

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Οστεονέκρωση των γνάθων προκαλούμενη από διφωσφονικά Πρόληψη και αντιμετώπιση

Τα διφωσφονικά είναι μια ομάδα φαρμάκων που δρουν στα οστά και εμποδίζουν την αναδιαμόρφωσή τους. Χωρίζονται σε *per os* και ενδοφλέβια χορηγούμενα. Χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση νόσων, όπως η οστεοπόρωση (μετεμμηνοπαυσιακή ή οφειλόμενη σε κορτικοστεροειδή), η νόσος Paget, η ατελής οστεογένεση, η οστεοπενία, οι οστικές μεταστάσεις διαφόρων νεοπλασμάτων (κυρίως καρκίνου του προστάτη ή του μαστού) και το πολλαπλό μυέλωμα. Τα τελευταία χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός αναφορών παγκοσμίως έχει καταδείξει τον κίνδυνο πρόκλησης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Η οστεονέκρωση εμφανίζεται ως η αποκάλυψη στο στοματικό περιβάλλον νεκρωμένου ανάγγειου οστού, που ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης μπορεί να συνοδεύεται από πόνο και φλεγμονή ή να οδηγήσει σε κατάγματα και εκτεταμένη οστεόλυση. Στη συντριπτική πλειοψηφία προσβάλλει ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά μετά από χειρουργική επέμβαση στο στόμα. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν *per os* αγωγή, ο κίνδυνος αυξάνει μετά από τα 3 χρόνια αγωγής και είναι σημαντικά μικρότερος. Στα πλαίσια της πρόληψης, ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά πρέπει να ακολουθούν πρόγραμμα συχνών επανελέγχων από οδοντίατρο ή στοματολόγο. Σημαντική είναι η διατήρηση υψηλού επιπέδου υγιεινής στο στόμα και η αποφυγή χειρουργικών επεμβάσεων, κυρίως στους ασθενείς σε ενδοφλέβια αγωγή. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή *per os*, προληπτική διακοπή του φαρμάκου για 3–6 μήνες μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο. Η οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια αγωγή αντιμετωπίζεται κυρίως συντηρητικά και συμπτωματικά χωρίς διακοπή των διφωσφονικών, ενώ χειρουργική παρέμβαση κρίνεται σκόπιμη μόνο σε προχωρημένα στάδια εξέλιξης. Σε ασθενείς με *per os* αγωγή, διακοπή του φαρμάκου για κάποιο διάστημα σε συνεργασία με τον υπεύθυνο ιατρό μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης σε συνδυασμό με συντηρητικά ή και χειρουργικά μέσα. Στη μελέτη αυτή θα αναλυθούν οι κατηγορίες, η φαρμακοκινητική και ο μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών. Επίσης, θα παρουσιαστούν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της οστεονέκρωσης των γνάθων και θα προταθούν μέτρα για την πρόληψη και την αντιμετώπισή της.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση διφωσφονικών, τα τελευταία χρόνια, αυξάνεται διαρκώς. Συνταγογραφούνται για νόσους όπως η οστεοπόρωση (μετεμμηνοπαυσιακή ή οφειλόμενη σε κορτικοστεροειδή), η νόσος Paget, η ατελής οστεογένεση, η οστεοπενία, οι οστικές μεταστάσεις διαφόρων νεοπλασμάτων (κυρίως καρκίνου του προστάτη ή του μαστού) και το πολλαπλό μυέλωμα.^{1–4}

Η δράση των φαρμάκων αυτών είναι ιδιαίτερα ευεργε-

τική στη θεραπευτική του καρκίνου, καθώς συμβάλλουν στην καταπολέμηση και τον περιορισμό των οστικών μεταστάσεων, του οστικού πόνου και της κακοήθους υπερασβεστιαμίας που προκαλούνται από τα κακοήθη νεοπλάσματα.^{3,5,6} Επίσης, τα διφωσφονικά προλαμβάνουν τα αυτόματα κατάγματα, τα οποία είναι συχνά σε οστεοπορωτικούς ασθενείς.^{2,7–9}

Εντούτοις, από το 2003 άρχισαν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία περιστατικά με ασυνήθεις νεκρώσεις των

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(5):583–592
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(5):583–592

Ν. Νικητάκης,
Γ. Καμπέρος,
Α. Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου

Εργαστήριο Στοματολογίας,
Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Bisphosphonate-induced
osteonecrosis of the jaws:
Prevention and management

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διφωσφονικά
Οστεονέκρωση

Υποβλήθηκε 14.7.2008

Εγκρίθηκε 1.9.2008

γνάθων, κλινικά παρόμοιες με οστεοακτινόνεκρωση, σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά.¹⁻⁴ Έκτοτε, έχουν δημοσιευτεί πολυάριθμες μελέτες με σκοπό να εξηγηθεί το φαινόμενο και να προταθούν πρωτόκολλα αντιμετώπισης, χωρίς ακόμη να έχουν καταλήξει σε κοινώς αποδεκτές λύσεις.^{2-4,9-11}

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά στη δράση των διφωσφονικών, τις επιπλοκές από τη χρήση τους, την επιδημιολογία και τα κλινικά χαρακτηριστικά της προκαλούμενης οστεονέκρωσης των γνάθων και τη διατύπωση προτάσεων για την πρόληψη και την αντιμετώπισή της.

2. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ: ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Τα διφωσφονικά αποτελούν συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος και διακρίνονται σε αζωτούχα και μη.^{5,6} Ανάλογα με την οδό χορήγησης, διακρίνονται σε *per os* (από του στόματος) και παρεντερικά (ενδοφλέβια) χορηγούμενα.^{3,4}

Στα *per os* κατατάσσονται οι alendronate (Fosamax®),

risendronate (Actonel®), ibandronate (Boniva®, Bonviva®), που λαμβάνονται για την αντιμετώπιση κυρίως της οστεοπόρωσης ημερησίως, εβδομαδιαίως ή μηνιαίως. Πρόσφατα, εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση η *per os* χρήση της ibandronate (Bondronat®) για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων καρκίνου του μαστού.

Στα ενδοφλέβια κατατάσσονται οι zolendronate (Zometa®), pamidronate (Aredia®), ibandronate (Bondronat®), οι οποίες λαμβάνονται κάθε 3-4 εβδομάδες (μηνιαίως). Προς το παρόν, έχει εγκριθεί μόνο στις ΗΠΑ η χρήση της zolendronate (Reclast®) εφάπαξ ετησίως για την οστεοπόρωση.

Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα βασικότερα σχήματα χορήγησης.

Τα διφωσφονικά, ανεξαρτήτως οδού χορήγησης, εισέρχονται στην κυκλοφορία και συγκεντρώνονται στο ανόργανο υπόστρωμα του οστού (ενασβεστωμένη θεμέλια ουσία).^{2-4,12,13} Η ποσότητα που δεν απορροφάται απεκκρίνεται από τους νεφρούς.^{14,15} Η κύρια διαφορά μεταξύ ενδοφλέβιων και *per os* φαρμάκων έγκειται στη βιοδιαθεσιμότητά τους.^{10,16} Για τα *per os* αναφέρεται πο-

Πίνακας 1. Τα βασικά σχήματα χορήγησης διφωσφονικών σε Ευρωπαϊκή Ένωση (EMEA) και Ηνωμένες Πολιτείες (FDA).

Διφωσφονικό	Οδός χορήγησης	Ένδειξη χορήγησης	Αζωτούχο	Δόση	Συχνότητα χορήγησης
Etidronate (Didronel® ΗΠΑ)	Per os	Νόσος Paget Ετεροτοπική οστεοποίηση μετά από τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης ή επέμβαση στο ισχίο	Όχι	5-10 ή 11-20 mg/kg	Ημερησίως για 3 ή 6 μήνες
Tiludronate (Skelid® ΗΠΑ)	Per os	Νόσος Paget	Όχι	400 mg	Ημερησίως για 3 μήνες
Alendronate (Fosamax®, Fosavance®)	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	35 ή 70 mg	Εβδομαδιαίως
Risedronate (Actonel®)	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	5 mg 35 mg 75 mg	Ημερησίως Εβδομαδιαίως Για 2 ημέρες (αντιστοιχεί σε δόση 2 μηνών)
Ibandronate (Bonviva® ΕΕ, Boniva® ΗΠΑ)	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	2,5 mg 150 mg	Ημερησίως Μηνιαίως
Ibandronate (Bondronat®)	Per os	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	50 mg	Ημερησίως
Ibandronate (Bonviva® ΕΕ, Boniva® ΗΠΑ)	IV	Οστεοπόρωση	Ναι	3 mg	Ανά 3 μήνες
Ibandronate (Bondronat®)	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	6 mg	Μηνιαίως
Pamidronate (Aredia®)	IV	Νόσος Paget	Ναι	30 mg	Ημερησίως για 3 ημέρες
Pamidronate (Aredia®)	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	30 ή 90 mg	Μηνιαίως
Zolendronate (Reclast® ΗΠΑ)	IV	Οστεοπόρωση Νόσος Paget	Ναι	5 mg	Ετησίως
Zolendronate (Zometa®)	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	4 mg	Μηνιαίως

σοστό 0,64%,^{7,8,14,15} ενώ για τα ενδοφλέβια το αντίστοιχο ποσοστό είναι 60%.^{10,16}

Τα διφωσφονικά δρουν στην πολυκύτταρη μονάδα σχηματισμού του οστού (bone multicellular unit), η οποία αποτελείται από οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και νεόπλαστα αγγεία και είναι υπεύθυνη για τη διαρκή ανανέωση του οστού και την ανταπόκριση σε ερεθίσματα, τραυματισμούς και λοιμώξεις.^{6,12,13,17,18} Με τη συγκέντρωση στα οστά, τα διφωσφονικά εμποδίζουν τη δράση των οστεοκλαστών και προάγουν τον κυτταρικό τους θάνατο (απόπτωση).²⁻⁴ Παράλληλα, όπου συσσωρεύεται το φάρμακο το οστό εμφανίζει περιορισμένη δυνατότητα αναδιαμόρφωσης (remodelling) και ελαττωμένη αγγείωση.^{4,6,9} Επιπλέον, εμποδίζουν τη νεοαγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και την οστική διήθηση.²⁻⁴ Το αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι ο έλεγχος των οστεολυτικών βλαβών και, σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.^{2-6,9} Το φάρμακο παραμένει στα οστά για χρόνια μετά από τη διακοπή της χορήγησής του. Για την alendronate αναφέρεται ότι μπορεί να ανιχνευθεί 12 χρόνια μετά από τη διακοπή της χορήγησής της,¹³ ενώ για τα ενδοφλέβια δεν αναφέρεται χρονικό διάστημα, αφενός γιατί είναι αρκετά νέα φάρμακα και αφετέρου γιατί δεν συνιστάται συχνά η διακοπή τους.

3. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

3.1. Παθοφυσιολογία

Η αδυναμία του οστού να αναδιαμορφωθεί και η μειωμένη αγγείωση εμποδίζουν ένα τραύμα (π.χ. εξαγωγή δοντιού) να επουλωθεί.²⁻⁴

Το γεγονός της εμφάνισης της οστεονέκρωσης αποκλείεται στις γνάθους σε σχέση με άλλα οστά του σκελετού εξηγείται από (α) τις αυξημένες ανάγκες αναδιαμόρφωσης στην περιοχή, λόγω συχνών επεμβάσεων, τραυματισμών ή μασητικών φορτίσεων, (β) την ύπαρξη φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας στο στόμα, (γ) την εγγύτητα του φατνιακού οστού στο στοματικό περιβάλλον μέσω της ουλοδοντικής σχισμής και (δ) την αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή των γνάθων λόγω αυξημένης αιματικής ροής.^{2-4,19,20}

3.2. Εκλυτικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες

3.2.1. Παράγοντες που σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών

Τύπος:^{5,6,10,11,16,19-21} Στη συντριπτική πλειοψηφία ενοχο-

ποιούνται τα ενδοφλέβια, με συχνότερη τη zolendronate και ακολούθως την ramidronate, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης και με *per os* χορήγηση (με συχνότερη την alendronate)

Χρονική διάρκεια:^{3,16} Η αύξηση του χρόνου χορήγησης αυξάνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης. Για τα ενδοφλέβια δεν αναφέρεται συγκεκριμένο ελάχιστο χρονικό διάστημα χορήγησης, σε αντίθεση με τα *per os*, όπου αναφέρεται ως κατώτερο όριο για την εμφάνιση του κινδύνου οστεονέκρωσης τα 3 έτη.

3.2.2. Άλλοι παράγοντες κινδύνου (σε συνδυασμό με τη χορήγηση διφωσφονικών)

Φάρμακα:^{2-4,17} Κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπευτικά

Γενική υγεία:^{2-4,9,22} Ηλικία (με την αύξηση της ηλικίας ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα αυξάνει ο κίνδυνος), σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, οινόπνευμα, νεφρική δυσλειτουργία, αγγειακές διαταραχές, συνδυασμός οστεοπόρωσης με οστικές καρκινικές μεταστάσεις, τύπος καρκίνου (αυξημένος κίνδυνος σε πολλαπλό μυέλωμα), στοματικές λοιμώξεις

Τοπικοί παράγοντες:^{2-6,10,16,19,20} Οδοντοφατνιακή χειρουργική με συχνότερη την απλή εξαγωγή, λεπτός βλεννογόνος (έσω λοξή γραμμή, εξοστώσεις), τραυματισμός από οδοντοστοιχίες, κακή στοματική υγιεινή.

3.3. Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης δεν είναι γνωστή, αλλά όλο και περισσότερα περιστατικά αναφέρονται όσο αυξάνεται η διάρκεια χρήσης των διφωσφονικών. Για τα ενδοφλέβια, οι μελέτες αναφέρουν ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 1,9–28%.²³⁻³⁰ Στον πίνακα 2 αναφέρονται τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης σε διάφορες έρευνες.²³⁻³⁰ Σημειώνεται ότι, στην πλειοψηφία τους, ως εκλυτικός παράγοντας αναφέρεται προηγούμενη οδοντιατρική εργασία. Αντίθετα, για τα *per os* χορηγούμενα τα ποσοστά είναι πολύ μικρότερα. Η Merck (εταιρεία παρασκευής του Fosamax®) αναφέρει ποσοστό εμφάνισης 0,7/100.000 άτομα/χρόνια χρήσης.⁴ Αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία ποσοστό 0,01–0,04% αυτόματης οστεονέκρωσης σε εβδομαδιαία χρήση alendronate και 0,09–0,34% μετά από εξαγωγή.⁴ Συνεπώς, ο κίνδυνος είναι κατά πολύ μικρότερος με τη χρήση *per os* διφωσφονικών.¹⁹

Για τα ενδοφλέβια, ο αναφερόμενος στη βιβλιογραφία μέσος χρόνος εμφάνισης οστεονέκρωσης από την έναρξη της θεραπείας ανέρχεται σε 9,3 και 14,1 μήνες¹⁶ για τη zolendronate και την ramidronate, αντίστοιχα, αν και

Πίνακας 2. Συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης σύμφωνα με διάφορες έρευνες.

Έρευνες	Νόσος	Οδός χορήγησης	Συχνότητα οστεονέκρωσης (%)
Durie et al ²³	Καρκίνος μαστού	IV	12
	Πολλαπλό μυέλωμα	IV	12,8
Bamias et al ²⁴	Καρκίνος μαστού	IV	2,9
	Καρκίνος προστάτη	IV	6,5
	Πολλαπλό μυέλωμα	IV	9,9
Maerovoet et al ²⁵	Καρκίνος μαστού και πολλαπλό μυέλωμα	IV	4,6
Dimopoulos et al ²⁶	Πολλαπλό μυέλωμα	IV	7,4
Tosi et al ²⁷	Πολλαπλό μυέλωμα	IV	3,5
Pozzi et al ²⁸	Πολλαπλό μυέλωμα	IV	1,9
Ibrahim et al ²⁹	Οστικές μεταστάσεις από διάφορες κακοήθειες	IV	1,5
Boonyarakorn et al ³⁰	Πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνος μαστού και άλλες κακοήθειες	IV	28

σχετίζεται άμεσα με επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα που συνήθως έγιναν τον τελευταίο χρόνο πριν από την εμφάνιση της οστεονέκρωσης. Αναφέρεται πάντως ότι κατά το πρώτο εξάμηνο από την έναρξη ενδοφλέβιων διφωσφονικών δεν είναι συχνή η εμφάνιση οστεονέκρωσης, χωρίς όμως το γεγονός αυτό να καθιστά ασφαλείς τις επεμβάσεις στην περιοχή.^{3,4}

Για τα *per os* φαρμακευτικά προϊόντα, μια από τις σημαντικότερες έρευνες, αυτή των Marx et al¹⁶ με 30 περιστατικά, αναφέρει ότι η οστεονέκρωση εμφανίστηκε σε όλες τις περιπτώσεις μετά από λήψη φαρμάκων για >3 χρόνια και στις περισσότερες για >5 χρόνια. Ποσοστό 90% αφορούσε στην alendronate και το 10% στη risedronate. Οι Khosla et al¹⁹ αναφέρουν ότι στη βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί συνολικά 64 περιστατικά οστεονέκρωσης από *per os* διφωσφονικά που ελήφθησαν για την οστεοπόρωση ή τη νόσο Paget.

Πρέπει να αναφερθεί ότι τα μη αζωτούχα διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται για τη νόσο του Paget θεωρείται ότι έχουν μικρότερο βαθμό επικινδυνότητας σε σχέση με τα αζωτούχα, λόγω και της κατά διαστήματα χορήγησής

τους,² αν και έχει αναφερθεί ένα μεμονωμένο περιστατικό εκτεταμένης οστεόλυσης με λήψη etidronate, χωρίς όμως επαρκή τεκμηρίωση.³¹

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι στα παιδιά με ατελή οστεογένεση ο κίνδυνος οστεονέκρωσης από τα χορηγούμενα για τη νόσο διφωσφονικά είναι πολύ χαμηλός και δεν αποτελεί λόγο διακοπής της αγωγής.³²

Τέλος, πρόσφατα εγκρίθηκε στις ΗΠΑ η χρήση ετήσιας ενδοφλέβιας δόσης 5 mg zoledronate για την οστεοπόρωση. Αν και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για το βαθμό επικινδυνότητας, η American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) θεωρεί ότι είναι μικρότερος ακόμα και από τα *per os* φαρμακευτικά προϊόντα.⁴

3.4. Κλινικά χαρακτηριστικά

Η οστεονέκρωση των γνάθων εμφανίζεται συχνότερα ως μη επουλωθέν μετεξακτικό φατνίο ή σε περιοχή όπου διενεργήθηκε χειρουργική επέμβαση.²⁻⁴ Περιστατικά οστεονέκρωσης αναφέρονται και μετά από ορθοδοντική θεραπεία,¹⁶ ενώ σε ποσοστό 20–25% εμφανίζεται αυτόματη οστεονέκρωση.⁴ Συχνότερα εμφανίζεται στην κάτω γνάθο (65–70%) λόγω πτωχότερης αιμάτωσης.⁴

Σε πρώιμα στάδια είναι πιθανόν να παρουσιάζεται μόνο έλκωση ή ερεθισμός του βλεννογόνου χωρίς ορατή νέκρωση.²⁻⁴ Αργότερα, παρατηρείται αποκάλυψη στο στοματικό περιβάλλον νεκρωμένου ανάγγειου οστού (avascular necrosis)^{10,16} (εικόνες 1 και 2α). Η αποκάλυψη είναι συνήθως ασυμπτωματική και γίνεται επώδυνη μόνο λόγω επιμόλυνσης από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα ή από ερεθισμό των χειλέων του τραύματος από τις οστικές αιχμές.²⁻⁴ Σταδιακά, σχηματίζονται οστικά απολύματα με επέκταση της βλάβης και πιθανότητα δημιουργίας συριγγίων (ενδοστοματικά, εξωστοματικά), παθολογικών καταγμάτων, στοματοκολπικής επικοινωνίας, εκτεταμένης οστεολυσίας ακόμη και μέχρι το κάτω χείλος της κάτω γνάθου και παραισθησίας του κάτω φατνιακού νεύρου.²⁻⁴

Οι Ruggiero et al¹⁷ κατατάσσουν την οστεονέκρωση σε 3 στάδια: Στάδιο I ασυμπτωματική, στάδιο II πόνος, φλεγμονή και στάδιο III πόνος, φλεγμονή, κατάγματα, εκτεταμένη οστεόλυση.

3.5. Ακτινογραφική εικόνα

Στα αρχικά στάδια της νόσου δεν παρατηρούνται ακτινογραφικά ευρήματα.² Με την εξέλιξη της, διαπιστώνονται οστεολυτικές αλλοιώσεις με ασαφή συνήθως όρια (εικ. 2). Συχνά, απεικονίζεται συνδυασμός διαυγάσεων και σκιάσεων, οι οποίες οφείλονται στα οστικά απολύματα.³³



Εικόνα 1. Αυτόματη ανάπτυξη επώδυνης οστεονέκρωσης με εκτεθειμένο οστόν αμφοτερόπλευρα επί των κάτω γναθιαίων εξοστώσεων (tori mandibularis) σε ασθενή που ελάμβανε zoledronate (Zometa®) για πολλαπλό μυέλωμα. Αγωγή με κλινδαμυκίνη και στοματοπλύσεις χλωρεξιδίνης οδήγησε σε αποδρομή των συμπτωμάτων.



Εικόνα 2. Ανάπτυξη οστεονέκρωσης κατόπιν εξαγωγής του 36 σε ασθενή που ελάμβανε alendronate (Fosamax®) σε χρόνια βάση για οστεοπόρωση. (α) Κλινική εικόνα. (β) Πανοραμική ακτινογραφία. Διακοπή της αγωγής με Fosamax® και χρήση στοματοπλύματος χλωρεξιδίνης οδήγησε σε επούλωση της βλάβης.

Οι βλάβες αυτές είναι εμφανείς και σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Έχει παρατηρηθεί ότι η απεικόνιση των αλλοιώσεων στη μαγνητική τομογραφία προηγείται των κλινικών σημείων, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί η συσχέτισή τους.³⁴

3.6. Ιστολογική εικόνα

Παρατηρείται νέκρωση οστού, υπολείμματα μικροβιακών παραγόντων και κοκκιώδης ιστός.^{3,5} Μικροβιακές καλλιέργειες δείχνουν την αποίκηση από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του στόματος.² Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που επιμολύνουν τη νέκρωση είναι οι ακτινομόκητες και τα στελέχη *Eikenella* και *Moraxella*, ενώ έχουν παρατηρηθεί και τα στελέχη methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus* spp, *Streptococcus anginosus constellatus*, *Escherichia coli* και *Bacteroides melaninogenicus*.^{2,3,19,35}

3.7. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οστεοακτινονέκρωση, την οστεομυελίτιδα, τις πρωτοπαθείς ή τις μεταστατικές καρκινικές βλάβες και την πολλαπλή οστεϊνοοστική δυσπλασία (florid cemento-osseous dysplasia).²⁻⁴

Το position paper της AAOMS ορίζει τρεις προϋποθέσεις για τη διάγνωση της οστεονέκρωσης από διφωσφονικά: (α) χρήση διφωσφονικών παλαιότερα ή σύγχρονα, (β) αποκάλυψη οστού για διάστημα >8 εβδομάδων και (γ) απουσία ιστορικού ακτινοβόλησης των γνάθων.⁴

Το ιστορικό λήψης διφωσφονικών διαχωρίζει την οστεονέκρωση από την οστεομυελίτιδα, η οποία επίσης δεν εμφανίζει πάντα περιοχές αποκαλυμμένου νεκρωμένου οστού. Αντίθετα, το ιστορικό ακτινοβόλησης επιτρέπει τη διάκριση της οστεοακτινονέκρωσης από την οστεονέκρω-

ση.² Ο διαχωρισμός της οστεονέκρωσης από τις καρκινικές βλάβες βασίζεται στο ιστορικό λήψης διφωσφονικών, στα κλινικά και στα ακτινογραφικά ευρήματα, αν και σε αμφίβολες περιπτώσεις απαιτείται βιοψία και ιστολογική διερεύνηση.³ Η πολλαπλή οστεϊνο-οστική δυσπλασία, αν και έχει παρόμοια κλινική εικόνα, εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες της μαύρης φυλής στην 4η ή 5η δεκαετία της ζωής συμμετρικά και στα δύο ημιμόρια και συχνά και στα τέσσερα τεταρτημόρια των γνάθων.³⁶ Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το ιστορικό βοηθά τη διαφορική διάγνωση.

Η λήψη μερικής βιοψίας της βλάβης, αν και περιγράφεται στις πρώτες μελέτες επί του θέματος, δεν κρίνεται αναγκαία, αφενός γιατί δεν δίνει παθολογική ιστοπαθολογική εικόνα και αφετέρου γιατί ο τραυματισμός της περιοχής οδηγεί σε επέκταση της βλάβης.^{4,11}

4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Δεδομένου του γεγονότος ότι τα ενδοφλέβια διφωσφονικά συνδέονται με συντριπτικά μεγαλύτερα ποσοστά ανάπτυξης οστεονέκρωσης σε σχέση με τα *per os*, παρακάτω γίνεται ξεχωριστή ανάλυση της πρόληψης και της θεραπείας της οστεονέκρωσης για τις δύο οδούς χορήγησης.

4.1. Ενδοφλέβια φαρμακευτικά προϊόντα

4.1.1. *Πρόληψη*. Πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται πλήρης κλινικός και ακτινογραφικός οδοντοστοματολογικός έλεγχος.^{2,4,11}

Ακολουθείται το πρωτόκολλο των ασθενών που πρόκειται να ακτινοβοληθούν, δηλαδή εξαγωγή όλων των δοντιών που δεν αποκαθίστανται ή έχουν αμφίβολη πρόγνωση, αποκατάσταση των εναπομεινάντων, απόλυτος έλεγχος της περιοδοντικής υγείας, έλεγχος και επιδιόρθωση/ αντικατάσταση των κινητών προσθέσεων με ιδιαίτερη προσοχή γλωσσικά της κάτω γνάθου και πιθανή χρήση μαλακών επιστρωμάτων.^{5,9,19,21} Οι χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να γίνονται το αργότερο ένα μήνα περίπου πριν από την έναρξη της αγωγής, ώστε να έχει ολοκληρωθεί η επούλωση και η επιθηλιοποίηση.^{18,20} Ο ασθενής πρέπει να είναι ενήμερος για την πιθανότητα της οστεονέκρωσης, να ακολουθεί συχνό πρόγραμμα επανελέγχου (συνήθως ανά 3 μήνες) και να ενημερώνει τον οδοντίατρο για οποιαδήποτε αλλαγή στο στόμα.⁹ Η στοματική υγεία πρέπει να είναι κατά το δυνατόν άψογη και να συνδυάζεται με συχνή φθορίωση. Κατά τη διάρκεια της αγωγής αντενδείκνυται οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση –περιλαμβανομένης της τοποθέτησης εμφυτευμάτων–, η περιοδοντική θεραπεία

–εκτός από την αποτρύγωση, καθώς ακόμα και η ριζική απόξεση μπορεί να προκαλέσει άμεσο ή έμμεσο τραυματισμό του οστού– ή η ορθοδοντική θεραπεία, δεδομένου ότι έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης λόγω ορθοδοντικών δυνάμεων.^{4,10,11,16,18–20} Επιτρέπονται η τοπική αναισθησία, η τοποθέτηση εμφράξεων, η υπερουλική παρασκευή δοντιών και η προσθετική αποκατάστασή τους, καθώς και η ενδοδοντική θεραπεία. Δόντια με καταληκτική κινητικότητα μπορούν να αντιμετωπιστούν με κατά το δυνατόν ατραυματική ενδοδοντική θεραπεία και επιπέδωση του δοντιού.^{2,4,11} Επιπλέον, είναι δυνατή η ακινητοποίηση εύσειστων δοντιών.^{19–21} Η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου δεν έχει συσχετιστεί με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης οστεονέκρωσης.^{2,4,11} Επίσης, η διακοπή της αγωγής προεγχειρητικά δεν φαίνεται να βοηθά λόγω της συσσώρευσης και της μακρόχρονης παραμονής του φαρμάκου, ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και το γεγονός ότι η αγωγή είναι ζωτική για τον έλεγχο των μεταστάσεων.^{2,16,19,37} Παρόλα αυτά, στην περίπτωση που είναι αναγκαία η εξαγωγή δοντιού κατά τη διάρκεια της αγωγής προτείνεται η κάλυψη του ασθενούς με ισχυρή αντιβίωση, η διενέργεια της επέμβασης κατά το δυνατόν ατραυματικά, η χρήση μετεγχειρητικά αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης και η στενή παρακολούθηση του ασθενούς¹⁹ (πίν. 3).

4.1.2. *Αντιμετώπιση οστεονέκρωσης*. Σκοπός είναι η αναστολή της επέκτασης, η αποδρομή της φλεγμονής και η ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο.^{9,10}

Η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση των Ruggiero et al¹¹ και είναι κυρίως συντηρητική και συμπτωματική.

Στάδιο I: Χρήση αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά.

Στάδιο II: Χρήση αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά και χορήγηση αντιβίωσης, συνήθως *per os* πενικιλίνης σε συνδυασμό πολλές φορές με μετρονιδαζόλη.^{4,11} Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη χρησιμοποιείται δοξκυκλίνη, αζιθρομυκίνη, σπιροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη ή άλλα αντιβιοτικά. Δεν χρησιμοποιείται κλαριθρομυκίνη, γιατί δεν περιλαμβάνει στο φάσμα της τους συχνότερους μικροοργανισμούς που επιμολύνουν τη νέκρωση (ακτινομύκητες, *Eikenella*, *Moraxella*).^{4,11} Η αντιβίωση συνεχίζεται για 14 μέρες ή μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή και ο πόνος. Η καλλιέργεια και το αντιβιογράμμα προτείνεται από κάποιους ερευνητές ιδιαίτερα σε περιστατικά επιμένουσας φλεγμονής.^{6,18–21}

Στάδιο III: Χρήση όλων των προηγούμενων σε συνδυασμό με χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες όμως απαιτούν πολύπλοκο σχεδιασμό και δεν έχουν εγγυημένο αποτέλεσμα.^{2,4,9,11,16}

Πίνακας 3. Πρόληψη οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας

- Πλήρης κλινικός και ακτινογραφικός οδοντοστοματολογικός έλεγχος
- Εξαγωγή όλων των δοντιών που δεν αποκαθίστανται ή έχουν αμφίβολη πρόγνωση το αργότερο 1 μήνα πριν από την έναρξη της αγωγής
- Αποκατάσταση των εναπομεινάντων δοντιών
- Απόλυτος έλεγχος της περιοδοντικής υγείας
- Έλεγχος και επιδιόρθωση/αντικατάσταση των κινητών προσθέσεων
- Ενημέρωση του ασθενούς και εκπαίδευση στη στοματική υγιεινή

Μετά από την έναρξη της θεραπείας

- Αυστηρό πρόγραμμα επανελέγχου (συνήθως ανά 3 μήνες)
- Άψογη στοματική υγιεινή και συχνή φθορίωση
- Αντενδείκνυνται: Οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης εμφυτευμάτων), η περιοδοντική θεραπεία (εκτός από την αποτρύγωση), η ορθοδοντική θεραπεία
- Επιτρέπονται: Η τοπική αναισθησία, η αποτρύγωση, η τοποθέτηση εμφράξεων, η υπερουλική παρασκευή δοντιών και η προσθετική αποκατάστασή τους, η ενδοδοντική θεραπεία, η ακινητοποίηση εύσειστων δοντιών
- Αν η εξαγωγή δοντιού είναι αναγκαία: Κάλυψη με ισχυρή αντιβίωση, ατραυματική επέμβαση, χρήση μετεγχειρητικά αντιμικροβιακών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης και στενή παρακολούθηση του ασθενούς

Per os χορήγηση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας και μέχρι 3 έτη από την έναρξή της

- Πλήρης κλινικός και ακτινογραφικός οδοντοστοματολογικός έλεγχος
- Εξάλειψη εστίων φλεγμονής και αποκατάσταση του φραγμού
- Έλεγχος της περιοδοντικής υγείας
- Έλεγχος και επιδιόρθωση/αντικατάσταση των κινητών προσθέσεων
- Ενημέρωση του ασθενούς και εκπαίδευση στη στοματική υγιεινή
- Χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να γίνουν χωρίς διακοπή του φαρμάκου εφόσον δεν λαμβάνονται ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή
- Τοποθέτηση εμφυτευμάτων μετά από 3 μήνες διακοπή προεγχειρητικά και 3 μήνες μετεγχειρητικά

Μετά τα 3 έτη από την έναρξη της θεραπείας

- Αυστηρό πρόγραμμα επανελέγχου
- Άψογη στοματική υγιεινή
- Χειρουργικές επεμβάσεις (περιλαμβανομένης της τοποθέτησης εμφυτευμάτων) μπορούν να γίνουν με διακοπή του φαρμάκου 3–6 μήνες προεγχειρητικά και μέχρι την ολοκλήρωση της οστικής επούλωσης σε συνδυασμό με αντιβιοτική κάλυψη και κατά το δυνατόν ατραυματικά
- Έλεγχος του CTX πριν από χειρουργική επέμβαση (με ιδανικές τιμές >150 pg/mL)

Γενικά, η χρήση διαφόρων χειρουργικών τεχνικών, ακόμη και σε συνδυασμό με αιματούμενα μοσχεύματα ή υπερβαρικό οξυγόνο, δεν έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα.^{2,4,11,19} Έχει προταθεί η προεγχειρητική θεραπεία

με όζον, χωρίς όμως αποδεδειγμένα αποτελέσματα.³⁸ Λόγω της συσσώρευσης του φαρμάκου, χειρουργικά δεν υπάρχουν υγιή αιματούμενα άκρα για το όριο της οστεοτομίας. Οι χειρουργικές επεμβάσεις χρησιμοποιούνται πλέον σε επιλεγμένα περιστατικά σταδίου III.^{3,4,6,11,19} Επίσης, ο ρόλος της θεραπείας με laser σε συνδυασμό με φαρμακευτική ή και χειρουργική αγωγή βρίσκεται υπό διερεύνηση.³⁹

Ανεξαρτήτως σταδίου αφαιρούνται τα ευκίνητα οστικά απολύματα.^{3,4,11} Προτείνεται η εξαγωγή των συμπτωματικών δοντιών που βρίσκονται σε υπόστρωμα οστεονέκρωσης, δεδομένου ότι δεν αναμένεται επιδείνωση της κατάστασης.^{4,11} Επίσης, είναι δυνατή η κάλυψη της βλάβης με νάρθηκα από ακρυλικό ή βινύλιο ώστε να αποφεύγεται τραυματισμός ή επιμόλυνση.⁹ Ο επανελέγχος μετά από εμφάνιση οστεονέκρωσης πρέπει να είναι συχνότερος (περίπου ανά 3 εβδομάδες ανάλογα με την πορεία της νόσου).^{2,19,21} Η διακοπή της αγωγής δεν έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα και συνεπώς αντενδείκνυται σε οποιοδήποτε στάδιο^{2-4,6,11,16,19} (πίν. 4).

4.2. Per os φαρμακευτικά προϊόντα

4.2.1. Πρόληψη. Αν και ο κίνδυνος οστεονέκρωσης είναι ιδιαίτερα μικρός, πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται πλήρης έλεγχος του στόματος. Η μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης τα πρώτα 3 χρόνια από την έναρξη της αγωγής δίνει το απαραίτητο χρονικό

Πίνακας 4. Αντιμέτωση οστεονέκρωσης από διφωσφονικά (στάδια κατά Ruggiero et al¹¹).

Στάδιο I	• Αντιμικροβιακά διαλύματα χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά
Στάδιο II	• Αντιμικροβιακά διαλύματα χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά και • Χορήγηση αντιβίωσης για 14 μέρες ή μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή και ο πόνος
Στάδιο III	• Αντιμικροβιακά διαλύματα χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά και • Χορήγηση αντιβίωσης για 14 μέρες ή μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή και ο πόνος • Χειρουργικές επεμβάσεις
Ανεξαρτήτως σταδίου	• Αφαίρεση των ευκίνητων οστικών απολυμάτων • Εξαγωγή των συμπτωματικών δοντιών που βρίσκονται σε υπόστρωμα οστεονέκρωσης • Κάλυψη της βλάβης με νάρθηκα από ακρυλικό ή βινύλιο • Η διακοπή της ενδοφλέβιας αγωγής αντενδείκνυται • Η διακοπή της per os αγωγής ενδείκνυται σε συνεργασία με τον υπεύθυνο ιατρό

περιθώριο για αντιμετώπιση κάθε πιθανής εστίας φλεγμονής.^{4,16} Το επίπεδο στοματικής υγιεινής πρέπει να είναι κατά το δυνατόν άψογο. Ο ασθενής πρέπει να είναι ενήμερος και να ακολουθεί συχνό πρόγραμμα επανελέγχου (συνήθως ανά 3 μήνες). Σε περίπτωση που απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση μέσα στα πρώτα 3 χρόνια από την έναρξη της αγωγής και ο ασθενής δεν λαμβάνει κορτικοστεροειδή, η επέμβαση μπορεί να γίνει με σχεδόν μηδενικό κίνδυνο.^{4,16} Σε περίπτωση που απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση μέσα στα πρώτα 3 χρόνια από την έναρξη της αγωγής και ο ασθενής λαμβάνει κορτικοστεροειδή, ή αν απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση 3 χρόνια μετά από την έναρξη της αγωγής, ανεξάρτητα από τη λήψη κορτικοστεροειδών, σε συνεργασία με τον υπεύθυνο ιατρό προτείνεται η διακοπή του φαρμάκου, συνήθως για 3 μήνες πριν από την επέμβαση και μέχρι ολοκλήρωσης της οστικής επούλωσης και η πραγματοποίηση της χειρουργικής επέμβασης με αντιβιοτική κάλυψη και ατραυματικό τρόπο.^{4,8,16,40} Αν η πορεία της νόσου δεν επιτρέπει τη διακοπή του φαρμάκου και η επέμβαση κρίνεται αναγκαία, απαιτείται ενημέρωση και συναίνεση του ασθενούς. Όσον αφορά στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων προτείνεται πάντοτε η διακοπή του φαρμάκου για 3 μήνες πριν από την επέμβαση και μέχρι την ολοκλήρωση της οστεοενσωμάτωσης,^{4,16,41} αν και στη βιβλιογραφία αναφέρονται έρευνες όπου η μη διακοπή του φαρμάκου δεν εμπόδισε την οστεοενσωμάτωση και την επούλωση.^{42,43} Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ελάχιστα περιστατικά οστεονέκρωσης μετά από τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς που ελάμβαναν *per os* διφωσφονικά.^{31,44}

Οι Marx et al¹⁶ πρότειναν μια νέα μέθοδο για τον έλεγχο της δυνατότητας επούλωσης ασθενών που λαμβάνουν *per os* διφωσφονικά. Ελέγχεται η πρωινή συγκέντρωση στον ορό του C-terminal τελοπεπτιδίου (CTX). Στη λήψη διφωσφονικών *per os*, το CTX σχετίζεται με τη συγκέντρωση κολλαγόνου Ι στο οστό και με την οστική αναδιαμόρφωση.¹⁶ Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 300 pg/mL και πάνω (συνήθως 400–550 pg/mL σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν διφωσφονικά). Στην παραπάνω μελέτη παρατηρήθηκε –χωρίς να αποδειχθεί– ότι με την αύξηση του χρόνου λήψης διφωσφονικών *per os* μειώνεται το CTX, ενώ όλοι οι ασθενείς με οστεονέκρωση είχαν τιμές <110 pg/mL. Προτείνεται λοιπόν πριν από μια χειρουργική επέμβαση να γίνεται μέτρηση του CTX και αν αυτό είναι <150 pg/

mL να επιχειρείται σε συνεργασία με τον ιατρό διακοπή της αγωγής για 4–6 μήνες, οπότε το CTX θα φθάσει τα 150 pg/mL (αύξηση περίπου 26 pg/mL το μήνα), μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο. Αντίθετα, οι ερευνητές δεν κατέγραψαν άμεση συσχέτιση μεταξύ του CTX και της ενδοφλέβιας λήψης διφωσφονικών¹⁶ (πίν. 3).

4.2.2. Αντιμετώπιση οστεονέκρωσης. Ο σκοπός και ο τρόπος αντιμετώπισης είναι ο ίδιος με τα ενδοφλέβια, με τη μόνη διαφορά ότι είναι δυνατή και ωφέλιμη η διακοπή του φαρμάκου.^{4,8,16,39} Με τη διακοπή αυτή βοηθάται ο οργανισμός να επούλωσει τη βλάβη αν είναι περιορισμένη ή να την περιορίσει αν είναι εκτεταμένη.¹⁶ Στην τελευταία περίπτωση, είναι δυνατή η χειρουργική αντιμετώπιση εφόσον δεν επέλθει πλήρης επούλωση με την απλή διακοπή του φαρμάκου και έχει απολυματοποιηθεί το νεκρωμένο οστικό τεμάχιο.^{16,19} Ωφέλιμος είναι και ο έλεγχος του CTX πριν από τη χειρουργική επέμβαση (με ιδανικές τιμές >150 pg/mL)¹⁶ (πίν. 4).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεονέκρωση, ως επιπλοκή των διφωσφονικών, εμφανίζεται ως η αποκάλυψη στο στοματικό περιβάλλον νεκρωμένου ανάγγειου οστού και προσβάλλει, στη συντριπτική πλειοψηφία, ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά μετά από χειρουργική επέμβαση στο στόμα. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν *per os* αγωγή ο κίνδυνος αυξάνει μετά από τα 3 χρόνια αγωγής.

Οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν πρόγραμμα συχνών επανελέγχων από οδοντίατρο ή στοματολόγο. Σημαντική είναι η πρόληψη με τη διατήρηση υψηλού επιπέδου υγιεινής στο στόμα και την αποφυγή χειρουργικών επεμβάσεων, κυρίως στους ασθενείς υπό ενδοφλέβια αγωγή. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή *per os*, προληπτική διακοπή του φαρμάκου για 3–6 μήνες μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο.

Η οστεονέκρωση σε ασθενείς με ενδοφλέβια αγωγή αντιμετωπίζεται κυρίως συντηρητικά και συμπτωματικά χωρίς διακοπή του φαρμάκου. Η οστεονέκρωση σε ασθενείς με *per os* αγωγή επίσης αντιμετωπίζεται κυρίως συντηρητικά και συμπτωματικά, με διακοπή όμως του φαρμάκου για κάποιο διάστημα σε συνεργασία με τον υπεύθυνο ιατρό.

ABSTRACT

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prevention and management

N. NIKITAKIS, G. KAMPEROS, A. SKLAVOUNOU-ANDRIKOPOULOU

*Department of Oral Pathology and Medicine, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(5):583–592*

Bisphosphonates are a group of drugs that have a significant effect on bone structure, preventing normal bone remodeling. They can be administered orally or intravenously, and are of great importance for the treatment of osteoporosis, Paget's disease, osteogenesis imperfecta, osteopenia, bone metastases from various malignancies, most commonly breast and prostate cancer, and multiple myeloma. Bisphosphonate-associated osteonecrosis presents with the finding of avascular bone in the maxilla or the mandible and, according to clinical stage, pain, inflammation, fractures and/or extensive osteolysis. In the vast majority of cases, the patients had been on intravenous drug therapy and had undergone dentoalveolar surgery. For the patients receiving oral bisphosphonates the risk increases if the treatment exceeds a 3-year period. All the patients taking bisphosphonates should be on a strict recall programme. Prevention is of great significance and includes meticulous oral hygiene and the avoidance of dentoalveolar surgery. The management of osteonecrosis is primarily conservative and, depending on the stage of the disease, may involve use of antiseptic solutions, antibiotic coverage and/or surgical procedures. The discontinuation of the intravenous treatment is not recommended, while patients on oral bisphosphonates are advised to stop the treatment for a period of time for prevention and/or management of osteonecrosis, with the approval of the attending physician.

Key words: Bisphosphonates, Osteonecrosis**Βιβλιογραφία**

- MARX RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1115–1117
- MARX RE, SAWATARI Y, FORTIN M, BROUMAND V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:1567–1575
- 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, 62:527–534
- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:369–376
- BROOKS JK, GILSON AJ, SINDLER AJ, ASHMAN SG, SCHWARTZ KG, NIKITAKIS NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: Report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 103:780–786
- GUTTA R, LOUIS PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 104:186–193
- BONE HG, HOSKING D, DEVOGELAER JP, TUCCI JR, EMKEY RD, TONINO RP ET AL. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004, 350:1189–1199
- BLACK DM, SCHWARTZ AV, ENSRUD KE, CAULEY JA, LEVIS S, QUANDT SA ET AL. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA* 2006, 296:2927–2938
- MIGLIORATI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN PL, SIEGEL MA, WOO SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. *JADA* 2005, 136:1658–1668
- MIGLIORATI CA, SCHUBERT MM, PETERSON DE, SENEDA LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005, 104:83–93
- RUGGIERO SL, FANTASIA J, CARLSON E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, 102:433–441
- PORRAS AG, HOLLAND SD, GERTZ BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36:315–328
- LIN JH, RUSSELL G, GERTZ B. Pharmacokinetics of alendronate: An overview. *Int J Clin Pract Suppl* 1999, 101:18–26
- TIRAS MB, NOYAN V, YILDIZ A, YILDIRIM M, DAYA S. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: A prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2000, 15:2087–2092
- LINDSAY R, COSMAN F, LOBO RA, WALSH BW, HARRIS ST, REAGAN JE ET AL. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A random-

- mized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:3076–3081
16. MARX RE, CILLO JE, ULLOA JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:2397–2410
 17. BADROS A, WEKEL D, SALAMA A, GOLOUBEVA O, SCHNEIDER A, RAPOPORT A ET AL. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006, 24:945–952
 18. MELO MD, OBEID G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. Strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005, 136:1675–1681
 19. KHOSLA S, BURR D, CAULEY J, DEMPSTER DW, EBELING PT, FELSENBURG D ET AL. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007, 22:1479–1491
 20. BAGAN J, BLADE J, COZAR JM, CONSTELA M, SANZ RG, VEIGA FG ET AL. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007, 12:336–340
 21. RIZZOLI R, BURLET N, CAHALL D, DELMAS PD, ERIKSEN EF, FELSENBURG D ET AL. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008, 42:841–847
 22. WESSEL JHI, DODSON TB, ZAVRAS AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: A case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66:625–631
 23. DURIE BGM, KATZ M, CROWLEY J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005, 353:99
 24. BAMIAS A, KASTRITIS E, BAMIA C, MOULOPOULOS LA, MELAKOPOULOS I, BOZAS G ET AL. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005, 23:8580–8587
 25. MAEREVOET M, MARTIN C, DUCK L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005, 353:99–102
 26. DIMOPOULOS MA, KASTRITIS E, ANAGNOSTOPOULOS A, MELAKOPOULOS I, GIKA D, MOULOPOULOS LA ET AL. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006, 91:968–971
 27. TOSI P, ZAMAGNI E, CANGINI D, TACCHETTI P, Di RAIMONDO F, CATALANO L ET AL. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006, 108:3951–3952
 28. POZZI S, MARCHESELLI R, SACCHI S, BALDINI L, ANGRILLI F, PENNESE E ET AL. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007, 48:56–64
 29. IBRAHIM T, BARBANTI F, GIORGIO-MARRANO G, MERCATALI L, RONCONI S, VICINI C ET AL. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: A retrospective study. *Oncologist* 2008, 13:330–336
 30. BOONYAPAKORN T, SCHIRMER I, REICHART PA, STURM I, MASSENKEIL G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008, 15 (in press)
 31. STARK WJ, EPKER BN. Failure of osteointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis: A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995, 10:74
 32. MALMGREN B, ASTROM E, SODERHALL S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008, 37:196–200
 33. CHIANDUSSI S, BIASOTTO M, DORE F, CAVALLI F, COVA MA, Di LERNARDA LR. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006, 35:236–243
 34. GARCÍA-FERRER L, BAGAN JV, MARTÍNEZ-SANJUAN V, HERNANDEZ-BAZAN S, GARCÍA R, JIMÉNEZ-SORIANO Y ET AL. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *Am J Roentgenol* 2008, 190:949–955
 35. MAGOPOULOS C, KARAKINARIS G, TELIOUDIS Z, VAHTSEVANOS K, DIMITRAKOPOULOS I, ANTONIADIS K ET AL. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007, 28:158–163
 36. REGEZI JA, SCIUBBA JJ, JORDAN RCK. *Oral pathology. Clinical pathologic correlations*. 5th ed. Saunders Elsevier, St Louis, 2008:308
 37. WATTS NB, MARCIANI RD. Osteonecrosis of the jaw. *SMJ* 2008, 101:160–165
 38. AGRILLO A, SASSANO P, RINNA C, PRIORE P, IANNETTI G. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *J Craniofac Surg* 2007, 18:1068–1070
 39. VESCOVI P, MERIGO E, MANFREDI M, MELETI M, FORNAINI C, BONANINI M ET AL. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008, 26:37–46
 40. ENSRUD KE, BARRETT-CONNOR EL, SCHWARTZ A, SANTORA AC, BAUER DC, SURYAWANSHI S ET AL. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: Results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004, 19:1259–1269
 41. SCULLY C, MADRID C, BAGAN J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Int J Oral Implant* 2006, 15:212–218
 42. FUGAZZOTTO PA, LIGHTFOOT WS, JAFFIN R, KUMAR A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: Postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007, 78:1664–1669
 43. GRANT BT, AMENEDO C, FREEMAN K, KRAUT RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: A review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66:223–230
 44. WANG HL, WEBER D, McCAULEY LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol* 2007, 78:584–594
- Corresponding author:*
- N. Nikitakis, Department of Oral Medicine and Pathology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, 2 Thivon street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: nnikitakis1@yahoo.com