

## Οστεονέκρωση των γνάθων από τη χορήγηση διφωσφονικών. Διάγνωση, πρόληψη και αντιμετώπιση

Ε. ΚΟΥΡΤΗ<sup>1</sup>, Ν. ΝΤΑΜΠΑΡΑΚΗΣ<sup>2</sup>

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

### Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. Diagnosis, prevention and treatment

E. KOURTI<sup>1</sup>, N. DABARAKIS<sup>2</sup>

Department of Dentoalveolar Surgery, Implantology and Radiology, School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, A.U.Th.

#### Περίληψη

Τα διφωσφονικά είναι αντιοστεοκλαστικά φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν την οστική απορρόφηση και αυξάνουν την οστική μάζα. Η φαρμακολογική δράση των διφωσφονικών οφείλεται στην αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών, που οδηγεί σε απορρόφηση και μείωση της ενασβεστίωσης του οστού. Χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση ενδοστικών βλαβών, όπως η οστεοπόρωση, μετεμηνόπαυσιαική, ή οφειλόμενη σε κορτικοστεροειδή, η νόσος Paget, η ατελής οστεογένεση, η οστεοπενία, οι οστικές μεταστάσεις διαφόρων νεοπλασμάτων και το πολλαπλό μυέλωμα. Με τον όρο οστεονέκρωση των γνάθων χαρακτηρίζεται η νέκρωση τμήματος του οστού της άνω ή κάτω γνάθου, το οποίο παραμένει απογυμνωμένο, χωρίς να καλύπτεται από βλεννογόνο και χωρίς να παρουσιάζει σημεία αυτόματης επούλωσης. Η οστεονέκρωση, ως παρενέργεια των διφωσφονικών, καταγράφηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 2003 και σχετίζεται κυρίως με τη δεύτερη γενιά διφωσφονικών, τα αμινοδιφωσφονικά. Ο ακριβής μηχανισμός της οστεονέκρωσης από διφωσφονικά δεν είναι ακόμα κατανοητός. Υπάρχουν αναφορές για ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά (per os ή iv) και εμφανίζουν οστεονέκρωση των γνάθων, κυρίως μετά από μια εργώδη οδοντιατρική πράξη, όπου διαγιγνώσκεται και το μεγαλύτερο ποσοστό των περιστατικών με οστεονέκρωση, ενώ σπάνια γίνεται αντιληπτό σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Για να θεωρηθεί ότι ένας ασθενής έχει υποστεί οστεονέκρωση από τα διφωσφονικά θα πρέπει α) να λαμβάνει αγωγή με διφωσφονικά ή να έχει λάβει στο παρελθόν, β) να υπάρχει αποκαλυμμένο οστό για διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων και γ) να μη έχει γίνει προηγούμενη ακτινοβολήση της κεφαλής και του τραχήλου. Η οστεονέκρωση παρατηρείται αποκλειστικά στις γνάθους σε σχέση με άλλα οστά του σκελετού. Το γεγονός ερμηνεύεται από (α) τις αυξημένες ανάγκες αναδιαμόρφωσης στην περιοχή, λόγω συχνών χειρουργικών ή οδοντιατρικών επεμβάσεων, τραυματισμών ή μασητικών φορτίσεων, (β) την ύπαρξη της μικροβιακής χλωρίδας του στόματος, (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. Η διακοπή των διφωσφονικών δε φαίνεται να αναστρέφει ή να βελτιώνει την κατάσταση, δεδομένου ότι η οστεονέκρωση, μπορεί να συμβεί παρά τη διακοπή της αγωγής. Η πλήρης προστασία από την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, είναι προς το παρόν αδύνατη. Η καλύτερη, μέχρι στιγμής, θεραπεία ασθενών οι οποίοι, είτε λαμβάνουν διφωσφονικά ή πρόκειται να λάβουν, είναι ο οδοντιατρικός έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα, και ο όσο το δυνατόν συντηρητικοί οδοντιατρικοί χειρισμοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: οστεονέκρωση γνάθων, διφωσφονικά, οδοντιατρική πρόληψη, αντιμετώπιση

#### Summary

Bisphosphonates are antiosteoclastic drugs as they prevent bone resorption and increase bone mass. The pharmacological action of bisphosphonates is to inhibit osteoclast activity, leading to absorption and reducing calcification of bone. Bisphosphonates are used to treat diseases, such as postmenopausal or due-to corticosteroids osteoporosis, Paget's disease, osteogenesis imperfecta, osteopenia, bone metastasis of various tumors and multiple myeloma. Osteonecrosis of the jaws is characterized by necrosis of apart of maxillary or mandibular bone, which remains bare, not covered by a mucosa and without signs of automatic healing. Osteonecrosis, as a side effect of bisphosphonates, was first recorded in literature in 2003 and primarily related to the second generation bisphosphonate, the aminobisphosphonates. Intravenous administered bisphosphonates are much more implicated with osteonecrosis than the oral bisphosphonates. The exact mechanism of osteonecrosis of bisphosphonates is not well understood. There are some reports of patients taking bisphosphonates regularly who could develop osteonecrosis of the jaw, especially after a complicated dental practice, while rarely seen in asymptomatic patients. To consider that a patient has suffered osteonecrosis of bisphosphonates should a) receive treatment with bisphosphonates or have received in the past, b) have revealed the bone in less than 8 weeks and c) there is no history of irradiation area head and neck. Osteonecrosis is observed exclusively in jaws more than other bones of the skeleton. The fact is explained by (a) the increased needs in remodeling due to frequent interventions, trauma or chewing loads, (b) the existence of the normal microbial flora in the mouth, (c) the proximity of the alveolar bone in the oral environment through the gingival slot and (d) the increased concentration of the drug in the jawbone due to increased blood circulation. The interruption of bisphosphonates does not appear to reverse or improve the situation since the osteonecrosis can occur despite the interruption. So it should be stressed that early diagnosis can reduce the destructive lesions of bone in the jaw. Complete protection of the incidence of osteonecrosis of the jaws is currently impossible. The best so far treat patients with osteoporosis or bisphosphonates either going to take is to approach dentistry at regular intervals in order to reduce or eliminated the incidence of osteonecrosis, and non-surgical, conservative dental treatments but when bisphosphonate therapy.

KEY WORDS: osteonecrosis of jaws, biposphonates, dental prevention, treatment

<sup>1</sup> Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Ενδοδοντολογίας Α.Π.Θ.,  
<sup>2</sup> Αναπλ. Καθηγητής

<sup>1</sup> Post-graduate student of Endodontist AUTH  
<sup>2</sup> Associate Professor

## Εισαγωγή

Η οστεονέκρωση των γνάθων, από τη χορήγηση διφωσφονικών (ΟΓΧΔ), είναι ένα δυσάρεστο σύμπτωμα, καθώς ένας πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών υφίσταται τις επιπτώσεις από τη χορήγηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων. Για να γίνει κατανοητό το μέγεθος του προβλήματος, αρκεί να αναφερθεί ότι, στην Αμερική, δέκα εκατομμύρια άτομα άνω των 50 ετών πάσχουν από οστεοπόρωση, ενώ περισσότερο από 3 εκατομμύρια λαμβάνουν διφωσφονικά<sup>1</sup>. Στην Αυστραλία, περίπου το 5% του πληθυσμού λαμβάνει διφωσφονικά<sup>2</sup>, ενώ σε παγκόσμιο επίπεδο συνταγογραφούνται 190 εκατομμύρια συνταγές διφωσφονικών, με αποτέλεσμα ο αριθμός ασθενών με ΟΓΧΔ να αυξηθεί δραματικά<sup>3</sup>. Η πρώτη αναφορά, συσχέτισης της λήψης διφωσφονικών και της οστεονέκρωσης των γνάθων, καταγράφηκε στη βιβλιογραφία το 2003<sup>4</sup>, με τρεις περιπτώσεις οστεονέκρωσης σε γυναίκες ασθενείς, που έκαναν χημειοθεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού<sup>5</sup>. Τα διφωσφονικά φάρμακα, συνταγογραφούνται συνήθως για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, καθώς επίσης και για την καταπολέμηση ποικίλων άλλων ασθενειών, όπως η παραμορφωτική οστεΐτιδα (νόσος Paget), η ινώδης δυσπλασία, η ατελής οστεογένεση, το πολλαπλούν μυέλωμα, η υπερασβε-σταιμία, οι οστικές μεταστάσεις κακοήθων νεοπλασμάτων του προστάτη και του μαστού και άλλες καταστάσεις όπου παρουσιάζεται κακή ποιότητα οστού<sup>6</sup>.

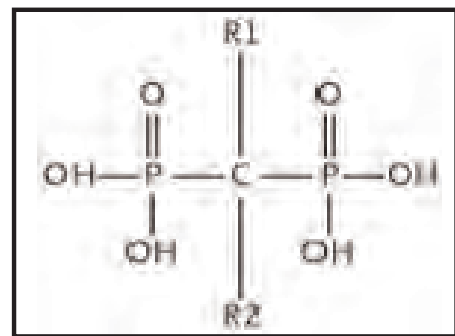
Για να θεωρηθεί ότι ένας ασθενής έχει υποστεί οστεονέκρωση από τα χορηγούμενα διφωσφονικά, θα πρέπει α) να λαμβάνει αγωγή με διφωσφονικά ή να έχει λάβει στο παρελθόν, β) να έχει αποκαλυφθεί το οστό σε διάστημα μικρότερο των 8 εβδομάδων και γ) να μην υπάρχει προηγούμενη ακτινοβολήση της κεφαλής και του τραχήλου<sup>7-9</sup>. Με ιστορικό λήψης διφωσφονικών, γίνεται η διαφοροδιάγνωση της οστεονέκρωσης από την οστεομυελίτιδα. Προηγούμενη απουσία ακτινοβολήσης βοηθά επίσης στη διάκριση μεταξύ της οστεονέκρωσης από διφωσφονικά και της οστεοακτινονέκρωσης. Το ιστορικό, η κλινική και η ακτινολογική εικόνα, όπως επίσης και η ιστολογική εικόνα, θα θέσουν τη διαφορική διάγνωση από τις καρκινικές βλάβες<sup>7,9</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός της παθογένειας δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί και η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης δεν είναι ακόμα επαρκώς τεκμηριωμένη, γι' αυτό η πρόληψη είναι ιδιαίτερα σημαντική<sup>9</sup>.

## Χημική δομή και ταξινόμηση των διφωσφονικών

Τα διφωσφονικά είναι φάρμακα που δεσμεύονται άμεσα στα οστά, λόγω της συγγένειάς τους με τον υδροξυαπατίτη<sup>10,11</sup>. Η χημική τους δομή μοιάζει

με αυτή των ανόργανων πυροφωσφορικών αλάτων, που είναι ενδογενείς ρυθμιστές της οστικής εφάλατωσης, και επομένως, έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική. Τα διφωσφονικά προκύπτουν από την αντικατάσταση του οξυγόνου, που συνδέει τα δύο άτομα φωσφόρου, από άνθρακα<sup>12</sup>. Η διαφορά έγκειται στον δεσμό των δύο ομάδων φωσφορικού άλατος. Στα διφωσφονικά είναι φωσφοαιθερικός (-P-C-P-), ενώ στα πυροφωσφορικά είναι φωσφοανυδριτικός (-P-O-P-) (Εικ. 1). Ο φωσφοαιθερικός δεσμός, είναι απαραίτητος για την ενσωμάτωση στον υδροξυαπατίτη, ενώ οι πλευρικές αλυσίδες του κεντρικού μορίου άνθρακα είναι μεταβλητές και αυξάνουν την αντιοστεοκλαστική ισχύ του φαρμάκου<sup>13</sup>.



Εικόνα 1.

Τα διφωσφονικά αποτελούν ουσίες, οι οποίες αναστέλλουν τη συνθετάση του διφωσφονικού φαρνεσουλίου κατά προτίμηση στον οστίτη ιστό. Η αναστολή του ενζύμου οδηγεί σε ισχυρή αναστολή της οστικής απορρόφησης αλλά και της οστικής αναδιαμόρφωσης<sup>14</sup>. Η δραστηριότητα των διαφόρων διφωσφονικών καθορίζεται από τη μακρά R πλευρική αλυσίδα. Όταν η πλευρική αλυσίδα περιέχει μια αμινοτελική ομάδα, ή μια κυκλική αζωτούχα αλυσίδα, παρατηρείται λογαριθμική αύξηση της δραστηριότητας<sup>10</sup>. Τα διφωσφονικά πρώτης γενιάς αποτελούνται από αλκυλικές πλευρικές αλυσίδες, τα δεύτερης γενιάς περιλαμβάνουν αμινοδιφωσφονικά με αμινοτελική πλευρική αλυσίδα, ενώ τα τρίτης γενιάς έχουν κυκλικές πλευρικές αλυσίδες<sup>12</sup>. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτά που περιέχουν άζωτο και αυτά που δεν περιέχουν. Τα μη αζωτούχα μεταβολίζονται ταχύτατα ενώ αντίθετα τα αζωτούχα είναι περισσότερο δραστικά<sup>15</sup>.

Τα διφωσφονικά, ανάλογα με την οδό χορήγησης, διακρίνονται σε per os (από του στόματος) και παρεντερικά (ενδοφλέβια) χορηγούμενα (Πίνακας Ι).

Στα per os κατατάσσονται: Στα ενδοφλέβια κατατάσσονται:

- Αλενδρονάτη (Fosamax)
- Ρισενδρονάτη (Actonel)
- Ετινδρονάτη (Didronel)
- Ιβανδρονάτη (Boniva)
- Τιλουδρονάτη (Skelid)<sup>9</sup>
- Ζολεδρονάτη (Zometa)
- Κλοδρονάτη (Bonefos)
- Ιβανδρονάτη (Bondronat)
- Παμιδρονάτη (Aredia)<sup>9</sup>

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Ταξινόμηση, οδός χορήγησης και δοσολογία διφωσφονικών

Διφωσφονικά

Όνομασία	Τρόπος χορήγησης	Ενδείξεις	Αζωτούχο	Δοσολογία	Συχνότητα
Ετινοδρονάτη	Per os	Νόσος Paget, ετεροτοπική οστεοποίηση μετά από τραυματισμό ΣΣ	Όχι	5-20mg/ kg	Ημερησίως για έως 6 μήνες
Τιλουδρονάτη	Per os	Νόσος Paget	Όχι	400mg	Ημερησίως για 3 μήνες
Αλενδρονάτη	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	35/ 70mg	Εβδομαδιαίως
Ρισεδρονάτη	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	5mg 35mg 27mg	Ημερησίως Εβδομαδιαίως Για 2 ημέρες
Ιβανδρονάτη	Per os	Οστεοπόρωση	Ναι	2,5mg 150mg	Ημερησίως Μηνιαίως
Ιβανδρονάτη	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	50mg	Ημερησίως
Ιβανδρονάτη	IV	Οστεοπόρωση	Ναι	3mg	Ανά 3 μήνες
Ιβανδρονάτη	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	6mg	Μηνιαίως
Παμιδρονάτη	IV	Νόσος Paget	Ναι	30mg	Ημερησίως για 3 μέρες
Παμιδρονάτη	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	30/90mg	Μηνιαίως
Ζολεδρονάτη	IV	Οστεοπόρωση Νόσος Paget	Ναι	5mg	Ετησίως
Ζολεδρονάτη	IV	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	4mg	Μηνιαίως

Τα διφωσφονικά εισέρχονται στην κυκλοφορία και συγκεντρώνονται στο ανόργανο υπόστρωμα του οστού (ενασβεστιωμένη θεμέλια ουσία). Η ποσότητα που δεν απορροφάται απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Λιγότερο από 1%, των διά του στόματος διφωσφονικών, απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ το 50% της δόσης των ενδοφλέβιων ενσωματώνεται στο οστό<sup>1</sup>.

**Μηχανισμός δράσης διφωσφονικών**

Η ανανέωση του οστού στον οργανισμό, λαμβάνει χώρα αποκλειστικά στην επιφάνεια του οστού και ρυθμίζεται από έναν ισορροπημένο κύκλο οστικής αναγέννησης, από τους οστεοβλάστες και οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Η διαταραχή αυτού του κύκλου έχει σαν αποτέλεσμα δυσλειτουργία και στις δύο ομάδες των κυτταρικών πληθυσμών. Τα διφωσφονικά, ως συνθετικά ανάλογα των ανόργανων πυροφωσφορικών αλάτων, παρεμβάλλονται σε αυτήν τη διεργασία<sup>16</sup>. Η φαρμακολογική δράση των διφωσφονικών οφείλεται στην αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών, οι οποίοι προκαλούν απορρόφηση και μείωση της ενασβεσίωσης του οστού<sup>1,11,17</sup>. Τα διφωσφονικά συγκεντρώνονται εκλεκτικά στην οστική μάζα, κατά προτίμηση σε περιοχές αυξημένου οστικού μεταβολισμού και απελευθερώνονται από αυτήν κατά τη

διάρκεια της οστικής απορρόφησης.

Με την απελευθέρωσή τους τα διφωσφονικά, απορροφώνται από τους οστεοκλάστες, οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούνται σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο. Με τη συγκέντρωση στα οστά, εμποδίζουν τη δράση των οστεοκλαστών και προάγουν τον κυτταρικό τους θάνατο (απόπτωση)<sup>1,11,18</sup>. Στα σημεία που συσσωρεύεται το φάρμακο, το οστό εμφανίζει περιορισμένη δυνατότητα αναδιαμόρφωσης (remodeling) και ελαττωμένη αγγείωση, καθώς η αντιαγγειογενετική δράση των διφωσφονικών στα ενδοθηλιακά κύτταρα, πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της οστεονέκρωσης<sup>16</sup>.

**Θεραπευτικές εφαρμογές των διφωσφονικών**

Τα διφωσφονικά ορηγούνται για την αντιμετώπιση νόσων, όπως η οστεοπόρωση, μετεμμηνοπαυσιακή ή οφειλόμενη σε κορτικοστεροειδή, τη νόσο του Paget, την ατελή οστεογένεση, την οστεοπενία και τις οστικές μεταστάσεις διάφορων νεοπλασμάτων και το πολλαπλούν μυέλωμα<sup>1,8,9,19</sup>.

**Per os χορήγηση**

Τα διά του στόματος διφωσφονικά (per os) χορηγούνται για την αντιμετώπιση κυρίως της οστεοπόρωσης σε ημερήσια, εβδομαδιαία ή μηνιαία δόση



προληπτικά για την αποφυγή των αυτόματων καταγμάτων, τα οποία είναι συχνά σε ασθενείς με οστεοπόρωση<sup>20</sup>. Επίσης χορηγούνται για διάφορες, λιγότερο συχνές, ενδοοστικές βλάβες, όπως είναι η νόσος του Paget και η ατελής οστεογένεση.

### Ενδοφλέβια χορήγηση

Τα ενδοφλέβια λαμβάνονται μηνιαίως και χορηγούνται στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, του μαστού και των νεφρών, καθώς συμβάλλουν στον περιορισμό των οστικών μεταστάσεων και του πόνου<sup>7</sup>, και στην θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος<sup>9,17</sup>.

### Οστεονέκρωση γνάθων. Κλινική εικόνα

Με τον όρο οστεονέκρωση των γνάθων, χαρακτηρίζεται η νέκρωση τμήματος του οστού της άνω ή κάτω γνάθου, το οποίο παραμένει απογυμνωμένο, λευκοκίτρινης χροιάς, χωρίς να καλύπτεται από βλεννογόνο και χωρίς σημεία επούλωσης<sup>21,22-26</sup>. Είναι αξιοσημείωτο, ότι η οστεονέκρωση παρατηρείται αποκλειστικά στις γνάθους, σε αντίθεση με τα άλλα οστά του σκελετού. Αυτή η ιδιαιτερότητα, ερμηνεύεται (α) από τις αυξημένες ανάγκες αναδιαμόρφωσης των γνάθων, λόγω των συχνών επεμβάσεων, τραυματισμών ή μασητικών φορτίσεων, (β) από το ό,τι τα οστά των γνάθων είναι τα μόνα οστά του ανθρώπου, τα οποία επικοινωνούν με το εξωτερικό περιβάλλον μέσω της ουλοδοντικής σχισμής και το λεπτό βλεννογονοπερίοστεο και (γ) από την αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή των γνάθων, λόγω της αυξημένης αιματικής ροής<sup>7,11,27,28</sup>.

Η οστεονέκρωση των γνάθων εμφανίζεται συχνότερα ως μη επούλωθέν μετεξακτικό φατνίο, ή σε περιοχή όπου διενεργήθηκε χειρουργική επέμβαση ως απογυμνωμένο ενδοστοματικά οστόν, για περισσότερο από 8 εβδομάδες<sup>7</sup>. Ορισμένες φορές η

επιπλοκή συμβαίνει αυτόματα, δηλαδή χωρίς να έχει προηγηθεί εμφανής εκλυτικός παράγοντας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνηθέστερη εντόπιση είναι σε εξοστώσεις ή στην οπίσθια γλωσσική περιοχή της κάτω γνάθου, όπου ο βλεννογόνος είναι λεπτός και τραυματίζεται εύκολα. Συχνότερα η οστεονέκρωση εμφανίζεται στην κάτω γνάθο (65–70%), λόγω πωχότερης αιμάτωσης<sup>24,29</sup>.

Η οστεονέκρωση σε πρώιμα στάδια παρουσιάζεται μόνο ως έλκωση ή ως φλεγμονή του βλεννογόνου, χωρίς ορατή νέκρωση. Αργότερα, παρατηρείται αποκάλυψη στο στοματικό περιβάλλον νεκρωμένου χωρίς αιμάτωση οστού (Εικ. 2). Το μέγεθος της εκτεθειμένης περιοχής, ποικίλλει σε μέγεθος από 1-2 mm, έως μεγάλες περιοχές και προσβάλλουν και τις δύο γνάθους. Η αποκάλυψη είναι συνήθως ασυμπτωματική και γίνεται επώδυνη, μόνο λόγω επιμόλυνσης από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα οπότε έχουμε την εμφάνιση λοίμωξης. Η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στην τραχηλοπροσωπική χώρα και, εάν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή, μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Σταδιακά, σχηματίζονται οστικά απολύματα, με επέκταση της βλάβης και πιθανότητα δημιουργία ενδοστοματικών συριγγίων<sup>9,11</sup>. Σε προχωρημένο στάδιο, παρατηρούνται εξωστοματικά συρίγγια, που παρουσιάζουν υφέσεις και εξάρσεις<sup>9</sup>, παθολογικά κατάγματα, στοματοκολπική επικοινωνία και εκτεταμένη οστεολυσία. Αν η νέκρωση είναι εκτεταμένη και προσεγγίζει το κάτω φατνιακό νεύρο, τότε προκαλείται υπαισθησία του κάτω χείλους με επακόλουθη δυσκολία στη λήψη τροφής και στην ομιλία.

Οι Ruggiero et al κατατάσσουν την οστεονέκρωση σε 4 στάδια:

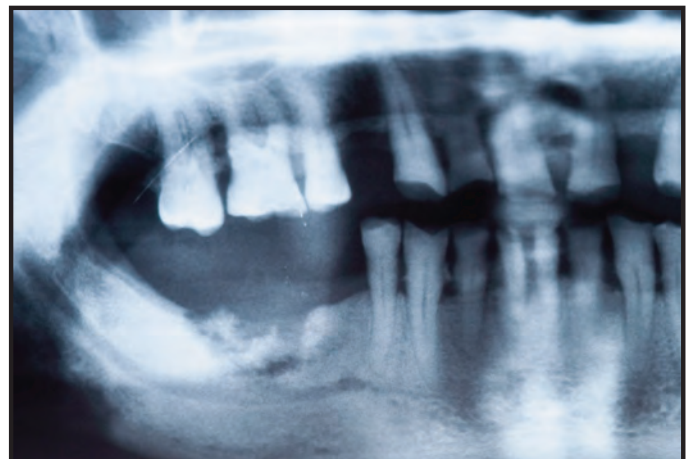
**Κατηγορία κινδύνου:** Καμία ένδειξη νεκρωτικού οστού σε ασθενείς, που λαμβάνουν αγωγή per os και ενδοφλέβια διφωσφονικά.

**Στάδιο 0:** Απουσία κλινικής εικόνας νέκρωσης οστού, μη ειδικά κλινικά ευρήματα και συμπτώματα

**Στάδιο 1:** οστική έκθεση και νέκρωση, ασυ-



Εικόνα 2.



Εικόνα 3

μπωματική, χωρίς ένδειξη λοίμωξης

*Στάδιο II:* οστική έκθεση και νέκρωση με ενδείξεις λοίμωξης, πόνου και ερυθρήματος στην περιοχή της νέκρωσης με ή χωρίς παρουσίας πύου

*Στάδιο III:* οστική έκθεση και νέκρωση με πόνο, λοίμωξη και με ένα ή περισσότερα των παρακάτω: εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό πέρα από την περιοχή του φατνιακού οστού, που οδηγεί σε παθολογικό κάταγμα, εξωστοματικό συρίγγιο, στοματοκολπική/στοματορινική επικοινωνία ή οστεόλυση στο κατώτερο όριο της κάτω γνάθου ή στο έδαφος του ιγμορείου<sup>26,30</sup>.

Η ακτινογραφική εικόνα δεν είναι παθολογική. Στο ενδοστοματικό ακτινογράφημα, η διεύρυνση της περιοδοντικής μεμβράνης, ιδίως στην περιοχή του διχασμού των γομφίων, αποτελεί συχνά πρώιμο ακτινογραφικό σημείο της οστεονέκρωσης των γνάθων. Στην πανοραμική ακτινογραφία, μπορεί να μην ανιχνευθεί αλλαγή της δομής του οστού στα αρχικά στάδια της νόσου. Με την εξέλιξή της, διαπιστώνονται οστεολυτικές αλλοιώσεις με ασαφή συνήθως όρια (Εικ. 3). Συχνά, απεικονίζεται συνδυασμός διαυγάσεων και σκιάσεων, οι οποίες οφείλονται στα οστικά απολύματα και στο κοκκιώδη ιστό, ο οποίος περιβάλλει το νεκρωμένο οστό<sup>24</sup>. Στην αξονική τομογραφία (dental scan) η βλάβη εμφανίζεται ως υπόπυκνη οστεολυτική αλλοίωση με ασαφή και διάχυτα όρια<sup>31</sup>.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, είναι αθροιστικός και μπορεί να αγγίξει το 21% σε άτομα που λαμβάνουν ενδοφλέβια το φάρμακο για περισσότερο από 2 χρόνια. Η οστεονέκρωση από διφωσφονικά είναι συχνότερη στην κάτω γνάθο<sup>5</sup> και, στο 60% των περιπτώσεων, έχει προηγηθεί κάποια οδοντιατρική επέμβαση, όπως είναι η εξαγωγή δοντιού, η περιοδοντική θεραπεία ή τοποθέτηση εμφυτεύματος<sup>22</sup>. Έχει αναφερθεί, επίσης, αυτόματη οστεονέκρωση σε ασθενείς με βαριάς μορφής περιοδοντίτιδα, χωρίς να έχει προηγηθεί κάποια θεραπεία<sup>1,9,25</sup>.

Η ενδοφλέβια χορήγηση των διφωσφονικών ενοχοποιείται πολύ περισσότερο συγκριτικά με την από του στόματος χορήγηση, για την εμφάνιση οστεονέκρωσης<sup>9,12</sup>. Οι μελέτες αναφέρουν ποσοστά, που κυμαίνονται μεταξύ 1,9-28%. Σημειώνεται ότι στην πλειοψηφία τους, σαν εκλυτικός παράγοντας, αναφέρεται προηγούμενη οδοντιατρική εργασία. Για τα ενδοφλέβια χορηγούμενα, ο αναφερόμενος στη βιβλιογραφία μέσος χρόνος εμφάνισης οστεονέκρωσης, από την έναρξη της θεραπείας, ανέρχεται σε 9,3 και 14,1 μήνες για τη ζολενδρονάτη και την παμιδρονάτη αντίστοιχα<sup>20</sup>, ενώ αν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα με τα διφωσφονικά από το στόμα και κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, θεωρούνται επίσης ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνισή της<sup>5</sup>. Περιστατικά

οστεονέκρωσης αναφέρονται και μετά από ορθοodontική θεραπεία, ενώ σε ποσοστό 20-25% εμφανίζεται και αυτόματη οστεονέκρωση<sup>1,22</sup>. Αντίθετα, για τα per os χορηγούμενα, τα ποσοστά είναι πολύ μικρότερα και αναφέρονται για παράδειγμα στη βιβλιογραφία συμβάματα 0,09-0,34% μετά από εξαγωγή<sup>7</sup>. Σε μια μεγάλης έκτασης μελέτη, η πιθανότητα οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά μετά από εξαγωγές δοντιών, υπολογίστηκε σε μια ανά 1130 εξαγωγές, για λήψη από του στόματος, ενώ αντίθετα για ενδοφλέβια χορήγηση, ήταν μια ανά 11 με 15 εξαγωγές<sup>2</sup>.

Η πρόγνωση, για την εμφάνιση και εξέλιξη της οστεονέκρωσης, εξαρτάται από διάφορους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως είναι ο διαβήτης, το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, η κακή στοματική υγιεινή, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα<sup>5,22,24-26</sup> και η ηλικία άνω των 65 χρόνων<sup>25</sup>. Έχει αναφερθεί, πως η πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης γνάθου, μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη μελέτη εργαστηριακών δεικτών, όπως είναι η μέτρηση του επιπέδου του τελοπεπτιδίου CTX (C-terminal telopeptide) στον ορό μετά από νηστεία (ή στα ούρα), αποτελεί δείκτη οστικού μεταβολισμού<sup>5</sup>. Ωστόσο σήμερα, δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση, προκειμένου να προταθούν τέτοιες εργαστηριακές εξετάσεις, για την έγκαιρη πρόγνωση της οστεονέκρωσης, ενώ από την άλλη, είναι λίγα τα εξειδικευμένα εργαστήρια που μπορούν να εφαρμόσουν τη μέτρηση του παράγοντα CTX<sup>25</sup>.

### **Πρόληψη και οδηγίες στον ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά**

Ο ασθενής που πρόκειται να λάβει διφωσφονικά, θα πρέπει αρχικά να ενημερωθεί για τον κίνδυνο οστεονέκρωσης, που διατρέχει από τη φαρμακευτική αγωγή που θα λάβει. Η σχολαστική στοματική υγιεινή ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο και είναι ύψιστης σημασίας για την πρόληψη της οστεονέκρωσης των γνάθων. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει μια ασφαλής διαγνωστική τεχνική πρόληψης του κινδύνου αυτού. Η διακοπή της λαμβανόμενης αγωγής, εφόσον είναι εφικτή, δεν ελαχιστοποιεί με ασφάλεια τον κίνδυνο, ειδικά όταν αυτή λαμβάνεται για πάνω από 3 έτη.

Αν ο ασθενής προσέλθει στον οδοντίατρο πριν την έναρξη της αγωγής με διφωσφονικά, ακολουθείται το πρωτόκολλο των ασθενών που πρόκειται να ακτινοβοληθούν, δηλαδή εξαγωγή όλων των δοντιών με αμφίβολη πρόγνωση, θεραπευτική αποκατάσταση των εναπομεινάντων, απόλυτος έλεγχος της υγείας των περιοδοντικών ιστών, έλεγχος και αναγόμωση των κινητών προσθέσεων με μαλακά επιστρώματα. 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 του τραύματος. Ο ασθενής, πρέπει να ακολουθεί συχνό πρόγραμμα επανελέγχου (συνήθως ανά 3 μήνες) και να ενημερώνει τον οδοντίατρο για οποιαδήποτε αλλαγή παρατηρήσει στο στόμα<sup>20</sup>.

### Στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης

**A.** Οι ασθενείς που λαμβάνουν *per os* διφωσφονικά, έχουν πολύ μικρότερο, αλλά ωστόσο υπαρκτό κίνδυνο για οστεονέκρωση των γνάθων, μετά από ένα οστικό τραύμα. Σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, δεν αντενδείκνυται μια μικρής έκτασης χειρουργική επέμβαση, ωστόσο θα πρέπει ο οδοντίατρος να γνωρίζει, ότι ο κίνδυνος πιθανής οστεονέκρωσης αυξάνεται όσο αυξάνει η διάρκεια της χορήγησης των φαρμάκων (>3 χρόνια). Αν ο ασθενής λαμβάνει από του στόματος διφωσφονικά για λιγότερο από 3 χρόνια, αλλά ταυτόχρονα λαμβάνει και κορτικοστεροειδή, προτείνεται στον θεράποντα γιατρό που του τα χορήγησε, η συναίνεσή του στη διακοπή τους, για τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη χειρουργική στόματος, αν φυσικά το επιτρέπει η κατάσταση της υγείας του ασθενή. Η αγωγή δεν πρέπει να επαναρχίσει, αν δεν έχει προηγηθεί η οστική επούλωση<sup>31</sup>. Η διενέργεια της επέμβασης, θα πρέπει να γίνει όσο το δυνατόν ατραυματικά. Εξαιρετικής σημασίας είναι η λείανση και έκπλυση των οξύαιχμων οστικών άκρων, για αποφυγή τραυματισμού των μαλακών ιστών. Όσον αφορά τις πλύσεις με στοματικά αντισηπικά διαλύματα, αυτές πρέπει να γίνονται καθημερινά με διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,12%, ή αραιωμένου υπεροξειδίου του υδρογόνου. Το αντιβιοτικό σχήμα που χορηγείται εμπειρικά, είναι *per os* πενικιλίνη V (penicillin) ή αμοξικιλίνη (amoxicillin, Amoxil 500 mg X 3), μία βδομάδα πριν και δύο μετά την επέμβαση. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη (penicillin), χορηγούνται *per os* τα συνήθη εναλλακτικά αντιβιοτικά ερυθρομυκίνη (erythromycin), δοξυκυκλίνη (doxycycline) και κλινδαμυκίνη (clindamycin). Σε πολλές περιπτώσεις συστήνεται, μετά την επέμβαση, η προσθήκη στο σχήμα μετρονιδαζόλης (metronidazole *per os* -Flagyl 500mg X3).

**B.** Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά και δεν έχουν εκδηλώσει οστεονέκρωση, επεμβάσεις που περιλαμβάνουν οστικό τραύμα (εξαγωγές, ριζική απόξεση, ορθοδοντική θεραπεία), καθώς και η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων, πρέπει να αποφεύγονται.

**Γ.** Η αντιμετώπιση των περιστατικών με οστεονέκρωση γνάθων, είναι κυρίως συντηρητική, εμπειρική και συμπτωματική, ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της οστεονέκρωσης και έχει θεσπιστεί ένα πρωτόκολλο αντιμετώπισης της περιοχής του νεκρωμένου οστού, ανάλογα με την προαναφερθείσα σταδιοποίηση. Σκοπός είναι η αναστολή της επέ-

κτασης της νέκρωσης, η αποδρομή της φλεγμονής και η ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο.

Στο στάδιο κινδύνου, οι ασθενείς, που λαμβάνουν διφωσφονικά, δε χρήζουν καμίας θεραπείας. Θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης, όπως επίσης και για τα σημεία και συμπτώματα της νόσου.

Στο στάδιο 0, όπου υπάρχουν μη ειδικά κλινικά ευρήματα και συμπτώματα, προτείνεται η χορήγηση παυσίπονων και αντιβιοτικών, με τα προαναφερθέντα αντιβιοτικά σχήματα.

Στο στάδιο 1, όπου το οστό είναι εκτεθειμένο στο στοματικό περιβάλλον χωρίς ένδειξη λοίμωξης, συστήνεται συντηρητική αγωγή με αντιμικροβιακά διαλύματα χλωρεξιδίνης 0,12% καθημερινά, το προαναφερθέν αντιβιοτικό σχήμα και άψογη στοματική υγιεινή, με εβδομαδιαίο επανέλεγχο μέχρι την ολοκλήρωση της οστικής επούλωσης<sup>29,31</sup>.

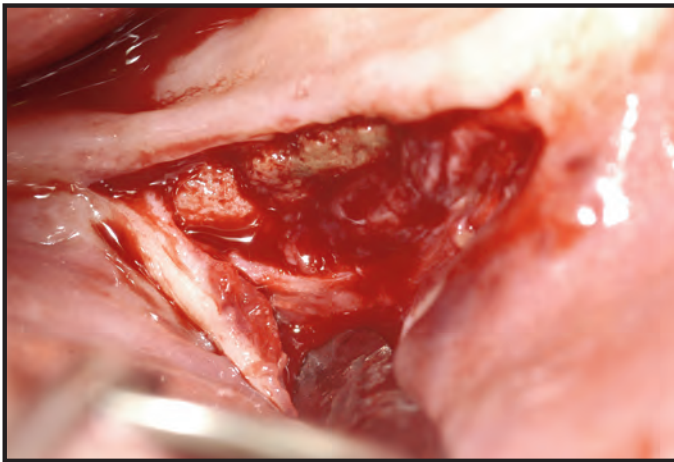
Στο στάδιο 2, όπου το οστό είναι εκτεθειμένο στο στοματικό περιβάλλον, με λοίμωξη του βλεννογόνου και των μαλακών μορίων και οστική νέκρωση με πόνο, η αντιβίωση συνεχίζεται για τουλάχιστον 14 μέρες και μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή και ο πόνος. Οι περιοχές νεκρωτικού οστού που αποτελούν μόνιμη πηγή φλεγμονής του βλεννογόνου, πρέπει να αφαιρούνται και να ομαλοποιούνται, χωρίς όμως να εκτεθεί επιπλέον οστό. Η συντηρητική αντιμετώπιση οδηγεί σε σύγκλιση με βλεννογόνο στα μισά περίπου περιστατικά οστεονέκρωσης<sup>29,31</sup>.

Στο στάδιο 3, όπου η νέκρωση του οστού επεκτείνεται, το οστό είναι ευάλωτο σε παθολογικά κατάγματα, με πιθανή εμφάνιση οστικών απολυμάτων και εξωστοματικών συριγγίων. Χρησιμοποιούνται όλα τα προηγούμενα θεραπευτικά μέσα (διαλύματα χλωρεξιδίνης, αντιβίωση μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή και ο πόνος) και χειρουργικές επεμβάσεις με πολύπλοκο σχεδιασμό, όπως οστεοπλαστική, χειρουργικός καθαρισμός των απολυμάτων, τμηματική εκτομή της γνάθου και προσθετική αποκατάσταση του ελλείμματος χωρίς ικανοποιητικό αποτέλεσμα (υποτροπή με επέκταση της νεκρωτικής βλάβης)<sup>29,31</sup>.

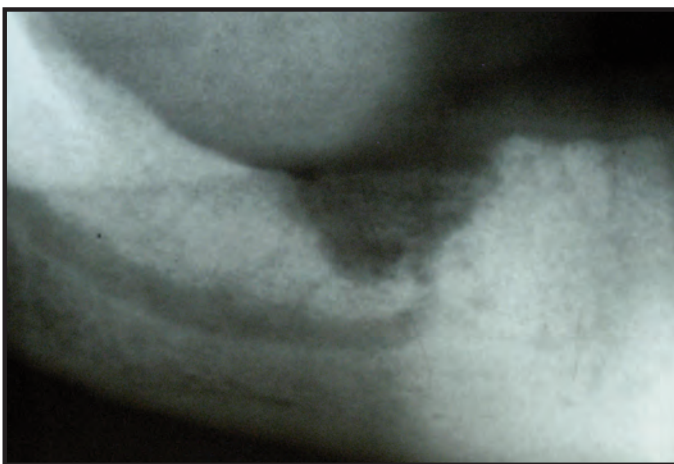
Ενδεικτικά παρουσιάζουμε ένα περιστατικό του εργαστηρίου Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής Α.Π.Θ., όπου μετά τον χειρουργικό καθαρισμό (Εικ. 4) της βλάβης των εικόνων 2 και 3, επήλθε, ακολουθώντας το προαναφερθέν πρωτόκολλο, πλήρης επούλωση, που φαίνεται κλινικά και ακτινογραφικά 8 μήνες μετά (Εικ. 5 και 6).

Ανεξαρτήτως του σταδίου της οστεονέκρωσης, θα πρέπει να αφαιρούνται τα ευκίνητα οστικά απολύματα, να λειαινούνται τα οξύαιχμα άκρα και να εξαγονται τα δόντια που βρίσκονται στις θέσεις του νεκρωμένου οστού<sup>24</sup>. Η περιοχή της νέκρωσης καλύπτεται με μαλακό νάρθηκα<sup>29</sup>. Η διακοπή των ενδοφλέβιων διφωσφονικών για ένα βραχύ διάστη-





Εικόνα 4.



Εικόνα 5.



Εικόνα 6.

μα, δεν έχει κάποιο ορατό όφελος, απειλεί την ζωή του μεταστατικού ασθενή, γι'αυτό θα πρέπει να αποφασίζεται μόνο από τον θεράποντα ιατρό.

### Συμπεράσματα

Η θεραπεία των ασθενών που προσέρχονται στο οδοντιατρείο και λαμβάνουν διφωσφονικά, αποτελεί μια πρόκληση για τον οδοντίατρο. Η γνώση του πιθανού κινδύνου οστεονέκρωσης και του μεγέθους

ισχύος και διάρκειας της αγωγής, θα τον προσανατολίσουν στη λήψη των σωστών μέτρων για πρόληψη και αντιμετώπιση του προβλήματος. Δυστυχώς, η άγνοια του κινδύνου από τους θεράποντες συναδέλφους ιατρούς ή η υποτίμηση της οδοντιατρικής θεραπείας έχει προκαλέσει σε αρκετούς ασθενείς, που χρειάστηκαν οδοντιατρική θεραπεία, αρκετά προβλήματα, εκτός από το κύριο για το οποίο και έλαβαν τα φάρμακα αυτά. Τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης που αναφέραμε, είναι κατά βάση εμπειρικά και αντιμετωπίζουν σε ικανοποιητικό βαθμό το πρόβλημα, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, μένουν αρκετά ακόμα ερωτηματικά και εκεί θα πρέπει να προσανατολιστεί η έρευνα. Ποιά είναι η παθογένεια της νόσου και γιατί προσβάλλει τις γνάθους σε αντίθεση με άλλα μέρη του σώματος; Πώς μπορεί να αποφευχθεί και ποιά είναι τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα; Υπάρχουν έγκαιρες διαγνωστικές μέθοδοι, ειδικά στα αρχικά στάδια που η νόσος είναι ασυμπτωματική; Ποιά είναι η καλύτερα τεκμηριωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση από όλες αυτές που έχουμε στη διάθεσή μας, όπως το πλάσμα εμπλουτισμένο σε αιμοπετάλια (PRP), το υπερβαρικό οξυγόνο και laser. Τέλος, πόσο ρόλο παίζει το χρονικό διάστημα που χορηγούνται και πόσο βοηθάει η διακοπή της χορήγησης των φαρμάκων, δεδομένου ότι έχουν χρόνο ημίσειας ζωής το λιγότερο 10 χρόνια; Περιμένοντας την έρευνα να δώσει απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα, ο ρόλος του οδοντιάτρου είναι να τηρεί αυστηρά τα υπάρχοντα πρωτόκολλα και να συστήνει την άψογη στοματική υγιεινή, με στόχο να βελτιώσει τη ποιότητα ζωής των ήδη επιβαρυσμένων ασθενών.

### Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε τον διευθυντή του Εργαστηρίου Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής Καθηγητή Α. Τσίρλη για την παραχώρηση των εικόνων του περιστατικού οστεονέκρωσης.

### Βιβλιογραφία

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. (2006) Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. Journal of the American Dental Association 137, 1144-50.
2. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Dental Implant Patients: A South Australian Case Series. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg 2010; 68:337-43.
3. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini P F, Bedogni A. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg 2010; 68:797-804.

4. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1104-7.
5. Williamson R.A. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* March 2010; 39 (3) 251-55.
6. Ηλιάδης Α, Ναλμπάντης Δ, Νταμπαράκης Ν. Τα διφωσφονικά στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. *Στόμα* 2011; 39: 133 – 42.
7. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:369-76.
8. Mehanna P & Goddard R. Bisphosphonate associated osteonecrosis: an unusual case. *Australian Dental Association* 2010; 55: 311–3.
9. Κάρτσου Β. Μ., Seamanduras Α., Koo S. και Ζάβρας Α. Ι. Επιπτώσεις της χρήσης διφωσφονικών στην οδοντιατρική. *Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα*. 2009; 20: 1-15
10. 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; 63:1567-4.
11. Licata, A. A. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39, 668-77.
12. Κονδυλής Θ, Κατσιμιγα Α, Πανης Β. Διφωσφονικά και Περιοδοντική Θεραπεία. *Στοματολογία* 2011, 68(1): 20s34 .
13. Σολδάτος Ν, Μελακόπουλος Ι, Σιλβέστρος Σ, Κοντακιώτης Γ, Κασικέρης Ν. Διφωσφονικά και εμφυτεύματα. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οδηγίες και παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων. *ΣΤΟΜΑ* 2010; 38 : 139 – 147.
14. Λάσκαρης Γ, Γκάγκαρη Ε. Οστεονέκρωση γνάθων από λήψη διφωσφονικών: Νέα δεδομένα και αντιμετώπιση. *Ελληνική Ρευματολογία* 2008, 19(1): 74-80.
15. Javed F & Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol*. 2010; 81(4):479-84.
16. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part I: biological concepts with a review of the literature. *Implant Dent*. 2009;18:492-500.
17. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
18. Rodan, GA & Fleisch, HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; 97, 2692-6.
19. Tenenbaum Hc, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz Pc. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol* 2002,73: 813-822
20. Μελακόπουλος Ι, Πατρικίου Α. Οστεονέκρωση της κάτω γνάθου από χρήση διφωσφονικών. Περιγραφή περίπτωσης. *Στοματολογία* 2005; 62:31-34.
21. 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. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1658-68.
22. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055 .
23. Woodward JK, Coleman RE, Holen I. Preclinical evidence for the effect of bisphosphonates and cytotoxic drugs on tumor cell invasion. *Anti-Cancer Drugs* 2005;16(1):11-9.
24. Νικητάκης Ν, Καμπέρος Γ, Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου Α. Οστεονέκρωση των γνάθων προκαλούμενη από διφωσφονικά. Πρόληψη και αντιμετώπιση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, 26(5):583-92.
25. Ανδρεσάκης Δ.Δ., Αντωνιάδου Α. , Αλέπη Χ., Χαλιορή Ι, Λαδιώτης, Λ. Οστεονέκρωση της κάτω γνάθου μετά από χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενή με ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα. *Κλινικοεργαστηριακές συζητήσεις*.
26. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:527-34.
27. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonates induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-2410.
28. Ferlito S, Puzzo S, Liardo C. Preventive Protocol for Tooth Extractions in Patients Treated With Zoledronate: A Case Series. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. *J Oral Maxillofac Surg* 69:e1-e4, 2011.
29. Hellstein J.W , Adler R.A, Edwards B, Jacobsen P L, Kalmar J.R., Koka S, Migliorati C.A and Ristic H. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and summary of recommendations from the treatment of osteoporosis : Executive Scientific Affairs American Dental Association Council on JADA 2011;142(11):1243-51.
30. Ξανθινάκη Α, Νικολάτου-Γαλίτη Ο. Οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. *Επιστημονική Επιτροπή ΟΣΑ* 2006; 70: 23-33.
31. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update Approved by the Board of Trustees January 2009.