

Διφωσφονικά και εμφυτεύματα. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οδηγίες και παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων

N. ΣΟΛΔΑΤΟΣ¹, I. ΜΕΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ², Σ. ΣΙΛΒΕΣΤΡΟΣ³, Γ. ΚΟΝΤΑΚΙΩΤΗΣ⁴, Ν. ΚΑΤΣΙΚΕΡΗΣ⁵

Bisphosphonates and implants. Literature review, guidelines and case reports display

N. SOLDATOS¹, I. MELAKOPOULOS², S. SILVESTROS³, G. KONTAKIOTIS⁴, N. KATSIKERIS⁵

Περίληψη

Στην εποχή μας, αυξάνονται όλο και περισσότερο, οι ασθενείς στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύματα και παράλληλα μεγαλώνει ο μέσος όρος ηλικίας τους. Τα διφωσφονικά άλατα αναδεικνύονται ως φάρμακο εκλογής όχι μόνο για την αντιμετώπιση σπάνιων κακοήθων νόσων, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, αλλά και πολλών κοινών νόσων του πληθυσμού, όπως η οστεοπόρωση. Ως εκ τούτου, υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα τοποθέτησης εμφυτευμάτων, σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ή σε ασθενείς που έχουν ήδη τοποθετήσει εμφυτεύματα, να χρειαστεί να υποβληθούν σε θεραπεία με διφωσφονικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, ενδοφλεβίως, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων είναι απόλυτη αντένδειξη. Σε εκείνους που έχουν ήδη τοποθετήσει εμφυτεύματα, πριν την έναρξη της θεραπείας τους με διφωσφονικά, ενδοφλεβίως, ακολουθούνται οι γενικές οδηγίες για αντιμετώπιση ασθενών που λαμβάνουν αυτή την κατηγορία των φαρμάκων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων εξαρτάται από το χρόνο λήψης τους.

Σκοπός της εργασίας είναι να μελετηθεί αν η χρήση διφωσφονικών από του στόματος είναι αντένδειξη για τη χρήση εμφυτευμάτων με ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: διφωσφονικά από το στόμα, οστεονέκρωση των γνάθων, αναδιαμόρφωση οστού, εμφυτεύματα.

Summary

Introduction: Osseointegrated dental implants have been in use with successful high survival rates for the last 10 years. Nowadays, the number of implant treatment plans is increasing strongly. Also in nowadays bisphosphonates become a very popular drug in order to manage rare malignant tumours like multiple myeloma or very common disease like osteoporosis. Thus, there is a strong possibility of using osseointegrated dental implants to patients who are in intravenous or oral bisphosphonates therapy. As far as it concerns patients who are in intravenous bisphosphonates therapy, the use of osseointegrated dental implants is strongly contraindicated. Patients, that have been restored with dental implants in the past and now are in intravenous bisphosphonates therapy, must follow the general guidelines. As far as it concerns patients who are in oral bisphosphonates therapy the use of osseointegrated dental implants it depends on the duration of the therapy.

Aim of the study: The aim of the study is the consideration of the use of dental implants to patients who are in oral bisphosphonates therapy through the literature review and the display of case reports.

KEY WORDS: oral bisphosphonates therapy, osteonecrosis of the jaws, bone remodeling, osseointegrated dental implants.

Received on 10th July, 2009. Accepted on 8th Jan., 2010.

Στάλθηκε στις 10.7.2009. Εγκρίθηκε στις 8.1.2010.

Παρουσιάστηκε μέρος της εργασίας στο 28^ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 23-26/10/08, Συνεδριακό Κέντρο Ι. Βελλίδης.

- 1 Οδοντίατρος, Υπ. Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης Κλινικής Εμφυτευμάτων Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.
- 2 Στοματικός και Γναθοπροσωπικός Χειρουργός, Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.
- 3 Περιοδοντολόγος, Επ. Καθηγητής Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.
- 4 Οδοντίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.
- 5 Στοματικός και Γναθοπροσωπικός Χειρουργός, Διευθυντής. Γναθοπροσωπικής Κλινικής Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Ι. Γεννηματάς.

- 1 Dentist
- 2 Dentist
- 3 Asist. Professor
- 4 Dentist
- 5 Dentist

Εισαγωγή

Στην εποχή μας, αυξάνονται όλο και περισσότερο οι ασθενείς στους οποίους τοποθετούνται εμφυτεύματα και παράλληλα μεγαλώνει και ο μέσος όρος ηλικίας. Τα διφωσφονικά αναδεικνύονται ως φάρμακο εκλογής όχι μόνο για την αντιμετώπιση σπάνιων κακοήθων νόσων, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, αλλά και πολλών κοινών νόσων του πληθυσμού, όπως η οστεοπόρωση^{1,2}. Ως εκ τούτου, υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα τοποθέτησης εμφυτευμάτων, σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ή σε ασθενείς που έχουν ήδη τοποθετήσει εμφυτεύματα, να χρειαστεί να υποβληθούν σε θεραπεία με διφωσφονικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, ενδοφλεβίως, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων είναι απόλυτη αντένδειξη³. Σε εκείνους, όμως, που έχουν ήδη τοποθετήσει εμφυτεύματα, πριν την έναρξη της θεραπείας τους με διφωσφονικά, ενδοφλεβίως, ακολουθούνται οι γενικές οδηγίες για τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτή την κατηγορία των φαρμάκων³. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων εξαρτάται από το χρόνο λήψης τους.

Ο σκοπός της εργασίας είναι να μελετηθεί αν η χρήση διφωσφονικών από το στόμα είναι αντένδειξη για τη χρήση εμφυτευμάτων μέσα από ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων.

Διφωσφονικά άλατα

Τα διφωσφονικά άλατα είναι αντιοστεοπενικά φάρμακα, καθώς ενσωματώνονται στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και αυξάνουν την οστική μάζα^{1,2}. Η χημική τους δομή μοιάζει με αυτή των ανόργανων πυροφωσφορικών, όπως το πυροφωσφορικό άλας που είναι ενδογενής ρυθμιστής του οστικού μεταλλοποίησης και, επομένως, έχει παρόμοια φαρμακοκινητική^{1,2,4,5}. Η διαφορά έγκειται στον δεσμό 2 ομάδων φωσφορικού άλατος, οι οποίες στην περίπτωση των διφωσφονικών είναι φωσφοαιθερικός (-P-C-P-), ενώ στα πυροφωσφορικά είναι φωσφοανυδριτικός (-P-O-P-)^{1,2,4,5}. 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 και μπορούν να είναι 2 τύπων: μια αμινο-τελική αλυσίδα ή μια κυκλική αλυσίδα αζώτου (R1 ή R2)^{1,2,4,5}.

Σκευάσματα

Χορηγούνται ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας που προκαλείται από κακοή-

θη νόσο, των οστεολυτικών βλαβών που προκαλούν οι μεταστάσεις συμπαγών όγκων (μαστού, προστάτη, πνεύμονα) και του πολλαπλού μυελώματος^{1,3,6-8}. Τα σκευάσματα για αυτές τις παθήσεις αρχικά ήταν το Pamidronate (Aredia®) και κατόπιν το Zoledronate (Zometa®)^{1-3,6-8}.

Από το στόμα χορήγηση λαμβάνουν οι ασθενείς που πάσχουν από σπάνια νοσήματα όπως η νόσος του Paget των οστών^{1,2,6-8}, η ινώδης δυσπλασία⁶⁻⁸, η ατελής οστεογένεση^{1,2,6-8} η ετερότοπη οστεογένεση⁶⁻⁸ η οστική απώλεια⁶⁻⁸ λόγω υπεροιστρογοναιμίας και χρήσης κορτικοστεροειδών αλλά πιο συχνά η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση^{1,2,6-8}. Τα σκευάσματα αυτά είναι Etidronate sodium (Didronel®), Clodronate disodium (Bonafos®), Tiludronate disodium (Skelid®), Aledronate sodium (Fosamax®), Ibadronate sodium (Bondronat®) και Risedronate sodium (Actonel®)^{1,2,6-9}. Στον πίνακα 1, συνοψίζονται τα κυριότερα σκευάσματα που χορηγούνται ενδοφλεβίως και από το στόμα, συμπεριλαμβανομένου και του ενδοφλεβίου Reclast® (ζολενδρονικό οξύ) που έχει παρουσιαστεί στις ΗΠΑ τα τελευταία χρόνια και χορηγείται εφάπαξ μια φορά το χρόνο για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Το σκεύασμα αυτό κυκλοφορεί πλέον και στην Ελλάδα με το όνομα Aclasta®.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

*Η οδός χορήγησης των κυριότερων εμπορικών σκευασμάτων των διφωσφονικών φαρμάκων.
(Αναδημοσίευση από Ruggiero et al, 2009)*

Χημική σύνθεση	Εμπορικό σκεύασμα	Οδός χορήγησης
Zoledronic acid	Zometa	Ενδοφλεβίως
Pamidronate	Aredia	Ενδοφλεβίως
Etidronate	Didronel	Ενδοφλεβίως
Clodronate	Bonafos	Ενδοφλεβίως/Στόμα
Ibadronate	Bondronat / Boniva	Ενδοφλεβίως/Στόμα
Tiludronate	Skelid	Στόμα
Risedronate	Actonel	Στόμα
Aledronate	Fosamax	Στόμα
Zoledronic acid	Reclast	Ενδοφλεβίως

Χρήσιμος είναι και ο διαχωρισμός των φαρμάκων ανάλογα με τη δράση τους:

- *Μη αζωτούχα διφωσφονικά οξέα:* Etidronate sodium (Didronel®, Etiplus®, Femino-flex®, Ostopol®), Clodronate (Bonafos®, Ostac®) και Tiludronate (Skelide®, Fos®) τα οποία έχουν την ικανότητα να ενσωματώνονται σε μη υδρολυόμενα ανάλογα του ATP και αθροίζονται ενδοκυττάρια στους οστεοκλάστες προάγοντας την απόπτωση τους^{3,10}.
- *Αλκυλο-αμινο διφωσφονικά οξέα:* Aledronate sodium (Fosamax®), Pamidronate

(Aredia®), και Ibadronate sodium (Bondronat®) που δρουν παρεμποδίζοντας τη σύνθεση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσυλλίου, ενζύμου της οδού του μεβαλονικού οξέος στη σύνθεση της χοληστερόλης^{3,10}.

- **Ετεροκυκλικά αζωτούχα διφωσφονικά:** Risedronate sodium (Actonel®), Zoledronate (Zometa®), που αναστέλλουν τις συνθετάσες αλλά επιπρόσθετα σταθεροποιούν τις διαμορφωτικές αλλαγές που ενισχύουν την ανασταλτική

τους δράση^{3,10}

Η χημική σύνθεση των διφωσφονικών φαρμάκων καταδεικνύουν και την δραστικότητα τους¹¹. Η δραστικότητά τους αναφέρεται στον πίνακα II⁹.

Η δυσκολία εφαρμογής της από του στόματος χορήγησης των διφωσφονικών οδήγησε στην ανάπτυξη των ενδοφλεβίως χορηγούμενων παρόλο που έχουν αναφερθεί συμπτώματα γρίπης και παροδικής υπασβεστιαμίας^{12,13}.

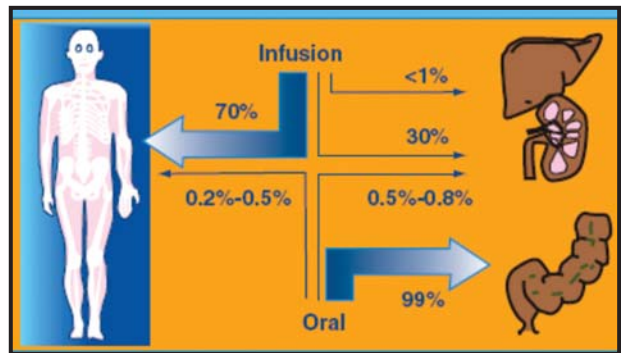
ΠΙΝΑΚΑΣ II

Συγκριτική δραστικότητα των διφωσφονικών φαρμάκων¹⁶.
(Αναδημοσίευση από Ruggiero et al, 2009)

Παράγοντας (Εμπορικό σκεύασμα)	Ενδείξεις χρήσης	Ύπαρξη αζώτου	Δόση	Οδός χορήγησης	Συγκριτική δραστικότητα
Etidronate (Didronel)	Νόσος Paget	Όχι	300-750 mg/ημέρα για 6 μήνες	Στόμα	1
Tiludronate (Skelid)	Νόσος Paget	Όχι	400 mg/ημέρα για 3 μήνες	Στόμα	50
Aledronate (Fosamax)	Οστεοπόρωση	Ναι	10 mg/ημέρα - 70 mg/εβδομάδα	Στόμα	1,000
Risedronate (Actonel)	Οστεοπόρωση	Ναι	5 mg/ημέρα - 35 mg/εβδομάδα	Στόμα	1,000
Ibadronate (Boniva)	Οστεοπόρωση	Ναι	2,5 mg/ημέρα - 150 mg/μήνα 3 mg/κάθε 3 μήνες	Στόμα Ενδοφλεβίως	1,000
Pamidronate (Aredia)	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	90 mg/ 3 εβδομάδες	Ενδοφλεβίως	1,000-5,000
Zoledronate (Zometa)	Οστικές μεταστάσεις	Ναι	4 mg/ 3 εβδομάδες	Ενδοφλεβίως	10,000+
Zoledronic acid (Reclast)	Οστεοπόρωση		5 mg/ χρόνο	Ενδοφλεβίως	

Μηχανισμοί δράσης

Οι μηχανισμοί δράσης τους δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί και ερευνώνται συνεχώς. Είναι ισχυροί παράγοντες αναστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών, μειώνουν την αναδιαμόρφωση του οστού, μειώνουν το νεοσηματιζόμενο οστό και έχουν αντι-αγγειογενετική δράση^{7,14,15}. Έχουν μια σύντομη μέση διάρκεια ζωής στο αίμα μεταξύ 30 λεπτών και 2 ωρών, αλλά όταν ενσωματωθούν σε κρυστάλλους υδροξυαπατίτη μπορούν να παραμείνουν δεσμευμένα στο οστό μέχρι και 12 χρόνια χωρίς να μεταβολιστούν⁶. Η φαρμακοκινητική των διφωσφονικών και η φτωχή βιοδιαθεσιμότητα αυτών που λαμβάνονται από το στόμα, φαίνονται χαρακτηριστικά στην εικ. 1¹⁶. Τα αμινο-διφωσφονικά επάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, ενώ εμποδίζουν την καρκινική διήθηση^{17,18}. Η αντι-αγγειογενετική τους δράση φαίνεται να ενισχύει την αντικαρκινική τους δράση¹⁵. Η δομή των διφωσφονικών καθορίζει την παραμονή τους στο οστό, την φαρμακευτική ισχύ τους και τα ενδοκυτταρικά αποτελέσματά τους⁶. Η ενδοφλέβια χορήγησή τους είναι η μορφή που συχνότερα έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων³. Εκτός της εμφάνισης της οστεονέκρωσης τα διφωσφονικά ευθύνο-



Εικ. 1. Η φαρμακοκινητική των διφωσφονικών φαρμάκων. Χαρακτηριστική είναι η φτωχή βιοδιαθεσιμότητα των διφωσφονικών που λαμβάνονται από το στόμα.
(Αναδημοσίευση από Coleman et al, The Oncologist 2000)

νται και για άλλες παρενέργειες όπως η οισοφαγίτιδα, η βλεννογονίτιδα, η ναυτία και η νεφρική δυσλειτουργία¹¹.

Οστεονέκρωση

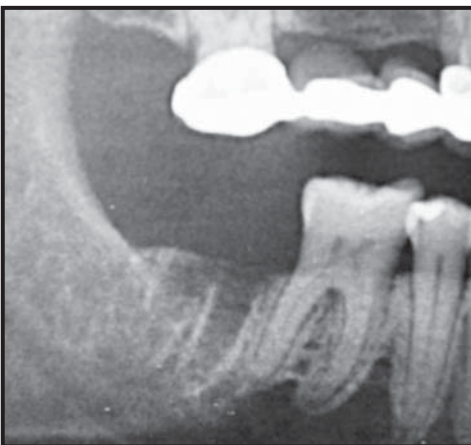
Η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά (ΟΝΓΑΔ) πρωτοαναγνωρίστηκε το 2003, από τους Marx και συν. στην διεθνή, αλλά και στην ελληνική βιβλιογραφία και οι οποίες συσχετίστηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση σε 36 ασθενείς με κακοήθη νό-

σο¹⁹⁻²³. Έκτοτε πλήθος δημοσιεύσεων καταδεικνύουν το κίνδυνο εμφάνισης ΟΝΓΑΔ ανεξάρτητα της οδού χορήγησης τους, παρ' όλο που η από του στόματος είναι λιγότερο συχνή, πιο προβλέψιμη και ανταποκρίνεται καλύτερα στην θεραπεία²⁴⁻²⁶. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής τα χαρακτηριστικά που πρέπει να πληρούν οι ασθενείς που έχουν ΟΝΓΑΔ είναι η λήψη διφωσφονικών φαρμάκων συγχρόνως ή πριν την διάγνωση, η έκθεση νεκρωτικού οστού στην περιοχή των γνάθων για πάνω από 8 εβδομάδες και να μην έχει υποβληθεί ο ασθενής σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου^{3,9}.

Η ΟΝΓΑΔ αναφέρεται ως μη αγγειούμενη νέκρωση των γνάθων και εμφανίζεται και στις 2 γνάθους με προτίμηση την κάτω με ποσοστό 63% (Εικ. 2,3)^{1,3}. Σημαντικό κλινικό εφόδιο για τη σωστή αντιμετώπισή της, είναι η σταδιοποίηση της, από την Αμερικανική Εταιρεία Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, ανεξάρτητα της οδού χορήγησής τους^{1,3,6-9}. Στο στάδιο 0 υπάρχουν οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν ειδικά συμπτώματα, κλινικά και ακτινογραφικά, που οφείλονται στη λήψη διφωσφονικών φαρμάκων. Τα κλινικά συμπτώματα



Εικ. 2. Εμφάνιση ΟΝΓΑΔ στην περιοχή της κάτω γνάθου.



Εικ. 3. Η ακτινογραφική εικόνα της περιοχής εμφάνισης ΟΝΓΑΔ στην περιοχή της κάτω γνάθου.

αυτού του σταδίου είναι η απώλεια δοντιού η οποία δεν εξηγείται από την ύπαρξη περιοδοντικής νόσου και η εμφάνιση περιακρορριζικού ή περιοδοντικού συριγγίου που δε σχετίζεται με νέκρωση πολφού του αντίστοιχου δοντιού από τερηδόνα. Στο πρώτο στάδιο παρατηρείται νεκρό εκτεθειμένο οστό σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, χωρίς ένδειξη λοίμωξης⁹. Στο δεύτερο στάδιο προστίθεται στην κλινική εικόνα του πρώτου σταδίου η λοίμωξη του βλεννογόνου και των γύρω ιστών και πόνος^{1,3,6-9}. Στο τρίτο στάδιο, που είναι εξέλιξη του δεύτερου, έχουμε, εκτός από τον πόνο, εμφάνιση εξωστοματικού συριγγίου, παθολογικού κατάγματος ή νέκρωση του οστού που επεκτείνεται μέχρι το κάτω χείλος της κάτω γνάθου^{1,3,6-9}.

Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΟΝΓΑΔ είναι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η γενετική προδιάθεση, η σύγχρονη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση της νεοπλασματικής νόσου, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, οι αγγειακές διαταραχές, οι αιματολογικές διαταραχές, η νεφρική βλάβη, η κακή θρέψη, η κακή στοματική υγιεινή, το ιστορικό περιακρορριζικής ή περιοδοντικής φλεγμονής, η ενδοδοντική θεραπεία, η υποβολή σε στοματική χειρουργική και το γυναικείο φύλο^{1,3,6,9,27}.

Πρόληψη της ΟΝΓΑΔ, πριν από την έναρξη της χρήσης των διφωσφονικών γίνεται με επείγουσα και πλήρη αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας και των δοντιών, με εξαγωγή των δοντιών ή άλλη χειρουργική επέμβαση που πρέπει να ολοκληρωθεί 1 μήνα πριν την έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά, με εκπαίδευση του ασθενούς για σωστή και αποτελεσματική στοματική υγιεινή, με ενημέρωση για τα οφέλη και τους κινδύνους από τη λήψη τους, η οποία πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς^{1,3}.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρόληψη από την εμφάνιση ΟΝΓΑΔ, συμβαίνει με τακτικό οδοντιατρικό, περιοδοντικό και στοματολογικό έλεγχο κάθε 3-4 μήνες, διατήρηση εξαιρετικής στοματικής υγιεινής, εφαρμογή φθορίωσης, τακτικό έλεγχο και αναπροσαρμογή των ολικών οδοντοστοιχιών, αποφυγή των εξαγωγών και προτίμηση ενδοδοντικής θεραπείας, αποφυγή επεμβατικής οδοντιατρικής πράξης και για οποιαδήποτε επεμβατική οδοντιατρική πράξη πρέπει να υπάρχει γραπτή συγκατάθεση των ασθενών^{1,3,9}.

Το μέγεθος της επιφάνειας του νεκρωτικού οστού (ΟΝΓΑΔ) σε cm² είναι ανάλογο με το χρόνο λήψης των διφωσφονικών φαρμάκων³.

Διφωσφονικά και εμφυτεύματα (ενδοφλέβια χορήγηση)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ενδο-

φλεβίως ή που λάμβαναν διφωσφονικά στο παρελθόν, η τοποθέτηση οδοντικών οστεοενσωματωμένων εμφυτευμάτων είναι απόλυτη αντένδειξη³. Αυτό διότι η παρατεταμένη χρήση διφωσφονικών μπορεί να μειώσει την ικανότητα αναδιαμόρφωσης του οστού σε σημείο που η ανταπόκριση του οστού, μετά από οποιοδήποτε τραύμα, να είναι μηδενική. Σε αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητο να αποφεύγονται οι εξαγωγές, καθώς επίσης και κάθε είδους χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης και της τοποθέτησης εμφυτευμάτων. Διαφορετικά, τέτοιες διαδικασίες θα μπορούσαν να γίνουν πριν την έναρξη της θεραπείας. Αν το χειρουργείο κριθεί απολύτως απαραίτητο να γίνει θα πρέπει ο ασθενής να πληροφορηθεί για το ρίσκο, αυστηρά ασηπτικές και ατραυματικές τεχνικές να χρησιμοποιηθούν και επούλωση κατά πρώτο σκοπό να επιτευχθεί εάν είναι δυνατόν. Σε ασθενείς στους οποίους έχουν τοποθετηθεί οδοντικά οστεοενσωματωμένα εμφυτεύματα πριν την έναρξη χορήγησης των διφωσφονικών, ακολουθούνται οι γενικές οδηγίες για ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά^{3,9}.

Διφωσφονικά και εμφυτεύματα (από του στόματος χορήγηση)

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διφωσφονικά φάρμακα από του στόματος ή που λάμβαναν διφωσφονικά στο παρελθόν μέχρι 3 χρόνια η τοποθέτηση οδοντικών οστεοενσωματωμένων εμφυτευμάτων γίνεται χωρίς καμία τροποποίηση της θεραπείας. Είναι η καλύτερη περίοδος όχι μόνο για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων γι' αυτούς τους ασθενείς, αλλά και οποιωνδήποτε άλλων οδοντιατρικών εργασιών και πρέπει να συστήνεται, η επίσκεψη στον οδοντίατρο, από τον θεράποντα ιατρό. Τα εμφυτεύματα φαίνεται πως μπορούν να ενσωματωθούν χωρίς προβλήματα στους ασθενείς αυτούς^{3,28,29}.

Αν οι ασθενείς βρίσκονται σε θεραπεία με διφωσφονικά από του στόματος ή λάμβαναν διφωσφονικά στο παρελθόν για πάνω από 3 χρόνια ή παράλληλα λαμβάνουν κορτικοστεροειδή η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων γίνεται με τροποποίηση της θεραπείας. Αν λαμβάνουν πάνω από 3 χρόνια η τροποποίηση έγκειται στη διακοπή χορήγησης των διφωσφονικών 4 με 6 μήνες πριν το χειρουργείο ή εναλλακτικά τον έλεγχο του παράγοντα CTX. Επιπρόσθετα, στη βιβλιογραφία αναγράφονται και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση του οστού. Η τροποποίηση, όταν λαμβάνουν και κορτικοστεροειδή, έγκειται στη διακοπή της λήψης των διφωσφονικών 4 με 6 μήνες πριν το χειρουργείο^{3,28,29}.

Μετρήσιμοι παράγοντες αναδιαμόρφωσης οστού

- **Παράγοντας CTX^{3,30-32}**: Ο παράγοντας CTX ή C-

τελικό τελοπεπίδιο ανήκει στους μηχανισμούς αναδιοργάνωσης του οστού και σχετίζεται με το μεταβολισμό του οστού. Λαμβάνεται πρωινές ώρες από τον ορό του αίματος ή από τα ούρα του ασθενούς και μετρείται σε pg/ml. Το C-τελικό τελοπεπίδιο είναι πεπίδιο του κολλαγόνου τύπου I, είναι δομικό οργανικό στοιχείο του οστού και απαρτίζει το 98% του συνολικού ποσού των πρωτεϊνών. Είναι το μόνο που συσχετίζεται ισχυρότερα με την οστική αναδιοργάνωση. Με τη βοήθεια των οστεοκλαστών αποσχίζεται από την κεντρική αλυσίδα του κολλαγόνου, την ώρα της οστικής απορρόφησης. Γι' αυτό το λόγο τα επίπεδα του είναι ανάλογα της οστικής απορρόφησης. Είναι χρήσιμο διαγνωστικό στοιχείο, αφού καταδεικνύει τον κατάλληλο χρόνο για να γίνει μια χειρουργική επέμβαση με το μικρότερο ρίσκο. Τα φυσιολογικά επίπεδα είναι πάνω από 300 pg/ml και κυμαίνονται από 400-500 pg/ml. Χαμηλότερα επίπεδα καταδεικνύουν καταστολή της φυσιολογικής αναδιοργάνωσης του οστού. Ο παράγοντας CTX αυξάνεται ανάλογα με το χρόνο διακοπής των διφωσφονικών φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μήνα διακοπής των φαρμάκων ο παράγοντας αυξάνεται από 25,9 έως 26,4 pg/ml. Όπως και στο εξωτερικό, έτσι και στην Ελλάδα λίγα είναι τα εξειδικευμένα εργαστήρια που μπορούν να εφαρμόσουν τη μέτρηση του παράγοντα CTX. Η προσεχειρητική εκτίμησή του αποτυπώνεται στον πίνακα III.

ΠΙΝΑΚΑΣ III

Εκτίμηση του παράγοντα CTX. (Αναδημοσίευση από Marx et al, 2007)

Παράγοντας CTX	Ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση
> 150 pg/ml	- Μικρή πιθανότητα για οστεονέκρωση - Αντιμετώπιση όπως οι γενικοί ασθενείς
< 150 pg/ml	- Αναβολή της χειρουργικής τοποθέτησης - Επικοινωνία με θεράποντα ιατρό - Διακοπή της χορήγησης διφωσφονικών 4-6 μήνες με ή όχι χορήγηση υποκατάστατου - Επανάληψη του CTX
Επανάληψη του CTX και αν πάλι < 150 pg/ml	- Παράταση της διακοπής χορήγησης των διφωσφονικών φαρμάκων
< 100 pg/ml	- Πολύ μεγάλη πιθανότητα για ΟΝΓΑΔ

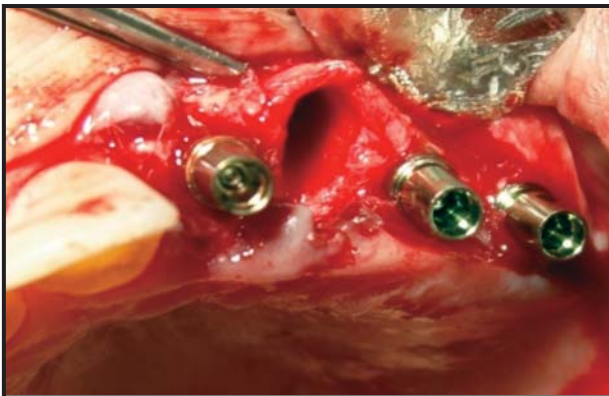
- **Οστεοπρωτογερίνη¹⁶**: Η οστεοπρωτογερίνη είναι φυσικός αναστολέας της παραγωγής και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. Σηματοδοτεί τους μηχανισμούς μεταξύ οστεοβλαστών και

οστεοκλαστών σε νόσους των οστών και επιδρά στην οστική απορρόφηση. Μετράται σε pmol/l.

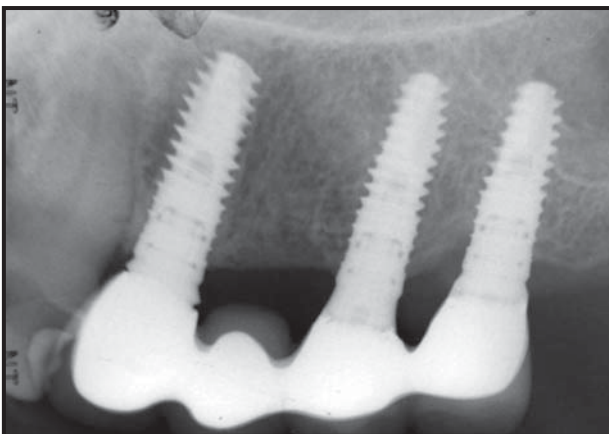
- **Οστεοκαλσίνη**³³: Η αναπαραγωγή των μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών και η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών των μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών εκφράζεται μέσω της μέτρησης της οστεοκαλσίνης. Μετράται σε ng/ml.

Παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων

Η πρώτη κλινική περίπτωση αναφέρεται σε γυναίκα ασθενή 70 ετών, με ιστορικό οστεοπόρωσης που επιθυμούσε να τοποθετήσει εμφυτεύματα. Η ασθενής λάμβανε διφωσφονικά από το στόμα για 5 χρόνια και τροποποιήθηκε η θεραπεία της διακόπτοντας τη λήψη του φαρμάκου για 3 μήνες πριν τη χειρουργική τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και 4 μήνες μετά, κατά την περίοδο της οστεοενσωμάτωσης. Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης έγινε εξαγωγή του 23 και τοποθετήθηκαν 3 εμφυτεύματα στις περιοχές του #22, του #24 και του #25. Η κλινική και ακτινογραφική της εικόνα, 3 χρόνια μετά, είναι άριστη και ασυμπτωματική (Εικ. 4,5).

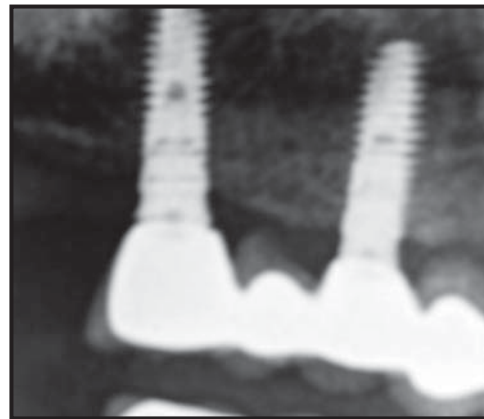


Εικ. 4. Κλινική εικόνα την ώρα της τοποθέτησης των εμφυτευμάτων.



Εικ. 5. Η ακτινογραφική εικόνα της ασθενούς μετά από 3 χρόνια.

Η δεύτερη κλινική περίπτωση αναφέρεται σε γυναίκα ασθενή 72 ετών, με ιστορικό οστεοπόρωσης που επιθυμούσε να τοποθετήσει εμφυτεύματα. Η ασθενής λάμβανε διφωσφονικά από το στόμα για 5 περίπου χρόνια, με διακοπή για 2-3 μήνες το καλοκαίρι. Η τοποθέτηση έγινε το 2004: τα από του στόματος διφωσφονικά δεν είχαν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση ΟΝΓΑΔ. Τοποθετήθηκαν δύο εμφυτεύματα στην περιοχή της άνω γνάθου. Η κλινική και η ακτινογραφική της εικόνα 5 χρόνια μετά είναι επίσης άριστη και δεν υπάρχουν συμπτώματα (Εικ. 6, 7). Η ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει το σκεύασμα 6 μήνες, κατ' έτος, μετά από τροποποίηση της θεραπείας από το 2006 και μετά, σε συνεννόηση με τον θεράποντα ορθοπαιδικό.



Εικ. 6. Η ακτινογραφική εικόνα της ασθενούς 5 χρόνια μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων.



Εικ. 7. Η κλινική εικόνα της ασθενούς 5 χρόνια μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων.

Συζήτηση

Η τοποθέτηση των οδοντικών οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων προκαλεί μια σειρά μεταβολικών αλλαγών γύρω από τα εμφυτεύματα, που θα έπρεπε να οδηγούν στο σχηματισμό οστού περιφερικά, προσκολλημένο στην επιφάνεια του εμφυτεύματος. Όταν το οστό που περιβάλλει το εμφύτευμα παρουσιάζει μία μέτρια προς υψηλή συγκέντρωση διφωσφονικών, τότε η διαδικασία αυτή της αναδια-

μόρφωσης και δημιουργίας οστού θα καθυστερήσει, θα παρεμποδιστεί ή θα ανασταλεί εντελώς με μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ΟΝΓΑΔ. Η κατάσταση είναι διαφορετική στην περίπτωση που οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, προτού ξεκινήσουν αγωγή με διφωσφονικά³⁴.

Σε ασθενείς με οστεοπόρωση που επιθυμούν να τοποθετήσουν εμφυτεύματα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι αλλάζει η ποιότητα του οστού και η αναγεννητική του ικανότητα είναι μειωμένη¹¹. Παρόλα αυτά οι Friberg και συν τοποθέτησαν 70 εμφυτεύματα — στην άνω και στην κάτω γνάθο — σε 14 ασθενείς με οστεοπόρωση και μετά από επανεξετάσεις 3 χρόνων το ποσοστό επιτυχίας είναι πάνω από 97%. Το συμπέρασμα της έρευνας είναι πως η οστεοπόρωση από μόνη της δεν αποτελεί αντένδειξη στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων³⁵.

Σε 119 ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία, με ενδοφλέβια και από το στόματος χορήγηση, διφωσφονικών το 84% από αυτούς έπασχαν από χρόνια περιοδοντική νόσο. Από αυτούς τους ασθενείς το 38% εμφάνισε ΟΝΓΑΔ μετά από χειρουργικές εξαγωγές και το 3,4% μετά από τοποθέτηση οδοντικών οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων³⁶.

Στο 50% των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓΑΔ, σε από του στόματος χορήγηση διφωσφονικών, έχει προηγηθεί χειρουργική επέμβαση, κυρίως, εξαγωγή δοντιών. Στο υπόλοιπο 50% εμφανίζεται αυτόματα³.

Οι Wang και συν δημοσίευσαν περίπτωση ασθενούς 65 ετών που ανέφερε στο ιατρικό της ιστορικό οστεοπόρωση και αρθρίτιδα και λάμβανε για πάνω από 10 χρόνια Aledronate (Fosamax®) από το στόμα και συμπλήρωμα ασβεστίου. Δεν έγινε καμία τροποποίηση της θεραπείας όσον αφορά τη λήψη των διφωσφονικών και αφού εξήχθησαν 2 προγόμφιοι στην άνω γνάθο τοποθετήθηκαν 3 εμφυτεύματα. Έξι εβδομάδες μετά, η ασθενής προσήλθε με οίδημα στην περιοχή μεταξύ των 2 εμφυτευμάτων. Η ακτινογραφική απεικόνιση του εμφυτεύματος έδειξε αλλοίωση ακρορριζικά του εμφυτεύματος. Έγινε παροχέτευση στην περιοχή του οιδήματος και χειρουργική διευθέτηση του οστικού ελλείμματος μεταξύ των εμφυτευμάτων. Δύο εβδομάδες μετά η ασθενής προσήλθε για επανεξέταση και αφαίρεση των ραμμάτων όπου εντοπίστηκε περιοχή νεκρωτικού οστού μεταξύ των 2 εμφυτευμάτων. Το κομμάτι του οστού αφαιρέθηκε και έγινε έκπλυση με χλωρεξιδίνη 0,12% και δόθηκε αντιβίωση. Δύο εβδομάδες μετά η ασθενής προσήλθε για επανεξέταση. Ανέφερε ότι απομάκρυνε ένα κομμάτι ακόμα, νεκρωτικού οστού από την ίδια περιοχή. Κλινικά η περιοχή εμφάνιζε πλήρη επούλωση. Έξι μήνες μετά, όπου έγινε ακτινογραφική εξέταση της περιοχής, το οστικό έλλειμμα είχε αποκατασταθεί, η αλλοίωση είχε απομακρυνθεί και ακολούθησε η προσθετική

αποκατάσταση. Ασθενείς που επιθυμούν να τοποθετήσουν εμφυτεύματα και υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις ως προς την επίδραση των φαρμάκων στα οστά¹¹.

Ιστορικό χρήσης διφωσφονικών για περίοδο χρήσης κατά μέσο όρο 3,3 χρόνων, δεν είναι επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ μετά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, είτε με βάση το κλασικό πρωτόκολλο είτε σε άμεση τοποθέτηση σε μετεξακτικό φατνίο³⁷.

Μελέτη των Bell και συν, αναφέρει ότι τοποθετήθηκαν 101 εμφυτεύματα σε 42 ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά από του στόματος και το ποσοστό επιτυχίας ήταν 95% χωρίς να εμφανιστεί ΟΝΓΑΔ, όταν το ποσοστό σε ασθενείς που δε λαμβάνουν αυτού του είδους τα φάρμακα είναι 96.5%. Η λήψη των διφωσφονικών ήταν από 3 μήνες έως 11 χρόνια προεγχειρητικά³⁸.

Έρευνα των Grant και συν, αναφέρει ότι σε 115 ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά από το στόμα, τοποθετήθηκαν 468 εμφυτεύματα. Δεν αναφέρθηκε εμφάνιση ΟΝΓΑΔ, απωλέστηκαν μόνο δύο εμφυτεύματα και τονίζεται από τους συγγραφείς η ανάγκη τήρησης των διεθνών οδηγιών ως προς τους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά³⁹.

Οι Starck και Erker, το 1995, πρώτοι αναφέρουν περίπτωση εμφάνισης ΟΝΓΑΔ στην κάτω γνάθο σε ασθενή μετά από τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ενώ συγχρόνως λάμβανε διφωσφονικά από το στόμα⁴⁰.

Οι Scully, Madrid και Bagan υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει κανένα στοιχείο που να δείχνει ότι οποιαδήποτε διαταραχή στα οστά αποτελεί αντένδειξη για την τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων⁴¹.

Από την άλλη μεριά αρκετές πειραματικές μελέτες προσπαθούν να εντοπίσουν οφέλη από την προεγχειρητική χορήγηση διφωσφονικών, έτσι, ώστε να επιτευχθεί καλύτερη ποιότητα οστεοενσωμάτωσης⁴²⁻⁴⁴.

Συμπεράσματα

1. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό κρίνονται αναγκαία.
2. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν είτε σύγχρονα είτε λάμβαναν στο παρελθόν ενδοφλεβίως διφωσφονικά, είναι απαγορευτική.
3. Σε ασθενείς με θεραπεία από του στόματος είναι δυνατή η τοποθέτηση εμφυτευμάτων ανάλογα με το χρόνο λήψης των φαρμάκων αυτών και την τροποποίηση της θεραπείας τους.
4. Ο κλινικός οδοντίατρος θα πρέπει να είναι ενημερωμένος για την πιθανότητα ΟΝΓΑΔ σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά είτε από του

στόματος είτε ενδοφλεβίως μετά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Επίσης, πρέπει να γνωρίζει τον τύπο του φαρμάκου, τη δόση που λαμβάνει ο ασθενής και τη χρονική διάρκεια της αγωγής.

5. Σε κάθε περίπτωση ο κλινικός πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη του ότι αντιμετωπίζει ασθενείς, στους οποίους η οστική αναδιοργάνωσή τους είναι διαταραγμένη.

Βιβλιογραφία

1. Μελακόπουλος Ι, Πατρικίου Α. Αντιμετώπιση από τον οδοντίατρο ασθενών που παίρνουν διφωσφονικά. Στοματολογία 2008, 65(1): 1-10.
2. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. Osteoporos Int 1999; 9(2): 6-80.
3. Marx RE, Cillo Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 2397-410.
4. 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.
5. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006; 144: 753-61.
6. Κυργίδης Α, Αντωνιάδης Κ. Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά: ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων και προτεινόμενα πρωτόκολλα αντιμετώπισης βασισμένα στην τεκμηρίωση. Αρχεία Ελληνικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής 2009, 1: 3-14.
7. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. Endocrinology 1996; 137: 2324-33.
8. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonates users. Am J Med 2008; 121: 475-83.
9. Ruggiero LS, Dobson TB, Assael LA, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. Approved by the board of trustees. January 2009; 1-23.
10. Μελακόπουλος Ι, Τεσσαρομάτη Χ. Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά. Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής 2009; 27: 58-60.
11. 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: 584-94.
12. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006a; 12: 6243s-6249s.
13. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. Br J Cancer 2008; 98: 1736-40.
14. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr Rev 1998; 19: 80-100.
15. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 1055-61.
16. Coleman RE. Management of bone metastases. The Oncologist 2000; 5: 463-70.
17. Santini D, Vincenzi B, Galuzzo S, Battistoni F, Rocci L, Venditti O. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. Clin Cancer Res 2007; 13: 4482-6.
18. Hashimoto K, Morishige K, Sawada K, Tahara M, Shimizu S, Ogata S. Aledronate suppresses tumor angiogenesis by inhibiting Rho activation of endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2007; 354: 478-84.
19. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1104-7.
20. Marx R. Pamidronate and Zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-7.
21. Migliorati C. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 2003; 21: 4253-4.
22. Δημητρακόπουλος Ι, Μαγόπουλος Χ, Τριανταφυλλίδου Α, Λαζαρίδης Ν, Καρακάσης Δ. Οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Σύγχρονη θεώρηση ενός νέου κλινικού προβλήματος. Hellenic Arch Oral Maxillofac Surg 2004; 5: 267-77.
23. Μελακόπουλος Ι, Πατρικίου Α. Οστεονέκρωση της κάτω γνάθου από χρήση διφωσφονικών. Περιγραφή περίπτωσης. Στοματολογία 2005; 62: 31-4.
24. 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.
25. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 391-2.
26. Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates-a word of caution. An Acad Med 2004; 33: 38-50.
27. Ξανθινάκη Α, Νικολάτου-Γαλίτη Ο. Οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Επιστημονική Επιτροπή ΟΣΑ 2006; 70: 23-33.
28. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP. Ten years experience with Aledronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 1189.
29. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants 2006; 21: 349.
30. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 63: 363.
31. Rosen HN, Moses AC, Garber J. Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonates therapy. Calcif Tissue Int 2000; 66: 100.
32. Rosen HN, Moses AC, Garber J. Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow up of patients treated with bisphosphonates. Calcif Tissue Int 1998; 63: 363.
33. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, Gibson K, Neer RM. Effect of teriparatide,

- Aledronate or both, on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2882-7.
34. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M. Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(4): 336-40.
 35. Friberg B, Ekkestube A. Branemark implants and osteoporosis: A clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3(1): 50-6.
 36. 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.
 37. 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* 2008; 79 (4): 584-5.
 38. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(5): 1022-4.
 39. 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(2): 223-30.
 40. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after disphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1995; 10(1): 74-8.
 41. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Impl Dent* 2006; 15(3): 212-8.
 42. Jacobsen T, Baas J, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Soballe K. Local bisphosphonates treatment increases fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction. *J Orthop Res* 2008.
 43. Stadelman VA, Gauthier O, Terrier A, Bouler JM, Pioletti DP. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study. *Eur Cell Mater* 2008; 16: 10-6.
 44. Wermellin K, Suska F, Tengwall P, Thomsen P, Aspenberg P. Stainless steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. *Histomorphometry in rats. Bone* 2008; 42: 365-71.