

# Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά Κλινική μελέτη 21 περιπτώσεων

Βιολέττα ΛΙΑΝΟΥ<sup>1</sup>, Μαρία ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ<sup>2</sup>, Δημήτριος ΚΑΝΟΥΤΟΣ<sup>1</sup>, Λαμπρινή ΤΡΟΥΜΠΟΥΚΗ<sup>3</sup>,  
Δημήτριος ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ<sup>4</sup>

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών  
(Διευθυντής: Δ. Παπαβασιλείου)

## Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws A clinical study of 21 cases

Violetta LIANOU, Maria ALEXOPOULOU, Dimitrios KANOUTOS, Lamprini TROUMPOUKI,  
Dimitrios PAPAVASILIOU

Oral & Maxillofacial Surgery Clinic. General University Hospital of Patras  
(Head: D. Papavasiliou)

Κλινική μελέτη  
Clinical paper

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Τα διφωσφονικά άλατα θεωρούνται φάρομακα πρώτης εκλογής στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, αλλά και πολλών μορφών καρκίνου. Μία από τις επιπλοκές τους είναι η οστεονέκρωση των γνάθων, η οποία σχετίζεται περισσότερο με την ενδοφλέβια χορήγησή τους.

Στην παρούσα εργασία καταγράφεται η κλινική εμπειρία από 21 περιστατικά οστεονέκρωσης γνάθων, που αντιμετωπίστηκαν την τελευταία πενταετία (2005-2010). Εννέα άνδρες, 12 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 63 έτη, με εγκατεστημένες οστεονεκρωτικές βλάβες στις γνάθους από τη χρήση διφωσφονικών, αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και χειρουργικά. Δέκα εκ των ασθενών αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ενώ οι υπόλοιποι ένδεκα υποβλήθηκαν σε διάφορης έκτασης χειρουργική αντιμετώπιση. Στην πλειοψηφία των χειρουργηθέντων τα αποτελέσματα υπήρξαν ικανοποιητικά, ενώ στο διάστημα της παρακολούθησης τρεις ασθενείς κατέληξαν από την κύρια νόσο.

Με αφορμή τους ασθενείς μας πειριγράφονται με λεπτομέρεια τα κριτήρια ένταξης στη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα, το θεραπευτικό μας πρωτόκολλο και γίνεται αναδρομή στις επικρατούσες στη βιβλιογραφία απόψεις.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** διφωσφονικά, οστεονέκρωση γνάθων

**SUMMARY:** Bisphosphonates are the first-line drugs for osteoporosis, as well as for many types of cancer. One of their side-effects is osteonecrosis of the jaw, which has mainly been associated with their intravenous administration.

This article features a clinical study of 21 cases of jaw osteonecrosis – 9 male and 12 female patients, with a mean age of 63 years and established bisphosphonate osteonecrosis of the jaws (BONJ), who were treated either conservatively or surgically in the past five years (2005-2010). Of these 21 patients, 17 were on bisphosphonates due to neoplastic disease and another 4 due to osteoporosis. Antimicrobial chemotherapy and oral hygiene was the initial treatment for 10 patients with minor symptoms, while a broad spectrum of surgical treatments – from selected tooth extraction under prophylactic administration of antibiotics to marginal resection of necrotic bone – were used in 11 patients with severe bone exposure, infection and masticatory impairment. The majority of the patients who were surgically treated had a satisfactory outcome with no major complications, while 3 patients died from the main disease during the follow-up period.

Within this context, we also present in detail the inclusion and taxonomy criteria for this particular disease, as well as our therapeutic protocols, and review the most significant contributions to the literature.

**KEY WORDS:** bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws

Paper received: 2/05/11 - Accepted: 10/07/2011

<sup>1</sup>Επιμελητής Β' ΣΠΠΧ  
<sup>2</sup>Επιμελήτρια Α' ΣΠΠΧ  
<sup>3</sup>Οδοντίατρος, Επικουρική  
Επιμελήτρια  
<sup>4</sup>Διευθυντής ΣΓΠΧ

Παρελήφθη: 2/05/11 - Έγινε δεκτή: 10/07/2011

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διφωσφονικά άλατα είναι γνωστά στη χρημεία από το 1865. Αποτελούν συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος και διακρίνονται σε αζωτούχα και μη αζωτούχα. Μπορούν να χορηγηθούν τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλεβίως. Οι κυριότερες αζωτούχες ενώσεις είναι η αλενδρονάτη, η ρισεδρονάτη, η ιμπαδρονάτη, η παμιδρονάτη και το ολενδρονικό οξύ, ενώ από τις μη αζωτούχες ενώσεις οι ετιδρονάτη και τιλουδρονάτη (Ruggiero και συν. 2004, Brooks και συν. 2007).

Τα διφωσφονικά θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής σε περιπτώσεις οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης, γιατί μειώνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 50-60%, ενώ παράλληλα αυξάνουν την πυκνότητα του ανόργανου οστού στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και το ισχίο (Stewart, 2005, Niketánchez και συν. 2008, Χριστόπουλος και συν. 2008).

Από τη δεκαετία του '70 τα διφωσφονικά χρησιμοποιούνται με επιτυχία στην αντιμετώπιση νεοπλασιών (πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνος μαστού, νεφρού, προστάτη και πνεύμονα), επειδή περιορίζουν κατά πολύ τις οστικές μεταστάσεις, τον οστικό πόνο, αλλά και την κακοήθη υπερασθετιαιμία που η νόσος προκαλεί.

Χορηγούνται, επίσης, επί ατελούς οστεογένεσης και νόσου Paget των οστών (Λάσκαρης και Γκάγκαρη 2008, Χριστόπουλος και συν. 2008, Borgioli και συν. 2009).

Το 2003 αναφέρονται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία περιπτώσεις ασθενών υπό θεραπεία με διφωσφονικά, που ανέπτυξαν οστεονέκρωση γνάθων (Marx, 2003) και έκτοτε καταγράφονται διαρκώς νέες περιπτώσεις.

**Σκοπός** της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση κλινικής μελέτης επί 21 ασθενών με οστεονέκρωση γνάθων από διφωσφονικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συγκρίνονται με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 21 ασθενείς με εγκατεστημένη οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά, που αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας κατά την περίοδο 2005-2010 (12 γυναίκες και 9 άντρες με μέσο όρο ηλικίας τα 63 έτη). Οι 14 εκ των ασθενών παραπέμφθηκαν από την Ογκολογική Κλινική του ΠΓΝΠ, ενώ οι λοιποί 7 από Παθολογικές Κλινικές Νοσοκομείων της ευρύτερης περιοχής της Δυτικής Ελλάδας. Οι 4 ασθενείς (όλες γυναίκες) έπασχαν από οστεοπόρωση και λάμβαναν τα διφωσφονικά από το στόμα. Οι υπόλοιποι 17 είχαν ιστορικό κακοήθειας και λάμβαναν την αγωγή ενδοφλεβίως.

Στους νεοπλασματικούς ασθενείς η πρωτοπαθής εστία ήταν σε 6 (29%) ο μαστός, σε 4 (19%) ο πνεύμονας,

## INTRODUCTION

Bisphosphonates have been known to chemists since 1865. They are synthetic analogs of pyrophosphate and can be divided into nitrogenous and non-nitrogenous bisphosphonates. Their administration can be either oral or intravenous. The main nitrogenous compounds are alendronate, risedronate, ibandronate, pamidronate and zoledronic acid, while the main non-nitrogenous are etidronate and tiludronate (Ruggiero et al. 2004, Brooks et al. 2007).

Bisphosphonates are the first-line drugs for osteopenia or osteoporosis, reducing the risk of osteoporotic fracture by 50% to 60%, while at the same time they increase bone mineral density in the lumbar spine and hip joint (Stewart, 2005, Nikitakis et al. 2008, Christopoulos et al. 2008).

Since the 1970s, bisphosphonates have been successfully used in the treatment of neoplastic diseases (multiple myeloma; breast, kidney, prostate and lung cancer), reducing to a significant degree bone metastases and pain, as well as the resulting malignant hypercalcaemia. Bisphosphonates are also used in the treatment of osteogenesis imperfecta and Paget's disease of bone (Laskaris and Gagari, 2008, Chistopoulos et al. 2008, Borgioli et al. 2009).

Osteonecrosis of the jaws in patients receiving bisphosphonate therapy were first reported in international literature in 2003 (Marx, 2003). Since then, numerous new cases have been reported.

The aim of this article is to present a clinical study of 21 patients with bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws. The results of our study are compared to those in the international literature.

## MATERIAL AND METHOD

The material of this study involved 21 patients with established bisphosphonate osteonecrosis of the jaws, who were treated at our clinic between 2005 and 2010 – 12 female and 9 male, with a mean age of 63 years. Of these 21 patients, 14 were referred to us by the Oncology Clinic of the General University Hospital of Patras, while the remaining 7 by Pathology Clinics of other hospitals located in the wider region of West Greece. Four patients (all female) were suffering from osteoporosis and were receiving bisphosphonates orally. The remaining 17 patients had a history of neoplasia and were receiving them intravenously. The primary site in 6 of cancer patients (29%) was the breast; in 4 (19%) the lung; in 4 (19%) the prostate; and in 1 (5%) the kidney, while 2 patients were suffering from multiple myeloma. At the time of the first examination, 11 of these patients (52%) had already developed metastasis to the bones and other organs. Moreover, 3

σε 4 (19%) ο προστάτης, σε 1 (5%) ο νεφρός, ενώ 2 ασθενείς (9%) έπασχαν από πολλαπλό μυέλωμα. 11 (52%) από αυτούς είχαν ήδη μεταστάσεις στα οστά και σε άλλα όργανα στην πρώτη εξέταση. 3 ασθενείς (14%) απεβίωσαν στο διάστημα της καταγραφής.

**Μέθοδος:** Τα ερωτήματα που θέσαμε αφορούσαν το συσχετισμό της οστικής νέκρωσης με την *per os* ή την ενδοφλέβια λήψη διφωσφονικών, καθώς και το χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε από τη διενέργεια μιας ενδοστοματικής ρευματικής πράξης μέχρι την εμφάνιση της νέκρωσης. Οι ασθενείς κατατάχτηκαν με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Εταιρείας Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής (AAOMS, 2009) και αντιμετωπίστηκαν με βάση την έκταση της οστικής νέκρωσης και τη βαρύτητα της νόσου τους. Όλοι υπεβλήθησαν σε εκτεταμένο κλινικό και ακτινογραφικό έλεγχο, αντιμετωπίστηκαν ανάλογα με την έκταση του νεκρωθέντος οστού αλλά και τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου και βάσει ευρημάτων, 11 εξ αυτών αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και 10 συντηρητικά. Στα πλαίσια της προεγχειρητικής προετοιμασίας οι ασθενείς έλαβαν διπλό αντιβιοτικό σχήμα (αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ + μετρονιδαζόλη) για διάστημα 20 ημερών *per os* ή 8 ημερών ενδοφλεβίως προ της επέμβασης και 15 ημερών μετά από αυτήν.

Στη συνέχεια ακολούθησαν όλοι το πρωτόκολλο παρακολούθησης που τους συστήθηκε. Στα πλαίσια της παρακολούθησης οι ασθενείς εξετάζονταν ανά μήνα το πρώτο 3μήνο και στη συνέχεια ανά 3μήνο ή επί προβλήματος.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινικά η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνιζε εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό. Η οστεονέκρωση αφορούσε την κάτω γνάθο σε 14 περιπτώσεις (67%), την άνω γνάθο σε 6 (28%), ενώ σε 1 περίπτωση (5%) η προσβολή ήταν μικτή. Από τις 14 περιπτώσεις νέκρωσης της κάτω γνάθου, οι 6 (43%) αφορούσαν την περιοχή των γομφίων, οι 5 (36%) το οπισθογόμφιο τρίγωνο και οι λοιπές 3 (21%) την περιοχή των προγομφίων. Στην άνω γνάθο η προσβολή αφορούσε σε 3 (50%) περιπτώσεις την περιοχή των γομφίων και σε 3 (50%) περιπτώσεις την περιοχή των προγομφίων. Στην περίπτωση της μικτής προσβολής η κάτω γνάθος εμφάνιζε μεγαλύτερη επιφάνεια προσβολής συγκριτικά με την άνω. Από το σύνολο των ασθενών, 16 (76%) λάμβαναν ζολενδρονικό ενδοφλέβια στα πλαίσια κακοήθους νόσου, 1 (5%) ιμπαδρονάτη ενδοφλεβίως, 3 (14%) αλενδρονάτη και 1 ασθενής (5%) ιμπαδρονάτη από το στόμα στα πλαίσια οστεοπόρωσης (Πίνακας 1).

5 εκ των ασθενών (24%) ανέφεραν άλγος και δυσκολία στη μάστιση, που συνοδεύονταν από συχνά επεισόδια φλεγμονών. Σε 19 από τις 21 περιπτώσεις (90%) ο εκλυτικός παράγοντας ήταν η εξαγωγή δοντιού κατά

patients (14%) died during the follow-up period.

**Method:** The research questions included the correlation between osteonecrosis and the oral or intravenous administration of bisphosphonates, as well as the length of the interval between the performance of an intraoral surgical procedure and the occurrence of osteonecrosis. The patients were classified by the 2009 American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) protocol and treated according to the extent of osteonecrosis and severity of their disease. They all underwent extensive clinical and radiographic examination and were treated according to the extent of the necrotic bone, as well as the severity of the underlying neoplasia and on the basis of findings – 11 of them were treated surgically and 10 conservatively. As part of their preoperative preparation, our patients received a double antibiotic scheme (amoxicillin-clavulanate acid + clavulanic acid) for 20 days *per os* or 8 days intravenously before the operation and for 15 days after it.

Subsequently, all patients followed the follow-up protocol that was recommended to them. For the purposes of these follow-ups, the patients were examined once per month for the first trimester and then once every three months or in case of complication.

## RESULTS

Clinically, the majority of the patients displayed bone exposure and necrosis. In 14 cases (67%), osteonecrosis involved the mandible, in 6 cases (28%) the maxilla, while in 1 case (5%) it involved both jaws. Of the 14 cases of mandibular necrosis, 6 (43%) involved the molar region, 5 (36%) the retromolar triangle and the remaining 3 (21%) the premolar region. In the maxilla, 3 cases (50%) involved the molar region and 3 cases (50%) the premolar area. In the one case where both jaws had been affected, the lesion in the mandible was larger than that in the maxilla. Of all the patients, 16 (76%) were receiving intravenous zoledronate due to neoplastic disease, 1 (5%) intravenous ibandronate, 3 (14%) alendronate and 1 (5%) oral ibandronate due to osteoporosis (Table 1).

Of these 21 patients, 5 (24%) reported pain and difficulties upon mastication, accompanied by frequent inflammatory episodes. In 19 cases (90%), the triggering factor had been tooth extraction at some point during the past 3 months, while in the remaining 2 cases (10%) it was a mechanical injury caused by a denture.

Based on findings and according to the 2009 AAOMS classification protocol, 1 of the patients was classified as stage 0, 8 as stage I, 7 as stage II and 5 as stage III.

In 11 of our patients (52%) osteonecrosis was quite extensive and surgical dissection was performed (Fig. 1-5). On a case-by-case basis and under strictly aseptic

τους τελευταίους 3 μήνες, ενώ στις λοιπές 2 περιπτώσεις (10%) αίτιο αποτελούσε ο μηχανικός τραυματισμός από οδοντοστοιχία.

Βάσει ευρημάτων και ακολουθώντας το πρωτόκολλο κατάταξης της AAOMS 2009, 1 εκ των ασθενών κατάχθηκε στο στάδιο 0, 8 στο στάδιο I, 7 στο στάδιο II και 5 ασθενείς κατατάχηκαν στο στάδιο III.

Σε 11 από τους ασθενείς (52%) η νέκρωση του οστού ήταν αρκετά εκτεταμένη και διενεργήθηκε χειρουργικός καθαρισμός (Εικ. 1-5). Κατά περίπτωση και υπό συνθήκες αυστηρά άσηπτες, πραγματοποιήθηκε εξαίρεση του νεκρωθέντος οστού με φρέζα ή/και οστεο-

conditions, necrotic bone was removed by means of a bone bur or/and osteotome until healthy bone was revealed, and then an appropriate mucosal flap covered the defect, ensuring the lowest possible level of stress on it, in order to eliminate the risk of dehiscence. In the 3 patients who displayed fistulas (2 extraoral and 1 intraoral), reconstruction was carried out after the fistula was excised. All patients had discontinued their bisphosphonate therapies approximately 3 months pre-operatively, with the consent and under the guidance of the attending oncologist or physician, provided that the primary disease allowed for this decision to be

## Πίνακας 1.

Κατανομή ασθενών κατά κύρια νόσο, φαρμακευτική αγωγή, εντόπιση της βλάβης και εκλυτικό παράγοντα

| Ασθενής  | Φύλο/<br>Ηλικία | Πρωτοπαθής Νόσος                 | Διφωσφονικά<br>Χρόνος λίψης | Περιοχή οστεονέκρωσης                    | Κατάταξη<br>κατά AAOMS | Αιτιολογικός<br>παράγοντας        |
|----------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------|--|------------------------|-----------------------------------|
| 1. Κ.Α.  | 67              | Καρκίνος<br>Μαστού               | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Περιοχή γομφίων<br>κάτω γνάθου (AP)      | Στάδιο III             | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 2. Α.Α.  | 65              | Καρκίνος<br>Νεφρού               | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Οπισθογόμφια<br>περιοχή κάτω γνάθου (ΔΕ) | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 3. Α.Α.  | 63              | Καρκίνος<br>Μαστού               | Ζολενδρονικό<br>20 μήνες    | Περιοχή γομφίων<br>άνω γνάθου (AP)       | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 4. Σ.Γ.  | 69              | Καρκίνος<br>Προστάτη             | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Περιοχή προγομφίων<br>άνω γνάθου (ΔΕ)    | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 5. Μ.Δ.  | 78              | Καρκίνος<br>Προστάτη             | Ζολενδρονικό<br>3 έτη       | Οπισθογόμφια<br>περιοχή κάτω γνάθου (ΔΕ) | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 6. Ε.Τ.  | 75              | Πολλαπλό <sup>1</sup><br>Μυέλωμα | Ζολενδρονικό<br>5 έτη       | Περιοχή γομφίων<br>κάτω γνάθου (AP)      | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 7. Κ.Β.  | 75              | Καρκίνος<br>Πνεύμονα             | Ζολενδρονικό<br>4 έτη       | Οπισθογόμφια<br>περιοχή κάτω γνάθου (AP) | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 8. Α.Φ.  | 74              | Καρκίνος<br>Πνεύμονα             | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Περιοχή γομφίων<br>άνω γνάθου (AP)       | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 9. Π.Τ.  | 71              | Καρκίνος<br>Μαστού               | Ζολενδρονικό<br>18 μήνες    | Οπισθογόμφια<br>περιοχή κάτω γνάθου (AP) | Στάδιο III             | Τραυματισμός<br>από μερική οδ/χία |
| 10. Κ.Λ. | 68              | Καρκίνος<br>Πνεύμονα             | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Περιοχή προγομφίων<br>κάτω γνάθου (ΔΕ)   | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 11. Γ.Μ. | 67              | Καρκίνος<br>Πνεύμονα             | Ζολενδρονικό<br>3,5 έτη     | Οπισθογόμφια<br>περιοχή κάτω γνάθου (ΔΕ) | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 12. Γ.Ν. | 70              | Καρκίνος<br>Μαστού               | Ιμπαδρονάτη<br>1 έτος       | Περιοχή προγομφίων<br>άνω γνάθου (AP)    | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 13. Π.Τ. | 63              | Καρκίνος<br>Μαστού               | Ζολενδρονικό<br>3 έτη       | Περιοχή γομφίων<br>κάτω γνάθου (AP)      | Στάδιο III             | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 14. Α.Γ. | 64              | Καρκίνος<br>Προστάτη             | Ζολεδρονικό<br>1 έτος       | Περιοχή προγομφίων<br>κάτω γνάθου (ΔΕ)   | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 15. Κ.Σ. | 69              | Καρκίνος<br>Πνεύμονα             | Ζολεδρονικό<br>2 έτη        | Περιοχή γομφίων<br>κάτω γνάθου (ΔΕ)      | Στάδιο III             | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 16. Κ.Χ. | 71              | Καρκίνος<br>Προστάτη             | Ζολεδρονικό<br>4 έτη        | Περιοχή γομφίων<br>άνω γνάθου (AP)       | Στάδιο III             | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 17. Μ.Κ. | 79              | Καρκίνος<br>Μαστού               | Ζολενδρονικό<br>2,5 έτη     | Άνω και κάτω γνάθος<br>αμφοτερόπλευρα    | Στάδιο II              | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 18. Α.Κ. | 72              | Οστεοπόρωση                      | Αλενδρονάτη<br>3 έτη        | Περιοχή γομφίων<br>κάτω γνάθου (AP)      | Στάδιο O               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 19. Ε.Π. | 61              | Οστεοπόρωση                      | Ιμπανδρονάτη<br>1 έτος      | Περιοχή γομφίων<br>άνω γνάθου (ΔΕ)       | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |
| 20. Ε.Σ. | 68              | Οστεοπόρωση                      | Αλενδρονάτη<br>4 έτη        | Περιοχή γομφίων<br>κάτω γνάθου (ΔΕ)      | Στάδιο I               | Τραυματισμός<br>από μερική οδ/χία |
| 21. Β.Π. | 63              | Οστεοπόρωση                      | Αλενδρονάτη<br>2 έτη        | Περιοχή προγομφίων<br>κάτω γνάθου (ΔΕ)   | Στάδιο I               | Εξαγωγές<br>οδόντων               |

τόμο μέχρι να αποκαλυφθεί οστούν «υγίες» και στη συνέχεια διενεργώντας τον κατάλληλο βλεννογόνιο κρημνό έγινε κάλυψη του τραύματος όσο το δυνατό χωρίς τάση, ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα διάσπασης. Στους 3 ασθενείς που εμφάνιζαν συρίγγιο (2 εξωστοματικά και 1 ενδοστοματικό), πραγματοποιήθηκε αποκατάσταση μετά τον καθαρισμό του συρίγγιου. Όλοι οι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή με τα διφωσφονικά για διάστημα περίπου 3 μηνών προεγχειρητικά, πάντα υπό τη σύμφωνη γνώμη και την καθοδήγηση του θεράποντος ογκολόγου ή παθολόγου και εφόσον η πρωτοπαθής νόσος το επέτρεπε. Στα πλαίσια της προ-

taken. As part of their preoperative preparation, our patients received a double antibiotic scheme (amoxicillin-clavulanic acid + metronidazole) for 20 days per os or 8 days intravenously before the operation and for 15 days after it.

Eight of the patients who were treated surgically (73%) had a considerable clinical improvement and reported a significant relief of their symptoms. The remaining 3 (27%) relapsed within the next 3 months after the operation, developing osteonecrosis at a site adjacent to that of the initial lesion.

The 10 patients who received conservative treatment

**Table 1.**

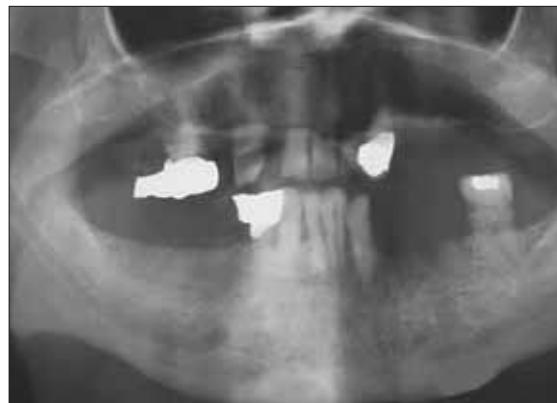
Distribution of patients' primary disease, medication, lesion location, and osteonecrosis etiological factor

| Patient  | Gender/Age | Primary disease  | Bisphosphonates Length of use | Osteonecrosis region             | AAOMS stage | Aetiological factor    |
|----------|------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------|------------------------|
| 1. K.A.  | 67         | Breast Cancer    | Zoledronic 2 years            | Mandibular molar region (L)      | Stage III   | Dental extractions     |
| 2. A.A.  | 65         | Kidney Cancer    | Zoledronic 2 years            | Mandibular retromolar region (L) | Stage II    | Dental extractions     |
| 3. A.A.  | 63         | Breast Cancer    | Zoledronic 20 months          | Maxillary molar region (R)       | Stage I     | Dental extractions     |
| 4. S.G.  | 69         | Prostate Cancer  | Zoledronic 2 years            | Maxillary premolar region (R)    | Stage I     | Dental extractions     |
| 5. M.D.  | 78         | Prostate Cancer  | Zoledronic 3 years            | Mandibular retromolar region (R) | Stage II    | Dental extractions     |
| 6. E.T.  | 75         | Multiple Myeloma | Zoledronic 5 years            | Mandibular molar region (L)      | Stage II    | Dental extractions     |
| 7. K.B.  | 75         | Lung Cancer      | Zoledronic 4 years            | Mandibular retromolar region (L) | Stage II    | Dental extractions     |
| 8. A.F.  | 74         | Lung Cancer      | Zoledronic 2 years            | Maxillary molar region (L)       | Stage II    | Dental extractions     |
| 9. P.T.  | 71         | Breast Cancer    | Zoledronic 18 months          | Mandibular retromolar region (L) | Stage III   | Partial denture injury |
| 10. K.L. | 68         | Lung Cancer      | Zoledronic 2 years            | Mandibular premolar region (R)   | Stage I     | Dental extractions     |
| 11. G.M. | 67         | Lung Cancer      | Zoledronic 3.5 years          | Mandibular retromolar region (R) | Stage I     | Dental extractions     |
| 12. G.N. | 70         | Breast Cancer    | Ibandronate 1 year            | Maxillary premolar region (L)    | Stage I     | Dental extractions     |
| 13. P.T. | 63         | Breast Cancer    | Zoledronic 3 years            | Mandibular molar region (L)      | Stage III   | Dental extractions     |
| 14. A.G. | 64         | Prostate Cancer  | Zoledronic 1 year             | Mandibular Premolar region (R)   | Stage II    | Dental extractions     |
| 15. K.S. | 69         | Lung Cancer      | Zoledronic 2 years            | Mandibular molar region (R)      | Stage III   | Dental extractions     |
| 16. K.X. | 71         | Prostate Cancer  | Zoledronic 4 years            | Maxillary molar region (L)       | Stage III   | Dental extractions     |
| 17. M.K. | 79         | Breast Cancer    | Zoledronic 2.5 years          | Maxilla and mandible bilaterally | Stage II    | Dental extractions     |
| 18. A.K. | 72         | Osteoporosis     | Alendronate 3 years           | Mandibular molar region (L)      | Stage O     | Dental extractions     |
| 19. E.P. | 61         | Osteoporosis     | Zoledronic 1 year             | Maxillary molar region (R)       | Stage I     | Dental extractions     |
| 20. E.S. | 68         | Osteoporosis     | Alendronate 4 years           | Mandibular Molar region (R)      | Stage I     | Partial denture injury |
| 21. B.P. | 63         | Osteoporosis     | Alendronate 2 years           | Mandibular Premolar region (R)   | Stage I     | Dental extractions     |



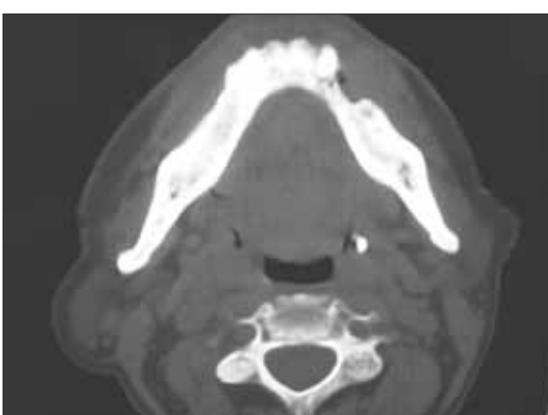
**Εικ. 1:** Η κλινική εικόνα της ασθενούς 1 με οστεονέκρωση από διφωσφονικά.

**Fig. 1:** Clinical appearance of patient no 1, bisphosphonate induced osteonecrosis.



**Εικ. 2:** Η προεγχειρητική πανοραμική ακτινογραφία της ασθενούς 1.

**Fig. 2:** Pre-operative panoramic x-ray of patient no 1.



**Εικ. 3:** Η ασονική τομογραφία που δείχνει την έκταση της βλάβης (ασθενής 1).

**Fig. 3:** CT of patient no 1, to show the size of the lesion.

εγχειρητικής προετοιμασίας οι ασθενείς έλαβαν διπλό αντιβιοτικό σχήμα (αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ + μετρονιδαζόλη) για διάστημα 20 ημερών per os ή 8 ημερών ενδοφλεβίως προ της επέμβασης και 15 ημερών μετά από αυτήν.

Οι 8 από τους χειρουργηθέντες (73%) εμφάνισαν μεγάλη βελτίωση κλινικά και ανέφεραν σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματά τους. Οι υπόλοιποι 3 (27%) παρουσίασαν υποτροπή σε διάστημα 3 μηνών από την επέμβαση, με οστεονέκρωση σε παρακείμενη της αρχικής βλάβης θέση.

Οι 10 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, εμφάνιζαν πολύ πιο περιορισμένη βλάβη του οστού, τόσο κλινικά όσο και ακτινογραφικά, χωρίς τοπική φλεγμονή ή πόνο. Σε αυτούς χορηγήθηκε διπλό αντιβιοτικό σχήμα από το στόμα, για διάστημα 20 ημερών και συστήθηκε καλή στοματική υγιεινή και ενδοστοματικές πλύσεις με διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,12% 3 φορές την ημέρα (Πίνακας 2).

Εξαγωγές δοντιών πραγματοποιήθηκαν χωρίς επιπλοκές σε 6 ασθενείς, οι οποίοι κατατάσσονταν στο στάδιο 0 και I, δεν είχαν εγκατεστημένη νόσο και η κλινική τους εικόνα και ο ακτινογραφικός έλεγχος το επέβαλ-



**Εικ. 4:** Διεγχειρητική εικόνα (ασθενής 1).

**Fig. 4:** Intra-operative view of patient no 1.



**Εικ. 5:** Ο μετεγχειρητικός ακτινογραφικός έλεγχος της ασθενούς 1.

**Fig. 5:** Post-operative imaging of patient no 1.

displayed limited bone lesions, both clinically and radiographically, without local inflammation or pain. These patients received a double antibiotic scheme per os for 20 days and were advised to maintain good oral hygiene and rinse their mouths with a 0.12% chlorhexidine solution 3 times a day (Table 2).

Tooth extractions were free of complications in 6

λαν. Σε όλες τις περιπτώσεις προηγήθηκε προεγχειρητική λήψη αντιβίωσης επί 20ήμερο. Οι 4 από τους ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά κατά την εξέτασή τους δίλεκφαν την αγωγή για 3 μήνες προεγχειρητικά.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα άλατα του διφωσφονικού οξέος συνταγογραφούνται ευρέως και έχουν καθιερωθεί στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και τη θεραπευτική του καρκίνου. Είναι μόρια ανάλογα αυτών του πυροφωσφορικού οξέος, ωστόσο ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει

patients, who were stage 0 and I respectively, their disease was not established, and their clinical image and radiographic examination required it. All patients had received antibiotics for 20 days preoperatively. Four of the patients who were on bisphosphonates at the time of their examination discontinued them for 3 months preoperatively.

## DISCUSSION

Bisphosphonates are widely prescribed substances, used in the treatment of osteoporosis, as well as in cancer therapeutics. Bisphosphonate molecules are similar

### Πίνακας 2.

Αντιμετώπιση των ασθενών και συσχετισμός με την έκβαση

| Ασθενής  | Φύλο/<br>Ηλικία | Πρωτοπαθής Νόσος     | Διφωσφονικά<br>Χρόνος λήψης | Αντιμετώπιση                       | Επανεξέταση  |
|----------|-----------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|
| 1. Κ.Α.  | 67              | Καρκίνος<br>Μαστού   | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Χειρουργική<br>αφαίρεση απολύματος | Ικανοποιητική επούλωση                                       |
| 2. Α.Α.  | 65              | Καρκίνος<br>Νεφρού   | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Συντηρητικά                        | Απεβίωσε   |
| 3. Α.Α.  | 63              | Καρκίνος<br>Μαστού   | Ζολενδρονικό<br>20 μήνες    | Συντηρητικά                        | Αποτέλεσμα αμετάβλητο  |
| 4. Σ.Γ.  | 69              | Καρκίνος<br>Προστάτη | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Συντηρητικά                        | Βελτίωση   |
| 5. Μ.Δ.  | 78              | Καρκίνος<br>Προστάτη | Ζολενδρονικό<br>3 έτη       | Συντηρητικά                        | Αποτέλεσμα αμετάβλητο  |
| 6. Ε.Τ.  | 75              | Πολλαπλό<br>Μυέλωμα  | Ζολενδρονικό<br>5 έτη       | Χειρουργικός καθαρισμός            | Διάσπαση τραύματος<br>και υποτροπή<br>Ικανοποιητική επούλωση |
| 7. Κ.Β.  | 75              | Καρκίνος<br>Πλεύμονα | Ζολενδρονικό<br>4 έτη       | Χειρουργικός καθαρισμός            |  |
| 8. Α.Φ.  | 74              | Καρκίνος<br>Πλεύμονα | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Συντηρητικά                        | Απεβίωσε   |
| 9. Π.Τ.  | 71              | Καρκίνος<br>Μαστού   | Ζολενδρονικό<br>18 μήνες    | Χειρουργική<br>αφαίρεση απολύματος | Υποτροπή σε παρακείμενη<br>περιοχή                           |
| 10. Κ.Λ. | 68              | Καρκίνος<br>Πλεύμονα | Ζολενδρονικό<br>2 έτη       | Χειρουργικός καθαρισμός            | Ικανοποιητική επούλωση                                       |
| 11. Γ.Μ. | 67              | Καρκίνος<br>Πλεύμονα | Ζολενδρονικό<br>3,5 έτη     | Χειρουργικός καθαρισμός            | Ικανοποιητική επούλωση                                       |
| 12. Γ.Ν. | 70              | Καρκίνος<br>Μαστού   | Ιμπαδρονάτη<br>1 έτος       | Συντηρητικά                        | Βελτίωση   |
| 13. Π.Τ. | 63              | Καρκίνος<br>Μαστού   | Ζολενδρονικό<br>3 έτη       | Χειρουργικός καθαρισμός            | Ικανοποιητική επούλωση                                       |
| 14. Α.Γ. | 64              | Καρκίνος<br>Προστάτη | Ζολεδρονικό<br>1 έτος       | Χειρουργική<br>αφαίρεση απολύματος | Απεβίωσε   |
| 15. Κ.Σ. | 69              | Καρκίνος<br>Πλεύμονα | Ζολεδρονικό<br>2 έτη        | Χειρουργική<br>αφαίρεση απολύματος | Ικανοποιητική επούλωση                                       |
| 16. Κ.Χ. | 71              | Καρκίνος<br>Προστάτη | Ζολεδρονικό<br>4 έτη        | Χειρουργική<br>αφαίρεση απολύματος | Διάσπαση τραύματος<br>και υποτροπή                           |
| 17. Μ.Κ. | 79              | Καρκίνος<br>Μαστού   | Ζολενδρονικό<br>2,5 έτη     | Χειρουργικός καθαρισμός            | Ικανοποιητική επούλωση                                       |
| 18. Α.Κ. | 72              | Οστεοπόρωση          | Αλενδρονάτη<br>3 έτη        | Συντηρητικά                        | Αποτέλεσμα αμετάβλητο  |
| 19. Ε.Π. | 61              | Οστεοπόρωση          | Ιμπανδρονάτη<br>1 έτος      | Συντηρητικά                        | Αποτέλεσμα αμετάβλητο  |
| 20. Ε.Σ. | 68              | Οστεοπόρωση          | Αλενδρονάτη<br>4 έτη        | Συντηρητικά                        | Βελτίωση   |
| 21. Β.Π. | 63              | Οστεοπόρωση          | Αλενδρονάτη<br>2 έτη        | Συντηρητικά                        | Αποτέλεσμα αμετάβλητο  |

αποσαφηνιστεί πλήρως. Θεωρείται πως παρεμβαίνουν στο βιοχημικό μονοπάτι της μεβαλονάτης (βιοσύνθεση στερολών), προκαλώντας διακοπή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (Monkkonen και συν. 2006, Rømåns και συν. 2009), καθώς επίσης αναστέλλουν την αντίλια πρωτονίων-ATP μειώνοντας έτσι τη μεταβολική δραστηριότητα των οστεοκλαστών (David και Baron, 1995). Η οστεοβλαστική δραστηριότητα επηρεάζεται επίσης από την έμμεση δράση των διφωσφονικών στον κύκλο οστικού μεταβολισμού, μέσω μείωσης της οστικής απορρόφησης (Τσετσενέκου και Καλύβας, 2010). Μια πολύ σημαντική ιδιότητα των διφωσφονικών αλάτων είναι επίσης η ανασταλτική επίδρασή τους στη λει-

in structure to pyrophosphate molecules, however their mechanism of action has not yet been fully clarified. They are thought to interfere with the mevalonate biochemical pathway (sterol biosynthesis) by inhibiting osteoclastic activity (Monkkonen et al. 2006, Romanos et al. 2009), while they also inhibit the ATPase proton pump, thus reducing the metabolic activity of osteoclasts (David and Baron, 1995). Osteoblastic activity is also affected by the indirect impact of bisphosphonates on the cycle of bone metabolism, through the reduction of bone resorption (Tsetse-nenekou and Kalivas, 2010). Moreover, one of the key properties of bisphospho-

**Table 2.**

Patients' treatment and outcome

| Patient  | Gender/Age | Primary disease  | Bisphosphonates Length of use | Treatment                      | Outcome                      |
|----------|------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1. K.A.  | 67         | Breast Cancer    | Zoledronic 2 years            | Surgical removal of sequestrum | Satisfactory healing         |
| 2. A.A.  | 65         | Kidney Cancer    | Zoledronic 2 years            | Conservatively                 | Died                         |
| 3. A.A.  | 63         | Breast Cancer    | Zoledronic 20 months          | Conservatively                 | No change                    |
| 4. S.G.  | 69         | Prostate Cancer  | Zoledronic 2 years            | Conservatively                 | Improvement                  |
| 5. M.D.  | 78         | Prostate Cancer  | Zoledronic 3 years            | Conservatively                 | No change                    |
| 6. E.T.  | 75         | Multiple Myeloma | Zoledronic 5 years            | Surgical debridement           | wound dehiscence and relapse |
| 7. K.B.  | 75         | Lung Cancer      | Zoledronic 4 years            | Surgical debridement           | Satisfactory healing         |
| 8. A.F.  | 74         | Lung Cancer      | Zoledronic 2 years            | Conservatively                 | Died                         |
| 9. P.T.  | 71         | Breast Cancer    | Zoledronic 18 months          | Surgical removal of sequestrum | Relapse to adjacent region   |
| 10. K.L. | 68         | Lung Cancer      | Zoledronic 2 years            | Surgical debridement           | Satisfactory healing         |
| 11. G.M. | 67         | Lung Cancer      | Zoledronic 3.5 years          | Surgical debridement           | Satisfactory healing         |
| 12. G.N. | 70         | Breast Cancer    | Ibandronate 1 year            | Conservatively                 | Improvement                  |
| 13. P.T. | 63         | Breast Cancer    | Zoledronic 3 years            | Surgical debridement           | Satisfactory healing         |
| 14. A.G. | 64         | Prostate Cancer  | Zoledronic 1 year             | Surgical removal of sequestrum | Died                         |
| 15. K.S. | 69         | Lung Cancer      | Zoledronic 2 years            | Surgical removal of sequestrum | Satisfactory healing         |
| 16. K.X. | 71         | Prostate Cancer  | Zoledronic 4 years            | Surgical removal of sequestrum | wound dehiscence and relapse |
| 17. M.K. | 79         | Breast Cancer    | Zoledronic 2.5 years          | Surgical debridement           | Satisfactory healing         |
| 18. A.K. | 72         | Osteoporosis     | Alendronate 3 years           | Conservatively                 | No change                    |
| 19. E.P. | 61         | Osteoporosis     | Zoledronic 1 year             | Conservatively                 | No change                    |
| 20. E.S. | 68         | Osteoporosis     | Alendronate 4 years           | Conservatively                 | Improvement                  |
| 21. B.P. | 63         | Osteoporosis     | Alendronate 2 years           | Conservatively                 | No change                    |

τουργία της αγγειογένεσης μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης του παράγοντα VEGF (αγγειακός αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου) στο αίμα (Ruggiero και συν., 2004, Ferretti και συν. 2005).

Οι Wang και συν. (2003) ανέφεραν για πρώτη φορά 3 περιπτώσεις οστεονέκρωσης γνάθου σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού που λάμβαναν διφωσφονικά. Έκτοτε καταγράφονται διαρκώς ανάλογες περιπτώσεις ασθενών, που εμφανίζουν μια εξαιρετικά ανθεκτική μορφή οστεομυελίτιδας η οποία μοιάζει με τις βλάβες που προκαλούνται από οστεοακτινονέκρωση και χαρακτηρίζεται ως οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά (Migliorati και συν. 2005a και 2005b, Nikitakis και συν. 2008).

Το 2007 η Αμερικανική Εταιρεία Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής (AAOMS) καθόρισε τις προϋποθέσεις που πρέπει να ισχύουν, ώστε να θεωρηθεί πως η νέκρωση του οστού της γνάθου προέρχεται από διφωσφονικά, ως εξής:

- Εξελισσόμενη ή προηγηθείσα της διάγνωσης θεραπεία με διφωσφονικά
- Εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό για διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων και
- Απουσία χορήγησης ακτινοβολίας στη τραχηλοπροσωπική χώρα (AAOMS 2007).

Η σχεδόν αποκλειστική εμφάνιση της οστεονέκρωσης στις γνάθους οφείλεται στη μεγάλη συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή, λόγω της αυξημένης αιματικής ροής και των αυξημένων αναγκών αναδιαμόρφωσης, σε συνδυασμό με την μικροβιακή χλωρίδα του στόματος (Bagan και συν. 2007, Khosla και συν. 2007). Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η οστεονέκρωση των γνάθων σχετίζεται με την ενδοφλέβια χορήγηση των διφωσφονικών φαρμάκων και πολύ σπανιότερα εμφανίζεται μετά από per os αγωγή, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τη δική μας μελέτη. Οι ουσίες που ενοχοποιούνται κυρίως είναι το ζολενδρονικό οξύ και η παμινδρονάτη, ενώ αυξανομένης της χρονικής διάρκειας λήψης του φαρμάκου, αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης. Αν και γνωρίζουμε πως απαιτούνται περίπου 3-5 χρόνια λήψης διφωσφονικών από το στόμα για να προκληθεί βλάβη, ο αντίστοιχος ελάχιστος χρόνος για τα ενδοφλέβια σκευάσματα, δεν είναι γνωστός (Marx και συν. 2007). Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως μέσος χρόνος οι 9,3-14,1 μήνες, ενώ η εμφάνιση της βλάβης έπειται πάντα μιας ενδοστοματικής χειρουργικής πράξης άλλοτε άλλης βαρύτητας (Marx και συν. 2007). Στη δική μας μελέτη ο αντίστοιχος μέσος χρόνος λήψης διφωσφονικών ενδοφλεβίως ήταν 30 μήνες, ενώ απαιτούνταν περίπου 3 μήνες μετά τη διενέργεια μιας ενδοστοματικής πράξης για να εμφανιστεί η οστική νέκρωση. Τα αζωτούχα σκευάσματα εξάλλου, ενοχοποιούνται πολύ περισσότερο από τα μη αζωτούχα στην εμφάνιση οστικών αλλοιώσεων (Ruggiero και συν.

nates is their inhibiting effect on process of angiogenesis, by reducing the levels of VEGF (vascular endothelial growth factor) in the blood (Ruggiero et al. 2004, Ferretti et al. 2005).

Wang et al. (2003) were the first to report 3 cases of jaw osteonecrosis in women with a history of breast cancer, who were on bisphosphonates. Since then, numerous similar cases have been reported, involving a highly resistant type of osteomyelitis, which resembles lesions caused by osteoradiation necrosis and has been described as bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (Migliorati et al. 2005a and 2005b, Nikitakis et al. 2008).

In 2007, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) determined the criteria that must be satisfied in order for a case of jaw osteonecrosis to be classified as bisphosphonate-induced. These criteria are:

- Current or previous treatment with a bisphosphonate;
- Exposed necrotic bone that has persisted for more than eight weeks; and
- No history of radiation therapy in the cervicofacial region (AAOMS, 2007).

The almost exclusive occurrence of osteonecrosis in the jaws can be explained by the high concentration of the drug in the area due to the increased blood flow and needs of bone remodelling, combined with the oral microbial flora (Bagan et al. 2007, Khosla et al. 2007). In the vast majority of cases, jaw osteonecrosis is related to the intravenous administration of bisphosphonate drugs and less often to their oral administration, which was also confirmed by our study. The substances that are mainly considered to account for that are zoledronic acid and pamidronate, while the risk of osteonecrosis increases with the duration of administration. Even though it has been discovered that a lesion can develop after 3-5 years of oral bisphosphonate use, it is not clear how long it takes for intravenous preparations to cause lesions (Marx et al. 2007). In the international literature, the average time is reported to be 9.3-14.1 months, while lesions always develop after intraoral surgical procedures, the extent of which varies from case to case (Marx et al. 2007). In our study, the respective mean time of intravenous bisphosphonate use was 30 months, while after the intraoral procedure it took approximately 3 months for osteonecrosis to develop. Moreover, nitrogenous preparations are believed to account for the development of more bone lesions than non-nitrogenous ones (Ruggiero et al. 2006, Brooks et al. 2007, Gutta and Louis, 2007, Rizzoli et al. 2008, Nikitakis et al. 2009).

Among the factors that appear to increase the risk of bisphosphonate-induced osteonecrosis are the patient's age, long-term corticosteroids use, metabolic

2006, Brooks και συν. 2007, Gutta και Louis, 2007, Rizzoli και συν. 2008, Νικητάκης και συν. 2009). Παράγοντες οι οποίοι φαίνεται πως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης από διφωσφονικά είναι η μεγάλη ηλικία, η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών, τα μεταβολικά νοσήματα, τα νοσήματα του αίματος, οι συστηματικές λοιμώξεις, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, ενώ συμβάλλουν επίσης το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η πλημμελής στοματική υγιεινή (Λάσκαρης και Γκάγκαρη, 2008).

Η κάτω γνάθος προσβάλλεται συχνότερα από την άνω (65-70%) λόγω πτωχότερης αιμάτωσης, ενώ σε ποσοστό 75-80% η εμφάνιση της οστεονέκρωσης ακολουθεί τη διενέργεια μιας ενδοστοματικής επέμβασης, που συνήθως είναι μια απλή εξαγωγή, όπως φαίνεται και στη δική μας μελέτη. Ωστόσο έχουν σημειωθεί οστικές βλάβες στα πλαίσια ορθοδοντικής θεραπείας, καθώς και αυτόματη εμφάνιση σε ποσοστό 20-25%. Σε περίπτωση αυτόματης νέκρωσης, προσβάλλεται συνήθως η οπίσθια γλωσσική πλευρά της κάτω γνάθου, πάνω από την περιοχή έκφυσης του γναθούσιοιδίους μυός (Bagan και συν. 2005, Πολυμέρης και συν. 2006, Marx και συν. 2007, Νικητάκης και συν. 2009).

Σύμφωνα με την AAOMS (2009) η σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά διαμορφώνεται ως εξής:

Ασθενείς υπό θεραπεία με διφωσφονικά από το στόμα ή ενδοφλεβίως, αλλά δεν εμφανίζουν νεκρωτικό οστούν, θεωρείται ότι ανήκουν στην ομάδα κινδύνου. Στο στάδιο 0, δεν υπάρχει κλινικά νεκρωτικό οστό, αλλά μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Στο στάδιο I, παρατηρείται οστική έκθεση, πλην όμως ασυμπτωματική.

Στο στάδιο II, συνυπάρχουν πόνος και σημεία φλεγμονής.

Στο στάδιο III εμφανίζονται και οστικά απολύματα, συρίγγια με εκροή πάνω, οστεολυσία και, ενίστε, αυτόματα κατάγματα (Εικ. 6). Ο ασθενής παραπονείται για πόνο, αιμωδία, αίσθημα βάρους και παραισθησία του κάτω χείλους, ενώ συχνά εμφανίζει μια απότομη επιδείνωση της ενδοστοματικής του κατάστασης που μιμείται οδοντικές και περιοδοντικές φλεγμονές (Migliorati και συν. 2008).

Στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να μην παρατηρηθούν ακτινογραφικά ευρήματα. Καθώς όμως η οστεολυσία επεκτείνεται είναι δυνατή η αναγνώριση των οστεολυτικών αλλοιώσεων, με σαφή συνήθως όρια. Συνδυασμός διαυγάσεων-σκιάσεων μπορεί να παρατηρηθεί στην περίπτωση που συνυπάρχουν οστικά απολύματα (Εικ. 7,8,9) (Chiandoussi και συν. 2006).

Ιστολογικά παρατηρείται νέκρωση οστού, αυξημένος αριθμός οστεοκλαστών, κοκκιώδης ιστός και υπολείμματα μικροβιακών παραγόντων (Hansen και συν. 2006). Η νέκρωση επιμολύνεται συχνότερα από ακτινομύκητες, Eikenella και Moraxella και σπανιότερα από

diseases, blood diseases, systematic infections, chemo and radiotherapy, while smoking, alcohol consumption and improper oral hygiene are also contributing factors (Laskaris and Gagari, 2008).

Due to its poorer blood supply, the mandible is affected more often than the maxilla (65-70%), while in 75-80% of the cases osteonecrosis develops after an intra-oral procedure, which is usually a simple tooth extraction, as confirmed by our study. However, it is reported that bone lesions can also develop within the framework of an orthodontic treatment, as well as spontaneously in 20-25% of the cases. In cases of spontaneous necrosis, the areas that are most commonly affected are the posterior lingual surface of the mandible, above the attachment of the mylohyoid muscle (Bagan et al. 2005, Polymeris et al. 2006, Marx et al. 2007, Nikitakis et al. 2009).

According to the AAOMS (2009) staging of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis is as follows:

Patients on oral or intravascular bisphosphonates, who do not display necrotic bone, belong to the risk group. At stage 0, there is no clinically necrotic bone, but only non-specific clinical signs and symptoms.

Stage I involves bone exposure, which however is asymptomatic.

Stage II involves pain and signs of inflammation, while stage III also includes sequestra, cutaneous fistulas, osteolysis and, sometimes, spontaneous fracture (Fig. 6). At this stage, the patient would complain about pain, bleeding, a feeling of heaviness and paraesthesia of the lower lip, while there is often a sudden deterioration of his/her intraoral condition, resembling dental or periodontal inflammation (Migliorati et al. 2008).

At the initial stages of the disease, there might be no radiographic evidence. However, as osteolysis proceeds, it is possible to identify osteolytic lesions with clear margins. A combination of radiolucency and radiopacity can be observed, in case sequestra are also present (Fig. 7,8,9) (Chiandoussi et al. 2006).



Εικ. 6: Εξωστοματικό συρίγιο στην ασθενή 9.

Fig. 6: Extraoral fistula of patient no 9.



Εικ. 7: Οστεονέκρωση κάτω γνάθου (AP) στην ασθενή 6, με πολλαπλό μυέλωμα.

Fig. 7: Mandibular osteonecrosis (left) of patient no 6 suffering of multiple myeloma.



Εικ. 8: Η πανοραμική ακτινογραφία της ασθενούς 6 αναδεικνύει εκτεταμένο οστικό απόλυμα στην κάτω γνάθο.

Fig. 8: Panoramic x-ray of patient no 6 showing a large mandibular sequestra.



Εικ. 9: Η 3D αξονική τομογραφία του ασθενούς 16 με εκτεταμένη οστεονέκρωση άνω γνάθου (AP).

Fig. 9: 3D-CT of patient no 16 showing an extended maxillary (left) osteonecrosis.

στελέχη methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *streptococcus anginosus constellatus*, *Escherichia coli* και *Bacteroides melaninogenicus* (Νικητάκης και συν. 2009).

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οστεοακτινονέκρωση, την οστεομελίτιδα, τις πρωτοπαθείς ή μεταστατικές οστικές βλάβες και την πολλαπλή οστεϊνο-οστική δυσπλασία (Νικητάκης και συν. 2009).

Το μείζον πρόβλημα είναι η πρόληψη της εμφάνισης της οστεονέκρωσης. Κρίνεται σκόπιμο πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά, και, ανεξάρτητα της οδού χορήγησης, να γίνεται πλήρης κλινικός και ακτινογραφικός έλεγχος της στοματικής κοιλότητας. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται λεπτομερώς για τους κινδύνους που διατρέχει και να τίθεται σε πρόγραμμα συστηματικού επανελέγχου, συνήθως ανά 3μηνο. Όλες οι ενδοστοματικές παρεμβάσεις πρέπει να προηγηθούν της έναρξης θεραπείας και ειδικά οι χειρουργικές, που είναι σκόπιμο να έχουν περατωθεί τουλάχιστον 1 μήνα πριν. Εννοείται ότι ο ασθενής πρέπει να εκπαιδεύεται στην επιτέλεση άψογης στοματικής υγιεινής και να ενημερώνεται πώς πρέπει να απευθύνεται αμέσως στο γιατρό του, μόλις διαπιστώσει την παραμικρή ενδοστοματική αλλαγή.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά αντενδείκνυται οποιαδήποτε χειρουργική πράξη, συμπεριλαμβανομένης και της τοποθέτησης εμφυτευμάτων, καθώς και η διενέργεια περιοδοντικού καθαρισμού και ορθοδοντικής θεραπείας. Στην περίπτωση της *per os* λήψης διφωσφονικών μπορούμε να διενεργήσουμε με πολύ μεγάλη ασφάλεια οποιαδήποτε χειρουργική πράξη μέσα στα πρώτα 3 χρόνια από την έναρξη της αγωγής, εφόσον ο ασθενής δε λαμβάνει κορτικοστεροειδή. Στην περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει κορτικοστεροειδή ή έχουν περάσει τα 3 πρώτα έτη αγωγής με διφωσφονικά, συνιστάται η διακοπή του φαρμάκου για 3 μήνες πριν από την επέμβαση και μέχρι ολοκλήρωσης της επούλωσης.

Histologically, the following evidence can be observed: bone necrosis, increased number of osteoclasts, granulation tissue and residues of microbial pathogens (Hansen et al. 2006). The necrosis is usually infected by strains of actinobacteria, Eikenella and Moraxella, and less frequently by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *streptococcus anginosus constellatus*, *Escherichia coli* and *Bacteroides melaninogenicus* (Nikitakis et al. 2009).

Differential diagnosis includes osseoragionecrosis, osteomyelitis, primary and metastatic bone lesions and multiple cemento-osseous dysplasia (Nikitakis et al. 2009).

The major problem is prevention of osteonecrosis. Before starting a bisphosphonate therapy and regardless of the route of administration, it is deemed necessary to perform full clinical and radiographic examination of the oral cavity. The patient should be informed in detail about the risks involved and receive regular follow-ups, usually once every 3 months. Any intraoral procedure should be performed before the beginning of the treatment, particularly surgical procedures, which should have been completed at least 1 month in advance. Of course, patients must receive adequate training on how to maintain excellent oral hygiene; they must also be made aware that they should consult their doctor as soon as they notice even the slightest intra-oral change.

According to the literature, during a bisphosphonate therapy, any surgical procedure is strongly discouraged, including the placement of implants, as well as periodontal cleaning and orthodontic treatments. In the case of oral administration of bisphosphonates, it is safe to perform any surgical procedure within the first 3 years from the beginning of the treatment, as long as the patient is not on corticosteroids. If the patient is on corticosteroids or the first 3 years of the bisphosphonate therapy have already passed, it is recommended

Εννοείται πως γίνεται προσπάθεια η χειρουργική επέμβαση να είναι όσο το δυνατό πιο ατραυματική γίνεται, ενώ η συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό κρίνεται απαραίτητη πάντα (Marx και συν. 2005, Black και συν. 2006).

Σύμφωνα με τους Edwards και συν. (2008) επιτρέπονται η τοπική αναισθησία, η απλή αποτρύγωση, η διενέργεια εμφράξεων και ενδοδοντικής θεραπείας, η υπερουλική παρασκευή δοντιών, η προσθετική αποκατάστασή τους καθώς και η ακινητοποίηση εύσειστων δοντιών, άποψη που δεν είναι ευρέως αποδεκτή.

Η προεγχειρητική αξιολόγηση του CTX (C-τελικό τελοπεπτίδιο) αποτελεί εξαιρετικό δείκτη πρόβλεψης κινδύνου οστεονέκρωσης των γνάθων, που συστήνεται να γίνεται σε όσους λαμβάνουν per os διφωσφονικά. Το CTX-test στον ορό (μετά από νηστεία) ή και τα ούρα του ασθενούς, αποτελεί δείκτη οστικού καταβολισμού και οι τιμές του στο αίμα κυμαίνονται μεταξύ 400-550 pgr/ml. Ωστόσο τιμές άνω των 300pgr/ml θεωρούνται φυσιολογικές. Βάσει αυτών, ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης σταδιοποιείται ως εξής:

- Επίπεδα <100pgr/ml αντιστοιχούν σε υψηλό κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Επίπεδα 100-150pgr/ml αντιστοιχούν σε μέτριο κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Επίπεδα >150pgr/ml αντιστοιχούν σε χαμηλό κίνδυνο για οστεονέκρωση.

Η διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου για 4-6 μήνες προκαλεί αύξηση των επιπέδων του τελοπεπτίδου στο αίμα, γεγονός που δυνητικά μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων, ενώ συγχρόνως βελτιώνει την οστική επούλωση (Marx και συν. 2007, Λάσκαρης και Γκάγκαρη, 2008).

Στα πλαίσια της αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης επιδιώκεται η ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο, η αποδρομή της φλεγμονής και η αναστολή της επέκτασης. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου.

Στην ομάδα κινδύνου δεν απαιτείται καμία θεραπεία. Κρίνεται επιβεβλημένη η ενημέρωση του ασθενούς και η εκπαίδευσή του σε θέματα στοματικής υγείας.

Στο στάδιο 0, απαιτείται η χορήγηση αναλγητικών και ενίστε αντιβιοτικών.

Στο στάδιο I, συστήνεται στον ασθενή να γίνεται καθημερινή χρήση στοματικών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12%, κλινική επανεξέταση ανά τρίμηνο.

Στο στάδιο II, επίσης χορηγούνται στοματικά διαλύματα, αλλά επιπλέον αντιβίωση και παυσίπονα. Συνήθως χορηγείται πενικιλίνη per os, ενίστε σε συνδυασμό με μετρονίδαζόλη. Σε περίπτωση αλλεργίας μπορεί να χορηγηθεί δοξυκυκλίνη, αζιθρομυκίνη, σιπροφλοξαΐνη, κλινδαμυκίνη. Η κλαριθρομυκίνη δε χρησιμοποιείται, γιατί στο θεραπευτικό της φάσμα δεν περιλαμβάνονται οι συχνότερα αναπτυσσόμενοι μικροοργανισμοί, δηλαδή οι ακτινομύκτες, η Eikenella και η

that the patient stop taking the drug for 3 months before the procedure and until healing has been completed. Of course, the surgical procedure should be as atraumatic as possible, while coordination with the attending doctor is necessary in all cases (Marx et al. 2005, Black et al. 2006).

According to Edwards et al. (2008) local anaesthesia, calculus removal, filling, intradental treatment, hyper gingival tooth preparation, prosthetic rehabilitation and stabilization of loose teeth are allowed. However this view is not widely shared.

Preoperative evaluation of CTX (C-terminal telopeptide) is an excellent way of predicting the risk of jaw osteonecrosis, and should be carried out in all cases of oral bisphosphonate use. Serum CTX (after fasting), or urine CTX, are indicators of bone catabolism, and their values in the blood vary between 400-550 pgr/ml. However, values above 300pgr/ml are considered normal. On this basis, the risk of developing osteonecrosis is staged as follows:

- Levels <100pgr/ml indicate a high risk of osteonecrosis
- Levels 100-150pgr/ml indicate a moderate risk of osteonecrosis
- Levels >150pgr/ml indicate a low risk of osteonecrosis

Discontinuation of bisphosphonate therapy for 4-6 months increases the levels of the telopeptide in the blood, which can potentially reduce the risk of jaw osteonecrosis, while it can also improve bone healing (Marx et al. 2007, Laskaris and Gagari 2008).

Within the framework of osteonecrosis treatment, the aim is to relieve the patient's pain, address the inflammation and inhibit the further spread.

The treatment method depends on the stage of the disease.

In the risk group, no treatment is needed. It is necessary to inform the patient and train him/her on issues of oral hygiene.

In stage 0, painkillers or, sometimes, antibiotics should be administered.

In stage I, the daily use of 0.12% chlorhexidine mouth rinses and clinical re-examination every trimester are recommended.

In stage II, oral rinses are also administered, combined with antibiotics and painkillers – usually oral penicillin, sometimes in combination with metronidazole. In case of allergy, doxycycline, azithromycin, ciprofloxacin or clindamycin can also be administered. Clarithromycin is not used because the most commonly developed microorganisms – i.e. actinobacteria, Eikenella and Moraxella - are not included in its therapeutic range. Antibiotics should be administered for 14 days or until the inflammation is resolved. In case of persistent inflammation, cultivation and antibiogram are recommended.

Moraxella. Η αντιβιοτική αγωγή πρέπει να χορηγείται για 14 ημέρες ή όσο χρειαστεί μέχρι να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή. Καλλιέργεια και αντιβιόγραμμα προτείνονται σε πειριπτώσεις επιμένουσας φλεγμονής.

Στο στάδιο III πραγματοποιούνται όλα τα παραπάνω και επιπλέον χειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς όμως απολύτως εγγυημένα αποτελέσματα (AAOMS, 2009). Σε όλα τα στάδια πρέπει να αφαιρούνται τα οστικά απολύματα και να εξάγονται τα συμπτωματικά δόντια που εμπλέκονται στη βλάβη. Αναφέρεται ότι η κάλυψη της περιοχής της οστεονέκρωσης με νάρθηκα από ακρυλικό ή βινύλιο, μπορεί να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα και συγχρόνως να προστατεύει την περιοχή από επιμόλυνση (Marx 2003, Bagan και συν. 2007, Khosla και συν. 2007, Marx και συν. 2007, Rizzoli και συν. 2008).

Η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου δε φαίνεται να έχει προσφέρει τα αναμενόμενα, ωστόσο κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν πως η εφαρμογή του πριν τη διενέργεια κάποιας χειρουργικής πράξης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα (Borgioli και συν. 2009).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνει διφωσφονικά και εμφανίζει οστεονέκρωση των γνάθων φαίνεται πως αυξάνει ολοένα και περισσότερο και ο προβληματισμός της διεθνούς κοινότητας πάνω στο θέμα αποδεικνύεται από το πλήθος των πραγματοποιούμενων ερευνών. Δυστυχώς ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και το βασικό στόλο που διαθέτουμε για την αντιμετώπιση εξακολουθεί να είναι η πρόληψη.

Στη δική μας μελέτη ακολουθήσαμε ένα θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο στη σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης, το οποίο είχε καλά αποτελέσματα. Συνεπώς η σταδιοποίηση της βλάβης είναι απαραίτητη για τον καθορισμό του σχεδίου θεραπείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 65:369-376, 2007
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67:2-12, 2009
- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM: Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 34: 120-123, 2005
- Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, Sanz RG, Veiga FG: Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of the osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 12: 336-340, 2007
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of

In stage III, all the methods mentioned above should be used, plus surgical procedures, the outcomes of which however are not absolutely guaranteed (AAOMS, 2009).

In all stages, it is necessary to remove sequestra and extract any symptomatic teeth involved in the lesion. It has been reported that covering the osteonecrotic area with an acrylic or vinyl splint can alleviate the patient's symptoms and, at the same time, protect the area from further contamination (Marx 2003, Bagan et al. 2007, Khosla et al. 2007, Marx et al. 2007, Rizzoli et al. 2008). It appears that the use of hyperbaric oxygen to produce the expected results, however some authors opine that its use before a surgical procedure can indeed have positive effects (Borgioli et al. 2009).

## CONCLUSIONS

The number of patients on bisphosphonates who develop osteonecrosis of the jaws appears to increase, and the large number of studies on this particular topic illustrates the concern of the international scientific community about it. Unfortunately, the mechanism of action of these drugs has not yet been fully clarified, and our main "treatment weapon" is still prevention. In our study, we followed a treatment scheme based on osteonecrosis staging, which produced good results. Therefore, staging the lesion is key to the establishment of a treatment plan.

treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX). JAMA 296: 2927-2938, 2006

Borgioli A, Viviani C, Duvina M, Brancato L, Spinelli G, Brandi ML, Tonelli P: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Therapeutics and Clinical Risk Management 5: 217-227, 2009

Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG: Osteonecrosis of the jaws associated with use of risendronate: Report of 2 new cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103: 780-786, 2007

Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda LR: Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Dentomaxillofac Radiol 35: 236-243, 2006

Christopoulos P, Papadimopoulos D, Melakopoulos I: Osteonecrosis of the mandible due to co-administration of oral bisphosphonates and corticosteroids. Case report. Hellenic Rheumatology 19(4): 335-339, 2008

- David P, Baron R: The vacuolar H<sub>+</sub>-ATPase: a potential target for drug development in bone diseases. *Expert Opin Invest Drugs* 4: 725-739, 1995
- Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA: Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 139(12): 1674-1677, 2008
- Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Di Cosimo S: Zoledronic Acid induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 69(1): 35-43, 2005
- Gutta R, Louis PJ: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104: 186-193, 2007
- Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirckpatrick C: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradiation necrosis. *J Oral Pathol Med* 35: 155-160, 2006
- Hewitt C, Farah CS: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 319-328, 2007
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PT, Felsenberg D: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22: 1479-1491, 2007
- Laskaris G, Gagari E: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: risk-factors, prevention and treatment. *Hellenic Rheumatology* 19(1): 74-80, 2008
- Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 115-117, 2003
- 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* 63: 1567-1575, 2005
- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk-factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65:2397-2410, 2007
- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. *JADA* 136: 1658-1668, 2005
- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104:83-93, 2005
- Migliorati CA, Armonis BN, Nicolatou-Galitis O: Oral osteonecrosis with the use of ibandronate: report of a case and clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106(1): 18-21, 2008
- Monkkonen H, Auriola S, Lehenkari P: A new endogenous ATP analog (AppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol* 147: 437-445, 2006
- Nikitakis N, Kamperos G, Sklavounou-Andrikopoulou A: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws; prevention and management. *Archives of Hellenic Medicine* 26(5): 583-592, 2009
- Polymeris AD, Polymeri AA, Papapetrou PD: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Archives of Hellenic Medicine* 23(1): 97-98, 2006
- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 42: 841-847, 2008
- Romanos G, Konsolaki E, Hatzimanolis P: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Report of 24 cases. *Hellenic Stomatological Review* 53: 243- 252, 2009
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 527-534, 2004
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: 433-441, 2006
- Stewart AF: Clinical practice: hypercalcemia associated with cancer. *Engl J Med* 352:373-379, 2005
- Tsetsenekou E, Kalyvas D: New insights into the mechanisms of bisphosphonates action. *Hellenic Archives of Oral and Maxillofacial Surgery* 3: 157-166, 2010
- Wang HL, Weber D, McCauley LK: Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol* 78: 584-594, 2007

Διεύθυνση επικοινωνίας:

**Λιανού Βιολέττα**

Σεληνούντος 25,

264 42 Έξω Αγιά, Πάτρα,

Τηλ: 6944 393138, 261 3603935, Fax: 261 3603935

e-mail: violetlianou@hotmail.com

Address:

**Lianou Violetta**

25 Selinountos Street,

264 42 Exo Agyia, Patras, Greece

Tel: +30 6944 393138, +30 261 3603935, Fax: 261 3603935

e-mail: violetlianou@hotmail.com