

## Τα διφωσφονικά στη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

A. ΗΛΙΑΔΗΣ<sup>1</sup>, Δ. ΝΑΛΜΠΑΝΤΗΣ<sup>1</sup>, Ν. ΝΤΑΜΠΑΡΑΚΗΣ<sup>2</sup>

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας, Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

### The treatment of Osteoporosis with Bisphosphonates.

A. ELIADES<sup>1</sup>, D. NALMPANTIS<sup>1</sup>, N. DABARAKIS<sup>2</sup>

Department of Oral Surgery, Surgical Implantology and Radiology, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki

#### Περίληψη

Η οστεοπόρωση είναι ένα χρόνια μεταβολικό νόσημα των οστών που παρουσιάζει αξιοσημείωτη επιδημιολογική έξαρση με σοβαρές επιπτώσεις σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ηλικιωμένα άτομα και των δύο φύλων. Όταν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα είναι, πλέον, βέβαιο ότι η οστική απώλεια έχει προχωρήσει ήδη αρκετά.

Η σύγχρονη ιατρική προσανατολίζεται στην πρόληψη, παρά στην αντιμετώπιση, στοχεύοντας στην έγκαιρη διάγνωση. Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να αναφερθούν οι τρόποι, που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, για την αρχική διάγνωση από τον οδοντίατρο των ατόμων που πιθανόν να πάσχουν από αρχόμενο στάδιο οστεοπόρωσης, παραπέμποντας ακολούθως τον οστεοπορωτικό ασθενή στην ανάλογη εξέταση (DXA). Τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, αναφέρουν ότι τα διφωσφονικά φάρμακα, που χορηγούνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και άλλων νοσημάτων, έχουν συνδεθεί άμεσα με την εμφάνιση οστεονέκρωσης στις γνάθους, ειδικότερα σε περιπτώσεις όπου έγιναν επεμβατικές οδοντιατρικές θεραπείες, όπως εξαγωγή δοντιού. Βέβαια, οι ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης σε σχέση με τα per os χορηγούμενα που, κυρίως, χορηγούνται σε οστεοπορωτικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά, πλήρης πρόληψη από την πιθανότητα εκδήλωσης οστεονέκρωσης στη γνάθο στους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, είναι προς το παρόν αδύνατη, και η αντιμετώπισή τους παραμένει συντηρητική. Παρόλα αυτά, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα προστατευτικά μέτρα στους ασθενείς με οστεοπόρωση, πριν και κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής τους θεραπείας με τα διφωσφονικά. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων ιατρών για την καλύτερη φροντίδα των ασθενών με σωστή ενημέρωση, ώστε να υπάρξει συνεργασία για το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

#### Summary

Osteoporosis is a chronic metabolic disease of bone which shows a remarkable epidemiological rise with significant effects in postmenopausal women and elderly people of both sexes. When clinical symptoms present, that's mean that the bone loss has already gone far enough.

The modern medicine turns to the prevention, rather than the treatment of such a disease, aiming at an early diagnosis. The purpose of this review is to report methods that are listed in the international literature on the detection of people who may be suffering from early stage of osteoporosis by the dentist, and then lead them to a specialize examination for the investigation of osteoporosis (DXA). In addition, the results of this review detailed from the modern literature data, show the bisphosphonates' directly connection with a newly occurrence called bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw, especially in cases where an invasive dental treatment, such a tooth extraction occur. Patients receiving intravenous bisphosphonates are more likely to develop osteonecrosis of the jaws in comparison with per os prescribed mainly in osteoporotic patients.

In conclusion, full protection against this likelihood of osteonecrosis of the jaw is currently impossible, so the deal remains conservative. However, dentist should take appropriate protective guidelines for osteoporotic patients before and during bisphosphonate-treatment. This can be achieved only through the cooperation of various specialties, in order to improve the patient's care, and the right information of the patient, such as all together work for the best therapeutic result.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οστεοπόρωση, διφωσφονικά, οστεονέκρωση των γνάθων.

KEY WORDS: Osteoporosis, bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws.

Στάλθηκε στις 2.7.2010. Εγκρίθηκε στις 15.10.2010.

<sup>1</sup> Χειρουργός Οδοντίατρος

<sup>2</sup> Επίκουρος Καθηγητής

Received on 2<sup>nd</sup> July, 2010. Accepted on 15<sup>th</sup> Oct., 2010.

<sup>1</sup> Dental Surgeon

<sup>2</sup> Assistant Professor

## Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική διαταραχή του ερειστικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής μάζας και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού<sup>1</sup>. Παρουσιάζει αξιοσημείωτη επιδημιολογική έξαρση με σοβαρές επιπτώσεις σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ηλικιωμένα άτομα και των δυο φύλων<sup>2,3</sup>. Είναι το αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ οστικής απορρόφησης – οστικής δόμησης με υπεροχή της οστικής αποδόμησης που είτε λόγω αυξημένης παραγωγής οστεοκλαστών είτε λόγω ανεπάρκειας παραγωγής οστεοβλαστών έχει σα συνέπεια τη σταδιακή απώλεια της οστικής μάζας και τη διαταραχή της δομής του οστού<sup>4,5</sup>. Όλα αυτά συνεπάγονται αυξημένη ευθραυστότητα του οστού και τάση για κατάγματα<sup>2,5,6</sup>. Οι ορμόνες του φύλου ασκούν κάποια οστεοπορωτική δράση ρυθμίζοντας την ανάπτυξη των οστικών κυττάρων στο μυελό των οστών, ίσως, και το ρυθμό του κυτταρικού θανάτου τους<sup>2</sup>. Έτσι, κατά την φάση της εμμηνόπαυσης (απότομη πώση του επιπέδου των ορμονών του φύλου στο αίμα) και τη γήρανση (σταδιακή πώση του επιπέδου των ορμονών) παρατηρείται η φάση της ταχείας οστικής απώλειας<sup>6</sup>. Στους άντρες, λοιπόν, η φάση αυτή γίνεται με βραδύ και προοδευτικό ρυθμό (λόγω βραδείας πώσης των ανδρογόνων) σε αντίθεση με την ξαφνική απόσυρση των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Κατά την πορεία αυτή δεν παρατηρούνται κλινικά συμπτώματα γι' αυτό και χαρακτηρίστηκε «σιωπηλή νόσος»<sup>4,6</sup>.

Όταν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα είναι, πλέον, βέβαιο ότι η οστική απώλεια έχει προχωρήσει ήδη αρκετά και έχει χαθεί πολύτιμος χρόνος από άποψη πρόληψης και θεραπείας. Προς αποφυγή αυτής της κατάστασης καλείται ο οδοντίατρος να βοηθήσει με την ανίχνευση και την ευαισθητοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης με την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του νοσήματος με όφελος την πρόληψη τυχόν καταγμάτων και την έγκαιρη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

## Η οδοντιατρική διάγνωση της οστεοπόρωσης

Τα οστεοπορωτικά άτομα, στην πλειοψηφία τους το αγνοούν. Η σύγχρονη ιατρική προσανατολίζεται στην πρόληψη, παρά στην αντιμετώπιση, στοχεύοντας στην έγκαιρη διάγνωση. Μέχρι τώρα, η διάγνωση γίνεται, κυρίως, με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (Dual X-ray absorptiometry, DXA), όμως το υψηλό κόστος της εξέτασης και η περιορισμένη πρόσβαση σε αυτή οδήγησε στην αναζήτηση μιας εύκολης μεθόδου, με σκοπό τη διάγνωση της οστεοπόρωσης σε πρώιμο στάδιο. Στόχος είναι να δίνεται

η δυνατότητα μέσα από οδοντιατρικές πανοραμικές ακτινογραφίες και περιακρορριζικές ακτινογραφίες να εντοπίζονται ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα, άτομα δηλαδή υποψήφια για εκδήλωση της νόσου.

Σε εργασία τους οι Lindh C και συν.<sup>7</sup> μελέτησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της οπτικής παρατήρησης του οστικού μοτίβου των ενδοστοματικών περιακρορριζικών ακτινογραφιών στο να ανιχνεύουν το ρίσκο εμφάνισης οστεοπόρωσης. Σε δείγμα 600 γυναικών λήφθηκαν περιακρορριζικές ακτινογραφίες στη άνω και κάτω γνάθο στη περιοχή των προγομφίων. Ακολούθως υποβλήθηκαν σε εξέταση μέτρησης της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Dual X-ray absorptiometry, DXA). Η παρατήρηση αραιού οστικού υποστρώματος στις ακτινογραφίες θεωρήθηκε ως ένδειξη οστεοπόρωσης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν υψηλή ειδικότητα (κατά μέσο όρο: 91.6 στη άνω γνάθο και 90.8 στη κάτω), ενώ η ευαισθησία της τεχνικής ήταν χαμηλή (28.2 και στις δυο γνάθους). Η εργασία αυτή έδειξε ότι η οπτική παρατήρηση του «οστικού μοτίβου» στις περιακρορριζικές ακτινογραφίες της περιοχής των προγομφίων αποτελεί ποσοτική δυναμική μέθοδο ανίχνευσης γυναικών με ρίσκο εκδήλωσης οστεοπόρωσης.

Σε μια άλλη μελέτη οι Karayianni K και συν.<sup>8</sup> προσπάθησαν να υπολογίσουν τη διαγνωστική ακρίβεια του συνδυασμού της μέτρησης του εύρους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου από πανοραμικές ακτινογραφίες και του δείκτη ρίσκου εκδήλωσης οστεοπόρωσης (OSIRIS: osteoporosis index of risk, με βάση παραγόντων όπως ηλικία, βάρος σώματος, ορμονική θεραπεία οστεοπόρωσης και ιστορικό καταγμάτων οστών), για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Σε 653 γυναίκες (ηλικίας: 45-70 ετών, μέσος όρος ηλικίας: 54.95 χρονών) σε 4 Ευρωπαϊκά κέντρα υποβλήθηκαν σε μέτρηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Dual X-ray absorptiometry, DXA). Ακόμη, η κάθε υποψήφιος υποβλήθηκε σε συνέντευξη για να υπολογιστεί ο δείκτης OSIRIS και σε πανοραμική ακτινογραφική εξέταση. Τα στατιστικά αποτελέσματα έδειξαν ποσοστό της τάξης του 78.4% (512) του δείγματος να έχει κανονική BMD (οστική πυκνότητα) και 21.6% (141) του δείγματος να έχει οστεοπόρωση. Ο δείκτης OSIRIS απέδωσε 70.9% ευαισθησία και 79.5% ειδικότητα. Η μέτρηση του πάχους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου στις πανοραμικές βρέθηκε να έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα όταν ήταν μικρότερο από 3 χιλ (ευαισθησία 41.0% - 59.6% και ειδικότητα 81.8% - 90.3%). Έτσι, συνδυάζοντας κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα, δίνεται η δυνατότητα βελτίωσης της ειδικότητας, σε βάρος της μείωσης της ευαισθησίας.

Ανάλογη ήταν και η ερευνητική μελέτη των

Devlin H και συν.<sup>9</sup> σε 671 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 45-70 χρονών που υποβλήθηκαν σε μέτρηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (DXA) και σε πανοραμική εξέταση. Βρέθηκε ότι το οστικό πορώδες υπόστρωμα της γενεϊακής χώρας της κάτω γνάθου αποτελεί φτωχή ένδειξη εκδήλωσης οστεοπόρωσης σε σχέση με το πλάτος του φλοιώδους οστικού πετάλου της κάτω γνάθου. Συμπερασματικά, οι ερευνητές υποστηρίζουν, βάσει των αποτελεσμάτων τους, ότι ασθενείς με πάχος συμπαγούς πετάλου μικρότερο των 3 χιλιοστών στις πανοραμικές ακτινογραφίες πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω εξέταση για διάγνωση τυχόν οστεοπόρωσης.

Συνοψίζοντας, οι πρόσφατες αυτές έρευνες<sup>7-10</sup> υποδεικνύουν τη μεγάλη συμβολή που μπορεί να έχει ο οδοντίατρος στον εντοπισμό ατόμων με αρχόμενο στάδιο οστεοπόρωσης, παρατηρώντας μόνο το σπογγώδες οστό (ποιότητα) στη περιοχή των προγομφίων των γνάθων και το συμπαγές πέταλο (ποσότητα) της κάτω γνάθου, στις οδοντιατρικές ακτινογραφίες (περιακρορριζική και πανοραμική), κάτι που, έτσι και αλλιώς, είναι στην καθημερινότητά του, και ακολούθως να τα παραπέμψει για εξέταση DXA. Οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι ακόμα λίγες, όμως, επειδή αποτελούν μια σχετικά πρόσφατη ερευνητική προσπάθεια. Χρειάζεται περαιτέρω τεκμηρίωση και από άλλους ερευνητές, αναφορικά με την αξιοπιστία τους.

### Dual energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται στη μέτρηση της πυκνότητας του οστίτη ιστού (bone mineral density/BMD)<sup>11-13</sup>. Η οστική μάζα θεωρείται ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου κατάγματος και υποδηλώνει έμμεσα τον κίνδυνο οστεοπόρωσης<sup>3</sup>. Η μέτρησή της εκφράζεται σε μονάδες οστικής πυκνότητας, που αντιστοιχούν στο σύνολο ανοργάνων αλάτων ανά μονάδα επιφάνειας (BMD). Η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος μέτρησης της BMD είναι η DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry)<sup>1,4,14</sup>.

Η τεχνική βασίζεται στο σκανάρισμα του οστού από ακτίνες-X και, συγκεκριμένα, αφορά τους οσφυϊκούς σπονδύλους ή το ισχίο. Πραγματοποιείται με δύο δέσμες ακτίνων-X διαφορετικού επιπέδου ενέργειας. Η μέθοδος αυτή είναι εύκολη στη χρήση της και η ποσότητα ακτινοβολίας που δέχεται ο εξεταζόμενος θεωρείται χαμηλή. Ακόμη, με την τεχνική αυτή μπορεί να αξιολογηθεί ο κίνδυνος ενός ατόμου για τυχόν κάταγμα. Η αξιολόγηση αυτή σχετίζεται με την ηλικία, το βάρος του σώματος, το ιστορικό πρώιμων καταγμάτων, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης και του τρόπου ζωής (κάπνισμα, αλκο-

όλ)<sup>3,11,12</sup>. Τα αποτελέσματα της εξέτασης έχουν την εξής μορφή: α) T-score: είναι μονάδες σταθερής απόκλισης από τη μέση τιμή που προκύπτει από υγιείς νέες γυναίκες, και β) Z-score: είναι μονάδες σταθερής απόκλισης από τη μέση τιμή που προκύπτει από ενήλικες ίδιου φύλου και ηλικίας.

Αποτελέσματα T-score με τιμές ψηλότερες από -1 είναι φυσιολογικά, τιμές από -1 έως -2.5 υποδηλώνουν οστεοπενία (χαμηλή οστική μάζα), ενώ μεγαλύτερες από -2.5 οστεοπόρωση. Τα κριτήρια αφορούν και τα δύο φύλα, 50 ετών και άνω<sup>11,12</sup>.

Συμπερασματικά, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (εξέταση DXA) απ' τη μια, και ο υπολογισμός του ρυθμού οστικής απώλειας (με τη βοήθεια βιοχημικών δεικτών όπως Ca ούρων, αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη κ.τ.λ.) από την άλλη, βοηθούν τον κλινικό γιατρό να διαγνώσει σωστά και έγκαιρα τυχόν εκδήλωση οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης και να αρχίσει την κατάλληλη θεραπεία στον ασθενή. Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μπορεί να γίνει με εξατομικευμένο είδος θεραπείας, βάσει διαφόρων παραγόντων, όπως κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις, την ηλικία, τις ανεπιθύμητες ενέργειες κ.τ.λ.. Προσδιορίζονται οι παράγοντες κινδύνου που επιδέχονται παρέμβαση και επιλέγεται η κατάλληλη για την κάθε περίπτωση φαρμακευτική αγωγή<sup>3,11,15</sup> (Πίνακας I).

### ΠΙΝΑΚΑΣ I

*Φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.*

*Φάρμακα επιδρώντα στο μεταβολισμό των οστών*

1. Διφωσφονικά	Αλενδρονάτη (Fosamax) Ετιδρονάτη (Didronel) Ζολεδρονάτη (Zometa) Ιβανδρονάτη (Boniva) Κλοδρονάτη (Ostac) Παμιδρονάτη (Aredia) Ρισεδρονάτη (Actonel)
2. Ραλοξιφαίνη (Evista)	
3. Οιστρογόνα (Prempo)	
4. Καλσιτονίνη (Miacalcin)	

### Διφωσφονικά και οστεονέκρωση των γνάθων.

Τα διφωσφονικά φάρμακα<sup>11</sup> συνταγογραφούνται, συνήθως, για θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, καθώς, επίσης, και για την καταπολέμηση ποικίλων άλλων ασθενειών, όπως η παραμορφωτική οστείτιδα (νόσος του Paget), το πολλαπλό μυέλωμα, οστικές μεταστάσεις κακοήθων νεοπλασμάτων, και άλλες παθογενείς καταστάσεις όπου παρουσιάζεται κακή ποιότητα οστού. Τα διφωσφονικά άλατα, όπως αλλιώς ονομάζονται, είναι συνθετικά παράγωγα του

πυροφωσφορικού και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτά που περιέχουν άζωτο, και αυτά που δεν περιέχουν. Η φαρμακολογική δράση και των δύο, οφείλεται στην αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών, που αυτή θα οδηγούσε σε απορρόφηση και μείωση της ενασβεσίωσης του οστού<sup>11,16</sup>. Χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι ότι συγκεντρώνονται εκλεκτικά στην οστική μάζα και, κατά προτίμηση, σε περιοχές αυξημένου οστικού μεταβολισμού, και απελευθερώνονται από αυτήν κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης<sup>17,18</sup>. Με την απελευθέρωσή τους, τα διφωσφονικά απορροφούνται από τους οστεοκλάστες, οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούνται σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο<sup>19</sup>. Τα διφωσφονικά επιδρούν κατασταλτικά στους οστεοκλάστες και επηρεάζουν αρνητικά την οστική εναλλαγή<sup>11</sup>. Μελέτες 20-23 έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών, με τη μείωση της συχνότητας των καταγμάτων και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ανάλογα με το είδος, τη βαρύτητα και μορφή της οστεοπόρωσης, τα διφωσφονικά χορηγούνται σε διαφορετικές δόσολογίες, διάρκεια, θεραπευτικά σχήματα, σκευάσματα και οδούς χορήγησης. Κυρίως, όμως, για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης χορηγούνται τα *per os* διφωσφονικά και σπανίως ενδοφλέβια. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους κυμαίνεται από μήνες μέχρι και χρόνια, με κάποιες αναφορές να κάνουν λόγο για παραμονή τους στο οστό μέχρι και μία δεκαετία μετά τη χορήγησή τους<sup>16,24,25</sup>.

Οι ποικίλες εφαρμογές των διφωσφονικών, η ισχυρή αντιοστεοκλαστική τους δράση και τα συνολικά ευεργετικά τους αποτελέσματα συνηγορούν στην αύξηση της συνταγογράφησης τους παγκοσμίως.

Πρόσφατες αναφορές περιστατικών, όμως, κάνουν λόγω για μία καινούρια ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών την οστεονέκρωση των γνάθων (ONJ: osteonecrosis of the jaws). Η οστεονέκρωση θεωρείται μια πρόσφατη περιγραφείσα παρενέργειά τους, αν και οι Marx και Stern την πρωτοπεριέγραψαν το 2002 σε ασθενείς που έπαιρναν παμιδρονάτη (Aredia) για τον έλεγχο κακόηθων καρκίνων στα οστά<sup>26</sup>. Θεωρήθηκε ότι η νέα αυτή κατάσταση «jaw death» μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής αντίδρασης των διφωσφονικών έναντι στους οστεοκλάστες και αδρανοποίησης αυτών, κάτι που μπορεί να παρεμποδίσει τη δημιουργία και αναδιαμόρφωση νέου οστού. Ακόμη, ένα χρόνο αργότερα, γίνεται, για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφορά περιστατικών με ασθενείς που λάμβαναν ενδοφλέβια αγωγή παμιδρονάτης και ζολενδρονάτης (Aredia και Zometa αντίστοιχα) για την καταπολέμηση μεταστατικών νεοπλασμάτων στα οστά<sup>27-29</sup>. Από τότε, περισσότερες από 500 περιπτώσεις ανα-

φέρθηκαν και ο αριθμός τους αυξάνεται συνεχώς<sup>30</sup>. Τα περιστατικά αυτά οστεονέκρωσης ονομάστηκαν στη βιβλιογραφία ως «οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με διφωσφονικά» (Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, BONJ) και παρουσιάστηκαν αποκλειστικά σε ασθενείς που λάμβαναν ενδοφλεβίως την αγωγή τους<sup>16</sup>. Όμως, αναφορές σε μεμονωμένα περιστατικά ασθενών, που λάμβαναν από του στόματος διφωσφονικά, για θεραπεία οστεοπόρωσης, και εμφάνισαν οστεονέκρωση στις γνάθους, δημοσιεύτηκαν το 2006<sup>16,28,31,32</sup>.

Συμπερασματικά, η επιπλοκή BONJ φαίνεται να εμφανίζεται σε αυξημένα ποσοστά, όταν τα διφωσφονικά χορηγούνται παρεντερικά (όπως ζολενδρονάτη και παμιδρονάτη) για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως καρκίνους, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη φαρμακοδυναμική και χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις<sup>29,33</sup>. Αντιθέτως, όσον αφορά τα από του στόματος (όπως αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη και ιβανδρονάτη) που χορηγούνται σε οστεοπορωτικούς ασθενείς και ασθενείς με νόσο του Paget, καταγράφονται μεμονωμένα περιστατικά στη βιβλιογραφία<sup>16,34-36</sup>.

Ομάδες ερευνητών προσπαθούν να επιλύσουν το ερώτημα «γιατί η οστεονέκρωση που σχετίζεται με τη λήψη διφωσφονικών να εμφανίζεται μόνο στις γνάθους;». Η απάντηση στο ερώτημα, ίσως να συσχετίζεται με το γεγονός ότι η οστεονέκρωση εκδηλώνεται αρχικά στη φατνιακή ακρολοφία. Μελέτη των Dixon και συν.<sup>37</sup> έχει δείξει ότι ο ρυθμός οστικού μεταβολισμού στη φατνιακή ακρολοφία είναι 10 φορές μεγαλύτερος από αυτόν της κνήμης, 5 φορές πιο μεγάλος από αυτόν της κάτω γνάθου στην περιοχή του γναθιαίου πόρου, και 3.5 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του κάτω ορίου της κάτω γνάθου. Έτσι, η φατνιακή ακρολοφία εκτίθεται σε μεγαλύτερη επίδραση των διφωσφονικών, αφού αυτά συσσωρεύονται σε μεγαλύτερες ποσότητες στην περιοχή αυτή. Ακόμη, αποδείχθηκε ότι το φατνιακό οστό εξαρτάται σε μεγαλύτερο βαθμό από την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση και αναγέννηση του οστού από οποιοδήποτε άλλο οστό του ενήλικου σκελετού. Μία ανάλογη βιβλιογραφική μελέτη του Glowacki J.<sup>38</sup> υποστηρίζει ότι η συσσώρευση των διφωσφονικών σε μεγάλες ποσότητες στο περιοδόντιο, έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία προσαρμογής στις μασητικές δυνάμεις μέσω του φυσιολογικού μηχανισμού του οστικού ανασχηματισμού, με αποτέλεσμα την υπερεναλάτωση της lamina dura. Αυτό, ίσως, εξηγεί την αυξημένη πύκνωση της lamina dura και διεύρυνση του περιρριζικού χώρου. Εάν, μεγάλες ποσότητες διφωσφονικών συνεχίσουν να συγκεντρώνονται στο οστό για τη συνέχιση του οστικού ανασχηματισμού ή εάν σημειωθεί κάποιο τραύμα, όπως εξαγωγή δοντιού ή περιακρορριζική φλεγμονή, το οστό της φατνιακής ακρολοφίας δεν

μπορεί να απαντήσει πλέον με δημιουργία νέου οστίτη ιστού, μετά από την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση. Ακόμη, τα διφωσφονικά συντελούν στη σταδιακή απώλεια της καλής αγγείωσης των οστών και στη μείωση της οστικής επαναρρόφησης 39. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα επούλωσης μετά από τραυματισμούς ή διάφορες λοιμώξεις και γι' αυτό το οστό μεταπίπτει σε νεκρωτικό. Ως επακόλουθο, η υπερκείμενη στιβάδα βλενογόνου στερείται την υποστηρικτική της αιματική παροχή από το υποκείμενο οστό και το νεκρωτικό οστό να εκτίθεται κλινικά<sup>16</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης της BONJ δεν έχει καθοριστεί πλήρως, καθώς τα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν από μεμονωμένα περιστατικά και αναδρομικές μελέτες. Αξιοσημείωτη είναι μια πρόσφατη ανασκόπηση της Αμερικανικής Εταιρείας Ερευνών Οστού και Οστικής Μάζας (ASBM)<sup>40</sup>, η οποία μετά από συγκρότηση μιας επίλεκτης ομάδας ερευνητών για τη μελέτη δημοσιευμένων και μη δημοσιευμένων περιστατικών, αναφέρει ότι η πιθανότητα εμφάνισης BONJ σε οστεοπορωτικούς ασθενείς που λαμβάνουν per os διφωσφονικά εκτιμάται μεταξύ 1:10.000 και μικρότερη από 1:100.000, ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας. Αντιθέτως, η πιθανότητα αυτή ανεβαίνει σε 1-10:100 σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά 40. Παρόμοια αποτελέσματα για τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά, αναφέρονται και σε άλλες μελέτες<sup>16,36</sup>, όπου αναφέρεται ότι το πραγματικό ρίσκο εμφάνισης οστεονέκρωσης είναι πιο χαμηλό από 0.7 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς το χρόνο.

Αξίζει να σημειωθεί η μελέτη των Μανροκοκκί και συν.<sup>41</sup> οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εκδήλωσης οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν per os αλενδρονάτη, για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, είναι μεταξύ 0.01% - 0.04%, ενώ μετά από εξαγωγή δοντιού η αναλογία ανεβαίνει σε 0.09 - 0.34%. Επιπλέον, το ποσοστό αυτό είναι σαφέστατα πιο υψηλό στους οστεοπορωτικούς ασθενείς που έχουν δεχθεί πρόσφατη οδοντιατρική θεραπεία και σε καρκινοπαθείς, ειδικότερα αυτοί που λαμβάνουν διφωσφονικά, κορτικοστεροειδή ή χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς που θεραπεύονται με ενδοφλέβια διφωσφονικά (παμιδρονάτη ή ζολεδρονάτη) έχουν πιο μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν BONJ και συγκεκριμένα 4-10%<sup>41,42</sup>. Παρόλο που αυτοί οι αριθμοί φαίνονται μικροί, δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι παγκοσμίως έχουν συνταγογραφηθεί μέχρι στιγμής πάνω από 190 εκατομμύρια από του στόματος διφωσφονικά<sup>43</sup>, γεγονός που αυξάνει τον αριθμό των ασθενών που μπορεί να εμφανίσουν BONJ και δεν πρέπει να αφήνει αδιάφορο τον οδοντίατρο.

Οι οδοντιατρικές θεραπείες, χειρουργικές και

συντηρητικές, πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής με διφωσφονικά μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα εκδήλωσης BONJ. Ακόμη, συνιστάται να γίνονται ολοκληρωμένες οδοντιατρικές εξετάσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα, μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, και να αποφεύγονται βίαιες χειρουργικές επεμβάσεις, όπου είναι δυνατό.

Όπως προαναφέρθηκε, τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά έχουν έως και τρεις φορές μεγαλύτερη αντι-οστεοπορωτική δράση. Αυτή η σημαντική διαφορά, ίσως να εξηγεί την πρώιμη εμφάνιση της οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερικά διφωσφονικά, 6-12 μήνες από τη 1η μέρα έναρξης της αγωγής, σε αντίθεση με τα από του στόματος που αναμένεται η εκδήλωση BONJ σε περίπου 3 χρόνια από την 1η μέρα χορήγησής τους<sup>31,44</sup>.

Τα διφωσφονικά έχουν χρόνο ημιζωής το λιγότερο 10 χρόνια<sup>16</sup>, πράγμα που υποδηλώνει ότι μεταβολίζονται πολύ αργά και παραμένουν στο οστό για αρκετό καιρό. Έτσι, τυχόν παρενέργειές τους (όπως οστεονέκρωση των γνάθων) θα συνεχίσουν να εμφανίζονται μετά από κάποια βίαιη οδοντιατρική θεραπεία, εξαγωγή ή τοποθέτηση εμφυτευμάτων, οπότε δεν συνιστάται η διακοπή τους.

### **Διάγνωση της BONJ: Κλινική και ακτινογραφική εικόνα**

Η κλινική εικόνα της Οστεονέκρωσης των γνάθων, συσχετιζόμενη με τη λήψη διφωσφονικών, είναι παρόμοια με αυτήν της οστεονέκρωσης που προκαλείται από ακτινοθεραπεία στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας της BONJ έχει άμεση σχέση με τη διάρκεια και την οδό χορήγησης της αγωγής των διφωσφονικών στον ασθενή. Ενδοστοματικά, η BONJ περιγράφεται ως το εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό, που παραμένει για περισσότερο από 8 εβδομάδες, στην περιοχή των γνάθων<sup>16</sup>. Η BONJ εκδηλώνεται σε διπλάσια συχνότητα στην κάτω γνάθο σε σύγκριση με την άνω<sup>31</sup>. Στην αρχή μπορεί να μείνει ασυμπτωματική για αρκετές εβδομάδες ή μήνες και μπορεί να αγνωρισθεί μόνο με την παρουσία εκτεθειμένου οστού στη στοματική κοιλότητα. Αυτές οι περιοχές μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα, όπως έντονο πόνο κ.τ.λ., όταν εγκατασταθεί λοίμωξη στο αποκαλυμμένο οστό. Μια τυποποίηση των συμπτωμάτων της οστεονέκρωσης, σε αρχικό στάδιο της εξέλιξής της, δίνεται στον πίνακα II. Συχνότερες θέσεις εκδήλωσης της BONJ, όπως αυτή αναφέρεται στη βιβλιογραφία, είναι σε περιοχές που έχει προηγηθεί εξαγωγή δοντιού, στη γλωσσική επιφάνεια της φατνιακής απόφυσης των οπισθίων δοντιών της κάτω γνάθου καθώς, επίσης, και σε περιοχές, όπου κάποιο τραυματικό αίτιο, όπως οδοντοστοιχία, προκαλεί

## ΠΙΝΑΚΑΣ II

## Συμπτωματολογία της BONJ

## Συμπτώματα της Οστεονέκρωσης των γνάθων

- Πόνος ή οίδημα στη γνάθο μη οδοντογενούς αιτιολογίας.
- Μόλυνση και φτωχή επούλωση των ούλων.
- Κινητικότητα των δοντιών.
- Πυώδης εκροή από τους μαλακούς ιστούς.
- Μούδιασμα ή βαριά αίσθηση της γνάθου.
- Εξέλκωση με αποκάλυψη και νέκρωση του υποκείμενου οστού της γνάθου.

τραυματισμό. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί και σπάνιες περιπτώσεις ασθενών όπου η BONJ εμφανίστηκε αυτομάτως, χωρίς την επίδραση κάποιου συγκεκριμένου τραυματογόνου παράγοντα. Τυχόν επέκταση και εξέλιξη της οστεονέκρωσης μπορεί να προκαλέσει υπαισθησία του κάτω φατνιακού νεύρου, απώλεια των παρακείμενων δοντιών, δημιουργία οστικών απολυμάτων κ.τ.λ.

Διαφοροδιάγνωση της BONJ επιβάλλεται να γίνεται σε κάθε περίπτωση εκδήλωσης της από παρόμοιες καταστάσεις με σημαντικότερες: το ξηρό φατνίο, την οστεομυελίτιδα άλλης αιτιολογίας, την ύπαρξη συριγγίου και τη στοματοκολπική επικοινωνία<sup>16</sup>.

Όταν υποψιάζεται οστεονέκρωση, επιβάλλεται ο ακτινογραφικός έλεγχος με απαραίτητη την πανοραμική ακτινογραφία ή και την αξονική τομογραφία<sup>45</sup>, έτσι, ώστε να αποκλειστούν διάφορα άλλα αίτια όπως κύστεις, έγκλειστα δόντια, οστεοσάρκωμα και οστεομυελίτιδα των γνάθων. Σε μια τυπική μορφή οστεονέκρωσης, η ακτινογραφική εικόνα παρουσιάζει μια διάχυτη ακτινοδιαυγαστική περιοχή με ασαφή όρια ή δημιουργία απολυμάτων. Ακόμη, η ακτινογραφική εξέταση πρέπει να συνοδεύεται και από περιφερικές ακτινογραφίες που αποκαλύπτουν περισσότερες λεπτομέρειες για τυχόν παθολογικές μεταβολές του οστού, την οστική πυκνότητα και το βαθμό της οστικής απορρόφησης. Τα πιο συχνά ευρήματα είναι διευρυμένος περιριζικός χώρος και σκλήρυνση της lamina dura, όπως ήδη προαναφέρθηκε. Περαιτέρω εργαστηριακός και ακτινογραφικός έλεγχος μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες για να διευκρινιστεί το ποσό του οστού που επηρεάστηκε και πόσο «προχώρησε» η οστεονέκρωση: Computed/Computerized Tomography (CT scan), bone scan με ραδιοϊσότοπα στοιχεία, βιοψία οστικού τεμαχίου από την οστεονεκρωτική βλάβη και ιστοπαθολογική εξέταση, μικροβιολογικές καλλιέργειες και C-terminal cross-linked telopeptide (CTX) test<sup>16,45,46</sup>. Συμπληρωματικά, η MRI (Magnetic Resonance Imaging) μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση της νόσου<sup>16,45</sup>.

Με στόχο την πρόληψη και θεραπεία της οστεονέκρωσης που συσχετίζεται με τη λήψη διφωσφονικών δημοσιεύτηκαν στο Journal of Oral and Maxillofacial Surgery σύγχρονες οδηγίες<sup>47</sup>. Προτείνεται η χρήση ενός δείκτη αναδιαμόρφωσης του οστού, serum C-Terminal Telopeptide (CTX) ως ένα κλινικό εργαλείο εκτίμησης του σχετικού ρίσκου οστεονέκρωσης. Το τεστ αυτό περιγράφει την οστική εναλλαγή σε ασθενή που λαμβάνει διφωσφονικά. Ασθενείς που δε λαμβάνουν διφωσφονικά έχουν τιμές μεγαλύτερες από 300 pg/ml (ορό). Χαμηλότερες τιμές δείχνουν αναλογικά κυμαινόμενες βαθμίδες καταστολής φυσιολογικού οστού. Τιμές χαμηλότερες από 100 pg/ml αποτελούν δείκτη υψηλού κινδύνου εκδήλωσης BONJ. Οι τιμές μεταξύ 100-150 pg/ml αποτελούν ένδειξη μέτριου ρίσκου οστεονέκρωσης, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 150 pg/ml υποδεικνύουν χαμηλό ρίσκο εμφάνισης οστεονέκρωσης<sup>47-49</sup>. Ο Marx RE 16 υποστηρίζει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων του εργαστηριακού test serum C-Terminal Telopeptide και συστήνει τη χρήση του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά με σκοπό τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας του αντίστοιχου θεραπευτικού σχήματος και ταυτόχρονα της εκτίμησης του ρίσκου πιθανής εκδήλωσης BONJ. Η σχετικά πρόσφατη αυτή εργαστηριακή εξέλιξη δεν έχει ακόμη ευρέως τεκμηριωθεί από την επιστημονική κοινότητα και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την αξιοπιστία αυτή της μεθόδου ως διαγνωστικό κλειδί πρόληψης και θεραπείας της BONJ, καθώς επίσης και τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τα πιο πάνω.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται πολλοί επιβαρυντικοί παράγοντες-παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά. Οι κυριότεροι είναι οι παρακάτω: α) παράγοντες που συσχετίζονται με τα φάρμακα, όπως η οδός χορήγησης της θεραπευτικής αγωγής (per os ή ενδοφλέβια), η χρονική διάρκεια λήψης τους και η συνολική δόση, β) ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, γ) τοπικοί επιβαρυντικοί παράγοντες όπως λοιμώξεις, περιοδοντικές νόσοι, εξοστώσεις, προηγούμενη οδοντιατρική θεραπεία (βίαση), τυχόν εξαγωγές δοντιών, οδοντιατρικές προσθετικές αποκαταστάσεις, δ) συστηματικοί και γενικοί παράγοντες, όπως νόσοι του αίματος, αρθρίτιδα, αλκοολισμός, κάπνισμα, κακή διατροφή και αυξημένη ηλικία, και ε) η λήψη κορτικοστεροειδών φαρμάκων.

Τα διφωσφονικά και άλλα είδη καρκινικών θεραπειών στις περισσότερες περιπτώσεις συνεχίζονται και δε συνιστάται η διακοπή τους από τον ασθενή. Η διακοπή τους είναι έργο του επιβλέποντα ιατρού του ασθενή και σε καμία περίπτωση δεν επιτρέπεται η τροποποίηση ή αλλαγή του δοσολογικού θεραπευτι-

κού σχήματος από τον οδοντίατρο.

Σε γενικές γραμμές οι ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή και πρέπει να ενημερώνονται για πιθανές επιπλοκές της οδοντιατρικής τους θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει, επίσης, να δίνεται στις χειρουργικές οδοντιατρικές επεμβάσεις. Καλό είναι οι οδοντιατρικές επεμβάσεις να προηγούνται της θεραπείας των διφωσφονικών<sup>50</sup>. Τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης των οδοντιατρικών ασθενών που λαμβάνουν διφωσφονικά διαφέρουν. Για την έναρξη της απαιτούμενης θεραπείας μιας οστεονέκρωσης στις γνάθους, ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει κατά κύριο λόγο, την οδό χορήγησης των διφωσφονικών (per os ή παρεντερικά), το χρονικό στάδιο της θεραπευτικής αγωγής με τα διφωσφονικά (πρώιμο ή όψιμο), καθώς επίσης την τοποθεσία και έκταση της περιοχής του οστού που νεκρώθηκε (μικρή ή μεγάλη), και την ηλικία του ασθενή<sup>51</sup>.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης ως επί το πλείστον γίνεται με τη χορήγηση από του στόματος διφωσφονικών, τα οποία, σε σύγκριση με τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα, θεωρούνται χαμηλότερου κινδύνου για την εκδήλωση οστεονέκρωσης στις γνάθους. Τα παρεντερικά χορηγούμενα σκευάσματα ιβανδρονάτης και ζολενδρονάτης σε μικρές δοσολογίες δεν πρέπει να συγχέονται με τα παρεντερικά σκευάσματα που χορηγούνται για θεραπείες νεοπλασμάτων. Τα per os διφωσφονικά δίνουν στον οδοντίατρο περιθώριο για πιο ευέλικτους χειρισμούς με σκοπό τη βελτίωση της στοματικής υγείας του ασθενή, λόγω χαμηλότερου ρίσκου οστεονέκρωσης. Αυτό οφείλεται στη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά τους, στη χαμηλότερη τοξικότητα και στην πιο αργή συσσώρευσή τους στα οστά των γνάθων. Ο κίνδυνος για την εκδήλωση BONJ εκτιμάται ότι αυξάνεται μετά το πέρας 3 χρόνων θεραπείας με τα per os χορηγούμενα διφωσφονικά<sup>16,41</sup>.

### **Προληπτικά μέτρα σε ασθενείς πριν την έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά από του στόματος.**

Αρχικά, επιβάλλεται η επικοινωνία μεταξύ θεράποντα γιατρού και οδοντίατρου για τη δημιουργία κατάλληλου σχεδίου θεραπείας και λήψη όλων των απαραίτητων πληροφοριών όσον αφορά την οδό χορήγησης, τον χρόνο έναρξης της θεραπείας και στοιχεία όσον αφορά την δοσολογία του θεραπευτικού φαρμακευτικού σχήματος. Αφού ενημερωθεί ο ασθενής για την πιθανή επιπλοκή της BONJ και καθισχύασή του, λόγω της σπανιότητάς της σε σχέση με το σύνολο των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, γίνεται πλήρης κλινική και ακτινογραφική εξέταση<sup>16</sup>. Έτσι, τυχόν περιοδοντικές νόσοι ή παθολογικές καταστάσεις στα οστά (π.χ. συρίγγια, περιακρορριζικές αλλοιώσεις) και στα δόντια θερα-

πύονται με σκοπό να εξαλειφθεί ή να μειωθεί η ανάγκη για επιπρόσθετη επέμβαση μεταγενέστερα. Αποφεύγεται οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στο οστό που θα χρειαστεί παρατεταμένη οστική επούλωση και τυχόν δόντια με φτωχή πρόγνωση εξάγονται. Γίνονται ενδοδοντικές θεραπείες σε δόντια που μπορούν να διατηρηθούν στο στόμα 16. Ακόμη πραγματοποιείται έλεγχος των κινητών προσθετικών και τροχισμός τυχόν προεξέχουσων σημείων από οδοντοστοιχίες, έτσι, ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες εκδήλωσης BONJ λόγω κάποιου τραύματος που μπορεί να προκαλούν στο βλεννογόνο. Συστήνεται στον ασθενή η αφαίρεση οδοντοστοιχιών το βράδυ. Σημαντικό είναι η διδασκαλία σωστής στοματικής υγιεινής και η εκμάθηση των ασθενών για αναγνώριση τυχόν συμπτωμάτων οστεονέκρωσης, με σκοπό να αναφερθούν έγκαιρα<sup>40,51,52</sup>. Επίσης, στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να καθιερωθεί ένα πρόγραμμα περιοδοντικής συντήρησης, με σκοπό τη μείωση του μικροβιακού παράγοντα, και συστηματικός οδοντιατρικός έλεγχος, ανάλογα με τη περίπτωση<sup>40,51,52</sup>. Συμπερασματικά, λοιπόν, οι οδοντιατρικές επεμβάσεις επιτελούνται κανονικά χωρίς κάποια τροποποίηση, εκτός και αν εμπλέκονται και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων<sup>53,54</sup> πραγματοποιείται κανονικά, προτιμάται όμως η έναρξη των διφωσφονικών να γίνει μετά την επίτευξη της οστεοενσωμάτωσης.

### **Προληπτικά μέτρα σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν διφωσφονικά και δεν έχουν εμφανίσει οστεονέκρωση στις γνάθους.**

Το γεγονός ότι ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά per os για λιγότερο από 3 χρόνια έχουν χαμηλότερο ρίσκο οστεονέκρωσης επιτρέπει στον οδοντίατρο να βελτιώσει τη στοματική υγεία του ασθενή<sup>16,52</sup>. Έτσι, συστήνεται μια ολοκληρωμένη οδοντιατρική θεραπεία, όπως περιγράφηκε και πιο πάνω. Στην περίπτωση αυτή, η τοποθέτηση εμφυτεύματος<sup>53,54</sup> μπορεί να γίνει ανεπιφύλακτα και αυτό να οστεοενσωματωθεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ωστόσο, πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση επιβάλλεται κατάλληλη ενημέρωση (για τη μικρή πιθανότητα εμφάνισης BONJ) και γραπτή συγκατάθεση του ασθενή, για νομική κατοχύρωση του ιατρού σε περίπτωση αποτυχίας του εμφυτεύματος ή οστεονέκρωσης γύρω από το εμφύτευμα. Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν per os για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα των 3 χρόνων (αυξημένο ποσοστό εμφάνισης BONJ), με ή χωρίς συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και άλλη συστηματική νόσο που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό, ισχύουν όλα τα πιο πάνω με επιπλέον την πρόταση εναλλακτικών σχεδίων θεραπείας αντί της αποκατά-

στασης με τοποθέτηση εμφυτευμάτων<sup>52-54</sup>.

### Χειρισμός – Θεραπεία ασθενών με οστεονέκρωση στις γνάθους

Αν και η οστεονέκρωση των γνάθων αναφέρεται σχετικά σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν τα από του στόματος διφωσφονικά, είναι ωστόσο πιθανό και πρέπει πάντα να υπολογίζεται, σε αντίθεση με τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα<sup>16</sup>. Συνηθέστερα, ανταποκρίνεται καλύτερα στη θεραπεία<sup>16</sup> και καταλαμβάνει μικρότερη έκταση. Σε κλινική διαπίστωση εκτεθειμένου οστού της γνάθου συνιστάται ο οδοντίατρος να επικοινωνήσει με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς με σκοπό την ενημέρωσή του για το γεγονός και για τον αυξημένο κίνδυνο χειροτέρευσης της νέκρωσης, που ήδη εκδηλώθηκε, και εμφάνιση αυτής σε καινούρια σημεία στη στοματική κοιλότητα. Ακόμη, προτείνεται η αντικατάσταση του φαρμάκου με άλλο φάρμακο ή και η διακοπή του<sup>28,33</sup>. Εάν το νεκρωτικό οστό δε φέρει σημεία λοίμωξης, πυώδεις εκροές και τυχόν αναφορά πόνου από τον ασθενή, ενδείκνυται η χρήση 0.12% διαλύματος γλυκονικής χλωρεξιδίνης, με σκοπό την προστασία των ιστών από μόλυνση<sup>16</sup>. Έτσι, η μη χειρουργική προσέγγιση προφυλάσσει από περαιτέρω εμφάνιση του νεκρωτικού οστού και επέκταση της οστεονέκρωσης<sup>51</sup>. Σε περιπτώσεις οστεονέκρωσης, με συμπτώματα πόνου και σημεία ενδεικτικά λοίμωξης, συνιστάται η χρήση 0.12% διαλύματος γλυκονικής χλωρεξιδίνης και αντιμυκητιασικών καθώς, επίσης, και αντιβιοτική κάλυψη με σκοπό την προστασία από δευτεροπαθή μόλυνση των ιστών και, έτσι, να μην αναπτυχθεί οστεομυελίτιδα. Η επιλογή της θα ήταν φρόνιμο να γίνει μετά από μικροβιολογική καλλιέργεια. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται για 2 εβδομάδες ή μέχρι ο πόνος να τεθεί υπό έλεγχο. Επαναληπτική δόση συνιστάται σε περιπτώσεις, όπου ο πόνος ή λοίμωξη επανέλθει. Ακόμη, μια κινητή προσθετική συσκευή που θα καλύπτει την εκτεθειμένη περιοχή θεωρείται μια καλή λύση για την προστασία της, κατά τη φυσιολογική λειτουργία του στοματογενθικού συστήματος, αφού πρώτα ελεγχθεί για πρόκληση τραύματος με τυχόν οξύαιμα άκρα. Οι ασθενείς εντάσσονται σε τακτικό σύστημα επανελέγχων κάθε μήνα ή και νωρίτερα έτσι, ώστε, να εκτιμούνται τα αποτελέσματα της θεραπείας<sup>53-55</sup>. Η πορεία μιας BONJ σε ασθενείς που λαμβάνουν per os διφωσφονικά έχει καλή πρόγνωση, λόγω της ήπιας μορφής που αυτή εκδηλώνεται και της μικρής έκτασης που αυτή καταλαμβάνει. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων<sup>53-55</sup> θεωρείται ως απόλυτη αντένδειξη, γιατί μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω οστεονέκρωση. Είναι προτιμότερο να γίνονται ενδοδοντικές θεραπείες αντί εξαγωγές δοντιών, όπου μπορούν να γίνουν, και να καλύπτονται με στεφάνες ή καλύπτρες σκόπιμα 16.

Έτσι, αποφεύγεται όσο είναι δυνατό τραύμα στις γνάθους και ακολούθως οστεονέκρωση.

### Συμπεράσματα

Ο οδοντίατρος έχει σήμερα τη δυνατότητα να εντοπίσει άτομα που πιθανόν πάσχουν από οστεοπόρωση και το αγνοούν, και να τα παραπέμψει για περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις και διάγνωση από τον αρμόδιο ιατρό.

Αναπόφευκτα, τα διφωσφονικά έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση οστεονέκρωσης στις γνάθους. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης σε σχέση με τα από του στόματος. Η συχνότητα εμφάνισης BONJ αυξάνεται ύστερα από επεμβάσεις χειρουργικής στόματος με σημαντικότερη την εξαγωγή δοντιού και στις δυο περιπτώσεις φαρμάκων.

Σε περιπτώσεις που εμφανιστεί οστεονέκρωση σε ασθενή που λαμβάνει per os διφωσφονικά, για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, τα συμπτώματά της εκδηλώνονται σε πιο ήπια μορφή και είναι πιο εύκολα αντιμετωπίσιμα. Η άμεση διακοπή της λήψης διφωσφονικών με σύγχρονη θεραπεία από εξειδικευμένο οδοντίατρο ή χειρουργό στόματος έχει συνήθως θετικά αποτελέσματα, αλλά πάντα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του/της ασθενούς.

Παρόλα αυτά, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα προστατευτικά μέτρα στους ασθενείς με οστεοπόρωση πριν και κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής τους θεραπείας με τα διφωσφονικά. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων, όπως ο στοματολόγος και ο χειρουργός στόματος, για την καλύτερη φροντίδα των ασθενών αυτών.

Πλήρης προστασία από την πιθανότητα εμφάνισης της BONJ είναι προς το παρόν αδύνατη. Η καλύτερη μέχρι στιγμής θεραπεία ασθενών με οστεοπόρωση, είτε λαμβάνουν διφωσφονικά είτε πρόκειται να λάβουν, είναι η οδοντιατρική προσέγγισή τους σε τακτά χρονικά διαστήματα, με σκοπό να μειωθεί ή να μηδενιστεί η πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης στην γνάθο, και οι μη χειρουργικοί, αλλά συντηρητικοί οδοντιατρικοί χειρισμοί κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά.

### Βιβλιογραφία

1. Lamster BI, Wolf LD. Primary health care assessment and intervention in the dental office. *J Periodontol* 2008; Oct.1825-32.
2. Little WJ, Falace AD, Miller SC, Rhodus LN. Dental management of the medically compromised patient. Sixth edition. Mosby. St Louis. Missouri. 2002; 526-40.



3. Lewiecki ME. Managing osteoporosis: Challenges and strategies. *Clev Clin J Med* 2009; 76:457-66.
4. Καρκαζής ΧΗ, Πολυζώης ΛΓ. Εισαγωγή στη Γηροδοντιατρική και Γναθοπροσωπική. Προσθετική. Αθήνα. 2002; 11-127.
5. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367:2010-18.
6. Pedersen PH, Løe H. Textbook of geriatric dentistry. Second edition. Munksgaard. Copenhagen. 1996; 72-93.
7. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, Karayianni K, van der Stelt P, Adams J, Marjanovic E, Pavitt S, Devlin H. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106:285-93.
8. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt PF, Harrison E, Adams JE, Pavitt S, Devlin H. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. *Bone* 2007; 40:223-9.
9. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, Marjanovic E, Adams J, Pavitt S, Horner K. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:821-8.
10. Geraets WG, Verheij JG, van der Stelt PF, Horner K, Lindh C, Nicopoulou-Karayianni K, Jacobs R, Harrison EJ, Adams JE, Devlin H. Prediction of bone mineral density with dental radiographs. *Bone* 2007; 40:1217-21.
11. Wilkins HC. Osteoporosis screening and risk management. *Clinical Interventions in Aging* 2007; 2:389-94.
12. Kanis AJ, McCloskey VE, Johansson H, Oden A. Approaches to the targeting of treatment for osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:425-31.
13. Brake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007; 83:509-17.
14. Watts NB. Bone: bone density screening leads to reduced fracture risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6:17-8.
15. Lewiecki ME. Current and Emerging Pharmacologic Therapies for the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *J Women's Health* 2009; 18:1615-1626.
16. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Co, Hanover Park, IL. 2007.
17. Fleisch H. Development of Bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4:30-4.
18. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino fb, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:7829-34.
19. Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18:75-85.
20. Chesnut CHL, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
21. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of rise-dronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures 1622 LEWIECKI in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
22. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
23. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-24.
24. Russell RG. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007; 40:21-5.
25. Rogers MJ. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9:2643-58.
26. Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. *Oral and Maxillofacial Pathology: A rationale for diagnosis and treatment*. Chicago: Quintessence, 2002:36-8.
27. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.
28. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21:4253-4.
29. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:391-2.
30. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008; 52:111-28.
31. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2:7-14.
32. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofacial Surg* 2009; 67:850-5.
33. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-62.
34. 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 Maxillofacial Surg* 2004; 62:527-34.
35. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006; 17:1197-204.
36. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with

- oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29:1548-58.
37. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia [abstract 2579]. *J Dent Res* 1997; 76:336.
  38. Glowacki J. Bisphosphonates and bone. *Ortho J at Harvard Med School* 2005; 7:64.
  39. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy – Strategies for prevention and early recognition. *JADA* 2005; 136:1675-81.
  40. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1479-91.
  41. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofacial Surg* 2007; 65:415-23.
  42. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353:9-15.
  43. Tarassoff P, Cermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1238-9.
  44. 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 Maxillofacial Surg* 2005; 63:1567-75.
  45. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova AM, Lenarda DiR. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofacial Radiology* 2006; 35:236-43.
  46. Assael AL. Serum CTX to prevent osteonecrosis/orthodontic extraction of third molars: paths toward minimizing surgical risk? Editorial. *J Oral Maxillofacial Surg* 2007; 65:2395-6.
  47. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofacial Surg* 2007; 65:2397-410.
  48. Rosen HN, Moses AC, Garder J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:100-3.
  49. Zaidi M, Epstein S, Friend K. Modeling of serum C-telopeptide levels with daily and monthly oral ibandronate in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:560-3.
  50. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws: an ounce of prevention may be worth a pound of cure. *Special Care Dent* 2006; 26:8-12.
  51. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:1144-50.
  52. Μπελτές Χ. Νεότερα δεδομένα για τις οδοντιατρικές επεμβάσεις και την πρόληψη σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. *Ενδοδοντολογία* 2008; 3:43-55.
  53. Martin CD, O’Ryan SF, Indresano TA, Boghanos P, Wang B, Hui LR, Lo CJ. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:508-14.
  54. Bell MB, Bell ED. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1022-4.
  55. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136:1658-68.