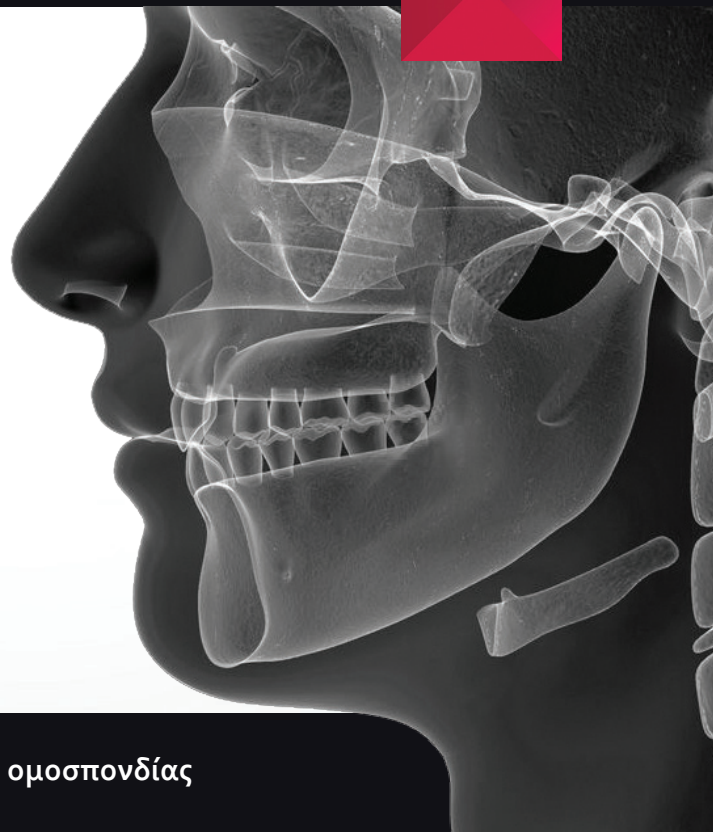


ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ

ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ



έκδοση της ελληνικής οδοντιατρικής ομοσπονδίας

Ε.Ο.Ο.

Copyright © 2018

Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία

Συγγραφική ομάδα:

Ουρανία Νικολάτου-Γαλίτη, *Καθηγήτρια ΕΚΠΑ*, Κωνσταντίνος Τσιχλάκης, *Καθηγητής ΕΚΠΑ*,  
Αικατερίνη Καραγιάννη, *Καθηγήτρια ΕΚΠΑ*, Εμμανουήλ Βάρδας, *Επιστημονικός Συνεργάτης*,  
Ερωφίλη Παπαδοπούλου, *Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Β΄ Κύκλου Σπουδών*,  
Μαρία Κουρή, *Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Β΄ Κύκλου Σπουδών*.

*Κλινική Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής και Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας του Στόματος,  
Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

Έκδοση της Επιστημονικής Επιτροπής της Ελληνικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας.

[www.eoo.gr/files/pdfs/Fylladia](http://www.eoo.gr/files/pdfs/Fylladia)

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο (μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό) χωρίς τη γραπτή άδεια της Ελληνικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας και των συγγραφέων.

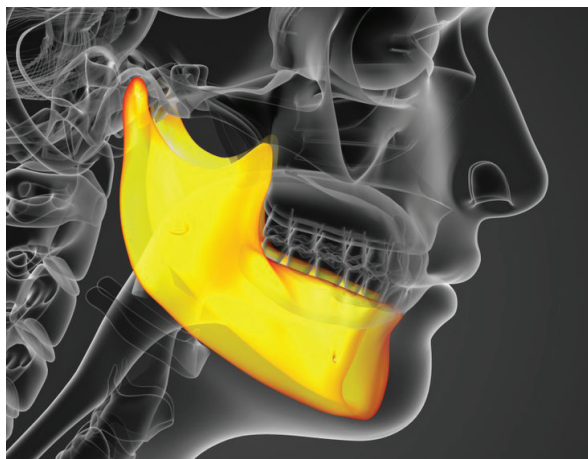
Ε.Ο.Ο.

# ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες στόχευσης των οστών ή/και άλλες βιολογικές θεραπείες

«Η οστεονέκρωση των γνάθων είναι ασυνήθης, αλλά δυνητικά σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με διφωσφονικά και δενοσουμάμπη. Είναι σημαντικό οι οδοντίατροι να γνωρίζουν πως θα διαγνώσουν και θα αντιμετωπίσουν τους ασθενείς που έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν αυτή την επιπλοκή.

Οι οδοντίατροι διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην πρόληψη και την πρώιμη διάγνωση της οστεονέκρωσης των γνάθων. Εις αναγνώριση αυτού του ρόλου, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες προς τους ιατρούς ογκολόγους συστήνουν την αξιολόγηση των ασθενών και την κατάλληλη προφυλακτική οδοντιατρική θεραπεία πριν την έναρξη των διφωσφονικών ή της δενοσουμάμπης».



## ΟΡΙΣΜΟΣ

### ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

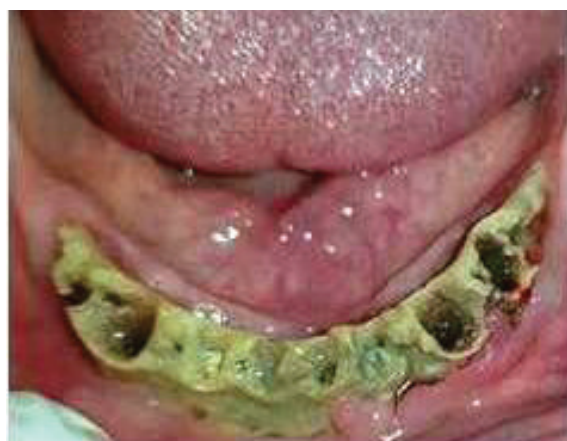
Η οστεονέκρωση των γνάθων αποτελεί ασυνήθη επιπλοκή, μετά από έκθεση σε παράγοντες στόχευσης των οστών (bone targeting agents-BTAs), όπως τα διφωσφονικά και η δενοσουμάμπη, που χορηγούνται για την πρόληψη οστικών συμβαμάτων/επιπλοκών.

Οστεονέκρωση των γνάθων μπορεί ακόμη να αναπτυχθεί μετά τη χορήγηση άλλων παραγόντων όπως είναι οι αναστολείς αγγειογένεσης και άλλοι βιολογικοί παράγοντες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η οστεονέκρωση κλινικά εμφανίζεται ως νεκρό οστό, εκτεθειμένο στη στοματική κοιλότητα [ΕΙΚΟΝΕΣ 1 & 2], η λιγότερο συχνά ως νεκρό οστό, χωρίς κλινικά εμφανή αποκάλυψη [ΕΙΚΟΝΑ 3].



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Νεκρό οστό στην άνω γνάθο, εκτεθειμένο στη στοματική κοιλότητα, σε ασθενή, με αυξημένο κίνδυνο οστεονέκρωσης, που ελάμβανε «υψηλής δόσης» θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ, στα πλαίσια της αντιμετώπισης πολλαπλού μυελώματος.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Αποκαλυμμένο νεκρό οστό στην κάτω γνάθο μετά από οδοντικές εξαγωγές, σε ασθενή με αυξημένο κίνδυνο οστεονέκρωσης, που ελάμβανε «υψηλής δόσης» θεραπεία με δενοσουμάμπη στα πλαίσια της αντιμετώπισης καρκίνου του προστάτη. Παρατηρείται η απουσία οστικής αναδόμησης στις θέσεις των μετεξακτικών φατνίων.



## ΠΟΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

Παράγοντες στόχευσης των οστών

Τα διφωσφονικά και η δενοσουμάμπη χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα οστικά συμβάματα σε ασθενείς με οστεοπόρωση και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε ασθενείς με οστική νόσο/μεταστάσεις.

Τα διφωσφονικά είναι μικρά χημικά μόρια που συνδέονται με τον υδροξυαπατίτη των οστών. Κατά τη διαδικασία οστικής απορρόφησης προσλαμβάνονται από τους οστεοκλάστες, προκαλώντας τελικά την απόπτωσή τους, με αποτέλεσμα αναστολή της οστικής απορρόφησης και αναδόμησης. Τα διφωσφονικά είναι νεφροτοξικά, μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό του άνω γαστρεντερικού σε χρήση από το στόμα και άλλες οξείες αντιδράσεις.

Η δενοσουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει και προσδέεται στον κυτταρικό υποδοχέα ενεργοποίησης του nuclear factor kappa-B (RANK) ligand, μπλοκάροντας την ενεργοποίηση του RANK των οστεοκλαστών. Η αναστολή της αλληλεπίδρασης του RANK/RANKL αναστέλλει, ακολούθως, την ωρίμανση, τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας την οστική απορρόφηση. Η δενοσουμάμπη μπορεί να προκαλέσει διάρροια, δύσπνοια, υπασβεστιαιμία και μυοσκελετικό πόνο.



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** ΟΝΓ χωρίς αποκάλυψη νεκρού οστού στην άνω γνάθο, σε ασθενή με αυξημένο κίνδυνο οστεονέκρωσης, που ελάμβανε «υψηλής δόσης» θεραπεία με δενοσουμάμπη, στα πλαίσια αντιμετώπισης καρκίνου μαστού. Το νεκρό οστούν ψηλαφήθηκε μέσα από το σιγίγιο.



## ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ, ΣΤΟΧΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

---

Η οστεονέκρωση έχει ακόμη συνδεθεί με αντικαρκινικούς, βιολογικούς παράγοντες, όπως αναστολείς αγγειογένεσης, αναστολείς τυροσινικών κινασών, αναστολείς του κυτταρικού υποδοχέα της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες και κλασική χημειοθεραπεία.



## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

---

Η παθογένεια της οστεονέκρωσης φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική και αφορά σε συνεργική δράση μεταξύ τοπικής λοίμωξης/τραυματισμού και μειωμένης οστικής αναδόμησης/μεταβολισμού, μετά από έκθεση σε δισφωσφονικά ή δενοσουμάμπη. Διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί φαίνεται πως συνδέονται με την οστεονέκρωση των γνάθων, μετά τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων, που δεν έχουν αντιαπορροφητική δράση στα οστά.

Η σπουδαιότητα της εντοπισμένης οδοντικής και περιοδοντικής λοίμωξης στην ανάπτυξη της οστεονέκρωσης έχει τονιστεί σε πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα και υποστηρίζεται από ακτινολογικές, ιστολογικές, μικροβιολογικές και κλινικές μελέτες. Ακόμη, υπάρχουν στοιχεία, που υποδηλώνουν ότι σχετικές οδοντικές/περιοδοντικές λοιμώξεις μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης της οστεονέκρωσης.





## ΠΟΤΕ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

---

Οι παράγοντες στόχευσης των οστών χορηγούνται σε ασθενείς με νοσήματα που προσβάλλουν τα οστά και μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών, εφόσον συνδέονται με κίνδυνο συμβαμάτων, όπως τα κατάγματα. Τα κατάγματα έχουν επιπτώσεις στην κινητικότητα των ασθενών, την εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες. Ακόμη, τα κατάγματα και άλλα οστικά συμβλήματα/επιπλοκές έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένες ανάγκες/κόστος των υπηρεσιών και παροχών υγείας.

Τα νοσήματα που προσβάλλουν τα οστά και συνδέονται με κατάγματα και άλλα οστικά συμβλήματα και στα οποία η χορήγηση παραγόντων στόχευσης των οστών συμβάλλει στην πρόληψη ή την καθυστέρηση των οστικών συμβαμάτων, είναι τα ακόλουθα:

### **1. ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ**

Περίπου 200.000 άνθρωποι, παγκοσμίως, έχουν οστεοπόρωση, ενώ συμβαίνουν 9 εκατομμύρια κατάγματα κάθε χρόνο. Μελέτη στις ΗΠΑ ανακοίνωσε ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα ήταν η 2<sup>η</sup> αιτία μεγαλύτερου χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και συνδεόταν με το μεγαλύτερο κόστος.

Τα διφωσφονικά σε χαμηλές δόσεις, όπως το ζολενδρονικό οξύ 5mg/έτος, και η αλενδρονάτη 10mg από του στόματος καθημερινά και η δενοσουμάμπη 60mg κάθε 6 μήνες, μειώνουν την επίπτωση των καταγμάτων και χορηγούνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

### **2. ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΣΤΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Απώλεια οστού, κυρίως μετά από ορμονικούς χειρισμούς/θεραπείες σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη ή μαστού έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων.

### **3. ΟΣΤΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΣΤΑ ΟΣΤΑ**

Οι μεταστάσεις από τους συμπαγείς όγκους και οι οστικές βλάβες στο πολλαπλούν μυέλωμα έχουν, συχνά, ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη οστικών συμβαμάτων, τα οποία ορίζονται ως παθολογικά

κατάγματα, ακτινοθεραπεία σε οστούν, χειρουργική παρέμβαση σε οστούν, και αποσυμπίεση της σπονδυλικής στήλης. Τα οστικά συμβάματα συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα των ασθενών και αυξημένες ανάγκες των υπηρεσιών υγείας.

#### **4. ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ**

Είναι σπάνιος πρωτοπαθής όγκος των οστών, που προσβάλλει νεαρούς ενήλικες. Μεθίσταται σπάνια, αλλά μπορεί να είναι τοπικά επιθετικός όγκος ή να εξαλλαγεί σε σάρκωμα.

#### **5. ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ ΣΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

Η υπερασβεστιαϊμία είναι σοβαρή επιπλοκή των κακοήθων νοσημάτων και παρατηρείται πιο συχνά σε προχωρημένους καρκίνους. Μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια οργάνων, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες, ανορεξία, σύγχυση, λήθαργο, αδιαθεσία, και ναυτία.

#### **6. ΝΟΣΟΣ PAGET ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ**

Είναι χρόνιο μεταβολικό νόσημα των οστών, που εκδηλώνεται με υπερβολική και χωρίς οργάνωση παραγωγή οστού. Προκαλεί πόνο, νευρολογικά προβλήματα και απώλεια ακοής.





## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

### Δόση και χρόνος έκθεσης

---

Ο κύριος παράγοντας που αξιολογεί τον κίνδυνο ανάπτυξης της οστεονέκρωσης είναι η συνολική δόση και έκθεση του ασθενούς σε διφωσφονικά η δενοσουμάμπη. Αξιολογείται η κάθε δόση ανά θεραπεία και ο αριθμός των χορηγήσεων. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει κατώτερη δόση κάτω από την οποία δεν μπορεί να αναπτυχθεί οστεονέκρωση.

#### Ισχύς του φαρμάκου

Άλλος παράγοντας, που θα αξιολογηθεί είναι η σχετική ισχύς του φαρμάκου. Μελέτη σε οστεοπορωτικούς ασθενείς έδειξε ότι η δράση των διφωσφονικών μπορεί να συνεχίζει μέχρι και 3 χρόνια μετά την τελευταία δόση, λόγω άθροισής τους στα οστά.

Η δενοσουμάμπη δεν αθροίζεται στα οστά και έχει πιο παροδική δράση. Αυτό οφείλεται στο μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (28 ημέρες) και μπορεί να συσχετιστεί και με το μικρότερο χρόνο επώλωσης της οστεονέκρωσης.

#### Τοπική λοίμωξη η τραύμα

Τυπικά η οστεονέκρωση εμφανίζεται μετά από τοπική λοίμωξη η τραύμα. Εικόνα εντοπισμένης περιοδοντικής νόσου μπορεί να προηγείται της εμφάνισης της οστεονέκρωσης. Επιπλέον, έχει βρεθεί νέκρωση των οστικών κυττάρων κατά το χρόνο της οδοντικής εξαγωγής, ενώ βακτήρια στο νεκρωτικό οστόύν αντιπροσωπεύουν τη μικροβιακή χλωρίδα του περιοδοντίου.

#### Άλλοι παράγοντες

Η ανάπτυξη οστεονέκρωσης σχετίζεται και με άλλους παράγοντες, όπως άλλες αντικαρκινικές θεραπείες, κορτικοστεροειδή, κάπνισμα, πτωχή στοματική υγιεινή, και συν-νοσηρότητες, όπως αναιμία, διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια.



## ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

---

Εξαρτάται από τη συνολική δόση και την ισχύ του φαρμάκου, χαμηλής-δόσης η υψηλής-δόσης θεραπεία.

### ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επίπτωση της οστεονέκρωσης σε διφωσφονικά χαμηλής δόσης ή δενοσουμάμπη 60mg/6 μήνες είναι 0.001-0.01% για τον πρώτο χρόνο, 0.04% μετά 3 χρόνια, 0.06% στα 5 χρόνια και 0.44% μετά από 10 χρόνια θεραπείας.

### ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων οστεονέκρωσης συμβαίνουν στους ασθενείς με καρκίνο, που λαμβάνουν υψηλής δόσης ενδοφλέβια διφωσφονικά (4mg/4 εβδομάδες) ή υποδόρια δενοσουμάμπη (120mg/4 εβδομάδες) για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων. Η επίπτωση της οστεονέκρωσης για τον πρώτο χρόνο είναι 1.1% και αυξάνεται με το χρόνο.



## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΥ

### Αναγνωρίζοντας τους ασθενείς με κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης

---

Ο οδοντίατρος μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων. Η αξιολόγηση και εφαρμογή προληπτικών μέτρων στοματικής υγιεινής από τον οδοντίατρο πριν την έναρξη των φαρμάκων στόχευσης των οστών μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης.

Οι ασθενείς που έχουν λάβει χαμηλής δόσης θεραπεία για λιγότερο από 3 χρόνια η έχουν προγραμματιστεί να λάβουν χαμηλής δόσης φάρμακα και δεν έχουν άλλο πρόσθετο παράγοντα κινδύνου αποτελούν ομάδα με χαμηλό κίνδυνο οστεονέκρωσης.

Ασθενείς που πρόκειται να λάβουν υψηλής δόσης διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, άτομα που έχουν προηγουμένως λάβει χαμηλής δόσης διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη για περισσότερο από 3 χρόνια και αυτοί που έχουν παράγοντες κινδύνου και λαμβάνουν χαμηλής δόσης διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, αξιολογούνται ως ασθενείς αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης.

#### ***Ασθενείς αυξημένου κινδύνου πριν την έναρξη της θεραπείας***

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θα υποβληθούν σε λεπτομερή οδοντιατρική κλινική και ακτινολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη. Ανάλογη οδοντιατρική εξέταση συστήνεται και για τους ασθενείς με οστεοπόρωση και πρόσθετους παράγοντες κινδύνου.

Η καλή επικοινωνία του οδοντίατρου με το γιατρό είναι απαραίτητη. Για την καλή αξιολόγηση του κινδύνου οστεονέκρωσης ο οδοντίατρο θα διερευνήσει τα ακόλουθα:

- Ενδειξη για τη χορήγηση των διφωσφονικών ή της δενοσουμάμπης (οστεοπόρωση ή καρκίνος)
- Προηγηθείσα λήψη διφωσφονικών ή δενοσουμάμπης
- Αναγκαίος χρόνος έναρξης των φαρμάκων

- Πρόγνωση του ασθενούς (μήνες ή έτη) και γενική κατάσταση υγείας
- Αν λαμβάνονται και άλλα φάρμακα με πιθανό κίνδυνο οστεονέκρωσης (χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, αναστολείς mTOR, αναστολείς τυροσινικών κινασών, κορτικοειδή)
- Ποιος θα συζητήσει τον κίνδυνο της οστεονέκρωσης με τον ασθενή
- Ποιος θα συντονίσει την παρακολούθηση και τη φροντίδα του στόματος

### ***Ασθενείς αυξημένου κινδύνου που είναι ήδη σε θεραπεία***

Σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου, που λαμβάνουν θεραπεία και είτε δεν αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη ή δεν είχαν αρχικά θεωρηθεί ως αυξημένου κινδύνου, ο οδοντίατρος θα αξιολογήσει το ιατρικό ιστορικό και τον κίνδυνο οστεονέκρωσης πριν τη διενέργεια επεμβατικής οδοντιατρικής πράξης, όπως η οδοντική εξαγωγή. Θα αξιολογηθεί ποιο φάρμακο λαμβάνει ο ασθενής, για πόσο χρόνο το λαμβάνει και αν παίρνει άλλα φάρμακα, που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο. Θα επικοινωνήσει με τον θεράποντα γιατρό και θα ζητήσει τη συμβολή συναδέλφου οδοντιάτρου, με εμπειρία στην αντιμετώπιση ανάλογων ασθενών.



## ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ Ή ΤΗΣ ΔΕΝΟΣΟΥΜΑΜΠΗΣ

Προφυλακτική οδοντιατρική φροντίδα θα εφαρμοστεί σε όλους τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο με στόχο την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας ανάπτυξης οστεονέκρωσης, όπως:

- Εξαγωγές των ημιεγκλείστων τρίτων γομφίων
- Ενδοδοντικές και προσθετικές θεραπείες σε δόντια με καλή πρόγνωση
- Περιοδοντική σταθεροποίηση δοντιών με κινητικότητα 1 και 2 και καλή στοματική υγιεινή
- Αναγνώριση και θεραπεία περιοδοντικών θυλάκων

Οι αναγκαίες χειρουργικές θεραπείες θα γίνουν 2 μήνες πριν την έναρξη του φαρμάκου, εφόσον το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς.

Είναι ιδιαίτερα σημαντική η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της οστεονέκρωσης και η σύσταση να προσέρχονται στον οδοντίατρο, ενημερώνοντας και το γιατρό τους αμέσως όταν αντιληφθούν πόνο, οίδημα, ή μούδιασμα στα δόντια ή τα ούλα.

### Κατά τη διάρκεια των διφωσφονικών ή της δενοσουμάμπης

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να γίνουν όλες οι οδοντιατρικές θεραπείες, χωρίς ιδιαίτερες προφυλάξεις.

Σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις θα γίνουν εφόσον υπάρχει οδοντική λοίμωξη, που δεν ανταποκρίνεται με συντηρητική, συμβατική θεραπεία και ο ασθενής θα παραπεμφθεί σε κέντρο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ανάλογων ασθενών. Συστήνεται η χρήση αντιμικροβιακών διαλυμάτων και αντιβιοτικών πριν και μετά την επέμβαση/εξαγωγή. Το είδος και η διάρκεια της αντιβίωσης εξαρτώνται από την κατάσταση του δοντιού και την παρουσία οδοντικής ή περιοδοντικής λοίμωξης. Η πενικιλίνη, με η χωρίς κλαβουλανικό, και η μετρονιδαζόλη είναι αυτά που χρησιμοποιούνται πιο συχνά.



## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

### Κύρια σημεία και συμπτώματα

---

Πόνος και σημεία φλεγμονής είναι τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που αναφέρονται πιο συχνά. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της οστεονέκρωσης απαιτεί:

- Περιοχή με κλινική αποκάλυψη νεκρού οστού η με νεκρό οστών, που ψηλαφείται μέσα από συρίγγιο και παραμένει για περισσότερο από 8 εβδομάδες.
- Ιστορικό τρέχουσας η προηγηθείσας θεραπείας με διφωσφονικά, δενοσουμάμπη ή αναστολείς αγγειογένεσης
- Απουσία ιστορικού ακτινοθεραπείας ή μετάστασης στη γνάθο

Η οστεονέκρωση χωρίς αποκάλυψη του νεκρού οστού θα περιληφθεί στη διαφορική διάγνωση, ενώ αναμονή για 8 εβδομάδες συστήνεται μόνο για τις οδοντικές εξαγωγές.

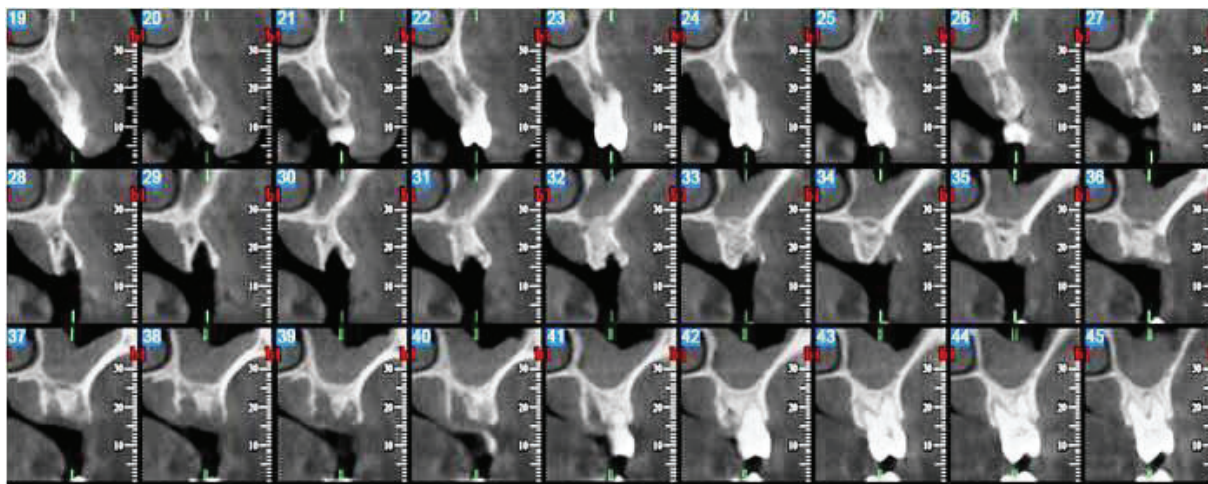


**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Πανοραμική τομή Υπολογιστικής Τομογραφίας, σε ασθενή με οστεονέκρωση στην άνω γνάθο μετά από οδοντικές εξαγωγές. Είχε λάβει θεραπεία «υψηλής δόσης» με ζολενδρονικό οξύ, ακολουθούμενο από δενοσουμάμπη, στα πλαίσια αντιμετώπισης καρκίνου μαστού, με οστικές μεταστάσεις. Παρατηρείται η απουσία οστικής αναδόμησης στις θέσεις των μετεξακτικών φατνίων, φατνία-φαντάσματα, phantom –sockets.

### Ακτινολογικά ευρήματα

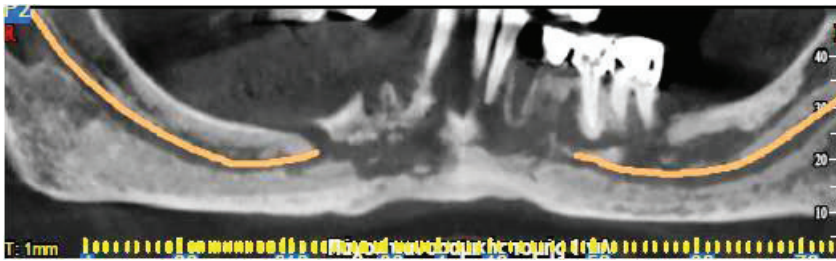
Τα ακτινολογικά ευρήματα, όπως φαίνεται, δεν περιλαμβάνονται στον ορισμό, ο οποίος στηρίζεται μόνο στην κλινική εικόνα και το ιστορικό. Η ακτινολογική εξέταση είναι όμως απαραίτητη για τον έλεγχο και το μέγεθος/έκταση της οστικής προσβολής. Η οδοντιατρική υπολογιστική τομογραφία (CBCT) αποτελεί την μέθοδο εκλογής στις περισσότερες περιπτώσεις.

Περιγράφονται πάχυνση του περιοστέου, οστική πύκνωση, διαβρώσεις, συνοδός ιγμορίτιδα, μη επουλούμενο φατνίο-φάντασμα (phantom socket), οστικό απόλυμα, διαυγάσεις, ανώμαλες και σπασμένες οστικές δοκίδες, απώλεια οστού, παθολογικό κάταγμα [ΕΙΚΟΝΕΣ 4-7].

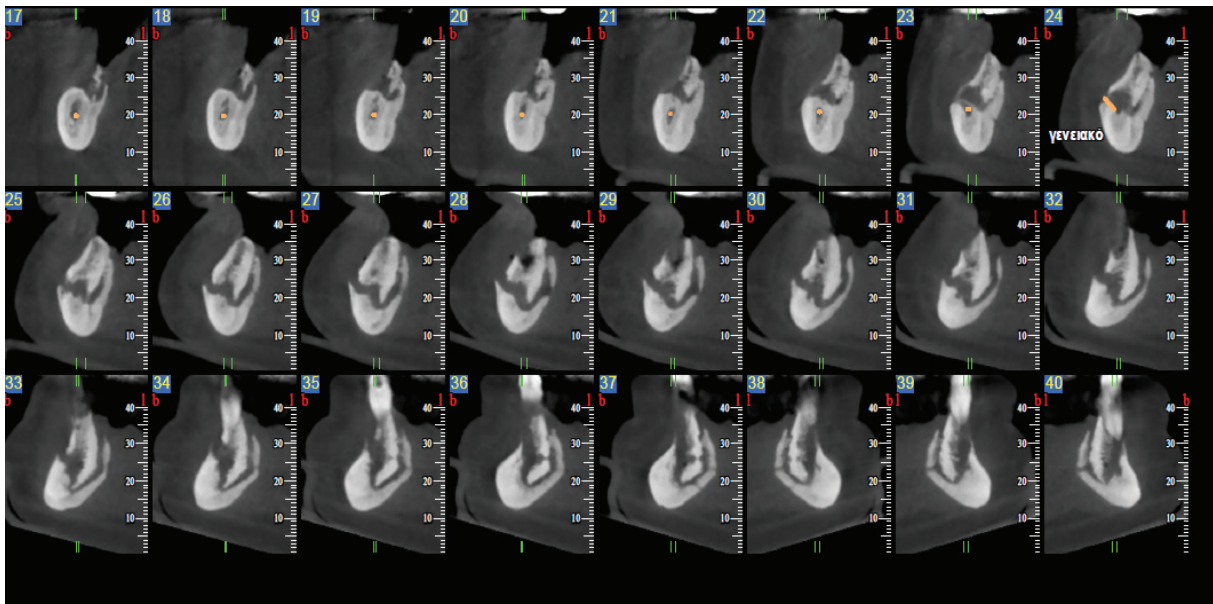


**ΕΙΚΟΝΑ 4α.** Κάθετες τομές από την Υπολογιστική Τομογραφία της ασθενούς της εικόνας 4. Παρατηρείται μεικτή βλάβη με συνδυασμό υπόπυκνων και υπέρπυκνων περιοχών.

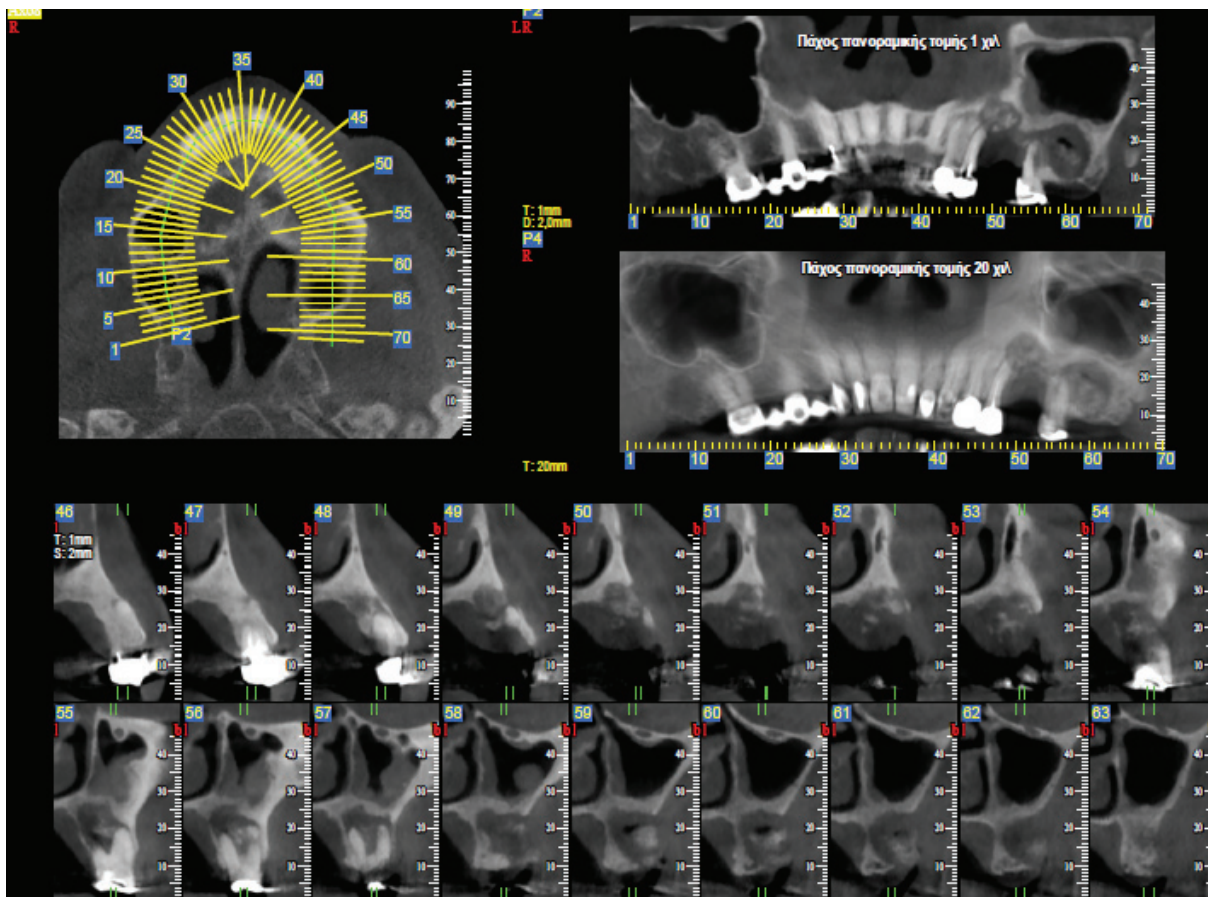




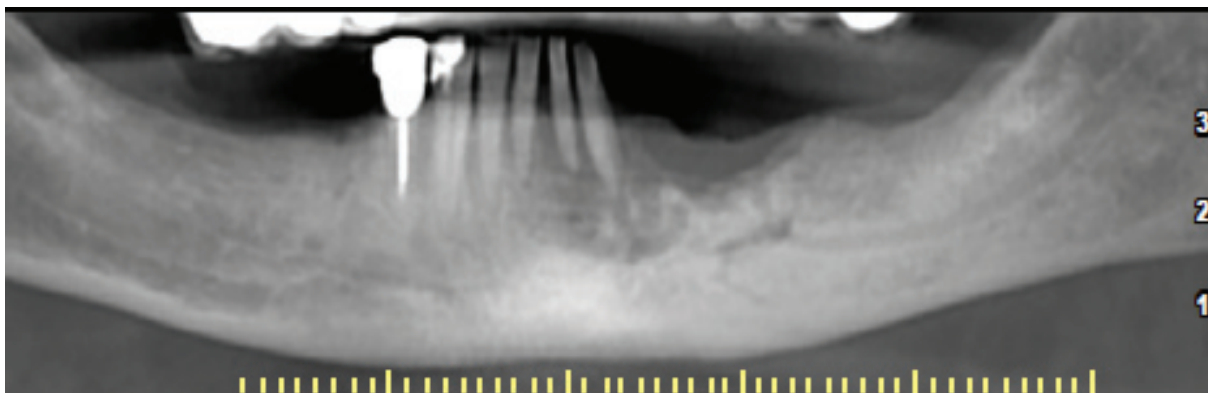
**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Πανοραμική τομή Υπολογιστικής Τομογραφίας στην οποία παρατηρείται η ύπαρξη οστικών απολυμάτων, σε ασθενή με αυξημένο κίνδυνο οστεονέκρωσης, που έλαβε υψηλής δόσης ζολενδρονικό οξύ, ακολουθούμενο από δανοσουμάμπη, στα πλαίσια αντιμετώπισης καρκίνου μαστού με οστικές μεταστάσεις και είχε εμφανίσει κλινική οστεονέκρωση στην κάτω γνάθο.



**ΕΙΚΟΝΑ 5α.** Κάθετες τομές Υπολογιστικής Τομογραφίας της ασθενούς της εικόνας 5 με υπόπικνη οστεολυτική αλλοίωση μέσα στην οποία παρατηρούνται υπέρπικνες δομές, συμβατές με οστικά απολύματα.



**ΕΙΚΟΝΑ 6.** Υπολογιστική Τομογραφία όπου παρατηρείται μεικτή βλάβη με συνδυασμό υπόπυκνων και υπέρπυκνων περιοχών με ασαφή όρια και λύση του κάτω τοιχώματος της ρινικής κοιλότητας στην άνω γνάθο, σε ασθενή με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, που ελάμβανε υψηλής δόσης ζολεδρονικό οξύ και είχε εμφανίσει κλινική οστεονέκρωση.



**ΕΙΚΟΝΑ 7.** Πανοραμική τομή Υπολογιστικής Τομογραφίας στην οποία παρατηρείται οστεολυτική υπόπυκνη αλλοίωση με ασαφή όρια, σε ασθενή με Ca μαστού με οστικές μεταστάσεις που έλαβε ζολενδρονικό οξύ, εβερολίμη και δενοσουμάμπη και εμφάνισε οστεονέκρωση στην κάτω γνάθο.



## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

---

Τα στάδια της οστεονέκρωσης έχουν περιγραφεί από την Αμερικανική Εταιρεία Στοματοπροσωπικών Χειρουργών με στόχο να αντανακλούν την εμφάνιση της νόσου και να συμβάλλουν στην κατάλληλη αξιολόγηση των ασθενών:

- **Στάδιο 0** – χωρίς αποκάλυψη οστού, μη ειδικά κλινικά και ακτινογραφικά σημεία και συμπτώματα
- **Στάδιο 1** – νεκρό οστού, με αποκάλυψη, ή οστού που ανιχνεύεται με συρίγγιο, ασυμπτωματική βλάβη και ακτινολογικά ευρήματα
- **Στάδιο 2** – νεκρό οστού, με αποκάλυψη, ή οστού που ανιχνεύεται με συρίγγιο, παρουσία λοίμωξης και ακτινολογικά ευρήματα
- **Στάδιο 3** – νεκρό οστού, με αποκάλυψη ή οστού που ανιχνεύεται με συρίγγιο, παρουσία λοίμωξης και άλλες επιπλοκές και σχετικά ακτινολογικά ευρήματα.

Η σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης αποτελεί θέμα συζήτησης και διαφωνιών μεταξύ των διάφορων ερευνητών, ειδικά το στάδιο 0 και κατά πόσο συμβάλει στη διάγνωση της βλάβης. Στην πολυεθνική μελέτη, όπου μετείχαν 64 Κέντρα, δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό οστεονέκρωσης σταδίου 0. Επίσης η δυναμική της σταδιοποίησης είναι ακόμη ένα ζήτημα συζητήσεων, π.χ. το στάδιο 1 μπορεί να γίνει στάδιο 2 όταν αναπτυχθεί λοίμωξη και το στάδιο 2 μπορεί να μεταπέσει σε στάδιο 1 μία εβδομάδα μετά από τη χορήγηση αντιβίωσης.



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

---

Δεν υπάρχει συγκεκριμένος αλγόριθμος. Η θεραπεία γενικά εξαρτάται από το στάδιο αλλά και την κατάσταση του ασθενούς. Στοχεύουμε στον έλεγχο της λοίμωξης και του πόνου και στον περιορισμό της εξέλιξης της νόσου. Αν ο ασθενής λαμβάνει υψηλής δόσης διφωσφονικά ή δανοσομάμπη, αξιολογείται και συζητείται η ανάγκη συνέχισης της ογκολογικής θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη και τη βαρύτητα της οστεονέκρωσης, αλλά και την επιθυμία του ασθενούς.

### ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Περιλαμβάνει τη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής, εξάλειψη ενεργού οδοντικής και περιοδοντικής φλεγμονής/νόσου, τοπικά αντιβακτηριακά διαλύματα και συστηματική αντιβιοτική αγωγή. Η συντηρητική θεραπεία συστήνεται κυρίως στις περιπτώσεις που η υποκείμενη νόσος δεν είναι ενεργός και προϊούσα, ο πόνος έχει ελεγχθεί και δεν έχουν διακοπεί τα διφωσφονικά και η δανοσομάμπη λόγω της οστεονέκρωσης.

### ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η χειρουργική αντιμετώπιση είναι αποτελεσματική στη μείωση του πόνου και τελικά οδηγεί σε επούλωση της οστοενέκρωσης. Η χειρουργική θεραπεία συστήνεται σε ασθενείς με οστεονέκρωση, που δεν ανταποκρίνεται (ο χρόνος αναμονής έχει οριστεί ως μία εβδομάδα) η εκτιμάται ότι δεν θα ανταποκριθεί σε συντηρητική θεραπεία.

### ΑΛΛΕΣ ΒΟΗΘΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Χρησιμοποιούνται σκευάσματα αιμοπεταλίων και αυξητικών παραγόντων αιμοπεταλίων, τοπική θεραπεία με χαμηλού επιπέδου λέιζερ μετά τη χειρουργική αφαίρεση και εφαρμογή ελαίου όζοντος. Τα αποτελέσματα με αυτές τις θεραπείες είναι αντιφατικά και δεν έχουν τεκμηριωθεί σε προοπτικές μελέτες με ομάδες σύγκρισης.



## ΑΝΑΓΚΗ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

---

Παρόλο ότι το όφελος από τη θεραπεία με τους παράγοντες στόχευσης των οστών έχει ξεκάθαρα τεκμηριωθεί, η οστεονέκρωση των γνάθων παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα στην ασφάλεια των φαρμάκων.

Η καλή συνεργασία των οδοντιάτρων με τους κλινικούς γιατρούς και ογκολόγους και άλλους επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν ασθενείς με τα σχετικά φάρμακα, θα εξασφαλίσει την καλύτερη χρήση των φαρμάκων αυτών, εστιάζοντας κατάλληλα στον κίνδυνο της οστεονέκρωσης των γνάθων.



## ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

---

Η οστεονέκρωση των γνάθων παραμένει ένα σημαντικό πεδίο έρευνας στην ιατρική και οδοντιατρική κοινότητα. Η καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης των διφωσφονικών και της δενοσουμάμπης με τους τοπικούς παράγοντες κινδύνου, όπως οι λοιμώξεις ή/και το οδοντικό τραύμα στη στοματική κοιλότητα θα βελτιώσουν την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεονέκρωσης.

Ο ορισμός και η σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης των γνάθων εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο συζητήσεων και διαφωνιών. Ειδικά και μη ειδικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με την κλινική εικόνα δεν έχουν περιληφθεί ακόμη στον επίσημο ορισμό της οστεονέκρωσης. Το στάδιο 0 δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί. Η οστεονέκρωση τύπου «non-exposed» δεν έχει, ακόμη, περιγραφεί με ακρίβεια. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο για να βεβαιώσουν εάν η τοπική περιοδοντική νόσος μπορεί να αποτελεί πρώιμη οστεονέκρωση, ενώ προοπτικές μελέτες, με ομάδες σύγκρισης θα δείξουν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

---

Η οστεονέκρωση των γνάθων είναι ασυνήθης αλλά δυνητικά σοβαρή επιπλοκή, που συνδεεται με διάφορες θεραπείες και ειδικά με τις υψηλής δόσης θεραπείες με τα διφωσφονικά ή τη δενοσουμάμπη.

Η ανάπτυξη οστεονέκρωσης μπορεί να προβληματίσει τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου και να αυξήσει τα παθολογικά κατάγματα στην οστεοπόρωση και τα σκελετικά συμβάματα στον καρκίνο.

Η μείωση του κινδύνου της οστεονέκρωσης είναι κρίσιμης σημασίας, όχι μόνο στη μείωση του πόνου και της νοσηρότητας που μπορεί να επιφέρει αλλά και στη μεγιστοποίηση της ωφελιμότητας της θεραπείας με τα διφωσφονικά και τη δενοσουμάμπη.

Οι οδοντίατροι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της οστεονέκρωσης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Osteoporosis Foundation. Impact of osteoporosis. 2017. <https://www.iofbonehealth.org/impact-osteoporosis> (Accessed 18 August 2017).
2. Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J., et al. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update.** *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72: 1938–1956.
3. Patel, V., Kelleher, M., Sproat, C., Kwok, J., McGurk, M. **New cancer therapies and jaw necrosis.** *Br Dent J.* 2015; 219: 203–207.
4. Hallmer, F., Bjornland, T., Andersson, G., Becktor, J.P., Kristoffersen, A.K., Enersen, M. **Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017; 123: 436–444.



5. Papadopoulou E, Nicolatou-Galitis O, Razis E, et al. **Localized alveolar bone disease prior to dental extraction in cancer patients treated with antiresorptives: an early stage of osteonecrosis of the jaw (ONJ)? [oral presentation]**. Presented at the Multinational Association of Supportive Care in Cancer congress, June 22-24 2017. Washington DC, USA. 2017.
6. Hasegawa, T., Kawakita, A., Ueda, N., et al. **A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?***Osteoporos Int.* 2017; 28: 2465–2473.
7. Schiodt, M., Reibel, J., Oturai, P., Kofod, T. **Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117: 204–213.
8. Bermudez-Bejarano, E.B., Serrera-Figallo, M.A., Gutierrez-Corrales, A., et al. **Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates.** *J ClinExp Dent.* 2017; 9: e141–e149.
9. Schiodt, M., Vadhan-Raj, S., Chambers, M.S., et al. **A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer.***Support Care Cancer.* 2017; Epub 23 December 2017.
10. Mergoni, G., Vescovi, P., Sala, R., et al. **The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone.** *Support Care Cancer.* 2016; 24: 807–813.
11. Ripamonti, C.I., Cislighi, E., Mariani, L., Maniezzo, M. **Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study.** *Oral Oncol.* 2011; 47: 185–190.
12. Nicolatou-Galitis O, Migliorati C. **Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients who receive Bone Targeting Agents (BTAs): the power of e-learning.** *ecancermedicalscience.* 2018; 12.
13. Bedogni, A., Fedele, S., Bedogni, G., et al. **Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease.** *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 52: 603–608.



Ε.Ο.Ο.

Έκδοση της Επιστημονικής Επιτροπής της Ελληνικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας.

[www.eoo.gr/files/pdfs/Fylladia](http://www.eoo.gr/files/pdfs/Fylladia)