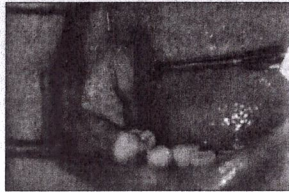


Medication-related osteonecrosis of the jaws. Current data



I. Melakopoulos¹, F. Bountaniotis², F. Tzerbos³

Medication-related osteonecrosis of the jaws comprises a very popular topic among researchers. In the last few years there has been a "cataclysm" of publications on this subject in terms of pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment. Although recent research has shed some light on its pathogenesis, it still remains unclear. Many possible risk factors such as the way of administration, the doses and the duration of the antiresorptive treatment as well as irritation caused by many factors (dentoalveolar surgery, local inflammation, removable prosthesis etc.) and co-morbidities, are mentioned in the literature. However, not all of them are well-documented. In 2014, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons updated the position paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in order to include the current data and propose some changes in regards of staging and treatment strategies. Conservative treatment is proposed in that position paper, especially in early stages, but contemporary clinical trials mention high success rates for surgical treatment as well, resolving sign and symptoms of the patient. Prevention remains of paramount importance as osteoporotic or cancer patients who are going to start antiresorptive medication should be treated in advance for any pathologies in the oral cavity, be educated on dental hygiene and be informed of the possible adverse effects of these drugs. The aim of this paper is to summarize the rapidly expanding knowledge on this subject by reviewing comprehensively the contemporary literature.

Key words: osteonecrosis, antiresorptive medication, biphosphonates, denosumab, antiangiogenics

Odontostomatological Progress 2018, 72 (2): 342-354

1. DDS, MS
2. DDS
3. DDS, MD, Dr.Dent

Department of Oral and Maxillofacial Surgery Hospital Hygeia, Athens and Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, 2 Thivon Str., Goudi, 115 27 Athens

Οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με λήψη φαρμάκων. Νεότερα δεδομένα



Ι. Μελακόπουλος¹, Φ. Μπουντανιώτης², Φ. Τζέρμπος³

Η οστεονέκρωση των γνάθων που σχετίζεται με φάρμακα αποτελεί ένα πολύ δημοφιλές θέμα μεταξύ των ερευνητών. Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει ένας «κατακλυσμός» δημοσιεύσεων αναφορικά με την παθογένεση, τους παράγοντες κινδύνου, τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου. Παρ' όλο που οι νεότερες μελέτες έχουν ρίξει φως έως κάποιο βαθμό στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, αυτή ακόμα παραμένει ασαφής. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία πολλοί πιθανοί παράγοντες κινδύνου όπως η οδός χορήγησης, οι δόσεις και η διάρκεια της αντιοστεολυτικής θεραπείας, καθώς και η ερεθιστική δράση που μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες (οδοντοφατνιακή χειρουργική, τοπική φλεγμονή, κινητές προσθετικές εργασίες, κ.ά.) και η συννοσηρότητα με άλλα νοσήματα. Ωστόσο, δεν είναι όλοι οι παράγοντες επαρκώς τεκμηριωμένοι. Το 2014 η Αμερικανική Εταιρεία Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής ανανέωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη φαρμακευτικά σχετιζόμενη οστεονέκρωση των γνάθων με σκοπό να συμπεριλάβει τα νεότερα δεδομένα και να προτείνει ορισμένες αλλαγές αναφορικά με τη σταδιοποίηση και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η συντηρητική αντιμετώπιση προτείνεται ως θεραπεία από πολλούς, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου, αν και σύγχρονες κλινικές μελέτες αναφέρουν υψηλά ποσοστά επιτυχίας και για τη χειρουργική θεραπεία, οδηγώντας σε ανακούφιση από τα σημεία και συμπτώματα της νόσου. Η πρόληψη παραμένει πολύ σημαντική, καθώς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται προηγουμένως όποιες παθολογίες υπάρχουν στη στοματική κοιλότητα των οστεοπορτικών και καρκινοπαθών ασθενών που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με αντιοστεολυτική αγωγή, οι ασθενείς να εκπαιδεύονται στην εκτέλεση άριστης στοματικής υγιεινής και να ενημερώνονται για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας και η συνοπτική παρουσίαση των νεότερων δεδομένων.

Λέξεις ευρετηρίου: οστεονέκρωση, αντιοστεολυτικά φάρμακα, διφωσφονικά, δανοσουάμπη, αντιαγγειογενετικά

Οδοντοστοματολογική Πρόοδος 2018, 72 (2): 342-354

1. Στοματικός και Γναθοπροσωπικός Χειρουργός
2. Μεταπτυχιακός Φοιτητής Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής
3. Αναπληρωτής Καθηγητής

Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα και Κλινική Στοματικής & Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Θηβών 2, Γουδή, 115 27 Αθήνα

θων παρατηρείται διακοπή της αγγειακής τροφοδοσίας, συνεπώς η αντιαγγειογενετική δράση των φαρμάκων αποτελεί άλλο ένα πιθανό γρανάζι στο μηχανισμό.^{3-5,7,9}

Ουσιαστικά οι δύο κύριοι πιθανοί μηχανισμοί που προτείνονται ακολουθούν αντίστροφη πορεία. Κατά την πρώτη άποψη η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού οδηγεί σε νέκρωση του οστού το οποίο έπειτα εκτίθεται στο στοματικό περιβάλλον, επιμολύνεται και οδηγεί σε συμπτώματα, ενώ κατά τη δεύτερη θεωρία προηγείται η επιμόλυνση από τη μικροβιακή χλωρίδα που οδηγεί σε νέκρωση.^{4,5,8} Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από τη σύγχρονη βιβλιογραφία που επισημαίνουν τον σημαντικό ρόλο της μικροβιακής επιμόλυνσης και φλεγμονής στην παθογένεση της οστεονέκρωσης.⁴ **Ιδιαίτερα μελετάται και η συσχέτιση της νόσου με την, σε μεγάλη συχνότητα, παρουσία ακτινομυκητα στις βλάβες αυτές.**¹¹

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σχετιζόμενοι με τη φαρμακευτική αγωγή

Η συσχέτιση της οστεονέκρωσης με τη φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει παραμέτρους όπως οι θεραπευτικές ενδείξεις της αγωγής, ο τύπος της αγωγής, η δοσολογία και η διάρκεια λήψης. Οι θεραπευτικές ενδείξεις μπορεί να είναι είτε η οστεοπόρωση και η οστεοπενία είτε η κακοήθεια, ενώ τα φάρμακα μπορούν να διακριθούν σε διφωσφονικά και όλα τα υπόλοιπα (άλλα αντιοστεολυτικά ή αντιαγγειογενετικά).^{3,4,8}

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται πως υπάρχει θετική συσχέτιση της νόσου με τις υψηλές δόσεις και τη μεγάλη διάρκεια λήψης διφωσφονικών.^{7,8,12,13} Η διάρκεια λήψης της αντιοστεολυτικής αγωγής και η δοσολογία, ανεξάρτητα από την αιτιολογία λήψης, αποτελούν παράγοντες κινδύνου με την επίπτωση της νόσου να αυξάνεται καθώς αυξάνονται οι παράμετροι αυτοί.^{3,7,8,12,14} Αναφορικά με τον τύπο της αγω-

γής, ο αθροιστικός κίνδυνος είναι σημαντικά μεγαλύτερος με το ζολεδρονικό οξύ λόγω της ισχυρότερης επίδρασής του στον οστικό μεταβολισμό.^{8,12,15,16} Από τα τρέχοντα δεδομένα προκύπτει πως τα ενδοφλεβίως λαμβανόμενα διφωσφονικά σχετίζονται συχνότερα με την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε σχέση με την *per os* αγωγή. Αυτό πιθανώς σχετίζεται με τις πολύ υψηλότερες χορηγούμενες δόσεις και τη μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης που ισχύουν στην πρώτη περίπτωση.^{7,17} Η συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά κυμαίνεται στο 0,8-12%, ενώ ο κίνδυνος με την *per os* λήψη είναι 1:100.000 στα πρώτα 3 χρόνια και 1:10.000 για μετά τα 3 χρόνια λήψης.^{16,18,19} Έχει αναφερθεί πως στο 83,2% των περιπτώσεων οστεονέκρωσης υπάρχει ιστορικό λήψης διφωσφονικών ενδοφλεβίως.⁸

Η αθροιστική επίπτωση της σχετιζόμενης με φάρμακα οστεονέκρωσης σε καρκινοπαθείς υπό αγωγή με ζολεδρονικό οξύ είναι 0,7-6,7%, ενώ σε ασθενείς υπό αγωγή με δενοσουμάμπη ή μπεβασιζουμάμπη είναι 0,7-1,9% και 0,2%, αντίστοιχα. Αντίθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε οστεοπορωτικούς ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά (από το στόμα ή ενδοφλεβίως) ή δενοσουμάμπη παρ' όλο που υπάρχει, εμφανίζοντας μεγάλη διακύμανση στις διάφορες μελέτες, είναι περίπου 100 φορές μικρότερος σε σχέση με την προηγούμενη κατηγορία.^{3,8,16}

Τοπικοί παράγοντες

Η οδοντοφατνιακή χειρουργική αποτελεί μείζον παράγοντα κινδύνου για οστεονέκρωση, ενώ σε πολλές μελέτες σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν υποβληθεί σε εξαγωγή οδόντος πριν από την εμφάνιση της νόσου στην περιοχή.^{3,8,12,14,19,20} Παρ' όλο που η επίπτωση της νόσου μετά από εξαγωγή έχει μελετηθεί σε κάποιο βαθμό και κυμαίνεται στο 0,5% σε ασθενείς που

λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα και 1,6-14,8% σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, ο κίνδυνος εμφάνισης μετά από άλλες εργασίες, όπως τοποθέτηση εμφυτευμάτων, παραμένει υπό μελέτη και θεωρείται παρόμοιος με την εξαγωγή.^{3,7}

Οι φλεγμονώδεις νόσοι της στοματικής κοιλότητας, όπως η οστεομυελίτιδα, η περιοδοντική νόσος και οι βλάβες ενδοδοντικής αιτιολογίας, αποτελούν επίσης έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου που έχει μελετηθεί, απαιτώντας όμως περαιτέρω διερεύνηση, καθώς πολλοί από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξαγωγή έχουν φλεγμονές που μπορεί να δρουν ως συγχυτικοί παράγοντες στις έρευνες.^{3,4,7,16,17} Τέλος, αναφέρεται και αυτόματη εμφάνιση της νόσου σε ποσοστό 14,8% ή και μεγαλύτερο.^{7,8,14,18,21}

Ανατομικοί παράγοντες

Η οστεονέκρωση εμφανίζεται συχνότερα στην κάτω γνάθο (73%) σε σχέση με την άνω γνάθο (22,5%), ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις μπορεί να αφορά και στις δύο γνάθους (4,5%). Παρόμοια ποσοστά αναφέρονται σχεδόν από το σύνολο των μελετών.^{3,8,16,17,20} Η αντιαγγειογενετική δράση των διφωσφονικών και η φτωχότερη αιμάτωση της κάτω γνάθου έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη συχνότητα νέκρωσης στην κάτω γνάθο.^{4,8,19} Η χρήση οδοντοστοιχίας έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν ζολεδρονικό οξύ.^{3,7,12}

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Το φύλο έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου. Έχει βρεθεί μια αναλογία γυναικών-ανδρών 2:1. Ο υψηλός επιπολασμός της νόσου στις γυναίκες μάλλον σχετίζεται με το υποκείμενο νόσημα για το οποίο λαμβάνεται η αγωγή (π.χ. οστεοπόρωση). Όσον αφορά στην ηλικία, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στα παιδιά

δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης έχει αναφερθεί ότι είναι 66,5-74,7 ετών, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί αν η ηλικία είναι παράγοντας κινδύνου. Η συνδυασμένη λήψη αντιαγγειογενετικών και αντιοστεολυτικών αλλά και η λήψη κορτικοστεροειδών ή χημειοθεραπείας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης.^{3,7,8,12,17,20} Συννοσηρότητα καρκίνου με καταστάσεις όπως αναιμία και διαβήτης έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου, ενώ για το ρόλο του καπνίσματος υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{3,20} Τα τελευταία χρόνια μελετάται επίσης η πιθανή συσχέτιση της νόσου με γονιδιακούς πολυμορφισμούς.^{3,7}

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η αναγκαιότητα διακοπής της αντιοστεολυτικής αγωγής σε οστεοπορωτικούς ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργικές επεμβάσεις και λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα ή δανοσουμάμπη έχει αποτελέσει πεδίο εκτενούς συζήτησης. Παρ' όλο που δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα υπέρ ή κατά της διακοπής της αγωγής, στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2014 της ΑΕΣΓΧ προτείνεται η διακοπή τουλάχιστον για 2 μήνες προεγχειρητικά σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για πάνω από 4 χρόνια.³ Δεν υπάρχει όμως τεκμηρίωση ότι η διακοπή της αγωγής εξαλείφει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης.^{7,22}

Οι οστεοπορωτικοί ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν αντιοστεολυτική αγωγή πρέπει να ενημερώνονται, να θεραπεύονται τα οδοντικά τους προβλήματα και να διατηρούν υψηλό επίπεδο στοματικής υγιεινής. Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης αυξάνεται μετά τα 4 χρόνια λήψης διφωσφονικών από το στόμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης είναι μικρότερη σε αυτούς τους ασθενείς ενώ, αν εμφανιστεί, είναι μικρότερης βαρύτητας και καλύτερα αντα-

ποκρινόμενη στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η οδοντοφατνιακή χειρουργική δεν αντενδείκνυται, αλλά οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και, εάν λαμβάνουν αγωγή για περισσότερο από 4 χρόνια, πρέπει να τη διακόπτουν για 2 μήνες πριν και 3 μήνες μετά το χειρουργείο εφόσον αυτό είναι εφικτό. Εάν ο ασθενής λαμβάνει την αντιοστεολυτική αγωγή για λιγότερο από 4 χρόνια, τότε δεν απαιτείται καμία αλλαγή στην αγωγή ούτε καθυστέρηση της επέμβασης. Εξαιρέση σε αυτό αποτελούν οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή αντιαγγειογενετικά φάρμακα ή νοσούν συγχρόνως από διαβήτη. Σ' αυτούς απαιτείται διακοπή όπως στην πρώτη κατηγορία ασθενών.^{3,6,22} Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η χρησιμότητα ειδικών δεικτών όπως η μέτρηση των επιπέδων του CTX για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης είναι υπό αμφισβήτηση και μη επαρκώς τεκμηριωμένη.²¹

Η δενοσουμάμπη αναστέλλει την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών χωρίς να προσδένεται στο οστό, συνεπώς η δράση της έχει εξασθενήσει 6 μήνες μετά τη χορήγησή της. Επομένως, σε **ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη οι επεμβάσεις είναι καλό να γίνονται 5-6 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου**. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα για την αναγκαιότητα διακοπής της αγωγής στην πρόληψη ή θεραπεία της οστεονέκρωσης. Τέλος, περισσότερες μελέτες απαιτούνται και για τη διασαφήνιση του τρόπου αντιμετώπισης των ασθενών που λαμβάνουν αντιαγγειογενετικά φάρμακα.^{3,7,10}

Σε ογκολογικούς ασθενείς υπό αγωγή με ενδοφλέβια διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη πρέπει να αποφεύγονται οι χειρουργικές παρεμβάσεις λόγω του αυξημένου κινδύνου οστεονέκρωσης. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για τη διακοπή αυτής της αγωγής προεχειρητικά είναι ανεπαρκή, ωστόσο, αν εμφανιστεί

οστεονέκρωση, θα πρέπει να συνυπολογιστεί η δυνατότητα διακοπής της αγωγής έως ότου επιτευχθεί σύγκλιση του τραύματος από τους μαλακούς ιστούς εάν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς, χωρίς όμως να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση επί του θέματος.^{3,7}

Οι ογκολογικοί ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν κάποια από τις προαναφερόμενες αγωγές πρέπει να υποβάλλονται σε οδοντιατρικό έλεγχο (κλινικό και ακτινογραφικό) για αντιμετώπιση όλων των πιθανών προβλημάτων, καθώς έχειδειχθεί πως αυτό μειώνει εντυπωσιακά τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης. Εάν η κατάσταση της υγείας του ασθενούς το επιτρέπει, έναρξη της αγωγής πρέπει να καθυστερεί μέχρι να αντιμετωπιστούν τα οδοντικά προβλήματα. Όλα τα μη αποκαταστάσιμα και με φτωχή πρόγνωση δόντια πρέπει να εξαγονται. Ιδανικά η αγωγή πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ ταυτόχρονα γίνονται όλες οι υπόλοιπες θεραπείες. Οι ασθενείς που φορούν οδοντοστοιχίες πρέπει να ελέγχονται για πιθανό τραύμα στο βλεννογόνο και να ενημερώνονται σχετικά με τις συνέπειες της αγωγής. Κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής το επίπεδο οδοντιατρικής φροντίδας πρέπει να παραμένει συνεχώς υψηλό, με φθοριώσεις, επανεξετάσεις και τις υπόλοιπες προληπτικές ενέργειες, διατηρώντας άριστη στοματική υγιεινή και αποφεύγοντας χειρουργικές επεμβάσεις. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων αντενδείκνυται και πρέπει να γίνεται προσπάθεια διατήρησης των δοντιών με ενδοδοντική θεραπεία.^{3,6,7,23,24}

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα μέτρα πρόληψης εμφάνισης της νόσου σε ασθενείς που χρήζουν εξαγωγής. Σε αυτά περιλαμβάνονται η χρήση αντισηπτικών διαλυμάτων αμέσως πριν την εξαγωγή και μετά, μέχρι την επούλωση της περιοχής, η αντιβιοτική κάλυψη, η φατσιοπλαστική με σύγκλιση του τραύματος κατά πρώτο σκοπό, η χρήση πλάσματος

που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια, η ατραυματική εξαγωγή με ορθοδοντική έλξη, η οζονοθεραπεία, ο περιορισμός του αριθμού των εξαγωγών που γίνονται σε κάθε συνεδρία, κ.ά.^{16,18,22} Παρά ταύτα, από τη συστηματική ανασκόπηση των Diniz-Freitas και Limeres στο θέμα προέκυψε ότι η αποτελεσματικότητα των προαναφερόμενων προληπτικών μέτρων δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένη ώστε να μπορεί να προκύψει κάποιο πρωτόκολλο και βασίζεται κυρίως σε προσωπικές απόψεις και εκτιμήσεις των συγγραφέων.²² Αντίθετα, από τη συστηματική ανασκόπηση των Gaudin και συν., προέκυψε στατιστικά μικρότερος κίνδυνος όταν η εξαγωγή συνδυάζεται με φατνιεκτομή ή χρήση βιολογικών μεμβρανών, χωρίς όμως να βρεθεί σημαντική διαφορά στην επούλωση κατά πρώτο ή δεύτερο σκοπό, ενώ σημαντική παραμένει η μείωση του μικροβιακού φορτίου με καλή στοματική υγιεινή, αντισηπτικά διαλύματα και αντιβιοτική κάλυψη.¹⁶

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σταδιοποίηση και θεραπεία της νόσου σύμφωνα με την ΑΕΣΓΧ (2014) είναι η εξής:

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή σχετιζόμενη με οστεονέκρωση χωρίς όμως να έχουν εμφανίσει σημεία και συμπτώματα της νόσου.

Δεν απαιτείται καμία θεραπευτική παρέμβαση πέρα από τις προληπτικές ενέργειες που αναφέρθηκαν προηγουμένως.³

Στάδιο 0

Σε αυτούς τους ασθενείς δεν παρατηρείται κλινικά νεκρωτικό οστόν, εμφανίζονται όμως μη ειδικά συμπτώματα ή κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα. Στα συμπτώματα περιλαμ-



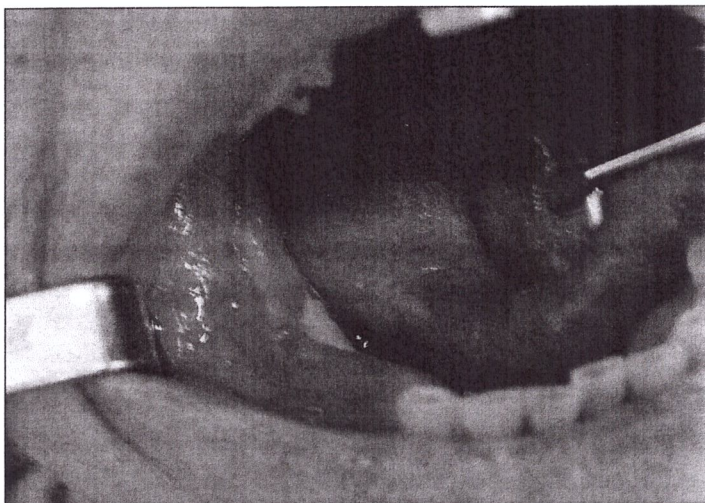
Εικόνα 1. Κλινική εικόνα οστεονέκρωσης σταδίου 0 με μικρή εξέλκωση του βλεννογόνου χωρίς εκτεθειμένο οστόν.

βάνονται: οδονταλγία που δεν εξηγείται από οδοντογενή αίτια, αμβλύς πόνος στη γνάθο που μπορεί να αντανακλά στην κροταφογναθική περιοχή, πόνος στο ιγμόρειο και νευροαισθητηριακές διαταραχές. Στα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνονται: κινητικότητα δοντιών που δεν σχετίζεται με περιοδοντική νόσο και περιακρορριζικά ή περιοδοντικά συρίγγια που δεν σχετίζονται με νέκρωση πολφού. Στα ακτινογραφικά ευρήματα περιλαμβάνονται: απορρόφηση φατνιακού οστού που δεν οφείλεται σε περιοδοντική νόσο, αλλαγές στην πυκνότητα και στη δοκίδωση του οστού και μη πλήρωση μετεξακτικού φατνίου, περιοχές οστεοσκληρυνση, και διεύρυνση ή εξαφάνιση του περιρριζικού χώρου³ (εικ 1).

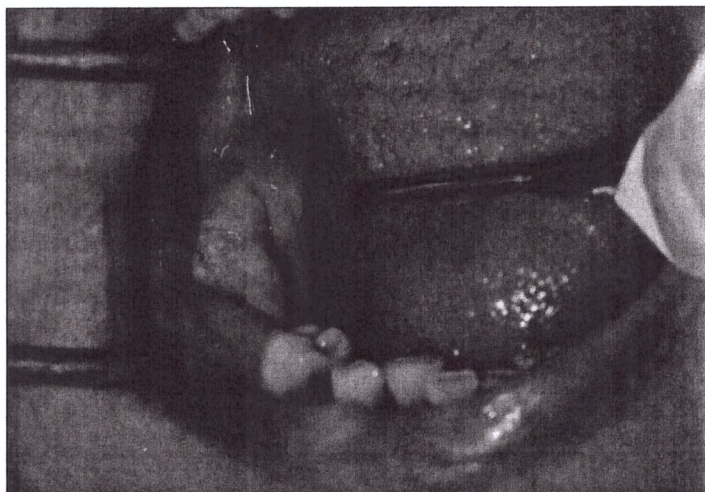
Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι συμπτωματική και αφορά στη χορήγηση αναλγητικών για τον χρόνιο πόνο και αντιβιοτικών για τον έλεγχο των λοιμώξεων. Πρέπει να γίνεται συντηρητική αντιμετώπιση των τοπικών παραγόντων (τερηδόνα, περιοδοντική νόσος) και στενή παρακολούθηση των ασθενών λόγω του κινδύνου η νόσος να προχωρήσει σε επόμενο στάδιο.³

Στάδιο 1

Στο στάδιο 1 παρατηρείται εκτεθειμένο



Εικόνα 2: Κλινική εικόνα σταδίου 1. Παρατηρείται εκτεθειμένο οστόν χωρίς σημεία και συμπτώματα φλεγμονής.



Εικόνα 3: Κλινική εικόνα σταδίου 2 με εκτεταμένη οστεο νέκρωση και φλεγμονή των μαλακών ιστών.

νεκρωτικό οστόν ή συρίγγιο που οδηγεί σε οστόν, ενώ ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός χωρίς ευρήματα φλεγμονής (εικ. 2). Μπορεί επίσης να υπάρχουν ακτινογραφικά ευρήματα παρόμοια με το στάδιο 0 που εντοπίζονται στο φατνιακό οστόν.³

Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται με αντιμικροβιακά στοματικά διαλύματα, άριστη στοματική υγιεινή και τακτικές επανεξετάσεις κάθε 3 μήνες χωρίς να απαιτείται κάποια άμεση παρέμβαση.³

Στάδιο 2

Στο στάδιο αυτό υπάρχει και πάλι εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστόν ή συρίγγιο που οδηγεί σε οστόν όπως προηγουμένως, παρατηρούνται όμως ευρήματα φλεγμονής όπως πόνος και ερυθρότητα στην περιοχή με ή χωρίς πυόρροια³ (εικ. 3).

Η αντιμετώπιση στο στάδιο αυτό περιλαμβάνει αντιμικροβιακά στοματικά διαλύματα σε συνδυασμό με αντιβιοτικά και αναλγητικά. Τα περισσότερα μικρόβια που αποικίζουν την περιοχή είναι ευαίσθητα στην πενικιλίνη. Σε αλλεργικούς ασθενείς έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία κινολόνες, μετρονιδαζόλη, κλινδαμυκίνη και δοξυκυκλίνη. Η λείανση του εκτεθειμένου οστού μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του ερεθισμού των μαλακών ιστών και στον έλεγχο της φλεγμονής.³

Στάδιο 3

Στο στάδιο 3 παρατηρείται εκτεθειμένο νεκρό οστόν ή συρίγγιο που οδηγεί σε οστόν σε συνδυασμό με φλεγμονή και τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω: εκτεθειμένο νεκρό οστόν που εκτείνεται πέρα από το φατνιακό οστόν, παθολογικό κάταγμα, εξωστοματικό συρίγγιο, στοματοκολπική ή στοματορινική επικοινωνία και οστεολυσία που εκτείνεται έως το κάτω χείλος της κάτω γνάθου ή το έδαφος του ιγμορείου³ (εικ. 4).

Οι ασθενείς του σταδίου αυτού αντιμετωπίζονται με αντιμικροβιακά στοματικά διαλύματα σε συνδυασμό με αντιβιοτικά και αναλγητικά. Σε αυτή την κατηγορία έχουν θέση ο χειρουργικός καθαρισμός ή/και η εκτομή του νεκρού οστού και η αποκατάσταση με πλάκα ή αποφρακτήρα που συμβάλλουν στην ανακούφιση από τα σημεία και συμπτώματα της φλεγμονής. Η πιθανότητα αποτυχίας υφίσταται πάντα λόγω της επίδρασης των διφωσφορικών στα οστά³.

Ανεξαρτήτως σταδίου νόσου, τα ευκίνη-

τα οστικά απολύματα πρέπει να αφαιρούνται, χωρίς τραυματισμό του παρακείμενου υγιούς οστού, ώστε να διευκολύνεται η επούλωση των μαλακών ιστών. Όλα τα οστικά τεμάχια που αφαιρούνται θα πρέπει να εξετάζονται ιστολογικά (ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας) λόγω της πιθανότητας ανεύρεσης μεταστατικών εστιών στις βλάβες αυτές. Επίσης, τα συμπτωματικά δόντια στην περιοχή του νεκρού οστού θα πρέπει να εξαγονται καθώς είναι απίθανο η εξαγωγή να επιδεινώσει την εγκατεστημένη νέκρωση. Συνολικά, σε ασθενείς με εγκατεστημένη οστεονέκρωση οι σκοποί της θεραπείας είναι η εξάλειψη του πόνου, ο έλεγχος της φλεγμονής των μαλακών και σκληρών ιστών και η ελαχιστοποίηση της εξέλιξης ή εμφάνισης της νόσου.^{3,6} Η διακοπή της αντιοστεολυτικής αγωγής προτείνεται από πολλούς συγγραφείς με σκοπό τη βελτίωση της νόσου και τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας παρ' όλο που δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.^{3,7,20}

Παρά τις οδηγίες της ΑΕΣΓΧ που προαναφέρθηκαν, δεν υπάρχει ομοφωνία στην επιστημονική κοινότητα όσον αφορά στη χειρουργική ή στη μη χειρουργική αντιμετώπιση.^{7,8,14,25} Έχει υποστηριχθεί και η πιο επεμβατική αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης με χειρουργική παρέμβαση σε πρωιμότερα στάδια από το στάδιο 3, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα να προκύπτουν από μελέτες.^{3,6,25-27} Οι υπέρμαχοι της χειρουργικής θεραπείας υποστηρίζουν πως οι ασθενείς με τη συντηρητική θεραπεία υποβάλλονται συνεχώς σε τακτικές επανεξετάσεις με μακροχρόνια λήψη αντιβιοτικών που οδηγούν σε γνωστές ανεπιθύμητες επιπτώσεις (ανθεκτικά στελέχη, καντιντίαση, κ.ά.), ενώ συνήθως δεν επιτυγχάνεται επούλωση της περιοχής με κάλυψη από φυσιολογικό βλεννογόνο, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο επαναμόλυνσης της περιοχής. Επίσης, με τη χειρουργική θεραπεία μπορεί να υπάρξει και διερεύνηση της βλάβης ιστολογικά,



Εικόνα 4: Εκτεταμένη οστεονέκρωση που έχει προκαλέσει κάταγμα της κάτω γνάθου.

αποκλείοντας την πιθανότητα μεταστατικής νόσου. Με βάση τα υψηλά ποσοστά επιτυχίας της χειρουργικής θεραπείας, κάποιοι συγγραφείς προτείνουν την εφαρμογή της ακόμη και σε πρώιμα στάδια της νόσου. Ωστόσο, αναφέρουν πως η συντηρητική θεραπεία μπορεί να παραμείνει χρήσιμη σε ασθενείς που η γενική τους υγεία δεν επιτρέπει το χειρουργείο.^{18,21,25,28} Επιχείρημα υπέρ της χειρουργικής θεραπείας είναι το γεγονός πως ο νεκρωτικός ιστός δεν μπορεί να αναγεννηθεί και παρεμποδίζει τη διαδικασία της επούλωσης. Για την αφαίρεσή του έχουν προταθεί τεχνικές όπως ο καθαρισμός-απόξεση και η εκτομή. Αυτό που αποτελεί πρόκληση είναι η αναγνώριση των ορίων του νεκρού οστού. Διεγχειρητικά το νεκρό οστόν είναι πιο σκοτεινό και κίτρινο από το φυσιολογικό, πιο μαλακό λόγω πορότητας, ενώ τα όρια είναι σκληρωτικά και δεν αιμορραγεί. Το τελευταίο στοιχείο παρότι χρήσιμο δεν αποτελεί το πλέον αξιόπιστο κριτήριο για την καθοδήγηση του χειρουργού. Για τον εντοπισμό των ορίων έχει προταθεί η χορήγηση τετρακυκλινών μερικές ημέρες προεγχειρητικά που οδηγεί σε φθορισμό (πράσινο χρώμα) του υγιούς οστού, σε αντίθεση με το νεκρωτικό, όταν αυτό φωτιστεί με ειδική λάμπα κατά το χειρουργείο. Η τεχνική αυτή συμβάλλει

τόσο στην ακριβέστερη αφαίρεση του νεκρού οστού όσο και στη μείωση αφαίρεσης υγιούς οστού.^{7,28} Όπως προαναφέρθηκε, τα εμπλεκόμενα δόντια στην περιοχή πρέπει να εξάγονται. Επίσης, πρέπει να λειαίνονται όλες οι οξύαιχμες προσεκβολές και το τραύμα να καλύπτεται με βλεννογονοπεριστικό κρημνό χωρίς τάσεις για κατά πρώτο σκοπό επούλωση. Ενδείκνυται η διακοπή της δανοσουμάμπης προεγχειρητικά, ενώ για τη διακοπή των διφωσφονικών δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση. Ωστόσο, από τη μελέτη των Kim και συν. βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διακοπής της αντιοστεολυτικής αγωγής με την πρόγνωση και την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας.²³ Για την αποφυγή επιμόλυνσης του τραύματος απαιτείται η μετεγχειρητική κάλυψη με πενικιλίνες, τετρακυκλίνες ή κλινδαμυκίνη σε αλλεργικούς ασθενείς.^{7,26,28}

Από την άλλη πλευρά, κλασικές μελέτες σε μεγάλο δείγμα ασθενών αναφέρουν πως η συντηρητική θεραπεία με αντισηπτικά στοματικά διαλύματα (χλωρεξιδίνη 0,12%), αντιβιοτικά και μη εκτεταμένες παρεμβάσεις (λείανση οστού ή αφαίρεση απολυμάτων) μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση ή απουσία συμπτωμάτων στο 70-80% των περιπτώσεων, ενώ σε μεγάλο ποσοστό ασθενών παρατηρείται πλήρης ίαση.^{14,28} Το 2012 οι Kühn και συν. δημοσίευσαν μια ανασκόπηση από την οποία δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ συντηρητικής και χειρουργικής θεραπείας, υποστηρίζεται όμως από τους συγγραφείς πως η συντηρητική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική κυρίως σε ασθενείς με οστεονέκρωση πρώιμου σταδίου (στάδιο 1), ενώ η χειρουργική θεραπεία φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική στην επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου σε όλα τα στάδια.¹³ Από τη συστηματική ανασκόπηση των Ruppel και συν., το 2014, προέκυψε πως η χειρουργική αντιμετώπιση είναι περισσότερο αποτελεσμα-

τική συνολικά και για όλα τα στάδια της νόσου σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Επισημαίνεται όμως από τους συγγραφείς πως απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες μεγαλύτερης αξιοπιστίας για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων.²⁹ Από μια νεότερη συστηματική ανασκόπηση των Rodriguez-Lozano και Oñate-Sánchez προτείνεται η συντηρητική θεραπεία στα αρχικά στάδια της νόσου χωρίς συμπτώματα, ενώ η χειρουργική εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με εκτεθειμένο οστόν και συμπτωματολογία.³⁰ Εναλλακτικές θεραπείες που έχουν αναφερθεί κατά καιρούς περιλαμβάνουν το υπερβαρικό οξυγόνο, το πλάσμα που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια, τη χρήση laser, την παραθυρεοειδή ορμόνη, τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών και κυτταρικές θεραπείες με βλαστοκύτταρα. Η αποτελεσματικότητα των τεχνικών αυτών πρέπει να αξιολογηθεί με επιπρόσθετη έρευνα και κλινικές μελέτες.^{3,5,8,31}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαχείριση της νόσου παραμένει δύσκολη και αμφιλεγόμενη, χωρίς να υπάρχει σαφής απάντηση. Φαίνεται πως η μη χειρουργική και η ελάχιστα επεμβατική θεραπεία θεωρούνται χρήσιμες στον έλεγχο της νόσου, ιδίως στα δύο πρώτα στάδια αυτής και σε ασθενείς που δεν επιθυμούν το χειρουργείο ή που η γενική τους υγεία δεν επιτρέπει ευρείες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερες μελέτες αναφέρουν υψηλά ποσοστά επιτυχίας για τη χειρουργική αντιμετώπιση ακόμα και σε αρχικά στάδια. Απαιτούνται όμως περισσότερες κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα για την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται πόσο σημαντική είναι η πρόληψη της νόσου μέσω της συνεχούς ενημέρωσης τόσο των επιστημόνων υγείας όσο και των ίδιων των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Marx R E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61: 1115-1117.
2. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J.* 2015, 219: 203-207.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014, 72: 1938-1956.
4. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015, 94: 534-539.
5. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 8768162.
6. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prevent Communit Dent* 2016, 6: 97-104.
7. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014, 10: 257-275.
8. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015, 44: 568-585.
9. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, Petcu EB, Miroiu RI. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell.* 2013, 5:1. doi: 10.1186/2045-824X-5-1.
10. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Considerations on a New Antiresorptive Therapy (Denosumab) and Treatment Outcome after a 13-Year Experience. *International Journal of Dentistry* 2016, doi:10.1155/2016/1801676
11. Russmueller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M, Perisanidis C, Fuereder T, Willinger B, Sulzbacher I, Steininger C. The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. *Infection.* *Sci Rep.* 2016, 6: 31604.
12. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005, 23: 8580-8587.
13. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—a review. *Oral Oncol.* 2012, 48: 938-947.
14. Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, Terpos E. Conservative Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients. *Int J Dent.* 2014, 2014: 427273.
15. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006, 91: 968-871.
16. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015, 42: 922-932.
17. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012, 40: 303-309.
18. Schubert M, Klatt I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, Hemprich A, Berger U, Hendricks J. The saxon bisphosphonate register – therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012, 48: 349-354.
19. Choi WS, Lee J, Yoon HJ, Min CK, Lee SH. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. *Maxillofac-PlastReconstrSur.* 2017,39:1-7.
20. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012, 23: 1341-1347.
21. Jacobsen C, Metzler P, Obwegeser JA, Zemmann W, Graetz KW. Osteo-

- pathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years? *Swiss Med Wkly.* 2012, 26;142:w13605. doi: 10.4414/sm.w.2012.13605.
22. Diniz-Freitas M, Limeres J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016, 21: 250-259.
 23. Kim YH, Lee HK, Song SI, Lee JK. Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014, 40: 206-210.
 24. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaia-kovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009, 20: 117-120.
 25. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015, 73: 1288-1295.
 26. Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, Nkenke E, Neukam FW, Wehrhan F. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw--results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig.* 2014, 18: 1299-1304.
 27. Sukegawa S, Kanno T, Kawai H, Nakamura S, Shibata A, Sukegawa-Takahashi Y, Nagatsuka H, Furuki Y. A Clinical Retrospective Study of Surgical Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J. Hard Tissue Biology* 2016, 25: 447-454.
 28. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015, 43: 290-293.
 29. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, Di Lenarda R, Biasotto M. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014, 50: 1049-1057.
 30. Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016, 21: 595-600.
 31. Παπαδοπούλου Χ, Πάρρχα Ε, Πολυζωίδου Β, Ορφανού Χ, Τζέρμπος Φ. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά. *ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ* 2012, 69: 69-80.