

Οστεονέκρωση γνάθων από λήψη διφωσφονικών: Νέα δεδομένα και αντιμετώπιση

Γ. ΛΑΣΚΑΡΗΣ¹
Ε. ΓΚΑΓΚΑΡΗ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εργασία αυτή αναφέρεται στην οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Η συχνότητα αυτής της επιπλοκής, η κλινική εικόνα και η θεραπευτική αντιμετώπιση, αναλύονται και παρουσιάζονται με τη μορφή πινάκων. Επιπλέον, τα προληπτικά μέτρα που πρέπει να ληφθούν, από οδοντοστοματολογική σκοπιά, πριν τη συνταγογράφηση των διφωσφονικών συζητούνται, καθώς επίσης και οι παράγοντες στο στόμα που αυξάνουν τον κίνδυνο οστεονέκρωσης των γνάθων. Τέλος, παρουσιάζονται οι κατευθύνσεις και αρχές που πρέπει να τηρούνται τόσο από την πλευρά των ιατρών που χορηγούν διφωσφονικά (ρευματολόγοι, ορθοπεδικοί, ενδοκρινολόγοι, ογκολόγοι), όσο και από την πλευρά των οδοντιάτρων, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος οστεονέκρωσης των γνάθων.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(1): 74-80

Οροι ευρετηρίου: διφωσφονικά, οστεονέκρωση γνάθων, κλινικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου, αντιμετώπιση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των διφωσφονικών είναι πολύ μεγάλη στη θεραπευτική των νόσων των οστών.

Μία από τις πιο σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου είναι η οστεονέκρωση των γνάθων που τα τελευταία πέντε χρόνια αποτελεί αντικείμενο έντονης μελέτης και πολλών δημοσιεύσεων¹⁻¹⁴. Ιδιαίτερα επικίνδυνη για οστεονέκρωση των γνάθων είναι η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σκευασμάτων που περιέχουν άζωτο (rapidonate, zoledronate), ενώ λιγότερο συχνά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά από στοματική χορήγηση

¹Καθηγητής Στοματολογίας Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Αθηνών, Επισκέπτης Καθηγητής Πανεπιστημίου Λονδίνου

²Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Στόματος Πανεπιστημίου Tufts, USA

Στοματολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακής Δερματολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Α.Συγγρός»

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ενδοφλέβια χορήγηση	Ενδειξη	Στοματική χορήγηση	Ενδειξη
1. Pamidronate (Aredia)	Οστικές μεταστάσεις	1. Alendronate (Fosamax)	Οστεοπόρωση
2. Zoledronic acid (Zometa)	Οστικές μεταστάσεις	2. Alendronate/ Calecalciferol (Fosavance)	Οστεοπόρωση
3. Ibandronate (Boniva)	Πολλαπλούν μυέλωμα	3. Risedronate (Actonel)	Οστεοπόρωση και νόσος Paget
		4. Ibandronate (Boniva)	Οστεοπόρωση
		5. Etidronate (Didronel, Ostopor)	Νόσος Paget
		6. Tiludronate (Skelid)	Νόσος Paget
		7. Clodronate (Bonafos, Ostac)	Οστικές μεταστάσεις

alendronate^{1,2}.

Τα διφωσφονικά σκευάσματα που περιέχουν άζωτο (nitrogen-containing bisphosphonates or nBPS) αποτελούν ουσίες οι οποίες αναστέλλουν τη συνθετάση του διφωσφονικού φαρνεσουλίου κατά προτίμηση στον οστίτη ιστό. Η αναστολή του ενζύμου οδηγεί σε ισχυρή αναστολή της οστικής απορρόφησης αλλά και της οστικής αναδιαμόρφωσης λόγω της ιδιότητας των διφωσφονικών να δεσμεύονται από το ασβέστιο. Χορηγούνται από το στόμα και ενδοφλεβίως. Ο τρόπος χορήγησης επηρεάζει το ποσό της ουσίας το οποίο εναποτίθεται στα οστά. Η ενδοφλέβια χορήγηση οδηγεί σε σαφώς μεγαλύτερη εναπόθεση διφωσφονικών από τη στοματική χορήγηση^{5,6,7}.

Η δράση των διφωσφονικών στα οστά γίνεται σε επίπεδο ιστού-κυττάρων και μοριακό. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα γνωστός. Εντούτοις, φαίνεται αφενός να αναστέλλουν τη δράση των οστεοκλαστών και κατ'επέκταση την

οστική αναδιαμόρφωση (remodeling) και αφετέρου να έχουν αντιαγγειογενετική δράση παρεμποδίζοντας το σχηματισμό νέων αγγείων διαταράσσοντας έτσι την κυκλοφορία του αίματος^{7,13,14}. Με αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί κανείς να ερμηνεύσει και την οστεονέκρωση των γνάθων.

Τα διφωσφονικά θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής για ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση και οστεοπενία μια και ελαττώνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 50-60%^{1,14}. Χορηγούνται επίσης σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνο του μαστού, προστάτη νεφρού, πνεύμονα όταν υπάρχουν οστικές μεταστάσεις^{5,8,10,14}. Επίσης, χορηγούνται για θεραπεία της νόσου Paget των οστών και την ατελή οστεογενεσία^{1,7}. Οι πίνακες 1 και 2 παρουσιάζουν τα σκευάσματα διφωσφονικών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα και τις ενδείξεις χορήγησης.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των δι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από το στόμα	Ενδοφλέβια
Οστεοπόρωση	Νεοπλάσματα με οστικές μεταστάσεις (μαστού, προστάτη, πνεύμονα, νεφρών)
Οστεοπενία	Πολλαπλούν μυέλωμα
Νόσος Paget οστών	
Ατελής οστεογενεσία	

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

I. Συχνές

- Κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος
- Γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, διαβρώσεις οισοφάγου)
- Μυοσκελετικές διαταραχές (μυοσκελετικός πόνος)
- Οστεονέκρωση γνάθων* (όταν συνυπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες)

II. Σπάνιες

- Ελκώσεις βλεννογόνου στόματος
- Κνίδωση, αγγειοοίδημα
- Διαταραχές οφθαλμών (ραγοειδίτις, σκληρίτιδα)
- Στένωση οισοφάγου
- Διαταραχές του δέρματος (εξανθήματα, κνησμός, ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell)

**Κάθε περίπτωση οστεονέκρωσης των γνάθων πρέπει να καταγράφεται και να αξιολογείται μέχρι να κατασταλάξουμε σε μόνιμα συμπεράσματα. Μέχρι σήμερα έχουν ανακοινωθεί στη βιβλιογραφία περίπου 1.000 περιπτώσεις.*

φωσφορικών παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών στο στόμα παρουσιάζεται στον πίνακα 4^{2,7,11,14}.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της οστεονέκρωσης των γνάθων παρουσιάζονται στον πίνακα 5^{6,7,11,14,15}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ ΑΠΟ ΛΗΨΗ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

- Οστεονέκρωση των γνάθων
- Συχνότητα 0,5-2,5/100.000 ασθενείς υπό θεραπεία κάθε χρόνο*
- Συχνότερη προσβολή της κάτω γνάθου
- Σχέση κάτω γνάθου-άνω γνάθου 2:1
- Πολύ σπάνια διαβρώσεις στο βλεννογόνο του στόματος
- Υψηλός ο κίνδυνος από ενδοφλέβια λήψη
- Χαμηλός κίνδυνος από λήψη από το στόμα
- Οι επιπλοκές μπορεί να αναπτυχθούν είτε αυτόματα είτε μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση

**Η συχνότητα οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα Alendronate (Fosamax) 1 φορά την εβδομάδα είναι πολύ χαμηλός και ανέρχεται σε 0,01-0,04% και σε 0,09-0,34% μετά από εξαγωγή δοντιού.*

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

- Οστική απογύμνωση
- Πόνος
- Περιοστική φλεγμονή και οίδημα
- Ελκωση μαλακών ιστών
- Λοίμωξη-οστεομυελίτις-απολείμματα
- Οστική νέκρωση
- Ξηρό φατνίο

Ανάλογα με τη βλάβη έχει προταθεί σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης σε 3 στάδια (πίνακας 6)¹⁵.

Ποιοι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο οστεονέκρωσης των γνάθων

Η ενδοφλέβια χορήγηση, η δόση του φαρμάκου και η διάρκεια λήψης, τοπικοί παράγοντες στο στόμα και άλλοι (Πίνακας 7). Η ενδοφλέβια χορήγηση γίνεται σε ασθενείς με οστικά νεοπλάσματα και η δόση που χορηγείται είναι

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΓΝΑΘΩΝ ΑΠΟ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ*

Στάδιο I	Οστική έκθεση, ασυμπτωματική
Στάδιο II	Οστική έκθεση και νέκρωση με πόνο και λοίμωξη
Στάδιο III	Οστική νέκρωση με πόνο, λοίμωξη, οστικά απολείμματα και σχηματισμό συριγγίων, εκτεταμένη οστεόλυση

*Buggiero SL, Fantasia J, Carlson. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.

περίπου 12 φορές υψηλότερη από εκείνη που χορηγείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Από το συνολικό αριθμό ασθενών που παρουσίασαν οστεονέκρωση γνάθων το 96% αφορά ενδοφλέβια χορήγηση και μόνο 4% στοματική χορήγηση του φαρμάκου.

Εργαστηριακοί δείκτες πρόβλεψης κινδύνου οστεονέκρωσης των γνάθων

CTX Test: Το επίπεδο του τελοπεπτιδίου CTX (C-terminal telopeptide) στον ορό μετά από νηστεία (ή στα ούρα) αποτελεί δείκτη οστικού καταβολισμού μια και αποτελεί δομικό στοιχείο του κολλαγόνου τύπου I, το κυρίως συστατικό κολλαγόνο του οστού. Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν στοματικά διφωσφονικά ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης μπορεί να σταδιοποιηθεί με βάση τα επίπεδα CTX στο αίμα¹⁶ :

- Επίπεδα <100 pg/ml αντιστοιχούν σε υψηλό κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Επίπεδα μεταξύ 100 και 150 pg/ml αντιστοιχούν σε μέτριο κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Επίπεδα πάνω από 150 pg/ml αντιστοιχούν σε χαμηλό κίνδυνο για οστεονέκρωση
- Διακοπή χορήγησης του φαρμάκου για συγκε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ**I. Φάρμακο-διφωσφονικό**

1. Ενδοφλέβια χορήγηση
2. Δόση και διάρκεια θεραπείας

II. Τοπικοί παράγοντες στο στόμα**A. Οδοντοφατνιακή χειρουργική**

1. Χειρουργικές παρεμβάσεις στις γνάθους
2. Εξαγωγές
3. Εμφυτεύματα
4. Περιοδοντική χειρουργική
5. Περιακροριζική χειρουργική (π.χ. ακροριζεκτομή)
6. Μικροτραυματισμοί βλεννογόνου γνάθων

B. Περιοχή επέμβασης

1. Κάτω γνάθος (υψηλός κίνδυνος)
2. Ανω γνάθος (χαμηλός κίνδυνος)

Γ. Συνυπάρχουσα τοπική νόσος

1. Περιοδοντίτις
2. Περιοδοντικό και οδοντικό απόστημα
3. Περιοδοντικό και οδοντικό συρίγγιο

III. Ηλικία και συστηματικό νόσημα

- Αύξηση κινδύνου με την ηλικία
- Νεοπλασία και μορφή νεοπλασίας, μεγαλύτερος κίνδυνος σε πολλαπλούν μύελωμα
- Οστεοπόρωση-Οστεοπενία

IV. Άλλοι παράγοντες

- Χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών
- Χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Νοσήματα μεταβολισμού
- Νοσήματα αίματος (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία)
- Συστηματικές λοιμώξεις
- Κάπνισμα
- Αλκοόλ
- Πτωχή στοματική υγιεινή

κριμένο χρονικό διάστημα μπορεί να οδηγήσει σε άνοδο του επιπέδου CTX στο αίμα, η οποία κλινικά αντιστοιχεί με μείωση του κινδύνου

ανάπτυξης οστεονέκρωσης αλλά και βελτίωση της οστικής επούλωσης σε ασθενή που έχει ήδη αναπτύξει οστεονέκρωση.

Οι οδοντιατρικές πράξεις που επιτρέπονται και που απαγορεύονται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

Οποιαδήποτε παρέμβαση που οδηγεί σε ενεργοποίηση της οστικής αναδιαμόρφωσης στις γνάθους, δημιουργεί ενεργοποίηση των διφωσφονικών τοπικά και καταστολή της οστικής επούλωσης. Είναι πιθανόν ότι η τοπική απελευθέρωση διφωσφονικών ενεργεί τοξικά και στον καλυπτήριο βλεννογόνο με αποτέλεσμα πρόσθετη γενικότερη επιδείνωση της επούλωσης εξεργασίας.

Τα προληπτικά μέτρα στο στόμα για αποφυγή επιπλοκών παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Πώς αντιμετωπίζεται η οστεονέκρωση

Το πρωτόκολλο αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης των γνάθων παρουσιάζεται στον πίνακα 10^{2,4,11,14,16}.

Οι προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται στη Στοματολογία σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά παρουσιάζονται στον πίνακα 11.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Πριν την έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά ο Ρευματολόγος, ο Ορθοπεδικός, ο Ενδοκρινολόγος, ο Παθολόγος, ο Ογκολόγος και κάθε Ιατρός που

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ ΠΡΙΝ ΤΗ ΛΗΨΗ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

- Εμφράξεις δοντιών όπου επιβάλλεται
- Ενδοδοντική θεραπεία νεκρών δοντιών
- Θεραπεία ουλίτιδας
- Θεραπεία περιοδοντίτιδας
- Εξαγωγή ριζών ή κατεστραμμένων δοντιών
- Εξαγωγή εγκλείστων δοντιών
- Ακροριζεκτομές
- Χειρουργική εξαίρεση κύστεων ή όγκων των γνάθων
- Χειρουργική εξαίρεση καλοήθων όγκων των ούλων (πυογόνο κοκκίωμα, περιφερικό ίνωμα ούλων, περιφερικό γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα κ.ά.)
- Όχι τοποθέτηση εμφυτευμάτων
- Υψηλό επίπεδο στοματικής υγιεινής

χορηγεί τα φάρμακα αυτά επιβάλλεται να αποστείλει τον ασθενή στον Οδοντίατρο για τη λήψη των προληπτικών μέτρων που αναγράφονται στον πίνακα 8.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, εάν προκύψει οδοντιατρική επέμβαση υψηλού κινδύνου, ο οδοντίατρος πρέπει απαραίτητα να επικοινωνήσει με τον θεράποντα ιατρό που έχει χορηγήσει τα διφωσφονικά. Πρέπει δε να γνωρίζει καλά τις ανεπιθύμητες δράσεις στο στόμα και τον τρόπο πρόληψης και αντιμετώπισης.

Τα διφωσφονικά δεν πρέπει να διακόπτονται

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Επιτρέπονται

Θεραπεία ουλίτιδας
Θεραπεία περιοδοντίτιδας με ήπιες αποξέσεις
Εμφράξεις και άλλες αποκαταστάσεις
Συνήθης ενδοδοντική θεραπεία
Προσθετικές εργασίες χωρίς οστικές παρεμβάσεις
Βιοψίες μαλακών μορίων (όχι οι γνάθοι)

Πρέπει να αποφεύγονται

Βαθιά περιοδοντική απόξεση και επεμβάσεις
Εξαγωγές δοντιών
Εμφυτεύματα
Βιοψίες βλεννογόνου γνάθων
Χειρουργικές επεμβάσεις στις γνάθους (ακροριζεκτομές, κύστεις, αποστήματα κ.α.)
Αποφυγή κάθε τραυματισμού στο στόμα

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

I. Πρόληψη

(αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση)

II. Θεραπεία στοματική

- Αριστη στοματική υγιεινή
- Αντιβιοτικά
- Τοπικά αντισηπτικά
- Υπερβαρικό οξυγόνο
- Οζοθεραπεία
- Ηπιος χειρουργικός καθαρισμός (π.χ. απολύμματα)
- Το είδος και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο της οστεονέκρωσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΛΗΨΗΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

- Όχι χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών
- Όχι χρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικών
- Όχι βιοψίες του καλυπτικού των γνάθων βλενογόνου
- Διατήρηση άθικτου του καλυπτικού επιθηλίου των γνάθων, μετά από τραυματισμό ή νόσο
- Όχι ακτινοβολία των γνάθων

από τον οδοντίατρο. Η απόφαση αυτή πρέπει να ληφθεί από τον ιατρό που έχει την ευθύνη χορήγησης του φαρμάκου και τον ασθενή.

Ο οδοντίατρος έχει την ευθύνη να ενημερώσει το θεράποντα ιατρό για το είδος επέμβασης στο στόμα και τους κινδύνους που συνεπάγονται από αυτή.

Συνιστάται διακοπή χορήγησης των διφωσφονικών 3 μήνες πριν και 3 μήνες μετά τη στοματική επέμβαση.

Εντούτοις δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες αποδείξεις ότι η διακοπή θεραπείας με διφωσφονικά μπορεί να προλάβει επιπλοκές στις γνάθους.

Όλα τα μέχρι σήμερα δεδομένα που σχετίζονται με τις επιπλοκές στο στόμα και την αντιμετώπισή τους δεν αποτελούν οριστικά συμπεράσματα

και υπόκεινται σε διαρκή αναθεώρηση, καθώς οι παρατηρήσεις και η έρευνα συνεχίζονται.

ABSTRACT

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: risk factors, prevention and treatment.

Laskaris G, MD, DDS; Gagari E, DDS
Department of Dermatology, Oral Medicine Clinic, "A.Sygnos" Hospital, Medical School, University of Athens, Athens.

Bisphosphonates are bone-specific pharmacologic agents that act as potent inhibitors of bone resorption and bone-remodeling. They are efficacious drugs widely employed in the management of osteoporosis and in skeletal related events (SREs) of patients that suffer from multiple myeloma, breast and prostate cancer. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is a serious albeit relatively rare adverse effect. Although the exact pathogenetic mechanism of BRONJ is currently unknown, recent studies have identified that mode of administration, dosage and duration of treatment with bisphosphonates influence the patient's risk for development of BRONJ. This paper aims to review and summarize the current recommendations for assessing a patient's risk of developing osteonecrosis of the jaws after administration of bisphosphonates, and to outline prevention and management strategies that may prove useful for the dental and medical practitioner.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(1): 74-80

Key words: *Bisphosphonates, jaw osteonecrosis, clinical features, risk factors, management*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis-osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-75.
2. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al. 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.
3. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2006; 17:1080-3.
 4. American Association of Endodontists-position statement. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws, 2006.
 5. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24:945-52.
 6. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation of bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116:115-20.
 7. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7:508-14.
 8. 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* 2006; 102:433-41.
 9. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent* 2006; 15:212-8.
 10. Van Poznak C. The phenomenon of osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Invest* 2006; 24:110-2.
 11. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
 12. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103:780-6.
 13. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:186-93.
 14. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:319-28.
 15. Buggiero SL, Fantasia J, Carison P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102:433-41.
 16. Marx RE, Cillo JE, et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Sug* 2007; 65:2397-410.