2003.08.017
- [38] ADAM, Zdenek, Marta KREJČÍ, Roman HÁJEK, Luděk POUR, Jiří NEUBAUER, Jiří VANÍČEK a Jaroslav STANÍČEK. Mnohočetný myelom. In: *Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada, 2008, s. 209–241. ISBN 978-80-247-2502-4.
- [39] SZELIGOVÁ, Lenka, Hana PLONKOVÁ, Tomáš JELÍNEK a Roman HÁJEK. Mnohočetný myelom a diferenciální diagnostika bolestí páteře. *Onkologie* [online]. 2017, **11**(6), 300–305. ISSN 18024475, 18035345. Dostupné z: doi:10.36290/xon.2017.055
- [40] TERPOS, E., J. BERENSON, R. J. COOK, A. LIPTON a R. E. COLEMAN. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. *Leukemia* [online]. 2010, **24**(5), 1043–1049. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/leu.2010.62
- [41] ADAM, Zdeněk, Karel STARÝ, Jozef KUBINYI, Kateřina ZAJÍČKOVÁ, Zdeněk ŘEHÁK, Renata KOUKALOVÁ, Miroslav TOMÍŠKA, Martina DOUBKOVÁ, Jiří PRÁŠEK, Eva POUROVÁ, Zdeňka ČERMÁKOVÁ, Luděk POUR, Marta KREJČÍ, Viera SANDECKÁ, Eva ŠEVČÍKOVÁ, Sabina ŠEVČÍKOVÁ, Zdeněk KRÁL a Aleš ČERMÁK. Hyperkalcemie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. *Vnitřní lékařství*. 2016, **62**(5), 370–383. ISSN 0042-773X, 1801-7592.
- [42] BROULÍK, P. Diferenciální diagnostika hyperkalcemií. *Vnitřní lékařství*. 2007, **53**(7–8), 826–830. ISSN 0042-773X, 1801-7592.
- [43] GENNARI, Luigi, Domenico RENDINA, Alberto FALCHETTI a Daniela MERLOTTI. Paget's Disease of Bone. *Calcified Tissue International* [online]. 2019, **104**(5), 483–500. ISSN 1432-0827. Dostupné z: doi:10.1007/s00223-019-00522-3
- [44] GENNARI, Luigi, Domenico RENDINA, Tommaso PICCHIONI, Simone BIANCIARDI, Maria MATEROZZI, Ranuccio NUTI a Daniela MERLOTTI. Paget's disease of bone: an update on epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. *Expert Opinion on Orphan Drugs* [online]. 2018, **6**(8), 485–496. ISSN null. Dostupné z: doi:10.1080/21678707.2018.1500691
- [45] JAVAID, Muhammad Kassim, Alison BOYCE, Natasha APPELMAN-DIJKSTRA, Juling ONG, Patrizia DEFABIANIS, Amaka OFFIAH, Paul ARUNDEL, Nick SHAW, Valter Dal POS, Ann UNDERHIL, Deanna PORTERO, Lisa HERAL, Anne-Marie HEEGAARD, Laura MASI, Fergal MONSELL, Robert STANTON, Pieter Durk Sander DIJKSTRA, Maria Luisa BRANDI, Roland CHAPURLAT, Neveen Agnes Therese HAMDY a Michael Terrence COLLINS. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus

- statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2019, **14**(1), 139. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-019-1102-9
- [46] MOHAMMED, Safeer, Seung Hyun JANG a In Seok MOON. Fibrous Dysplasia of Temporal Bone. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [online]. 2022 [vid. 2022-03-08]. ISSN 0973-7707. Dostupné z: doi:10.1007/s12070-021-03009-6
- [47] NAYOAN, Christin Rony, Dwi ANTONO a Rully SATRIAWAN. Maxillofacial Fibrous Dysplasia. In: *2nd Global Health and Innovation in conjunction with 6th ORL Head and Neck Oncology Conference (ORLHN 2021)* [online]. B.m.: Atlantis Press, 2022, s. 116–120 [vid. 2022-03-08]. ISBN 978-94-6239-540-4. Dostupné z: doi:10.2991/ahsr.k.220206.024
- [48] RAŠKA, Ivan. Fibrózní dysplazie. *Clinical Osteology*. 2021, **26**(3), 143–146. ISSN 2571-1334.
- [49] ERIKSEN, Erik Fink, Maziar SHABESTARI, Asim GHOURI a Philip G. CONAGHAN. Bisphosphonates as a treatment modality in osteoarthritis. *Bone* [online]. 2021, **143**, 115352. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2020.115352
- [50] HALD, Jannie D, Evangelos EVANGELOU, Bente L LANGDAHL a Stuart H RALSTON. Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2015, **30**(5), 929–933. ISSN 1523-4681. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.2410
- [51] FRANCIS, M. D. a D. J. VALENT. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2007, **7**(1), 2–8.
- [52] BARBOSA, Jéssica S., Filipe A. ALMEIDA PAZ a Susana Santos BRAGA. Bisphosphonates, Old Friends of Bones and New Trends in Clinics. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2021, **64**(3), 1260–1282. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01292
- [53] WATTS, Nelson B., Charles H. CHESNUT, Harry K. GENANT, Steven T. HARRIS, Rebecca D. JACKSON, Angelo A. LICATA, Paul D. MILLER, W. Jerry MYSIW, Bradford RICHMOND a David VALENT. History of etidronate. *Bone* [online]. 2020, **134**, 115222. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2020.115222
- [54] WELLS, George A, Ann CRANNEY, Joan PETERSON, Michel BOUCHER, Beverley SHEA, Vivian WELCH, Doug COYLE a Peter TUGWELL. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2008 [vid. 2022-06-11]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD001155.pub2
- [55] WATTS, Nelson B. a Dima L. DIAB. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2010, **95**(4), 1555–1565. ISSN 0021-972X, 1945-7197. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2009-1947
- [56] MECHL, Zdeněk a Rom KOSTŘICA. Bisfosfonáty v léčbě metastatického kostního postižení. *Onkologie*. 2009, **3**(2), 106–110. ISSN 1803-5345.
- [57] FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews* [online]. 1998, **19**(1), 80–100. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/edrv.19.1.0325

- [58] PIPER, Paul K. Jr a Ugis GRUNTMANIS. Management of osteoporosis in the aging male: Focus on zoledronic acid. *Clinical Interventions in Aging* [online]. 2009, **2009**(4), 289–303. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S4295
- [59] KIMMEL, D.B. Mechanism of Action, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates. *Journal of Dental Research* [online]. 2007, **86**(11), 1022–1033. ISSN 0022-0345. Dostupné z: doi:10.1177/154405910708601102
- [60] ABRAHAMSEN, Bo. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcified Tissue International* [online]. 2010, **86**(6), 421–435. ISSN 1432-0827. Dostupné z: doi:10.1007/s00223-010-9364-1
- [61] SEDGHIZADEH, Parish P., Shuting SUN, Allan C. JONES, Esmat SODAGAR, Philip CHERIAN, Casey CHEN, Adam F. JUNKA, Jeffrey D. NEIGHBORS, Charles E. MCKENNA, R. Graham G. RUSSELL a Frank H. EBETINO. Bisphosphonates in dentistry: Historical perspectives, adverse effects, and novel applications. *Bone* [online]. 2021, **147**, 115933. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2021.115933
- [62] OTT, Susan M. Long-Term Safety of Bisphosphonates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2005, **90**(3), 1897–1899. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2005-0057
- [63] VYSKOČIL, Václav a Štěpán KUTÍLEK. Bisfosfonáty u metabolických onemocnění skeletu. *Remedia*. 2004, **14**(1), 75–80. ISSN 0862-8947.
- [64] SCAGLIOTTI, Giorgio Vittorio, Vera HIRSH, Salvatore SIENA, David H. HENRY, Penella J. WOLL, Christian MANEGOLD, Philippe SOLAL-CELIGNY, Gladys RODRIGUEZ, Maciej KRZAKOWSKI, Nilesh D. MEHTA, Lara LIPTON, José Angel GARCÍA-SÁENZ, José Rodrigues PEREIRA, Kumar PRABHASH, Tudor-Eliade CIULEANU, Vladimir KANAREV, Huei WANG, Arun BALAKUMARAN a Ira JACOBS. Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid: Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study. *Journal of Thoracic Oncology* [online]. 2012, **7**(12), 1823–1829. ISSN 1556-0864. Dostupné z: doi:10.1097/JTO.0b013e31826aec2b
- [65] ASAGIRI, Masataka a Hiroshi TAKAYANAGI. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* [online]. 2007, **40**(2), 251–264. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2006.09.023
- [66] WEHRHAN, Falk, Christian GROSS, Kay CREUTZBURG, Kerstin AMANN, Jutta RIES, Marco KESTING, Carol-Immanuel GEPPERT a Manuel WEBER. Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *Journal of Translational Medicine* [online]. 2019, **17**(1), 69. ISSN 1479-5876. Dostupné z: doi:10.1186/s12967-019-1819-1
- [67] WITTRANT, Y., S. THÉOLEYRE, C. CHIPOY, M. PADRINES, F. BLANCHARD, D. HEYMANN a F. RÉDINI. RANKL/RANK/OPG: new therapeutic targets in bone tumours and associated osteolysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* [online]. 2004, **1704**(2), 49–57. ISSN 0304419x. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbcan.2004.05.002
- [68] BARON, Roland, Serge FERRARI a R. Graham G. RUSSELL. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* [online]. 2011, **48**(4), 677–692. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2010.11.020

- [69] CUMMINGS, Steven R., Javier San MARTIN, Michael R. MCCLUNG, Ethel S. SIRIS, Richard EASTELL, Ian R. REID, Pierre DELMAS, Holly B. ZOOG, Matt AUSTIN, Andrea WANG, Stepan KUTILEK, Silvano ADAMI, Jose ZANCHETTA, Cesar LIBANATI, Suresh SIDDHANTI a Claus CHRISTIANSEN. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* [online]. 2009, **361**(8), 756–765. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0809493
- [70] HANLEY, D. A., J. D. ADACHI, A. BELL a V. BROWN. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice* [online]. 2012, **66**(12), 1139–1146. ISSN 1742-1241. Dostupné z: doi:10.1111/ijcp.12022
- [71] QI, Wei-Xiang, Li-Na TANG, Ai-Na HE, Yang YAO a Zan SHEN. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Oncology* [online]. 2014, **19**(2), 403–410. ISSN 1341-9625. Dostupné z: doi:10.1007/s10147-013-0561-6
- [72] FUSCO, Vittorio, Giuseppina CAMPISI a Alberto BEDOGNI. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost–benefit evaluation of different options, and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Supportive Care in Cancer* [online]. 2022, **30**(9), 7047–7051. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-022-06982-y
- [73] RIZZOLI, R., S. BOONEN, M. L. BRANDI, N. BURLET, P. DELMAS a J. Y. REGINSTER. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* [online]. 2008, **42**(2), 246–249. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2007.10.005
- [74] LABRIE, Fernand. Drug Insight: breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement therapy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* [online]. 2007, **3**(8), 584–593. ISSN 1745-8374. Dostupné z: doi:10.1038/ncpendmet0559
- [75] PEREZ, EDITH A., Serene M., Frances C. DURLING a KATHERINE WEILBAECHER. Aromatase Inhibitors and Bone Loss. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2006, **20**(9), 1029–1048. ISSN 0890-9091.
- [76] CHESNUT, C. H., M. AZRIA, S. SILVERMAN, M. ENGELHARDT, M. OLSON a L. MINDEHOLM. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporosis International* [online]. 2008, **19**(4), 479–491. ISSN 1433-2965. Dostupné z: doi:10.1007/s00198-007-0490-1
- [77] HRDÝ, Petr a Pavel NOVOSAD. Léčba osteoporózy – současné možnosti. *Interní medicína pro praxi*. 2010, **12**(12), 579–582.
- [78] MATALOVÁ, Petra. Osteoporóza – 2. část: Farmakoterapie. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2019, **21**(1), 14–19. ISSN 12127299, 18035256. Dostupné z: doi:10.36290/int.2019.039
- [79] REGINSTER, J.-Y. Strontium ranelate in osteoporosis. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2002, **8**(21), 1907–1916. ISSN 1381-6128. Dostupné z: doi:10.2174/1381612023393639
- [80] PAZIANAS, Michael, Paul MILLER, William A. BLUMENTALS, Myriam BERNAL a Prajesh KOTHAWALA. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics* [online]. 2007, **29**(8), 1548–1558. ISSN 0149-2918. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.008

- [81] MARX, Robert E., Yoh SAWATARI, Michel FORTIN a Vishtasb BROUMAND. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2005, **63**(11), 1567–1575. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2005.07.010
- [82] RUGGIERO, Salvatore L., Bhoomi MEHROTRA, Tracey J. ROSENBERG a Stephen L. ENGROFF. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2004, **62**(5), 527–534. ISSN 02782391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2004.02.004
- [83] EDWARDS, Beatrice J., John W. HELLSTEIN, Peter L. JACOBSEN, Steven KALTMAN, Angelo MARIOTTI a Cesar A. MIGLIORATI. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association* [online]. 2008, **139**(12), 1674–1677. ISSN 0002-8177. Dostupné z: doi:10.14219/jada.archive.2008.0110
- [84] ADVISORY TASK FORCE ON BISPHOSPHONATE-RELATED OSTENONECROSIS OF THE JAWS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2007, **65**(3), 369–376. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2006.11.003
- [85] RUGGIERO, Salvatore L., Thomas B. DODSON, Leon A. ASSAEL, Regina LANDESBERG, Robert E. MARX a Bhoomi MEHROTRA. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2009, **67**(5), 2–12. ISSN 0278-2391, 1531-5053. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2009.01.009
- [86] TAYLOR, K. H., L. S. MIDDLEFELL a K. D. MIZEN. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2010, **48**(3), 221–223. ISSN 0266-4356, 1532-1940. Dostupné z: doi:10.1016/j.bjoms.2009.08.030
- [87] AGHALOO, Tara L., Alan L. FELSENFELD a Sotirios TETRADIS. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2010, **68**(5), 959–963. ISSN 02782391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2009.10.010
- [88] HELLSTEIN, John W., Robert A. ADLER, Beatrice EDWARDS, Peter L. JACOBSEN, John R. KALMAR, Sreenivas KOKA, Cesar A. MIGLIORATI a Helen RISTIC. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association* [online]. 2011, **142**(11), 1243–1251. ISSN 0002-8177. Dostupné z: doi:10.14219/jada.archive.2011.0108
- [89] RUGGIERO, Salvatore L. a Thomas B. DODSON. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws- 2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2014, **72**(12), 2381–2382. ISSN 0278-2391, 1531-5053. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2014.08.017
- [90] ZHANG, Xiaoyan, Issam S HAMADEH, Shuang SONG, Joseph KATZ, Jan S MOREB, Taimour Y LANGAEE, Lawrence J LESKO a Yan GONG. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2016, **31**(2), 336–340. ISSN 1523-4681. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.2693



- [91] KING, Rebecca, Nikki TANNA a Vinod PATEL. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2019, **127**(4), 289–299. ISSN 2212-4403. Dostupné z: doi:10.1016/j.oooo.2018.11.012
- [92] SURYANI, Isti Rahayu, Iraj AHMADZAI, Sohaib SHUJAAT, Hongyang MA a Reinhilde JACOBS. Non-antiresorptive drugs associated with the development of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations* [online]. 2022, **26**(3), 2269–2279. ISSN 1436-3771. Dostupné z: doi:10.1007/s00784-021-04331-7
- [93] RUGGIERO, Salvatore L., Thomas B. DODSON, Tara AGHALOO, Eric R. CARLSON, Brent B. WARD a Deepak KADEMANI. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2022 [vid. 2022-03-20]. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2022.02.008
- [94] ALLEN, Matthew R. a David B. BURR. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2009, **67**(5), 61–70. ISSN 02782391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2009.01.007
- [95] ISHTIAQ, S., S. EDWARDS, A. SANKARALINGAM, B. A. J. EVANS, C. ELFORD, M. L. FROST, I. FOGELMAN a G. HAMPSON. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine* [online]. 2015, **71**(2), 154–160. ISSN 1043-4666. Dostupné z: doi:10.1016/j.cyto.2014.10.025
- [96] RUGANI, Petra, Christian WALTER, Barbara KIRNBAUER, Stephan ACHAM, Yvonne BEGUS-NAHRMAN a Norbert JAKSE. Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma. *Dentistry Journal* [online]. 2016, **4**(4), 32. ISSN 2304-6767. Dostupné z: doi:10.3390/dj4040032
- [97] GUO, Z., W. CUI, L. QUE, C. LI, X. TANG a J. LIU. Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2020, **49**(3), 298–309. ISSN 0901-5027. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijom.2019.07.016
- [98] KATSARELIS, H., N.P. SHAH, D.K. DHARIWAL a M. PAZIANAS. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research* [online]. 2015, **94**(4), 534–539. ISSN 0022-0345. Dostupné z: doi:10.1177/0022034515572021
- [99] ZIRK, Matthias, Charlotte WENZEL, Johannes BULLER, Joachim E. ZÖLLER, Max ZINSER a Franziska PETERS. Microbial diversity in infections of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical Oral Investigations* [online]. 2019, **23**(5), 2143–2151. ISSN 1436-3771. Dostupné z: doi:10.1007/s00784-018-2655-z
- [100] OTTO, Sven, Suad ALJOHANI, Riham FLIEFEL, Sara ECKE, Oliver RISTOW, Egon BURIAN, Matthias TROELTZSCH, Christoph PAUTKE a Michael EHRENFELD. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina* [online]. 2021, **57**(5), 463. ISSN 1648-9144. Dostupné z: doi:10.3390/medicina57050463
- [101] BRODY, Andrea, Bálint SCHEICH a Csaba DOBO-NAGY. Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the

jaws. *Scientific Reports* [online]. 2022, **12**(1), 3406. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-022-07375-1

- [102] KHAN, Aliya A, Archie MORRISON, David A HANLEY, Dieter FELSEBERG, Laurie K MCCAULEY, Felice O'RYAN, Ian R REID, Salvatore L RUGGIERO, Akira TAGUCHI, Sotirios TETRADIS, Nelson B WATTS, Maria Luisa BRANDI, Edmund PETERS, Teresa GUISE, Richard EASTELL, Angela M CHEUNG, Suzanne N MORIN, Basel MASRI, Cyrus COOPER, Sarah L MORGAN, Barbara OBERMAYER-PIETSCH, Bente L LANGDAHL, Rana AL DABAGH, K. Shawn DAVISON, David L KENDLER, George K SÁNDOR, Robert G JOSSE, Mohit BHANDARI, Mohamed EL RABBANY, Dominique D PIERROZ, Riad SULIMANI, Deborah P SAUNDERS, Jacques P BROWN, Juliet COMPSTON, a ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL TASK FORCE ON OSTEONECROSIS OF THE JAW. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2015, **30**(1), 3–23. ISSN 08840431. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.2405
- [103] KHAN, Aliya A., Archie MORRISON, David L. KENDLER, Rene RIZZOLI, David A. HANLEY, Dieter FELSEBERG, Laurie K. MCCAULEY, Felice O'RYAN, Ian R. REID, Salvatore L. RUGGIERO, Akira TAGUCHI, Sotirios TETRADIS, Nelson B. WATTS, Maria Luisa BRANDI, Edmund PETERS, Teresa GUISE, Richard EASTELL, Angela M. CHEUNG, Suzanne N. MORIN, Basel MASRI, Cyrus COOPER, Sarah L. MORGAN, Barbara OBERMAYER-PIETSCH, Bente L. LANGDAHL, Rana AL DABAGH, K. Shawn DAVISON, George K. SÁNDOR, Robert G. JOSSE, Mohit BHANDARI, Mohamed EL RABBANY, Dominique D. PIERROZ, Riad SULIMANI, Deborah P. SAUNDERS, Jacques P. BROWN a Juliet COMPSTON. 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* [online]. 2017, **20**(1), 8–24. ISSN 1094-6950. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocd.2016.09.005
- [104] BONE, Henry G, Rachel B WAGMAN, Maria L BRANDI, Jacques P BROWN, Roland CHAPURLAT, Steven R CUMMINGS, Edward CZERWIŃSKI, Astrid FAHRLEITNER-PAMMER, David L KENDLER, Kurt LIPPUNER, Jean-Yves REGINSTER, Christian ROUX, Jorge MALOUF, Michelle N BRADLEY, Nadia S DAIZADEH, Andrea WANG, Paula DAKIN, Nicola PANNACCIULLI, David W DEMPSTER a Socrates PAPAPOULOS. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [online]. 2017, **5**(7), 513–523. ISSN 2213-8587. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(17)30138-9
- [105] SKJØDT, Michael Kriegbaum, Morten FROST a Bo ABRAHAMSEN. Side effects of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2019, **85**(6), 1063–1071. ISSN 1365-2125. Dostupné z: doi:10.1111/bcp.13759
- [106] YAROM, Noam, Charles L. SHAPIRO, Douglas E. PETERSON, Catherine H. VAN POZNAK, Kari BOHLKE, Salvatore L. RUGGIERO, Cesar A. MIGLIORATI, Aliya KHAN, Archie MORRISON, Holly ANDERSON, Barbara A. MURPHY, Devena ALSTON-JOHNSON, Rui Amaral MENDES, Beth Michelle BEADLE, Siri Beier JENSEN a Deborah P. SAUNDERS. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2019, **37**(25), 2270–2290. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.19.01186
- [107] ZEBIC, Lara a Vinod PATEL. Preventing medication-related osteonecrosis of the jaw. *BMJ* [online]. 2019, **365**, l1733. ISSN 0959-8138, 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.l1733

- [108] ANASTASILAKIS, Athanasios D, Jessica PEPE, Nicola NAPOLI, Andrea PALERMO, Christos MAGOPOULOS, Aliya A KHAN, M Carola ZILLIKENS a Jean-Jacques BODY. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2021, dgab888. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgab888
- [109] SRIVASTAVA, Akanksha, Graciela M. NOGUERAS GONZALEZ, Yimin GENG, Alexander M. WON, Maria E. CABANILLAS, Aung NAING, Jeffrey N. MYERS, Yisheng LI a Mark S. CHAMBERS. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer* [online]. 2021, **29**(5), 2305–2317. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-020-05882-3
- [110] MALÚŠKOVÁ, Denisa, Iva SVOBODOVÁ, Michaela KUČEROVÁ, Lucie BROŽOVÁ, Jan MUŽÍK, Jiří JARCOVSKÝ, Roman HÁJEK, Vladimír MAISNAR a Ladislav DUŠEK. Epidemiology of Multiple Myeloma in the Czech Republic. *Klinická Onkologie* [online]. 2017, **30**(Suppl 2), 2S35-2S42. ISSN 0862495X, 18025307. Dostupné z: doi:10.14735/amko20172S35
- [111] HERNANDEZ, Rohini K., Sally W. WADE, Adam REICH, Melissa PIROLI, Alexander LIEDE a Gary H. LYMAN. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* [online]. 2018, **18**(1), 44. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-017-3922-0
- [112] HUANG, Jin-Feng, Jianfei SHEN, Xiao LI, Ramesh RENGAN, Nicola SILVESTRIS, Minqi WANG, Lisa DEROSA, Xuanqi ZHENG, Andrea BELLI, Xiao-Lei ZHANG, Yan Michael LI a Aimin WU. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Annals of Translational Medicine* [online]. 2020, **8**(7), 482. ISSN 2305-5839. Dostupné z: doi:10.21037/atm.2020.03.55
- [113] HUANG, Kai. Global trends of researches on bone metastasis: A bibliometric and visualization study. *Medicine* [online]. 2022, **101**(6), e28761. Dostupné z: doi:10.1097/MD.0000000000028761
- [114] WILLERS, Carl, Nicholas NORTON, Nicholas C HARVEY, Trolle JACOBSON, Helena JOHANSSON, Mattias LORENTZON, Eugene V MCCLOSKEY, Fredrik BORGSTRÖM, John A KANIS, a THE SCOPE REVIEW PANEL OF THE IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis* [online]. 2022, **17**(1), 23. ISSN 1862-3522, 1862-3514. Dostupné z: doi:10.1007/s11657-021-00969-8
- [115] *Den boje proti rakovině a statistiky ÚZIS ČR - Aktuality - ÚZIS ČR* [online]. [vid. 2023-07-17]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466>
- [116] *Populační program časného zachytu osteoporózy v ČR - VZP ČR* [online]. [vid. 2023-07-25]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/populacni-program-casneho-zachytu-osteoporozy>
- [117] LORENZO-POUSO, Alejandro I., Mario PÉREZ-SAYÁNS, Cintia CHAMORRO-PETRONACCI, Pilar GÁNDARA-VILA, Pía LÓPEZ-JORNET, Javier CARBALLO a Abel GARCÍA-GARCÍA. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine* [online]. 2020, **49**(3), 190–200. ISSN 1600-0714. Dostupné z: doi:10.1111/jop.12963
- [118] WAN, Jason T., Douglas M. SHEELEY, Martha J. SOMERMAN a Janice S. LEE. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk

- factors. *Bone Research* [online]. 2020, **8**(1), 1–12. ISSN 2095-6231. Dostupné z: doi:10.1038/s41413-020-0088-1
- [119] SON, Hyo-Jeong, Jin-Woo KIM a Sun-Jong KIM. Pharmacoepidemiology and clinical characteristics of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* [online]. 2019, **41**(1), 26. ISSN 2288-8586. Dostupné z: doi:10.1186/s40902-019-0210-8
- [120] HASEGAWA, T., S. HAYASHIDA, E. KONDO, Y. TAKEDA, H. MIYAMOTO, Y. KAWAOKA, N. UEDA, E. IWATA, H. NAKAHARA, M. KOBAYASHI, S. SOUTOME, SI. YAMADA, I. TOJYO, Y. KOJIMA, M. UMEDA, S. FUJITA, H. KURITA, Y. SHIBUYA, T. KIRITA, T. KOMORI, a JAPANESE STUDY GROUP OF CO-OPERATIVE DENTISTRY WITH MEDICINE (JCDM). Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporosis International* [online]. 2019, **30**(1), 231–239. ISSN 1433-2965. Dostupné z: doi:10.1007/s00198-018-4746-8
- [121] SEEBACHER, N. A., A. E. STACY, G. M. PORTER a A. M. MERLOT. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* [online]. 2019, **38**(1), 156. ISSN 1756-9966. Dostupné z: doi:10.1186/s13046-019-1094-2
- [122] WATTS, Nelson B, John T GRBIC, Neil BINKLEY, Socrates PAPAPOULOS, Peter W BUTLER, Xiang YIN, Antoniette TIERNEY, Rachel B WAGMAN a Michael MCCLUNG. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2019, **104**(6), 2443–2452. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2018-01965
- [123] IKESUE, Hiroaki, Kohei DOI, Mayu MORIMOTO, Masaki HIRABATAKE, Nobuyuki MUROI, Shinsuke YAMAMOTO, Toshihiko TAKENOBU a Tohru HASHIDA. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. 2021, **87**(6), 871–877. ISSN 1432-0843. Dostupné z: doi:10.1007/s00280-021-04262-w
- [124] HASEGAWA, Shiori, Hiroaki IKESUE, Riko SATAKE, Misaki INOUE, Yu YOSHIDA, Mizuki TANAKA, Kiyoka MATSUMOTO, Wataru WAKABAYASHI, Keita OURA, Nobuyuki MUROI, Tohru HASHIDA, Kazuhiro IGUCHI a Mitsuhiro NAKAMURA. Osteonecrosis of the Jaw Caused by Denosumab in Treatment-Naïve and Pre-Treatment with Zoledronic Acid Groups: A Time-to-Onset Study Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Drugs - Real World Outcomes* [online]. 2022, **9**(4), 659–665. ISSN 2198-9788. Dostupné z: doi:10.1007/s40801-022-00324-4
- [125] SANDRO PEREIRA DA SILVA, J., E. PULLANO, N. S. RAJE, M. J. TROULIS a M. AUGUST. Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2019, **48**(10), 1289–1299. ISSN 0901-5027. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijom.2019.04.014
- [126] YANG, Guang, Issam S HAMADEH, Joseph KATZ, Alberto RIVA, Peter LAKATOS, Bernadett BALLA, Janos KOSA, Mihaly VASZILKO, Gian Andrea PELLICIONI, Noa DAVIS, Taimour Y LANGAEE, Jan S MOREB a Yan GONG. SIRT1/HERC4 Locus Associated With Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: An Exome-Wide Association Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2018, **33**(1), 91–98. ISSN 1523-4681. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.3285

- [127] FEDELE, Stefano, Stephen R. PORTER, Francesco D'AIUTO, Suad ALJOHANI, Paolo VESCOVI, Maddalena MANFREDI, Paolo G. ARDUINO, Roberto BROCCOLETTI, Anna MUSCIOTTO, Olga DI FEDE, Tony S. LAZAROVICI, Giuseppina CAMPISI a Naom YAROM. Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *The American Journal of Medicine* [online]. 2010, **123**(11), 1060–1064. ISSN 0002-9343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2010.04.033
- [128] SCHIODT, Morten, Sven OTTO, Stefano FEDELE, Alberto BEDOGNI, Ourania NICOLATOU-GALITIS, Roman GUGGENBERGER, Bente Brokstad HERLOFSON, Oliver RISTOW a Thomas KOFOOD. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Diseases* [online]. 2019, **25**(7), 1815–1821. ISSN 1601-0825. Dostupné z: doi:10.1111/odi.13160
- [129] CAMPISI, Giuseppina, Rodolfo MAUCERI, Francesco BERTOLDO, Giordana BETTINI, Matteo BIASOTTO, Giuseppe COLELLA, Ugo CONSOLO, Olga DI FEDE, Gianfranco FAVIA, Vittorio FUSCO, Mario GABRIELE, Antonio LO CASTO, Lorenzo LO MUZIO, Antonia MARCIANÒ, Marco MASCITTI, Marco MELETI, Michele D. MIGNOGNA, Giacomo OTERI, Vera PANZARELLA, Umberto ROMEO, Andrea SANTARELLI, Paolo VESCOVI, Claudio MARCHETTI a Alberto BEDOGNI. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2020, **17**(16), 5998. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17165998
- [130] BEDOGNI, Alberto, Stella BLANDAMURA, Zerina LOKMIC, Carla PALUMBO, Mirko RAGAZZO, Francesca FERRARI, Alberto TREGNAGHI, Francesco PIETROGRANDE, Olindo PROCOPIO, Giorgia SAIA, Marzia FERRETTI, Giorgio BEDOGNI, Luigi CHIARINI, Giuseppe FERRONATO, Vito NINFO, Lucio LO RUSSO, Lorenzo LO MUZIO a Pier Francesco NOCINI. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [online]. 2008, **105**(3), 358–364. ISSN 1079-2104. Dostupné z: doi:10.1016/j.tripleo.2007.08.040
- [131] ARCE, Kevin, Leon A. ASSAEL, Jane L. WEISSMAN a Michael R. MARKIEWICZ. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2009, **67**(5, Supplement), Bisphosphonate Therapy: Implications for the Oral and Maxillofacial Surgery Patient, 75–84. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2008.12.002
- [132] KLINGELHÖFFER, Christoph, Manja KLINGELHÖFFER, Steffen MÜLLER, Tobias ETTL a Ulrich WAHLMANN. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofacial Radiology* [online]. 2016, **45**(5), 20160065. ISSN 0250-832X. Dostupné z: doi:10.1259/dmfr.20160065
- [133] VANPOECKE, Jasper, Laurence VERSTRAETE, Maximiliaan SMEETS, Joël FERRI, Romain NICOT a Constantinus POLITIS. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: Conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [online]. 2020, **48**(4), 435–443. ISSN 1010-5182. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcms.2020.02.017
- [134] STOCKMANN, Philipp, Moritz BURGER, Cornelius von WILMOWSKY, Tobias EBKER, Rainer LUTZ, Anne BAUERSACHS, Emeka NKENKE, Friedrich Wilhelm NEUKAM a Falk WEHRHAN. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw—results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clinical Oral*



- Investigations* [online]. 2014, **18**(4), 1299–1304. ISSN 14326981. Dostupné z: doi:10.1007/s00784-013-1092-2
- [135] RUGGIERO, Salvatore L. a Nina KOHN. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2015, **73**(12), S94–S100. ISSN 0278-2391, 1531-5053. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2015.09.024
- [136] NICOLATOU-GALITIS, Ourania, Morten SCHIØDT, Rui Amaral MENDES, Carla RIPAMONTI, Sally HOPE, Lawrence DRUDGE-COATES, Daniela NIEPEL a Tim VAN DEN WYNGAERT. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2019, **127**(2), 117–135. ISSN 2212-4403. Dostupné z: doi:10.1016/j.oooo.2018.09.008
- [137] LESCLOUS, Philippe, Sophie GRABAR, Semaan ABI NAJM, Jean-Pierre CARREL, Tommaso LOMBARDI, Jean-Louis SAFFAR a Jacky SAMSON. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clinical Oral Investigations* [online]. 2014, **18**(2), 391–399. ISSN 1436-3771. Dostupné z: doi:10.1007/s00784-013-0979-2
- [138] GIUDICE, Amerigo, Francesco BENNARDO, Selene BARONE, Alessandro ANTONELLI, Michele Mario FIGLIUZZI a Leonzio FORTUNATO. Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2018, **76**(5), 982–995. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2017.10.024
- [139] AKASHI, Masaya, Junya KUSUMOTO, Daisuke TAKEDA, Takashi SHIGETA, Takumi HASEGAWA a Takahide KOMORI. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2018, **22**(4), 369–378. ISSN 1865-1569. Dostupné z: doi:10.1007/s10006-018-0732-8
- [140] HAUER, Lukas, Jan JAMBURA, Daniel HRUSAK, Miroslava CHALUPOVA, Petr POSTA, Stepan RUSNAK a Vaclav VYSKOCIL. Surgical therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with antiresorptive agents. *Biomedical Papers* [online]. 2020, **164**(1), 100–107. ISSN 12138118, 18047521. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2018.081
- [141] FREIBERGER, John J., Rebecca PADILLA-BURGOS, Thomas MCGRAW, Hagir B. SULIMAN, Kevin H. KRAFT, Bryant W. STOLP, Richard E. MOON a Claude A. PIANTADOSI. 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* [online]. 2012, **70**(7), 1573–1583. ISSN 0278-2391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2012.04.001
- [142] GIUDICE, Amerigo, Selene BARONE, Carmen GIUDICE, Francesco BENNARDO a Leonzio FORTUNATO. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2018, **126**(5), 390–403. ISSN 2212-4403. Dostupné z: doi:10.1016/j.oooo.2018.06.007
- [143] GOVAERTS, Dries, Frederik PICCART, Anna OCKERMAN, Ruxandra COROPCIUC, Constantinus POLITIS a Reinhilde JACOBS. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic

- review. *Bone* [online]. 2020, **141**, 115676. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2020.115676
- [144] DI FEDE, Olga, Federica CANEPA, Vera PANZARELLA, Rodolfo MAUCERI, Carmine DEL GAIZO, Alberto BEDOGNI, Vittorio FUSCO, Pietro TOZZO, Giuseppe PIZZO, Giuseppina CAMPISI a Antonio GALVANO. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, **18**(16), 8432. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph18168432
- [145] ZELINKA, Jiri, Jiri BLAHAK, Vojtech PERINA, Rita PACASOVA, Jana TREGLETOVA a Oliver BULIK. The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study. *Biomedical Papers* [online]. 2021, **165**(3), 322–327. ISSN 12138118, 18047521. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2020.023
- [146] CAVALCANTE, Rafael Correia a Guilherme TOMASETTI. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [online]. 2020, **48**(11), 1080–1086. ISSN 1010-5182. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcms.2020.09.008
- [147] SIM, Ie-Wen, Gelsomina L. BORROMEO, Claudine TSAO, Rita HARDIMAN, Michael S. HOFMAN, Christian PAPATZIAMOS HJELLE, Musib SIDDIQUE, Gary J. R. COOK, John F. SEYMOUR a Peter R. EBELING. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2020, **38**(26), 2971–2980. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.19.02192
- [148] ON, Sung-Woon, Seoung-Won CHO, Soo-Hwan BYUN a Byoung-Eun YANG. Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. *Antioxidants* [online]. 2021, **10**(5), 680. ISSN 2076-3921. Dostupné z: doi:10.3390/antiox10050680
- [149] HAYASHIDA, Saki, Souichi YANAMOTO, Shigeyuki FUJITA, Takumi HASEGAWA, Takahide KOMORI, Yuka KOJIMA, Hironori MIYAMOTO, Yasuyuki SHIBUYA, Nobuhiro UEDA, Tadaaki KIRITA, Hirokazu NAKAHARA, Mitsuyo SHINOHARA, Eiji KONDO, Hiroshi KURITA a Masahiro UMEDA. Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* [online]. 2020, **38**(1), 126–134. ISSN 1435-5604. Dostupné z: doi:10.1007/s00774-019-01035-7
- [150] OTTESEN, Camilla, Morten SCHIODT a Klaus GOTFREDSEN. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon* [online]. 2020, **6**(4), e03795. ISSN 2405-8440. Dostupné z: doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03795
- [151] ADAM, Zdeněk, Jan STRAUB, Marta KREJČÍ, Luděk POUR, Dagmar BRANČÍKOVÁ, Lenka OSTRŽÍKOVÁ, Viera SANDECKÁ a Martin ŠTORK. Osteoprotektivní léčba bisfosfonáty nebo denosumabem u nemocných s mnohočetným myelomem: přínos a rizika. *Vnitřní lékařství* [online]. 2017, **63**(5), 311–321. ISSN 0042-773X, 1801-7592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2017.064
- [152] OWOSHO, Adepitan A., See Toh Yoong LIANG, Adi Z. SAX, Kant WU, SaeHee K. YOM, Joseph M. HURYN a Cherry L. ESTILO. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the

- memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2018, **125**(5), 440–445. ISSN 2212-4403. Dostupné z: doi:10.1016/j.oooo.2018.02.003
- [153] HAUER, Lukas. *Chirurgická terapie osteonekrózy čelistí způsobené léčivý* [online]. Plzeň, 2019. Habilitační práce. Univerzita Karlova. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/117636?show=full>
- [154] HASEGAWA, T., A. KAWAKITA, N. UEDA, R. FUNAHARA, A. TACHIBANA, M. KOBAYASHI, E. KONDOU, D. TAKEDA, Y. KOJIMA, S. SATO, S. YANAMOTO, H. KOMATSUBARA, M. UMEDA, T. KIRITA, H. KURITA, Y. SHIBUYA, T. KOMORI, a JAPANESE STUDY GROUP OF COOPERATIVE DENTISTRY WITH MEDICINE (JCDM). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporosis International* [online]. 2017, **28**(8), 2465–2473. ISSN 1433-2965. Dostupné z: doi:10.1007/s00198-017-4063-7
- [155] JUNG, Sun-Young, Hae Sun SUH, Ji-Won PARK a Jin-Won KWON. Drug holiday patterns and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Diseases* [online]. 2019, **25**(2), 471–480. ISSN 1354523X. Dostupné z: doi:10.1111/odi.12966
- [156] KUROSHIMA, Shinichiro, Muneteru SASAKI a Takashi SAWASE. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences* [online]. 2019, **61**(2), 99–104. ISSN 1349-0079. Dostupné z: doi:10.1016/j.job.2019.03.005
- [157] HASEGAWA, T., N. UEDA, SI. YAMADA, S. KATO, E. IWATA, S. HAYASHIDA, Y. KOJIMA, M. SHINOHARA, I. TOJO, H. NAKAHARA, T. YAMAGUCHI, T. KIRITA, H. KURITA, Y. SHIBUYA, S. SOUTOME, M. AKASHI, a JAPANESE STUDY GROUP OF CO-OPERATIVE DENTISTRY WITH MEDICINE (JCDM). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporosis International* [online]. 2021, **32**(11), 2323–2333. ISSN 1433-2965. Dostupné z: doi:10.1007/s00198-021-05995-3
- [158] OTTO, Sven, Matthias TRÖLTZSCH, Vesna JAMBROVIC, Sappasith PANYA, Florian PROBST, Oliver RISTOW, Michael EHRENFELD a Christoph PAUTKE. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [online]. 2015, **43**(6), 847–854. ISSN 1010-5182. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcms.2015.03.039
- [159] MATSUMOTO, Akihiko, Masanori SASAKI, Rainer SCHMELZEISEN, Yukiko OYAMA, Yoshihide MORI a Pit Jacob VOSS. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clinical Oral Investigations* [online]. 2017, **21**(1), 127–134. ISSN 1436-3771. Dostupné z: doi:10.1007/s00784-016-1762-y
- [160] BERMÚDEZ-BEJARANO, Elena-Beatriz, María-Ángeles SERRERA-FIGALLO, Aida GUTIÉRREZ-CORRALES, Manuel-María ROMERO-RUIZ, Raquel CASTILLO-DE-OYAGÜE, José-Luis GUTIÉRREZ-PÉREZ a Daniel TORRES-LAGARES. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [online]. 2017, **9**(1), e141–e149. ISSN 1989-5488. Dostupné z: doi:10.4317/jced.53372

- [161] SANDHU, Shaiba, Moaiad H. SALOUS, Vidya SANKAR, Danielle N. MARGALIT a Alessandro VILLA. Osteonecrosis of the jaw and dental extractions: A single-center experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [online]. 2020, **130**(5), 515–521. ISSN 2212-4403. Dostupné z: doi:10.1016/j.oooo.2020.07.001
- [162] PATEL, V., J. MANSI, S. GHOSH, J. KWOK, M. BURKE, D. REILLY, N. NIZARALI, C. SPROAT a K. CHIA. MRONJ risk of adjuvant bisphosphonates in early stage breast cancer. *British Dental Journal* [online]. 2018, **224**(2), 74–79. ISSN 1476-5373. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bdj.2017.1039
- [163] DRUDGE-COATES, Lawrence, Tim VAN DEN WYNGAERT, Morten SCHIØDT, H. A. M. VAN MUILEKOM, Gaston DEMONTY a Sven OTTO. Preventing, identifying, and managing medication-related osteonecrosis of the jaw: a practical guide for nurses and other allied healthcare professionals. *Supportive Care in Cancer* [online]. 2020, **28**(9), 4019–4029. ISSN 0941-4355. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-020-05440-x
- [164] GOODELL, Garry G. Guidelines for Medication-Related Osteonecrosis Jaw: An Update. *American Association of Endodontists* [online]. 3. únor 2020 [vid. 2022-07-31]. Dostupné z: <https://www.aae.org/specialty/communique/guidelines-for-medication-related-osteonecrosis-jaw-an-update/>
- [165] BAST, F., H. FUSS a T. SCHROM. [Bilateral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external ear canal: a rare case]. *HNO* [online]. 2012, **60**(12), 1127–9. ISSN 14330458. Dostupné z: doi:10.1007/s00106-012-2554-6
- [166] POLIZZOTTO, M. N., V. COUSINS a A. P. SCHWARER. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *British Journal Of Haematology* [online]. 2006, **132**(1), 114. ISSN 00071048. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05833.x
- [167] PEŘINA, Vojtěch, Richard SALZMAN a Jana TREGLEROVÁ. Denosumab-related osteonecrosis of the external auditory canal—benefit of the early surgical management. *Ear, Nose & Throat Journal* [online]. 2021, 01455613211053389. ISSN 0145-5613. Dostupné z: doi:10.1177/01455613211053389
- [168] FROELICH, K., A. RADELOFF, C. KÖHLER, R. MLYNSKI, J. MÜLLER, R. HAGEN a N. H. KLEINSASSER. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 2011, **268**(8), 1219–1225. ISSN 0937-4477. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-011-1496-z
- [169] KHARAZMI, M. ;Hallberg. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2013, **51**(8), e285–e287. ISSN 02664356. Dostupné z: doi:10.1016/j.bjoms.2013.02.013
- [170] KHARAZMI, M., P. HALLBERG a G. WARFVINGE. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *The Journal Of Craniofacial Surgery* [online]. 2013, **24**(6), 2218–20. ISSN 15363732. Dostupné z: doi:10.1097/SCS.0b013e3182a24846
- [171] SALZMAN, R., J. HOZA, V. PERINA a I. STAREK. Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review. *Otology & Neurotology* [online]. 2013, **34**(2), 209–13. ISSN 15374505. Dostupné z: doi:10.1097/mao.0b013e31827ca34d

- [172] WICKHAM, N., A. CRAWFORD, A. S. CARNEY a A. N. GOSS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *The Journal Of Laryngology And Otology* [online]. 2013, **127 Suppl 2(S2)**, S51-3. ISSN 17485460. Dostupné z: doi:10.1017/S002221511300100X
- [173] THORSTEINSSON, A. L., P. VESTERGAARD a P. EIKEN. External auditory canal and middle ear cholesteatoma and osteonecrosis in bisphosphonate-treated osteoporosis patients: a Danish national register-based cohort study and literature review. *Osteoporosis International* [online]. 2014, **25(7)**, 1937–44. ISSN 14332965. Dostupné z: doi:10.1007/s00198-014-2684-7
- [174] PRUETER, James a Ambujakshan DILDEEP. Bisphosphonate related osteonecrosis of calvarial bone. *American Journal of Otolaryngology* [online]. 2016, **37(5)**, 470–472. ISSN 01960709. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjoto.2016.05.002
- [175] MCCADDEN, L., C. G. LEONARD a W. J. PRIMROSE. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the ear canal: our experience and a review of the literature. *The Journal of Laryngology & Otology* [online]. 2018, **132(04)**, 372–374. ISSN 0022-2151. Dostupné z: doi:10.1017/S0022215118000324
- [176] CANZANO, Federica, Filippo Di LELLA, Roberta MANUGUERRA a Vincenzo VINCENTI. Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Sorafenib Therapy. *Otology & Neurotology* [online]. 2019, **40(8)**, e812–e815. ISSN 1531-7129. Dostupné z: doi:10.1097/MAO.0000000000002344
- [177] TAKEDA, Takamori, Taku ITO, Ichihiro ONISHI, Masaru YOKOMURA, Yoshiyuki KAWASHIMA, Taro FUJIKAWA a Takeshi TSUTSUMI. Denosumab-induced osteonecrosis of external auditory canal. *Auris Nasus Larynx* [online]. 2021, **48(6)**, 1199–1203. ISSN 0385-8146. Dostupné z: doi:10.1016/j.anl.2020.07.007
- [178] TRUE, Harry David, Rupert George RICKS a Joel Anthony SMITH. Denosumab and bisphosphonate associated bilateral osteonecrosis of the external auditory canal. *BMJ Case Reports CP* [online]. 2021, **14(6)**. Dostupné z: doi:10.1136/bcr-2020-241203
- [179] EGUIA, Arturo, Eric JONASCH a Paul GIDLEY. Sunitinib-Related Osteonecrosis of the External Auditory Canal: Case Report. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [online]. 2022, 01945998211071022. ISSN 0194-5998. Dostupné z: doi:10.1177/01945998211071022
- [180] MCKENNA, Dominic a Ekambar REDDY. Imatinib associated temporal bone osteonecrosis. *Clinical Case Reports* [online]. 2023, **11(7)**, e7611. ISSN 2050-0904, 2050-0904. Dostupné z: doi:10.1002/ccr3.7611
- [181] KHAN, Ishfaq. Medication-related osteonecrosis of the external auditory canal – A rapid review of the literature and relevance to special care dentists. *Special Care in Dentistry* [online]. 2023, scd.12893. ISSN 0275-1879, 1754-4505. Dostupné z: doi:10.1111/scd.12893
- [182] SCHILCHER, Jörg a Per ASPENBERG. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthopaedica* [online]. 2009, **80(4)**, 413–415. ISSN 1745-3674. Dostupné z: doi:10.3109/17453670903139914
- [183] SCHILCHER, Jörg, Karl MICHAËLSSON a Per ASPENBERG. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011, **364(18)**, 1728–1737. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1010650



- [184] SHANE, Elizabeth; Burr. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone*. 2014, **29**(1), 1–23. ISSN 08840431.
- [185] LARSEN, Morten Schultz a Hagen SCHMAL. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge. *EFORT Open Reviews* [online]. 2018, **3**(9), 494–500. ISSN 2058-5241, 2396-7544. Dostupné z: doi:10.1302/2058-5241.3.170070
- [186] TAKAHASHI, Momoko, Yukinori OZAKI, Rika KIZAWA, Jun MASUDA, Kentaro SAKAMAKI, Keiichi KINOWAKI, Taro UMEZU, Chihiro KONDOH, Yuko TANABE, Nobuko TAMURA, Yuji MIURA, Takashi SHIGEKAWA, Hidetaka KAWABATA, Noriyuki BABA, Haruo IGUCHI a Toshimi TAKANO. Atypical femoral fracture in patients with bone metastasis receiving denosumab therapy: a retrospective study and systematic review. *BMC Cancer* [online]. 2019, **19**(1). ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-019-6236-6
- [187] BROOKLER, Kenneth H. Re: Salzman et al. Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy Case Report and Literature Review. *Otol Neurotol* 2013;34;209–13. *Otology & Neurotology* [online]. 2015, **36**(2), e65. ISSN 1531-7129. Dostupné z: doi:10.1097/MAO.0000000000000400
- [188] SALZMAN, Richard, Vojtěch PEŘINA a Ivo STÁREK. Reply to Comment: Salzman, Osteonecrosis of the External Auditory Canal Associated With Oral Bisphosphonate Therapy Case Report and Literature Review. *Otology & Neurotology* [online]. 2015, **36**(2), e65–e66. ISSN 1531-7129. Dostupné z: doi:10.1097/MAO.0000000000000401
- [189] ADAM, Z., M. KOZUMPLÍKOVÁ, L. POUR a M. MACHÁLKA. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. *Vnitřní lékařství*. 2006, **52**(2), 176–180. ISSN 0042-773X, 1801-7592.
- [190] MACHÁLKA, Milan, Zdeněk ADAM, Oliver BULIK a Michaela KOZUMPLÍKOVÁ. Osteonekróza čelistí při léčbě bisfosfonáty. *Česká stomatologie / Praktické zubní lékařství*. 2006, **106**(5), 136–139. ISSN 1213-0613.
- [191] HUANG, Chaolin, Yeming WANG, Xingwang LI, Lili REN, Jianping ZHAO, Yi HU, Li ZHANG, Guohui FAN, Jiuyang XU, Xiaoying GU, Zhenshun CHENG, Ting YU, Jiaan XIA, Yuan WEI, Wenjuan WU, Xuelei XIE, Wen YIN, Hui LI, Min LIU, Yan XIAO, Hong GAO, Li GUO, Jungang XIE, Guangfa WANG, Rongmeng JIANG, Zhancheng GAO, Qi JIN, Jianwei WANG a Bin CAO. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [online]. 2020, **395**(10223), 497–506. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- [192] SINHA, Pratik, Michael A. MATTHAY a Carolyn S. CALFEE. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine* [online]. 2020, **180**(9), 1152–1154. ISSN 2168-6106. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313
- [193] HUI, David S., Esam I. AZHAR, Tariq A. MADANI, Francine NTOUMI, Richard KOCK, Osman DAR, Giuseppe IPPOLITO, Timothy D. MCHUGH, Ziad A. MEMISH, Christian DROSTEN, Alimuddin ZUMLA a Eskild PETERSEN. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases* [online]. 2020, **91**, 264–266. ISSN 1201-9712. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009

- [194] *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it* [online]. [vid. 2023-07-05]. Dostupné z: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- [195] WESTON, Stuart a Matthew B. FRIEMAN. Respiratory Viruses. In: *Encyclopedia of Microbiology* [online]. 4th edition. Cambridge (Massachusetts): Elsevier, 2018, s. 85–101. ISBN 978-0-12-801238-3. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.66161-5
- [196] LAM, Wk, Ns ZHONG a Wc TAN. Overview on SARS in Asia and the World. *Respirology* [online]. 2003, **8**(s1), S2–S5. ISSN 1440-1843. Dostupné z: doi:10.1046/j.1440-1843.2003.00516.x
- [197] DE WIT, Emmie, Neeltje VAN DOREMALEN, Darryl FALZARANO a Vincent J. MUNSTER. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* [online]. 2016, **14**(8), 523–534. ISSN 1740-1534. Dostupné z: doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- [198] CHAFEKAR, Aasiyah a Burtram C. FIELDING. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses* [online]. 2018, **10**(2), 93. ISSN 1999-4915. Dostupné z: doi:10.3390/v10020093
- [199] WU, Fan, Su ZHAO, Bin YU, Yan-Mei CHEN, Wen WANG, Zhi-Gang SONG, Yi HU, Zhao-Wu TAO, Jun-Hua TIAN, Yuan-Yuan PEI, Ming-Li YUAN, Yu-Ling ZHANG, Fa-Hui DAI, Yi LIU, Qi-Min WANG, Jiao-Jiao ZHENG, Lin XU, Edward C. HOLMES a Yong-Zhen ZHANG. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [online]. 2020, **579**(7798), 265–269. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/s41586-020-2008-3
- [200] SONG, Zhiqi, Yanfeng XU, Linlin BAO, Ling ZHANG, Pin YU, Yajin QU, Hua ZHU, Wenjie ZHAO, Yunlin HAN a Chuan QIN. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* [online]. 2019, **11**(1), 59. ISSN 1999-4915. Dostupné z: doi:10.3390/v11010059
- [201] HOLMES, Edward C., Stephen A. GOLDSTEIN, Angela L. RASMUSSEN, David L. ROBERTSON, Alexander CRITS-CHRISTOPH, Joel O. WERTHEIM, Simon J. ANTHONY, Wendy S. BARCLAY, Maciej F. BONI, Peter C. DOHERTY, Jeremy FARRAR, Jemma L. GEOGHEGAN, Xiaowei JIANG, Julian L. LEIBOWITZ, Stuart J. D. NEIL, Tim SKERN, Susan R. WEISS, Michael WOROBEY, Kristian G. ANDERSEN, Robert F. GARRY a Andrew RAMBAUT. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell* [online]. 2021, **184**(19), 4848–4856. ISSN 0092-8674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2021.08.017
- [202] AL-AWWAL, Nasruddeen, Ferris DWEIK, Samira MAHDI, Majed EL-DWEIK a Stephen H. ANDERSON. A Review of SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Pandemic in Our Time. *Pathogens* [online]. 2022, **11**(3), 368. ISSN 2076-0817. Dostupné z: doi:10.3390/pathogens11030368
- [203] WIERSINGA, W. Joost, Andrew RHODES, Allen C. CHENG, Sharon J. PEACOCK a Hallie C. PRESCOTT. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [online]. 2020, **324**(8), 782–793. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2020.12839
- [204] LONG, Brit, Brandon M. CARIUS, Summer CHAVEZ, Stephen Y. LIANG, William J. BRADY, Alex KOYFMAN a Michael GOTTLIEB. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *The American Journal of Emergency Medicine* [online]. 2022, **54**, 46–57. ISSN 0735-6757. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028

- [205] RANDALL, K., E. T. EWING, L. C. MARR, J. L. JIMENEZ a L. BOUROUIBA. How did we get here: what are droplets and aerosols and how far do they go? A historical perspective on the transmission of respiratory infectious diseases. *Interface Focus* [online]. nedatováno, **11**(6), 20210049. Dostupné z: doi:10.1098/rsfs.2021.0049
- [206] LEE, Elizabeth C., Nikolas I. WADA, M. Kate GRABOWSKI, Emily S. GURLEY a Justin LESSLER. The engines of SARS-CoV-2 spread. *Science* [online]. 2020, **370**(6515), 406–407. Dostupné z: doi:10.1126/science.abd8755
- [207] BUITRAGO-GARCIA, Diana, Dianne EGLI-GANY, Michel J. COUNOTTE, Stefanie HOSSMANN, Hira IMERI, Aziz Mert IPEKCI, Georgia SALANTI a Nicola LOW. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine* [online]. 2020, **17**(9), e1003346. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1003346
- [208] ORAN, Daniel P. a Eric J. TOPOL. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2021, **174**(5), 655–662. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/M20-6976
- [209] CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. 11. únor 2020 [vid. 2022-07-05]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
- [210] KANNAN, Saathvik R., Austin N. SPRATT, Kalicharan SHARMA, Hitendra S. CHAND, Siddappa N. BYRAREDDY a Kamal SINGH. Omicron SARS-CoV-2 variant: Unique features and their impact on pre-existing antibodies. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2022, **126**, 102779. ISSN 0896-8411. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaut.2021.102779
- [211] LAUER, Stephen A., Kyra H. GRANTZ, Qifang BI, Forrest K. JONES, Qulu ZHENG, Hannah R. MEREDITH, Andrew S. AZMAN, Nicholas G. REICH a Justin LESSLER. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2020, **172**(9), 577–582. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/M20-0504
- [212] TONG, Jane Y., Amanda WONG, Daniel ZHU, Judd H. FASTENBERG a Tristan THAM. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [online]. 2020, **163**(1), 3–11. ISSN 0194-5998, 1097-6817. Dostupné z: doi:10.1177/0194599820926473
- [213] GRANT, Rogan A., Luisa MORALES-NEBREDÁ, Nikolay S. MARKOV, Suchitra SWAMINATHAN, Melissa QUERREY, Estefany R. GUZMAN, Darryl A. ABBOTT, Helen K. DONNELLY, Alvaro DONAYRE, Isaac A. GOLDBERG, Zasu M. KLUG, Nicole BORKOWSKI, Ziyang LU, Hermon KIHSHEN, Yuliya POLITANSKA, Lango SICHIZYA, Mengjia KANG, Ali SHILATIFARD, Chao QI, Jon W. LOMASNEY, A. Christine ARGENTO, Jacqueline M. KRUSER, Elizabeth S. MALSIN, Chiagozie O. PICKENS, Sean B. SMITH, James M. WALTER, Anna E. PAWLOWSKI, Daniel SCHNEIDER, Prasanth NANNAPANENI, Hiam ABDALA-VALENCIA, Ankit BHARAT, Cara J. GOTTARDI, G. R. Scott BUDINGER, Alexander V. MISHARIN, Benjamin D. SINGER a Richard G. WUNDERINK. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* [online]. 2021, **590**(7847), 635–641. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/s41586-020-03148-w
- [214] MEHTA, Om Prakash, Parshal BHANDARI, Akshay RAUT, Salah Eddine Oussama KACIMI a Nguyen Tien HUY. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical

Presentation. *Frontiers in Public Health* [online]. 2021, **8** [vid. 2022-07-08]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.582932>

- [215] CASTRO, Rebecca A. a William H. FRISHMAN. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiology in Review* [online]. 2021, **29**(1), 43–47. ISSN 1061-5377. Dostupné z: [doi:10.1097/CRD.0000000000000347](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000347)
- [216] MAREK, Štefan, Chrdle ALEŠ, Husa PETR, Beneš JAN a Dlouhý PAVEL. *Covid-19: diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 16/05/2022)* [online]. 5 2022. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DPCovid21/DP5-covid-DP-podrobny-05-22.pdf>
- [217] GREENHALGH, Trisha, Matthew KNIGHT, Christine A’COURT, Maria BUXTON a Laiba HUSAIN. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* [online]. 2020, **370**, m3026. ISSN 1756-1833. Dostupné z: [doi:10.1136/bmj.m3026](https://doi.org/10.1136/bmj.m3026)
- [218] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19* [online]. podzim 2020 [vid. 2022-02-21]. Dostupné z: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [219] SPITERI, Gianfranco, James FIELDING, Michaela DIERCKE, Christine CAMPESE, Vincent ENOUF, Alexandre GAYMARD, Antonino BELLA, Paola SOGNAMIGLIO, Maria José Sierra MOROS, Antonio Nicolau RIUTORT, Yulia V. DEMINA, Romain MAHIEU, Markku BROAS, Malin BENGNER, Silke BUDA, Julia SCHILLING, Laurent FILLEUL, Agnès LEPOUTRE, Christine SAURA, Alexandra MAILLES, Daniel LEVY-BRUHL, Bruno COIGNARD, Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Sylvie BEHILLIL, Sylvie van der WERF, Martine VALETTE, Bruno LINA, Flavia RICCARDO, Emanuele NICASTRI, Inmaculada CASAS, Amparo LARRAURI, Magdalena Salom CASTELL, Francisco POZO, Rinat A. MAKSYUTOV, Charlotte MARTIN, Marc Van RANST, Nathalie BOSSUYT, Lotta SIIRA, Jussi SANE, Karin TEGMARK-WISELL, Maria PALMÉRUS, Eeva K. BROBERG, Julien BEAUTÉ, Pernille JORGENSEN, Nick BUNDLE, Dmitriy PEREYASLOV, Cornelia ADLHOCH, Jukka PUKKILA, Richard PEBODY, Sonja OLSEN a Bruno Christian CIANCIO. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance* [online]. 2020, **25**(9), 2000178. ISSN 1560-7917. Dostupné z: [doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178)
- [220] LESCURE, Francois-Xavier, Lila BOUADMA, Duc NGUYEN, Marion PARISEY, Paul-Henri WICKY, Sylvie BEHILLIL, Alexandre GAYMARD, Maude BOUSCAMPBART-DUCHAMP, Flora DONATI, Quentin LE HINGRAT, Vincent ENOUF, Nadhira HOUHOU-FIDOUH, Martine VALETTE, Alexandra MAILLES, Jean-Christophe LUCET, France MENTRE, Xavier DUVAL, Diane DESCAMPS, Denis MALVY, Jean-François TIMSIT, Bruno LINA, Sylvie VAN-DER-WERF a Yazdan YAZDANPANAH. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 2020, **20**(6), 697–706. ISSN 1473-3099. Dostupné z: [doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0)
- [221] APOLONE, Giovanni, Emanuele MONTOMOLI, Alessandro MANENTI, Mattia BOERI, Federica SABIA, Inesa HYSANI, Livia MAZZINI, Donata MARTINUZZI, Laura CANTONE, Gianluca MILANESE, Stefano SESTINI, Paola SUATONI, Alfonso MARCHIANÒ, Valentina BOLLATI, Gabriella SOZZI a Ugo PASTORINO. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the pre-pandemic period in Italy. *Tumori Journal* [online]. 2021, **107**(5), 446–451. ISSN 0300-8916. Dostupné z: [doi:10.1177/0300891620974755](https://doi.org/10.1177/0300891620974755)

- [222] V České republice jsou první tři potvrzené případy nákazy koronavirem – Aktuální informace o COVID-19. *Ministerstvo zdravotnictví ČR* [online]. podzim 2020 [vid. 2022-07-08]. Dostupné z: <https://koronavirus.mzcr.cz/v-ceske-republice-jsou-prvni-tri-potvrzene-pripady-nakazy-koronavirem/>
- [223] *Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic* [online]. [vid. 2023-06-10]. Dostupné z: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- [224] ZAROCOSTAS, John. With the COVID-19 PHEIC over, what next? *The Lancet* [online]. 2023, **401**(10389), 1642–1643. ISSN 0140-6736, 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(23)01003-6
- [225] COVID-19 Data Explorer. *Our World in Data* [online]. [vid. 2023-06-10]. Dostupné z: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
- [226] AUSTERMANN, Frauke, Wei SHEN a Assen SLIM. Governmental responses to COVID-19 and its economic impact: a brief Euro-Asian comparison. *Asia Europe Journal* [online]. 2020, **18**(2), 211–216. ISSN 1612-1031. Dostupné z: doi:10.1007/s10308-020-00577-0
- [227] ROZANOVA, Liudmila, Alexander TEMEREV a Antoine FLAHAULT. Comparing the Scope and Efficacy of COVID-19 Response Strategies in 16 Countries: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2020, **17**(24), 9421. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17249421
- [228] CHEN, Haiqian, Leiyu SHI, Yuyao ZHANG, Xiaohan WANG, Jun JIAO, Manfei YANG a Gang SUN. Response to the COVID-19 Pandemic: Comparison of Strategies in Six Countries. *Frontiers in Public Health* [online]. 2021, **9**, 708496. ISSN 2296-2565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2021.708496
- [229] BARTSCH, Sarah M., Kelly J. O'SHEA, Marie C. FERGUSON, Maria Elena BOTTAZZI, Patrick T. WEDLOCK, Ulrich STRYCH, James A. MCKINNELL, Sheryl S. SIEGMUND, Sarah N. COX, Peter J. HOTEZ a Bruce Y. LEE. Vaccine Efficacy Needed for a COVID-19 Coronavirus Vaccine to Prevent or Stop an Epidemic as the Sole Intervention. *American Journal of Preventive Medicine* [online]. 2020, **59**(4), 493–503. ISSN 0749-3797. Dostupné z: doi:10.1016/j.amepre.2020.06.011
- [230] BURKI, Talha Khan. The Russian vaccine for COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* [online]. 2020, **8**(11), e85–e86. ISSN 2213-2600, 2213-2619. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-2600(20)30402-1
- [231] SHARPE, Hannah R., Ciaran GILBRIDE, Elizabeth ALLEN, Sandra BELIJ-RAMMERSTORFER, Cameron BISSETT, Katie EWER a Teresa LAMBE. The early landscape of coronavirus disease 2019 vaccine development in the UK and rest of the world. *Immunology* [online]. 2020, **160**(3), 223–232. ISSN 1365-2567. Dostupné z: doi:10.1111/imm.13222
- [232] MÁJEK, Ondřej, Ondřej NGO, Jiří JARKOVSKÝ a Ladislav DUŠEK. *Význam a výpočet reprodukčního čísla R* [online]. B.m.: MZ ČR. podzim 2020. Dostupné z: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/doc/2020-03-27-cislo-R.pdf>



- [233] ALFANO, Vincenzo a Salvatore ERCOLANO. The Efficacy of Lockdown Against COVID-19: A Cross-Country Panel Analysis. *Applied Health Economics and Health Policy* [online]. 2020, **18**(4), 509–517. ISSN 1179-1896. Dostupné z: doi:10.1007/s40258-020-00596-3
- [234] JAMISON, Julian C., Donald BUNDY, Dean T. JAMISON, Jacob SPITZ a Stéphane VERGUET. Comparing the impact on COVID-19 mortality of self-imposed behavior change and of government regulations across 13 countries. *Health Services Research* [online]. 2021, **56**(5), 874–884. ISSN 1475-6773. Dostupné z: doi:10.1111/1475-6773.13688
- [235] ONYEAKA, Helen, Christian K ANUMUDU, Zainab T AL-SHARIFY, Esther EGELE-GODSWILL a Paul MBAEGBU. COVID-19 pandemic: A review of the global lockdown and its far-reaching effects. *Science Progress* [online]. 2021, **104**(2), 00368504211019854. ISSN 0036-8504. Dostupné z: doi:10.1177/00368504211019854
- [236] WU, Shishi, Rachel NEILL, Chuan De FOO, Alvin Qijia CHUA, Anne-Sophie JUNG, Victoria HALDANE, Salma M. ABDALLA, Wei-jie GUAN, Sudhvir SINGH, Anders NORDSTRÖM a Helena LEGIDO-QUIGLEY. Aggressive containment, suppression, and mitigation of covid-19: lessons learnt from eight countries. *BMJ* [online]. 2021, **375**, e067508. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj-2021-067508
- [237] EIKENBERRY, Steffen E., Marina MANCUSO, Enahoro IBOI, Tin PHAN, Keenan EIKENBERRY, Yang KUANG, Eric KOSTELICH a Abba B. GUMEL. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infectious Disease Modelling* [online]. 2020, **5**, 293–308. ISSN 2468-0427. Dostupné z: doi:10.1016/j.idm.2020.04.001
- [238] COCLITE, Daniela, Antonello NAPOLETANO, Silvia GIANOLA, Andrea DEL MONACO, Daniela D'ANGELO, Alice FAUCI, Laura IACOROSI, Roberto LATINA, Giuseppe La TORRE, Claudio M. MASTROIANNI, Cristina RENZI, Greta CASTELLINI a Primiano IANNONE. Face Mask Use in the Community for Reducing the Spread of COVID-19: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine* [online]. 2021, **7** [vid. 2022-07-19]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.594269>
- [239] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: interim guidance, 29 January 2020* [online]. Technical documents. WHO/nCov/IPC\_Masks/2020.1. B.m.: World Health Organization. 2020 [vid. 2022-07-18]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330987>
- [240] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020* [online]. WHO/2019-nCoV/IPC\_Masks/2020.4. B.m.: World Health Organization. 2020 [vid. 2022-07-18]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293>
- [241] CDC. Considerations for wearing cloth face coverings : help slow the spread of COVID-19. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. [vid. 2022-07-19]. Dostupné z: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/90553>
- [242] CDC. COVID-19 and Your Health. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. 25. únor 2022 [vid. 2022-07-19]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>

- [243] ECDC. Using face masks in the community - Reducing COVID-19 transmission from potentially asymptomatic or pre-symptomatic people through the use of face masks. *European Centre for Disease Prevention and Control* [online]. 8. duben 2020 [vid. 2022-07-19]. Dostupné z: <https://web.archive.org/web/20200408134120/https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/using-face-masks-community-reducing-covid-19-transmission>
- [244] SHEN, Minzhe, Ying ZHOU, Jiawei YE, Abdu Ahmed ABDULLAH AL-MASKRI, Yu KANG, Su ZENG a Sheng CAI. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [online]. 2020, **10**(2), 97–101. ISSN 2095-1779. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpha.2020.02.010
- [245] LISBOA BASTOS, Mayara, Gamuchirai TAVAZIVA, Syed Kunal ABIDI, Jonathon R CAMPBELL, Louis-Patrick HARAOU, James C JOHNSTON, Zhiyi LAN, Stephanie LAW, Emily MACLEAN, Anete TRAJMAN, Dick MENZIES, Andrea BENEDETTI a Faiz AHMAD KHAN. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* [online]. 2020, **370**, m2516. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m2516
- [246] TAHAMTAN, Alireza a Abdollah ARDEBILI. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [online]. 2020, **20**(5), 453–454. ISSN 1473-7159. Dostupné z: doi:10.1080/14737159.2020.1757437
- [247] MERCER, Tim R. a Marc SALIT. Testing at scale during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Genetics* [online]. 2021, **22**(7), 415–426. ISSN 1471-0064. Dostupné z: doi:10.1038/s41576-021-00360-w
- [248] SONG, Qi, Xindi SUN, Ziyi DAI, Yibo GAO, Xiuqing GONG, Bingpu ZHOU, Jinbo WU a Weijia WEN. Point-of-care testing detection methods for COVID-19. *Lab on a Chip* [online]. 2021, **21**(9), 1634–1660. ISSN 1473-0189. Dostupné z: doi:10.1039/D0LC01156H
- [249] Testing for COVID-19: A way to lift confinement restrictions. *OECD* [online]. [vid. 2022-07-20]. Dostupné z: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/testing-for-covid-19-a-way-to-lift-confinement-restrictions-89756248/>
- [250] PEELING, Rosanna W, Piero L OLLIARO, Debrah I BOERAS a Noah FONGWEN. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 2021, **21**(9), e290–e295. ISSN 1473-3099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(21)00048-7
- [251] PAVELKA, Martin, Kevin VAN-ZANDVOORT, Sam ABBOTT, Katharine SHERRATT, Marek MAJDAN, CMMID COVID-19 WORKING GROUP, INŠTITÚT ZDRAVOTNÝCH ANALÝZ, Pavol JARČUŠKA, Marek KRAJČÍ, Stefan FLASCHE a Sebastian FUNK. The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. *Science* [online]. 2021, **372**(6542), 635–641. Dostupné z: doi:10.1126/science.abf9648
- [252] RANDOLPH, Haley E. a Luis B. BARREIRO. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity* [online]. 2020, **52**(5), 737–741. ISSN 1074-7613. Dostupné z: doi:10.1016/j.immuni.2020.04.012
- [253] WHO. COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing. *WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control)* [online]. 3. listopad 2021 [vid. 2022-07-22]. Dostupné z: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccinescovid-19-vaccine-eul-issued>

- [254] BUCKNER, Jack H., Gerardo CHOWELL a Michael R. SPRINGBORN. Dynamic prioritization of COVID-19 vaccines when social distancing is limited for essential workers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2021, **118**(16), e2025786118. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.2025786118
- [255] LI, Maochen, Han WANG, Lili TIAN, Zehan PANG, Qingkun YANG, Tianqi HUANG, Junfen FAN, Lihua SONG, Yigang TONG a Huahao FAN. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [online]. 2022, **7**(1), 1–32. ISSN 2059-3635. Dostupné z: doi:10.1038/s41392-022-00996-y
- [256] MOHAMED, Kawthar, Piotr RZYMSKI, Md Shahidul ISLAM, Rangarirai MAKUKU, Ayesha MUSHTAQ, Amjad KHAN, Mariya IVANOVSKA, Sara A. MAKKA, Fareeda HASHEM, Leander MARQUEZ, Orsolya CSEPREKAL, Igor Salerno FILGUEIRAS, Dennyson Leandro M. FONSECA, Essouma MICKAEL, Irene LING, Amanuel Godana ARERO, Sarah CUSCHIERI, Kseniia MINAKOVA, Eduardo RODRÍGUEZ-ROMÁN, Sunny O. ABARIKWU, Attig-Bahar FATEN, Giulia GRANCINI, Otavio CABRAL-MARQUES a Nima REZAEI. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *Journal of Medical Virology* [online]. 2022, **94**(4), 1336–1349. ISSN 1096-9071. Dostupné z: doi:10.1002/jmv.27487
- [257] ÚZIS ČR. Systém pohotovostních stupňů nabídne občanům předvídatelný plán protiepidemických opatření v souvislosti s COVID-19 - Aktuality - ÚZIS ČR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. 7 2020 [vid. 2022-07-23]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8415>
- [258] RITCHIE, Hannah, Edouard MATHIEU, Lucas RODÉS-GUIRAO, Cameron APPEL, Charlie GIATTINO, Esteban ORTIZ-OSPINA, Joe HASELL, Bobbie MACDONALD, Diana BELTEKIAN a Max ROSER. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* [online]. 2020 [vid. 2022-07-22]. Dostupné z: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/czech-republic>
- [259] MC LEAN, Scott, Tomáš ETZLER a Ivana KOTTASOVÁ. Masks made Czech Republic the envy of Europe. Now they've blown it. *CNN* [online]. [vid. 2022-07-23]. Dostupné z: <https://www.cnn.com/2020/10/19/europe/czech-republic-coronavirus-intl/index.html>
- [260] MZ ČR. Epidemiologickou situaci bude nově znázorňovat systém hodnocení PES. *Ministerstvo zdravotnictví České Republiky* [online]. 11 2020 [vid. 2022-07-23]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/tiskove-centrum-mz/epidemiologickou-situaci-bude-nove-znazornovat-system-hodnoceni-pes/>
- [261] COVID-19 Map. *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center* [online]. [vid. 2022-07-08]. Dostupné z: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- [262] KŘEPELKA, Filip. Právo pandemie covidu-19: náčrt celkového obrazu. Law of the Covid-19 Pandemic: A Sketch of the Whole Picture. *Časopis zdravotnického práva a bioetiky*. 2020, **10**(2), 1–70. ISSN 1804-8137.
- [263] KLEMPT, Petr, Ondřej BRZOŇ, Martin KAŠNÝ, Kateřina KVAPILOVÁ, Petr HUBÁČEK, Aleš BRIKSI, Matěj BEZDÍČEK, Vladimira KOUDELÁKOVÁ, Martina LENGEROVÁ, Marian HAJDÚCH, Pavel DŘEVÍNEK, Šárka POSPÍŠILOVÁ, Eva KRIEHOVÁ, Milan MACEK a Petr KVAPIL. Distribution of SARS-CoV-2 Lineages in the Czech Republic, Analysis of Data from the First Year of the Pandemic. *Microorganisms* [online]. 2021, **9**(8), 1671. ISSN 2076-2607. Dostupné z: doi:10.3390/microorganisms9081671

- [264] REMUZZI, Andrea a Giuseppe REMUZZI. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet* [online]. 2020, **395**(10231), 1225–1228. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9
- [265] PILMAJER, Adam, Vladislava KŘIVOVÁ, Jiří NEZDAŘIL a Adam ŠKARKA. Můžeme si dovolit odkládat plánovanou péči navždy? *Časopis zdravotnického práva a bioetiky*. 2021, **11**(2), 45–65. ISSN 1804-8137.
- [266] FULIN, Petr, Matej DANIEL, Jiri WALDER, Dariusz GRZELECKI a David POKORNY. Impact of the COVID-19 pandemic on orthopaedic and traumatological care in Prague, the capital of the Czech Republic. *PLOS ONE* [online]. 2022, **17**(6), e0269164. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0269164
- [267] NIOI, Matteo, Pietro Emanuele NAPOLI, Jessica LOBINA, Maurizio FOSSARELLO a Ernesto D'ALOJA. COVID-19 and Italian Healthcare Workers From the Initial Sacrifice to the mRNA Vaccine: Pandemic Chrono-History, Epidemiological Data, Ethical Dilemmas, and Future Challenges. *Frontiers in Public Health* [online]. 2021, **8** [vid. 2022-07-26]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.591900>
- [268] HARREL, STEPHEN K. a JOHN MOLINARI. Aerosols and splatter in dentistry: A brief review of the literature and infection control implications. *The Journal of the American Dental Association* [online]. 2004, **135**(4), 429–437. ISSN 00028177. Dostupné z: doi:10.14219/jada.archive.2004.0207
- [269] *Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations* [online]. Geneva: WHO. 2020. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
- [270] ČSK. Prohlášení prezidenta ČSK. ČSK [online]. podzim 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://old.dent.cz/prohlaseni-prezidenta-csk/>
- [271] AL-MAWERI, Sadeq Ali, Esam HALBOUB a Saman WARNAKULASURIYA. Impact of COVID-19 on the early detection of oral cancer: A special emphasis on high risk populations. *Oral Oncology* [online]. 2020, **106**, 104760. ISSN 1368-8375. Dostupné z: doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104760
- [272] COULTHARD, Paul, Peter THOMSON, Manas DAVE, Francesca P. COULTHARD, Noha SEOUDI a Mike HILL. The COVID-19 pandemic and dentistry: the clinical, legal and economic consequences - part 2: consequences of withholding dental care. *British Dental Journal* [online]. 2020, **229**(12), 801–805. ISSN 1476-5373. Dostupné z: doi:10.1038/s41415-020-2406-9
- [273] ČTK a IDNES. Spirituál kvintet přišel o hlas, Dušan Vančura zemřel kvůli zánětu zubu. *iDNES.cz* [online]. 16. duben 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: [https://www.idnes.cz/kultura/hudba/dusan-vancura-umrti-spiritual-kvintet.A200416\\_152332\\_hudba\\_bur](https://www.idnes.cz/kultura/hudba/dusan-vancura-umrti-spiritual-kvintet.A200416_152332_hudba_bur)
- [274] ČSK. Informace z prvního jednání Krizového fóra soukromých lékařů. ČSK [online]. 16. březen 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://old.dent.cz/informace-z-prvniho-jednani-krizoveho-fora-soukromych-lekaru/>

- [275] GODLEE, Fiona. Protect our healthcare workers. *BMJ* [online]. 2020, **369**, m1324. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m1324
- [276] O'SULLIVAN, Eoin D. PPE guidance for covid-19: be honest about resource shortages. *BMJ* [online]. 2020, **369**, m1507. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m1507
- [277] ŠMUCLER, Roman. *Dopis ČSK krajským úřadům k organizaci zubní péče v době epidemie COVID – 19* [online]. 12. březen 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://old.dent.cz/dopis-csk-krajskym-uradum-k-organizaci-zubni-pece-v-dobe-epidemie-covid-19/>
- [278] ŠMUCLER, Roman. *Dopis ČSK krajským úřadům k zubním pohotovostem* [online]. 12. březen 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://old.dent.cz/dopis-csk-krajskym-uradum-k-zubnim-pohotovostem/>
- [279] GUHA, Anasuya, Jan PLZAK a Martin CHOVANEC. Face to face with COVID-19: highlights of challenges encountered in various ENT practices across the Czech Republic (a national survey). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. 2021, **278**(3), 807–812. ISSN 1434-4726. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-020-06280-5
- [280] MZ ČR. Ministerstvo zdravotnictví bude lékařům a lékárníkům v terénu dodávat 300 tisíc respirátorů týdně. *Ministerstvo zdravotnictví* [online]. podzim 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/tiskove-centrum-mz/ministerstvo-zdravotnictvi-bude-lekarum-a-lekarnikum-v-terenu-dodavat-300-tisic-respiratoru-tydne/>
- [281] ŠMUCLER, Roman, Zoran JOJKO a Vladimír DVOŘÁK. Neodkládejte návštěvy lékaře, vyzývají ve společném prohlášení specialisté. *Stomateam* [online]. zima 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://www.stomateam.cz.uvds456.active24.cz/cz/spolecne-tiskove-prohlaseni-ze-dne-8-4-2020>
- [282] MZ ČR. Výzva Ministerstva zdravotnictví k postupnému restartu zdravotní péče – Aktuální informace o COVID-19. *Ministerstvo zdravotnictví České Republiky* [online]. zima 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://koronavirus.mzcr.cz/vyzva-ministerstva-zdravotnictvi-k-postupnemu-restartu-zdravotni-pece/>
- [283] ČSK. POC antigenní testování pacientů v ordinaci praktického zubního lékaře. ČSK [online]. 12. prosinec 2020 [vid. 2022-07-26]. Dostupné z: <https://old.dent.cz/poc-antigenni-testovani-pacientu-v-ordinaci-practickeho-zubniho-lekare/>
- [284] SCHMIDT, Jan, Eliska WALDOVA, Stepanka BALKOVA, Jakub SUCHANEK a Roman SMUCLER. Impact of COVID-19 on Czech Dentistry: A Nationwide Cross-Sectional Preliminary Study among Dentists in the Czech Republic. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, **18**(17), 9121. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph18179121
- [285] PEŘINA, Vojtěch, Jan SCHMIDT a Roman ŠMUCLER. Výskyt onemocnění COVID-19 mezi zubními lékaři v ČR. *LKS*. 2021, **31**(11), 227–232. ISSN 1210-3381.
- [286] SCHMIDT, Jan, Vojtech PERINA, Jana TREGLEROVA, Nela PILBAUEROVA, Jakub SUCHANEK a Roman SMUCLER. COVID-19 Prevalence among Czech Dentists. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, **18**(23), 12488. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph182312488

- [287] ESTRICH, Cameron G., Matthew MIKKELSEN, Rachel MORRISSEY, Maria L. GEISINGER, Effie IOANNIDOU, Marko VUJICIC a Marcelo W. B. ARAUJO. Estimating COVID-19 prevalence and infection control practices among US dentists. *The Journal of the American Dental Association* [online]. 2020, **151**(11), 815–824. ISSN 0002-8177. Dostupné z: doi:10.1016/j.adaj.2020.09.005
- [288] ARAUJO, Marcelo W. B., Cameron G. ESTRICH, Matthew MIKKELSEN, Rachel MORRISSEY, Brittany HARRISON, Maria L. GEISINGER, Effie IOANNIDOU a Marko VUJICIC. COVID-19 among dentists in the United States: A 6-month longitudinal report of accumulative prevalence and incidence. *The Journal of the American Dental Association* [online]. 2021, **152**(6), 425–433. ISSN 0002-8177. Dostupné z: doi:10.1016/j.adaj.2021.03.021



## 7. Přílohy

### 7.1 Příloha 1



ČESKÁ STOMATOLOGICKÁ KOMORA  
CZECH DENTAL CHAMBER  
TSCHECHISCHE ZAHNÄRZTEKAMMER  
CHAMBRE DES CHIRURGIENS-DENTISTES TCHEQUES

Vážený pan  
**MUDr. Vojtěch Peřina, Ph.D.**

Česká stomatologická komora potvrzuje, že MUDr. Vojtěch Peřina, Ph.D. byl hlavní autor a koordinátor autorského kolektivu při přípravě následujících odborných stanovisek představenstva České stomatologické komory:

OSP 1/2018 k vybavení zdravotnických zařízení poskytovatelů ambulantních zdravotních služeb zubních lékařů pro řešení neodkladných stavů  
OSP 3/2019 k ošetřování pacientů léčených antiresorpční terapií  
OSP 1/2020 k doporučené ochraně před přenosem virových respiračních onemocnění v době epidemie a pandemie  
OSP 3/2020 ke stomatochirurgickým výkonům u pacientů s medikací ovlivňující hemostázu v ambulantní praxi (doporučení pro praktického zubního lékaře)

Doc. MUDr. Roman Smitulec, CSc.  
Prezident ČSK

V Praze dne 30. 3. 2022

## Onemocnění COVIDem

Prevalenční studie - zubní lékaři.

\*Povinné pole

## 1. Prodělá/a jste v období 1. 3. 2020 - 30. 6. 2021 onemocnění COVID? \*

Označte jen jednu elipsu.

- Ne Přeskočte na otázku 16
- Ano Přeskočte na otázku 2
- Jen pozitivní test (bezpriznakový průběh) Přeskočte na otázku 11
- Opakované (zhodnotte první onemocnění) Přeskočte na otázku 2
- Nevím Přeskočte na otázku 16

## Průběh

## 2. Jak byl COVID diagnostikován? (Je možné více odpovědí)

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Klinické příznaky - chřipkové
- Ztráta chuti a čichu
- PCR test
- Antigenní test
- Antigenní test potvrzený PCR
- Prottilátkový (rapid) test
- Prottilátkový (rapid) test potvrzený PCR
- CT plíc

## 3. Kde probíhala léčba

Označte jen jednu elipsu.

- Doma
- Za hospitalizace na standardním oddělení
- Za hospitalizace na standardním oddělení + podávání kyslíku
- Na JIP/ARO
- Za použití umělé plicní ventilace

## 4. Kdy nemoc začala? (První příznaky, +/- týden)

Příklad: 7. ledna 2019

## 5. Po jak dlouhé době byl možný návrat do práce?

Označte jen jednu elipsu.

- 1 - 2 týdny
- Do měsíce
- Déle než měsíc

## 6. Dívější návrat do práce nebyl možný pro:

Označte jen jednu elipsu.

- Nařízenou karanténu
- Přetrvávající potíže
- Jiné: \_\_\_\_\_

https://docs.google.com/forms/d/1Z5a16Z\_u3BEAFy/nt1L81F90PR17\_U33z6FB4Ewdt

1/17

https://docs.google.com/forms/d/1Z5a16Z\_u3BEAFy/nt1L81F90PR17\_U33z6FB4Ewdt

2/17

## 7. Trpěl/a jste po onemocnění nějakými dlouhodobými potížemi? O jaké potíže šlo?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Ztráta chuti
- Ztráta čichu
- Únava
- Dechové potíže
- Žádné
- Jiné: \_\_\_\_\_

## 8. Jak dlouho tyto potíže trvaly?

Označte jen jednu elipsu.

- Max. 2 týdny
- Měsíc
- Dva měsíce
- Více
- Žádné dlouhodobé potíže nebyly

## 9. Víte kde došlo k nákaze?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano Přeskočte na otázku 10
- Tuším Přeskočte na otázku 10
- Vůbec nevím Přeskočte na otázku 16

## Místo nákazy

## 10. Kde došlo k nákaze?

Označte jen jednu elipsu.

- V rodině
- V práci, nevím od koho
- V práci, od pacienta
- V práci, od dalšího člena týmu
- Jinde, přípouštím porušení pravidel proti šíření koronaviru
- Jinde, všechna aktuálně platná pravidla jsem neustále dodržoval/a
- Jiné: \_\_\_\_\_

Přeskočte na otázku 16

## Testy

## 11. Jaký test byl pozitivní?

Označte jen jednu elipsu.

- PCR
- Antigenní
- Prottilátkový

## Indikace testu

## 12. Jaká byla indikace k testu? (Je možné více odpovědí)

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Kontakt s nakaženou osobou - v rodině
- Kontakt s nakaženou osobou - pacient
- Kontakt s nakaženou osobou - člen dentálního týmu
- Kontakt s nakaženou osobou - jinde
- Vlastní indikace - např. před návštěvou příbuzných
- Jiné: \_\_\_\_\_

https://docs.google.com/forms/d/1Z5a16Z\_u3BEAFy/nt1L81F90PR17\_U33z6FB4Ewdt

3/17

https://docs.google.com/forms/d/1Z5a16Z\_u3BEAFy/nt1L81F90PR17\_U33z6FB4Ewdt

4/17

### Nařízení karantény

13. Byla nařízena karanténa?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano - hygienickou stanicí Přeskočte na otázku 14  
 Ano - praktickým lékařem Přeskočte na otázku 14  
 Ne - jen sebezizolace Přeskočte na otázku 14  
 Ne Přeskočte na otázku 16

### Karanténa / Izolace

14. Jak dlouho karanténa nebo izolace trvala?

Označte jen jednu elipsu.

- Týden  
 10 dní  
 14 dní  
 Jiné: \_\_\_\_\_

15. Jak byla ukončena?

Označte jen jednu elipsu.

- Jen uplynutím patřičného času  
 Negativním testem PCR

### Onemocnění v týmu

16. Byl nemocný jiný člen týmu?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano Přeskočte na otázku 17  
 Ne Přeskočte na otázku 18

### Členové týmu

17. Kdo další onemocněl?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Sestra/Asistentka  
 Recepční  
 Hygienistka  
 Laborant  
 Jiný lékař

Přeskočte na otázku 18

### Preventivní opatření v ordinaci

18. Doporučení ČSK na ochranu proti přenosu viru SARS-CoV-2 a onemocnění COVID-19

Označte jen jednu elipsu.

- Považuji za adekvátní Přeskočte na otázku 22  
 Považuji za příliš přísná Přeskočte na otázku 19  
 Považuji za nedostatečná Přeskočte na otázku 20  
 Považuji za nedostatečná a ochranu jsem rozšířil/a Přeskočte na otázku 21

### Nadbytečná doporučení

[https://docs.google.com/forms/d/25e16Z\\_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174\\_U3x6t7BdEwdt](https://docs.google.com/forms/d/25e16Z_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174_U3x6t7BdEwdt)

5/17

[https://docs.google.com/forms/d/1uZ5e17Z\\_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174\\_U3x6t7BdEwdt](https://docs.google.com/forms/d/1uZ5e17Z_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174_U3x6t7BdEwdt)

6/17

19. Která doporučení považujete za zbytečná?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Měření tělesné teploty před začátkem ošetření  
 Vypřehování anamnestického dotazníku  
 Používání ochranných pomůcek (respirátor, štít/bryle, pokrývka hlavy)  
 Jiné: \_\_\_\_\_

Přeskočte na otázku 22

### Chybějící opatření

20. O jaká opatření by se mělo doporučení rozšířit?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Nucená cirkulace vzduchu ve všech ordinacích  
 Odsávání aerosolu z oblastí pracovního pole  
 Prostorová dezinfekce ordinací (UV - lampa, generátor ozónu, peroxidový generátor)  
 Testy pacientů před ošetřením  
 Měli by být ošetřováni pouze akutní pacienti  
 Většina ordinací by měla být během pandemie zavřená  
 Jiné: \_\_\_\_\_

Přeskočte na otázku 22

### Dodatečná ochrana

21. Jaká dodatečná opatření byla v mě praxi aplikována

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Nucená cirkulace vzduchu - instalována již před pandemií  
 Nucená cirkulace vzduchu - instalována během pandemie  
 Odsávání aerosolu z oblastí pracovního pole  
 UV - lampa  
 Generátor ozónu  
 Testy pacientů před ošetřením  
 Jiné: \_\_\_\_\_

[https://docs.google.com/forms/d/25e16Z\\_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174\\_U3x6t7BdEwdt](https://docs.google.com/forms/d/25e16Z_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174_U3x6t7BdEwdt)

7/17

[https://docs.google.com/forms/d/1uZ5e17Z\\_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174\\_U3x6t7BdEwdt](https://docs.google.com/forms/d/1uZ5e17Z_qp3EAFy/rt/1L1t1yF92PR174_U3x6t7BdEwdt)

8/17

### Očkování/Registrace

22. Jaká je Vaše situace s očkováním proti COVID-19?

Označte jen jednu elipsu.

- Očkování u mě probíhá nebo je již ukončeno  
 Jsem registrován/a na očkování a čekám na termín Přeskočte na otázku 28  
 Očkování u mě nezačalo a ani nejsem registrován/a Přeskočte na otázku 29

### Očkování

23. Jaká byla indikace k očkování?

Označte jen jednu elipsu.

- Na základě povolání  
 Z důvodu zdravotního stavu - rizikové onemocnění  
 Přišla na mě řada podle věku  
 Jiné: \_\_\_\_\_

24. Očkování proběhlo:

Označte jen jednu elipsu.

- U zaměstnavatele (například nemocnice)  
 V očkovacím centru  
 Přes OSK  
 U praktického lékaře  
 Jiné: \_\_\_\_\_

25. Jaká byla použita očkovací látka?

Označte jen jednu elipsu.

- Pfizer/BioNTech (Comirnaty)
- Moderna
- AstraZeneca (Vaxzevria)
- Johnson & Johnson
- Nevím
- Jiné: \_\_\_\_\_

26. Bylo již očkování ukončeno?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano
- Ne - čekám na 2. dávku
- Ne - pro reakci na 1. dávku
- Ne - pro onemocnění COVIDem po 1. dávce
- Jiné: \_\_\_\_\_

27. Ve kterém měsíci bylo očkování ukončeno? (Aplikace 2., případně jediné dávky).

Označte jen jednu elipsu.

- Prosinec 2020 *Přeskočte na otázku 30*
- Leden 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Únor 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Březen 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Duben 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Květen 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Červen 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Mám termín na červenec 2021 *Přeskočte na otázku 30*
- Očkování ještě nebylo ukončeno *Přeskočte na otázku 30*

*Přeskočte na otázku 30*

[https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z\\_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174\\_U3x6FBEwjk](https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174_U3x6FBEwjk)

10/17

#### Registrace

28. Z jakého důvodu byla registrace umožněna?

Označte jen jednu elipsu.

- Na základě povolení
- Z důvodu zdravotního stavu - rizikové onemocnění
- Věk
- Jiné: \_\_\_\_\_

*Přeskočte na otázku 30*

#### Neočkovaní

29. Proč u Vás ještě neproběhla ani registrace k očkování?

Označte jen jednu elipsu.

- Čekám až na mě přijde řada
- V předchozích 90-ti dnech jsem prodělal/a onemocnění COVID-19
- Mám kontraindikaci k očkování
- Mám vysokou hladinu protilátek (laboratorně ověřeno)
- Nechci se očkovat
- Nechci odpovídat
- Jiné: \_\_\_\_\_

#### Přerušeni provozu

30. Došlo v rozmezí 1. 3. 2020 až 31. 5. 2021 k přerušeni provozu Vaší praxe?

Označte jen jednu elipsu.

- Ne *Přeskočte na otázku 38*
- Ano

#### Důvody přerušeni provozu

[https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z\\_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174\\_U3x6FBEwjk](https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174_U3x6FBEwjk)

10/17

31. Jaký byl hlavní důvod přerušeni provozu?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Onemocnění Covid-19 v týmu
- Nařízená karanténa
- Nedostatek ochranných prostředků
- Obava z onemocnění Covid-19
- Nedostatek pacientů
- Jiné: \_\_\_\_\_

32. Kdy začalo přerušeni?

*Příklad: 7. ledna 2019*

33. Kolik dní trvalo přerušeni provozu?

34. Byl provoz přerušeni opakovaně?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano
- Ne *Přeskočte na otázku 38*

#### Další přerušeni provozu

35. Kdy začalo 2. přerušeni?

*Příklad: 7. ledna 2019*

36. Kolik dní trvalo 2. přerušeni provozu?

[https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z\\_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174\\_U3x6FBEwjk](https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174_U3x6FBEwjk)

11/17

37. V případě dalších přerušeni provozu uveďte, celkovou délku všech přerušeni (počet dní).

#### Testování

38. Prováděli jste antigenní testy na onemocnění Covid-19 ve své ordinaci?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Ne
- Jen vlastní personál
- Všechny pacienty
- Jen pacienty, kteří měli zájem
- I zájemce "z ulice"
- Smluvně pro jiného zaměstnavatele
- Ve škole
- Jiné: \_\_\_\_\_

39. Prováděli jste antigenní testy na onemocnění Covid-19 mimo ordinaci?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Ne
- V mobilním testovacím týmu
- V testovacím centru
- Jako zaměstnanec
- Zřídil/a jsem vlastní testovací centrum
- Jiné: \_\_\_\_\_

#### Po Covidu

[https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z\\_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174\\_U3x6FBEwjk](https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174_U3x6FBEwjk)

[https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z\\_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174\\_U3x6FBEwjk](https://docs.google.com/forms/d/1Z5e10Z_gq3EAFy0tL1L1f9QPR174_U3x6FBEwjk)

12/17

40. Necháte se očkovat proti chřipce?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano
- Ne
- Nevím

41. Budete i po skončení epidemie dodržovat přísnou ochranu proti infekcím?

Označte jen jednu elipsu.

- Ano
- Ne
- Nevím

42. Která opatření ponecháte?

Zaškrtněte všechny platné možnosti.

- Respirátor
- Štít
- Filtraci pacientů
- Jiné: \_\_\_\_\_

Demografie

43. Pohlaví

Označte jen jednu elipsu.

- Muž
- Žena

44. Věk

Označte jen jednu elipsu.

- Do 30 let
- 30 - 40 let
- 40 - 50 let
- 50 - 60 let
- 60 - 70 let
- Nad 70 let

45. OSK

Označte jen jednu elipsu.

- Benešov
- Beroun
- Blansko
- Brno
- Brno-venkov
- Břeclav
- Česká Lípa
- České Budějovice
- Děčín
- Fýdek-Místek
- Havlíčkův Brod
- Hodonín
- Hradec Králové
- Chomutov
- Jičín
- Jihlava
- Jindřichův Hradec
- Karlovarský kraj
- Karviná
- Kladno
- Klatovy
- Kroměříž
- Liberec
- Litoměřice
- Litomyšl
- Most
- Náchod
- Nový Jičín
- Olomouc
- Opava
- Ostrava
- Pardubice - Chrudim

- Pelhřimov
- Písek
- Plzeň
- Poděbrady
- Praha 1
- Praha 2
- Praha 3
- Praha 4
- Praha 5
- Praha 6
- Praha 7
- Praha 8
- Praha 9
- Praha 10
- Praha Z-V
- Prostějov
- Příbram
- Rychnov
- Šumperk - Jeseník
- Tábor
- Trutnov
- Třebíč
- Uherské Hradiště
- Ústí nad Labem
- Vsetín
- Vyškov
- Zlín
- Znojmo
- Zďár nad Sázavou

46. Víte o zubním lékaři z Vaší OSK, který nemoci podlehl?

Označte jen jednu elipsu.

Ano

Ne

47. Zde můžete přidat svůj komentář

---

---

---

---

Obsah není vytvořen ani schválen Googlem.

**Google** Formuláře