

# Οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με φάρμακα. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Πάρις ΤΑΜΙΩΛΑΚΗΣ<sup>1</sup>, Γρηγόριος ΘΕΡΜΟΣ<sup>1</sup>, Αναστάσιος ΧΑΡΟΥΛΗΣ<sup>2</sup>, Ευανθία ΧΡΥΣΟΜΑΛΗ<sup>3</sup>,  
Αλεξάνδρα ΣΚΛΑΒΟΥΝΟΥ-ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΥ<sup>4</sup>

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (Δ/ντρια: Καθηγήτρια Αλ. Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου)

## Medication related osteonecrosis of the jaws. Literature review

Paris TAMIOLOAKIS<sup>1</sup>, Griogorios THERMOS<sup>1</sup>, Anastasios CHAROULIS<sup>2</sup>, Evanthia CHRYSOMALI<sup>3</sup>,  
Alexandra SKLAVOUNOU-ANDRIKOPOULOU<sup>4</sup>

Department of Oral Medicine and Pathology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Greece  
(Head: Professor A. Sklavounou-Andrikopoulou)

Βιβλιογραφική ανασκόπηση  
Literature review

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η σχετιζόμενη με φάρμακα οστεονέκρωση των γνάθων (ΟΓΣΦ) είναι μια νοσολογική οντότητα που μπορεί να προκληθεί από αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες (διφωσφονικά και δενοσουμάμπη) ή από φάρμακα με αντι-αγγειογενετική δράση. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παραθέσει τα δεδομένα από τη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία όσον αφορά στις κατηγορίες φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν ΟΓΣΦ, στην παθοφυσιολογία της νόσου, στα αίτια εμφάνισής της, στα επιδημιολογικά, ακτινογραφικά, και κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και στις μεθόδους αντιμετώπισης. Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό και στα κλινικά ευρήματα. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίδεται στη λήψη του ιατρικού ιστορικού για την αναζήτηση των κατηγοριών φαρμάκων που συνδέονται με πρόκληση ΟΓΣΦ. Η διατήρηση υψηλού επιπέδου στοματικής υγιεινής και η αναγκαιότητα οδοντιατρικής φροντίδας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι προληπτικά μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για τη μείωση του σχετικού κινδύνου. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της ΟΓΣΦ είναι ανάλογο του σταδίου της νόσου και μπορεί να περιλαμβάνει συντηρητική αγωγή (τοπικά αντιμικροβιακά σκευάσματα σε συνδυασμό με συστηματική λήψη αντιβιοτικών) ή χειρουργική παρέμβαση από εξειδικευμένο σε τέτοιες επεμβάσεις. Η ιστοπαθολογική εξέταση δεν θα πρέπει να παραλείπεται για τον αποκλεισμό μεταστατικής ή άλλης νόσου.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Οστεονέκρωση των γνάθων, οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με φάρμακα

Παρελήφθη: 7/12/2017 - Έγινε δεκτά: 10/2/2018

**SUMMARY:** Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a clinical entity that may develop in patients receiving antiresorptive (bisphosphonates and denosumab) or antiangiogenic agents. The main objective of this article is to review the pertinent literature regarding medications that may cause MRONJ, its pathophysiology, etiologic factors, epidemiological, radiological and clinicopathological features as well as therapeutic approaches. It is critical for the dentist, to inform the patients at risk for developing MRONJ, to be able to timely diagnose the disease in order to contribute to its prevention and proper management. Diagnosis is based on the patient's medical history and clinical findings. Medical history should be thoroughly investigated with emphasis on medications related to MRONJ. Maintenance of an excellent oral hygiene and intensive dental care before and during treatment, are preventive measures aiming to reduce the risk of MRONJ. Treatment protocol is related to the stage of the disease and ranges from conservative management (topical antimicrobial agents in combination with systemic antibiotics), to surgical interventions performed by specialized surgeons. Histopathological examination of the surgically removed specimens is mandatory in order to exclude other pathological conditions or metastatic disease.

**KEY WORDS:** Osteonecrosis of the jaws, Medication related Osteonecrosis of the jaws

Paper received: 7/12/2017 - Accepted: 10/2/2018

<sup>1</sup>Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ  
<sup>2</sup>Οδοντίατρος  
<sup>3</sup>Επίκουρη Καθηγήτρια Στοματολογίας, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ  
<sup>4</sup>Καθηγήτρια Στοματολογίας και Διευθύντρια Εργαστηρίου Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 2002, ο Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA), έλαβε τις πρώτες αναφορές οστεονέκρωσης των γνάθων που αφορούσαν σε ασθενείς με καρκίνο, ο οποίοι λάμβαναν ενέσιμα διφωσφονικά (Kumar και Sinha, 2014). Στην ιατρική βιβλιογραφία η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Marx το 2003 (Marx, 2003). Έκτοτε και λόγω του ικανού αριθμού των δημοσιευμένων περιπτώσεων, η εμφάνιση της νόσου συσχετίστηκε με τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων, όπως αυτό καταδεικνύεται και από τις ονομασίες με τις οποίες αναφερόταν στη διεθνή βιβλιογραφία (οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με διφωσφονικά, οστεονέκρωση σχετιζόμενη με διφωσφονικά, οστεονέκρωση των γνάθων οφειλόμενη σε διφωσφονικά) (Ruggiero, 2015). Με την πάροδο όμως των ετών διαπιστώθηκε ότι εκτός από τα διφωσφονικά, οστεονέκρωση των γνάθων μπορεί να προκαλέσουν και άλλες κατηγορίες φαρμάκων και σήμερα χρησιμοποιείται πλέον ο όρος οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με φάρμακα (ΟΓΣΦ) (medication related osteonecrosis of the jaws) (Ruggiero και συν. 2014). Σε αυτή την ορολογία περιλαμβάνονται η οστεονέκρωση των γνάθων που μπορεί να προκληθεί είτε από αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες (διφωσφονικά και δενοσουμάμπη) ή από φάρμακα με αντι – αγγειογενετική δράση (Ruggiero και συν. 2014).

Ο οδοντίατρος, γενικός και εξειδικευμένος, οφείλει να είναι συνεχώς ενήμερος για την ΟΓΣΦ, ούτως ώστε με τις κατάλληλες ενέργειες να συμβάλλει στη πρόληψη, στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου και στην διαχείριση του ασθενούς προς τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης στο Ηνωμένο Βασίλειο απεκάλυψαν ελλιπή γνώση των γενικών οδοντιάτρων όσον αφορά σε αυτό το θέμα (Tanna και συν. 2017). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παραθέσει τα δεδομένα από τη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τις κατηγορίες φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν οστεονέκρωση των γνάθων, την παθοφυσιολογία, τους αιτιολογικούς παράγοντες, τα επιδημιολογικά δεδομένα, τα κλινικά, ακτινογραφικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και τις μεθόδους αντιμετώπισης της ΟΓΣΦ.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΟΓΣΦ βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς και στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Εταιρείας Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργιών (AAOMS) (Ruggiero και συν. 2014), είναι ευρείας αποδοχής και εξακολουθεί να ισχύει, παρόλο που έχει προταθεί πιο πρόσφατο πρωτόκολλο από ομάδα αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης των γνάθων (ONJ TaskForce) (Khan και συν. 2015). Σύμφωνα με την AAOMS (Ruggiero και συν. 2014), για τη

## INTRODUCTION

In 2002, the United States' Food and Drugs Administration (FDA) received the first reports regarding patients with cancer, who were given intravenous bisphosphonates and developed osteonecrosis of the jaws (Kumar and Sinha, 2014). In the medical literature, bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws was first described by Marx in 2003 (Marx, 2003). Ever since and because of the great amount of published cases, it was assumed that the disease is caused by this specific group of medications, as shown by the variable nomenclature that appeared in the literature (bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates related osteonecrosis, bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaws) (Ruggiero, 2015).

In the following years however, it became apparent that not only bisphosphonates but, also, other categories of medications can induce osteonecrosis of the jaws, thus nowadays, the term medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is being used (Ruggiero et al. 2014). This nomenclature includes cases of osteonecrosis of the jaws caused either by antiresorptive (bisphosphonates and denosumab) or antiangiogenic agents (Ruggiero et al. 2014).

Dentists, should be constantly updated about MRONJ, in order to be able to provide prevention, timely diagnosis and patient's guidance towards the right therapeutic management. The results of a recent study in the United Kingdom revealed lack of knowledge among general dentists regarding this topic (Tanna et al. 2017).

The aim of the present study is to review the pertinent literature regarding categories of medications that may cause osteonecrosis of the jaws, the pathophysiology of the disease, the etiologic factors, the epidemiological data, the clinical, radiographic and histopathologic characteristics and finally its management.

## DIAGNOSIS

The diagnosis of MRONJ is based on the patient's history and the clinical features. The protocol of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon (AAOMS) (Ruggiero et al. 2014) is widely accepted and still in use, despite a new proposed protocol by the Task Force on osteonecrosis of the jaws (ONJ Task Force) (Khan et al. 2015). According to AAOMS (Ruggiero et al. 2014), in order to establish the diagnosis of MRONJ, patients should fulfill all of the following criteria:

1. Current or previous treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents
2. Exposed bone (Fig. 1), or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula in the maxillofacial region, that persists for more than 8 weeks
3. No history of radiation therapy to the jaws or obvious metastatic bone disease

διάγνωση ΟΓΣΦ, πρέπει να πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια:

1. Ιστορικό παρούσας φαρμακευτικής αγωγής ή προηγούμενης λήψης αντι-οστεοαπορροφητικών ή αντι-αγγειογενετικών παραγόντων.
2. Κλινικό εύρημα είτε άμεσα εκτεθειμένου οστού (Εικ. 1), ή μέσω της παρουσίας ενδοστοματικού ή/και εξωστοματικού συριγγίου, με χρόνο εμφάνισης της βλάβης για περισσότερο από οκτώ εβδομάδες.
3. Απουσία ιστορικού ακτινοθεραπείας στη στοματογναθοπροσωπική περιοχή ή προηγούμενης μεταστατικής εστίας στις γνάθους.

Με βάση το ίδιο πρωτόκολλο, η λήψη ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση, ενώ συνήθως δεν θεωρούνται απαραίτητες περαιτέρω εξετάσεις (απεικονιστικές ή ιστολογική) (Ruggiero και συν. 2014). Είναι χρέος του οδοντίατρου, χρησιμοποιώντας κατάλληλες ερωτήσεις, να διερευνήσει το ιατρικό ιστορικό των ασθενών και να πληροφορηθεί για το σύνολο των φαρμάκων που λαμβάνουν, καθώς δεν είναι ασύνηθες να μη τα αναφέρουν θεωρώντας ότι δεν αφορούν τον οδοντίατρο, ή να μην γνωρίζουν για πιο λόγο τα λαμβάνουν (Migliorati και συν. 2010).

Στη διαφορική διάγνωση της ΟΓΣΦ περιλαμβάνεται μία παθολογική οντότητα που προσομοιάζει κλινικά με την ΟΓΣΦ και χαρακτηρίζεται από έλκωση με συνοδό οστική απολυματοποίηση (Palla και συν. 2016). Η ελκωτική αυτή βλάβη εμφανίζεται σε ασθενείς χωρίς ιστορικό υποκείμενων νοσημάτων ή λήψης φαρμάκων που προδιαθέτουν για οστεονέκρωση (Palla και συν. 2016). Διαφέρει από την ΟΓΣΦ ως προς την εντόπιση, γιατί αναπτύσσεται συνήθως σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις, όπως η έσω λοξή γραμμή της γνάθου, εξοστώσεις ή οστικές προπέτειες (Palla και συν. 2016).

## ΦΑΡΜΑΚΑ

### 1. Φάρμακα με αντι-οστεοαπορροφητική δράση

Τα διφωσφονικά χορηγούνται για τη θεραπεία και πρόληψη σκελετικών επιπλοκών και παθήσεων συνυφασμένων με οστεοκλαστική δραστηριότητα (Nikitakis και συν. 2009, Tsetsenekou και Kalyvas, 2010). Διακρίνονται σε αζωτούχα και μη, ενώ ανάλογα με την οδό χορήγησης σε από του στόματος (per os) και ενδοφλέβια χορηγούμενα (παρεντερικά). Η κύρια δράση των αζωτούχων διφωσφονικών έγκειται στην αναστολή της FPP συνθετάσης (Farnesyl-pyrophosphatic synthetase), ενός ενζύμου-κλειδιού στην οδό της μεβαλονάτης, το οποίο διαδραματίζει ρόλο στη βιοσύνθεση στερολών. Αποτρέπει την μετα-μεταγραφική λιπιδική μετατροπή των μικρών GTPασών, όπως οι Ras, Rho και Rab, που αποτελούν ευρεία ομάδα σηματοδοτικών-πρωτεϊνών σημαντικών στην επιβίωση και στη λειτουργία των οστεοκλαστών. Η μέσω των αζωτούχων διφωσφονικών αναστολή της FPP συνθετάσης οδηγεί σε συσσώρευση του άμεσου μεταβολίτη IPP (Isopentenyl diphosphate) στο βιοχημικό μονοπάτι της μεβαλονάτης,



Εικ. 1: Αποκαλυμμένο οστού στην άνω πρόσθια φατνιακή ακρολοφία.

Fig. 1: Exposed bone in the anterior maxillary alveolar ridge.

According to the same protocol, a detailed medical history is of high importance for diagnosis while other examinations (radiographic or histopathologic) are not mandatory (Ruggiero et al. 2014). The clinician, should explore in detail the patient's medical history and disclose all prescribed medications (Migliorati et al. 2010).

The differential diagnosis of MRONJ should include a pathologic entity that clinically mimics MRONJ, and is characterized by ulceration with bone sequestration (Palla et al. 2016). This ulcerative lesion which predisposes to osteonecrosis occurs in patients without underlying disease or drug intake. (Palla et al. 2016). It differs from MRONJ in terms of localization, as it occurs in specific sites such as the mylohyoid ridge, tori and bone exostoses (Palla et al. 2016).

## MEDICATIONS

### 1. Antiresorptive agents

Bisphosphonates are an established treatment for the prevention of skeletal complications and diseases with osteoclastic activity (Nikitakis et al. 2009, Tsetsenekou and Kalyvas, 2010). They are divided into nitrogenous and non - nitrogenous, and according to the route of administration into oral (per os) and intravenous. The nitrogenous bisphosphonates inhibit the farnesyl-pyrophosphatic synthetase (FPP synthetase), an enzyme which plays a key role in the mevalonate pathway and is known for its participation in the biosynthesis of sterols. This averts the post-translational lipid modification of small GTPases, such as Ras, Rho and Rab, which form a large group of signaling proteins, important for the survival and function of osteoclasts. Moreover, inhibition of FPP synthetase by nitrogenous bisphosphonates leads to accumulation of the direct metabolite IPP (isopentenyl diphosphate), in the biochemical pathway of mevalonate, thus inducing osteoclasts apoptosis. The accumulation of

το οποίο επίσης μπορεί να προκαλέσει απόπτωση των οστεοκλαστών. Η συσσώρευση του IPP ίσως να συμμετέχει και στην αντίδραση οξείας φάσης, μίας γνωστής παρενέργειας των ενδοφλεβίως κυρίως χορηγούμενων διφωσφονικών, που χαρακτηρίζεται από συμπτωματολογία γριπώδους συνδρομής με πυρετό. Τα μη αζωτούχα διφωσφονικά μεταβολίζονται σε ανάλογα της τριφωσφορικής αδενοσίνης που επίσης μπορούν να επάγουν απόπτωση οστεοκλαστών (Tsetsenekou και Kalyvas, 2010). Στην κατηγορία των ενδοφλέβιων διφωσφονικών υπάγονται το ζολεδρονικό οξύ, το παμιδρονικό οξύ και το ιβανδρονικό οξύ (Ruggiero, 2015). Τα ενδοφλέβια διφωσφονικά χορηγούνται για τη διαχείριση καταστάσεων που σχετίζονται με καρκίνο, όπως η υπερασβεστιαμία και οι οστικές μεταστάσεις συμπαγών όγκων του μαστού, του προστάτη και του πνεύμονα, καθώς και σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, νόσο Paget ή ατελή οστεογενεσία, συνεισφέροντας ουσιαστικά στη βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε μικρότερες δόσεις και σε μεγαλύτερα χρονικά μεσοδιαστήματα μεταξύ των εγχύσεων (Nikitakis και συν. 2009). Στην κατηγορία των per os διφωσφονικών ανήκουν η δινατριούχος ετιδρονάτη, η νατριούχος αλενδρονάτη, νατριούχος ρισεδρονάτη, η νατριούχος κλοδρονάτη, το τιλουδρονικό δινάτριο και το ιβανδρονικό οξύ (Melakopoulos και Patrikiou, 2008, Nikitakis και συν. 2009). Τα per os χορηγούμενα διφωσφονικά έχουν εφαρμογή εκτός από την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και οστεοπενίας, σε νόσους των οστών, αλλά και σε καταστάσεις σχετιζόμενες με κακοήθεια (Nikitakis και συν. 2009).

Η δανοσουμάμπη συνιστά ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα πρόσδεσης στο RANKL, το οποίο αποτρέπει την ενεργοποίηση του RANK (υποδοχέα του RANKL) στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών (Mehrotra, 2015). Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με το μηχανισμό αυτό την οστική απορρόφηση τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά (Mehrotra, 2015). Η δανοσουμάμπη εμπεριέχεται στα δυο φαρμακευτικά σκευάσματα Xgeva® και Prolia® (Mehrotra, 2015): Το Xgeva® ενδείκνυται για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων, σε οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους, καθώς και σε μη ανταποκρινόμενη στη χρήση διφωσφονικών κακοήγη υπερασβεστιαμία (Mehrotra, 2015). Επιπρόσθετες ενδείξεις αποτελούν περιπτώσεις μη εγχειρήσιμου γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών ενηλίκων ή ώριμων σκελετικά εφήβων και εφόσον η χειρουργική παρέμβαση αναμένεται να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα (Mehrotra, 2015). Το Prolia® προτείνεται για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, καθώς και σε περιπτώσεις ανδρών με καρκίνο του προστάτη προκειμένου να πε-

IPP seems to be the cause of an acute phase reaction, a side effect mainly seen after intravenous bisphosphonates intake and is characterized by fever and flu-like symptoms. The non-nitrogenous bisphosphonates are metabolized in ATP analogues, which may also induce apoptosis of osteoclasts (Tsetsenekou and Kalyvas, 2010).

The category of intravenous bisphosphonates include zoledronate, pamidronate and ibandronate (Ruggiero, 2015). Intravenous bisphosphonates are administered for the management of conditions related to cancer, such as hypercalcemia and bone metastasis of solid tumors of breast, prostate and lung, as well as in patients suffering from multiple myeloma, Paget's disease or osteogenesis imperfecta, contributing to the improvement of patients' quality of life (Nikitakis et al. 2009). Lower doses of administered drugs, and longer intervals between injections have also been applied for the treatment of osteoporosis (Nikitakis et al. 2009). The category of per os administered bisphosphonates include etidronate, aledronate, risedronate, clodronate, tiludronate and ibandronate. (Melakopoulos and Patrikiou, 2008, Nikitakis et al. 2009). Per os bisphosphonates are mainly administered for the treatment of osteoporosis and osteopenia, as well as for bone diseases and conditions related to malignancy (Nikitakis et al. 2009).

Denosumab is a human monoclonal antibody (IgG2) which targets and binds with high affinity to RANKL and thus prevents the activation of RANK (receptor of RANKL), on the surface of the precursor osteoclasts (Mehrotra, 2015). The impeding of RANKL/RANK interaction inhibits the formation, function and survival of osteoclasts, thus reducing the bone absorption rate, both in cortical and in cancellous bone (Mehrotra, 2015). Two commercial products exist, Xgeva® and Prolia® (Mehrotra, 2015): Xgeva® is indicated for the prevention of skeletal conditions, such as bone metastasis from solid tumors and malignant hypercalcemia not responding to bisphosphonate medications (Mehrotra, 2015). It can also be used in cases of non-operable giant cell tumor of bones in adults or in skeletally mature adolescents when surgical excision is expected to lead to serious morbidity (Mehrotra, 2015). Prolia® is indicated for the treatment of osteoporosis in post-menopausal females at high risk for fractures, as well as for the treatment of bone loss related to hormone blockade in males suffering from prostate cancer (Mehrotra, 2015). Both drugs are injected subcutaneously (thigh, abdominal area or posterior arm) (Mehrotra, 2015). The suggested dosage for Xgeva® is 120 mg every 4 weeks and for Prolia® 60 mg every 6 months (Mehrotra, 2015).

## 2. Other categories of medications

In recent years, the list of medications that may cause MRONJ is constantly expanding (Aghalo et Tetradis, 2014), mainly with the addition of anti-angiogenic agents



ριορισθεί η οστική απώλεια λόγω ορμονικού αποκλεισμού (Mehrotra, 2015). Αμφότερα τα παραπάνω φάρμακα χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή υποδόρια (μηρός, κοιλιακή χώρα ή άνω μέρος βραχίονα). Οι συνιστώμενες δόσεις, είναι για μεν το Xgeva® 120 mg εφάπαξ μια φορά κάθε 4 εβδομάδες, για δε το Prolia® 60 mg εφάπαξ μια φορά στους 6 μήνες (Mehrotra, 2015).

## 2. Άλλες κατηγορίες φαρμάκων

Τα τελευταία χρόνια ο κατάλογος των φαρμακευτικών ουσιών που μπορεί να προκαλέσουν ΟΓΣΦ συνεχώς διευρύνεται (Aghaloo και Tetradis, 2014) κυρίως με την προσθήκη αντι-αγγειογενετικών παραγόντων (Fantasia, 2015). Οι αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του VEGF (Μπεβασιζουμάμπη (Santos-Silva και συν. 2013) Αφλιβερασέπη (Mawardi και συν. 2016)), και στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (Σουντινίμη, Σοραφενίμη, Ιματινίμη, Αξιτινίμη) (Viviano και συν. 2017, Patel και συν. 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η πλειοψηφία των ασθενών με ΟΓΣΦ που σχετίζονται με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες, είχαν επιπρόσθετο ιστορικό λήψης διφωσφονικών ή δενοσοουμάμπης (Fantasia, 2015, van Caan και συν. 2017). Παρόμοιο ιστορικό έχει επίσης αναφερθεί και σε μεμονωμένες περιπτώσεις εμφάνισης ΟΓΣΦ σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR (Εβερόλιμους (Kim και συν. 2013) και Τεμισιρόλιμους (Smidt-Hansen και συν. 2013)). Πρόσφατα περιγράφηκαν δυο περιπτώσεις ΟΓΣΦ που σχετιζόνταν με λήψη ρομοσοζουμάμπης, η οποία αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης, μιας γλυκοπρωτεΐνης που εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει την οστεοσυνθετική ικανότητα των οστεοβλαστών (Cosman και συν. 2016). Μερικές επιπρόσθετες περιπτώσεις ΟΓΣΦ αφορούσαν σε φάρμακα διαφόρων κατηγοριών, όπως μεθοτρεξάτη, πρεδνιζολόνη, ετανερσέπη και αδαλιμουμάμπη (αντι-TNF παράγοντες) και ριτουξιμάμπη (αντίσωμα έναντι αντιγόνου CD20) (Aghaloo και Tetradis, 2017, Kerbin και συν. 2017, Heniem και συν. 2017). Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα εγκεκριμένα από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση ΟΓΣΦ.

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αρχική περιγραφή της ΟΓΣΦ χρονολογείται προ δεκαετίας, ωστόσο η αιτιοπαθογένεια της νοσολογικής αυτής οντότητας δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική (Aghaloo και συν. 2015). Με βάση τα ερευνητικά δεδομένα σε πειραματόζωα, η συμμετοχή της μικροβιακής λοίμωξης είναι καθοριστική για την ανάπτυξη ΟΓΣΦ (Aghaloo και συν. 2011, Kang και συν. 2013, Aghaloo και συν. 2014, Soundia και συν. 2016). Εάν προηγηθεί άρση ενεργών εστιών φλεγμονής περιοδοντικής ή/και πολφικής αιτιολογίας πριν την έναρ-

(Fantasia, 2015). Anti-angiogenic agents are divided in two categories, the monoclonal antibodies against VEGF (Bevacizumab (Santos-Silva et al. 2013), Aflibercept (Mawardi et al. 2016)) and the tyrosine kinase inhibitors (Sunitinib, Sorafenib, Imatinib, Axitinib) (Viviano et al. 2017, Patel et al. 2017). It is worth mentioning that the majority of patients with MRONJ related to antiangiogenic agents, had a history of bisphosphonates or denosumab intake (Fantasia, 2015, Van Caan et al. 2017). A similar history has also been reported in a few cases of patients with MRONJ taking inhibitors of the mTOR signaling pathway (everolimus (Kim et al. 2013) and temsirolimus (Smidt-Hansen et al. 2013)). Recently, two cases of MRONJ were reported in patients taking Romosozumab, which is a monoclonal antibody against sclerostin, a glycoprotein secreted from osteocytes which inhibits bone formation by osteoblasts (Cosman et al. 2016). Finally, some additional cases of MRONJ were related to medications of various categories such as methotrexate, prednisolone, etanercept and adalimumab (anti-TNF factors), and rituximab (anti-CD20 antibody) (Aghaloo and Tetradis, 2017, Kerbin et al. 2017, Heniem et al. 2017). All medications approved from the National Organization for Medicines (NOM) responsible for MRONJ, are tabulated in Table 1.

## PATHOPHYSIOLOGY

More than a decade has passed since the initial description of the disease. Nevertheless its pathophysiology is yet to be determined and is thought to be of multifactorial etiology (Aghaloo et al. 2015). Based on data from experiments in animal models, the bacterial infection is crucial for the development of MRONJ (Aghaloo et al. 2011, Kang et al. 2013, Aghaloo et al. 2014, Soundia et al. 2016). There is a decrease in the incidence of MRONJ in areas with active inflammation of periodontal or/and pulpal origin, which are managed before the initiation of treatment with antiresorptive agents, (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009). The selective occurrence of MRONJ in the jaws has been initially attributed in the high bone-remodeling rate which characterizes the jaw bones in contrast to other bones of the body (Ristow et al. 2014). Latest data favor the view that the predilection of MRONJ for the jaws may be attributed to high accumulation of drugs in areas with active inflammation mainly of odontogenic origin (Cheong et al. 2014). The inhibition of bone remodeling plays a central role in the pathophysiology of MRONJ due to the effect of bisphosphonates and denosumab on osteoclasts (Aghaloo et al. 2015). Despite the different mechanism by which the aforementioned drugs inhibit bone resorption, there is no difference in the rate of MRONJ occurrence between bisphosphonates and denosumab (Lombard et al. 2016). Experimental animal studies have shown that apart from infection of odontogenic origin, the uptake of antiresorp-

**Πίνακας 1:** Εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ φάρμακα που έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με ΟΓΣΦ.

Δραστική ουσία	Τύπος φαρμάκου	Οδός χορήγησης	Εμπορική ονομασία
Αλενδρονάτη/Αλενδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	Per os	Alendronate®, Ampine®, Fosamax®, Binostos®, Bone-aid®, Debenal®
Ζολεδρονάτη/Ζολεδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	IV	Aclasta®, Zometa®, Boncan®, Bonevin®, Zolmestat®, Nordeloz®
Ιπανδρονάτη/Ιπανδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	Per os,IV	Bonviva®, Bondronat®, lasibon®, Spesostun®, Destara®
Ρισεδρονάτη/Ρισεδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	Per os	Actonel®, Bondamax®, Ostoris®, Bonmate®, Medosteo®, Melenor®, Palibon®
Κλοδρονάτη/Κλοδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	Per os	Bonefos®
Παμιδρονάτη/Παμιδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	IV	Aredia®
Ετιδρονάτη/Ετιδρονικό οξύ	Διφωσφονικό	Per os	Ostopor®
Δενοσουμάμπη	IgG2	IM	Xgeva®
Δενοσουμάμπη	IgG2	Per os	Prolia®
Μπεβασιζουμάμπη	Αντι-VEGFR	IV	Avastin®
Αφλιβεροσέπτη	Αντι-VEGFR	Intravitreal,IV	Eylea®, Zaltrap®
Ιματινίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Glivec®
Σουιτινίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Sutent®
Σοραφενίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Nexavar®
Αξιτινίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Inlyta®
Παζοπανίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Votrient®
Βανδετανίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Caprelsa®
Ρεγοραφενίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Stivarga®
Καβοζαντινίμπη	Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Per os	Cabometyx®
Εβερόλιμος	Αναστολέας mTor	Per os	Afinitor®, Certican®
Τεμισρόλιμος	Αναστολέας mTor	IV	Torisel®
Ριτουξιμάμπη	Αντι-CD20 αντίσωμα	IV	Mabthera®, Truxima®
Αδαλιμουμάμπη	Αντι-TNF	IV	Humira®
Ετανεροσέπτη	Αντι-TNF	IV	Enbrel®, Lifmior®, Benepali®
Μεθοτρεξάτη	Ανοσοτροποποιητικό	Per os,IV	Namaxir®, Emthexate®, Methobion®, Metoject®, Methotrexate®
Πρεδνιζολόνη	Κορτικοστεροειδές	Per os	Prezolon®, Prednau®, Sirodrol®, Adrecort®

ξη της αγωγής με αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες, έχει παρατηρηθεί μείωση της επίπτωσης της ΟΓΣΦ (Dimitroulos και συν. 2009, Ripamonti και συν. 2009). Η επιλεκτική εμφάνιση οστεονέκρωσης στις γνάθους είχε αρχικά αποδοθεί στον αυξημένο ρυθμό αναδιαμόρφωσης του οστίτη ιστού στη περιοχή αυτή συγκριτικά με τα υπόλοιπα οστά του σκελετού (Ristow και συν. 2014). Τελευταίες όμως απόψεις υποστηρίζουν ότι η εκλεκτικότητα της οστεονέκρωσης για τα οστά των γνάθων ίσως να οφείλεται στην αυξημένη συσσώρευση των φαρμάκων σε περιοχές ενεργού φλεγμονής κυρίως οδοντικής αιτιολογίας (Cheong και συν. 2014). Στην πρόκληση ΟΓΣΦ κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η αναστολή της αναδιαμόρφωσης του οστού των γνάθων, ως αποτέλεσμα της επίδρασης των διφωσφονικών και της δενοσουμάμπης στους οστεοκλάστες (Aghaloo και συν. 2015). Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η συχνότητα ανάπτυξης ΟΓΣΦ δεν παρουσιάζει διαφορές μεταξύ διφωσφονικών και δενοσουμάμπης, παρότι οι δύο αυτές φαρμακευτικές ουσίες αναστέλλουν την οστική απορρόφηση με διαφορετικό μηχανισμό (Lombard και συν.

2014). Η αναστολή της οστικής απορρόφησης με αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες, είναι μια απαραίτητη και επαρκής προϋπόθεση για την ανάπτυξη της ΟΓΣΦ (Aghaloo et al. 2011, Kang et al. 2013, Aghaloo et al. 2014, Soundia et al. 2016). Ωστόσο, σπάνιες περιπτώσεις οστεονέκρωσης έχουν αναφερθεί σε ζώα ελεύθερα από αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες (Aghaloo et al. 2011), ενώ 6 παρόμοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ανθρώπους χωρίς ιστορικό λήψης αντι-οστεοαπορροφητικών φαρμάκων (Aghaloo και Tetradis 2016). Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι φάρμακα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση αλλά ανήκουν σε κατηγορίες διαφορετικές από τις διφωσφονικές ή την δενοσουμάμπη, δεν προκαλούν ΜΡΟΝΙ (Allen, 2015).

Άλλος παράγοντας που μπορεί να εμπλεκείται στην παθογένεση της νόσου, είναι η αναστολή της αγγειογένεσης που προκαλείται από τις διφωσφονικές. Ωστόσο η αντι-αγγειογενής δράση των διφωσφονικών στην παθογένεση της ΜΡΟΝΙ δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντική, καθώς η δενοσουμάμπη δεν δρα με τον ίδιο τρόπο (Aghaloo et al. 2015). Η τοξικότητα των διφωσφονικών στους μαλακούς ιστούς έχει επίσης αναφερθεί. Συγκεκριμένα, αναστέλλουν την πολλαπλασιαστική δραστηριότητα και την τελική διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, προκαλώντας αλλαγές στην μορφολογία των δεσμοσώμων (Donetti et al. 2014).

**Table 1:** NOM approved drugs that have been mentioned to cause MRONJ.

Active substance	Type of drug	Route of Administration	Commercial name
Aledronate	Bisphosphonate	Per os	Alendronate <sup>®</sup> , Ampine <sup>®</sup> , Fosamax <sup>®</sup> , Binostos <sup>®</sup> , Bone-aid <sup>®</sup> , Debenal <sup>®</sup>
Zoledronate	Bisphosphonate	IV	Aclasta <sup>®</sup> , Zometa <sup>®</sup> , Boncan <sup>®</sup> , Bonevin <sup>®</sup> , Zolmestat <sup>®</sup> , Nordeloz <sup>®</sup>
Ibandronate	Bisphosphonate	Per os,IV	Bonviva <sup>®</sup> , Bondronat <sup>®</sup> , lasibon <sup>®</sup> , Spesostun <sup>®</sup> , Destara <sup>®</sup>
Risedronate	Bisphosphonate	Per os	Actonel <sup>®</sup> , Bondamax <sup>®</sup> , Ostoris <sup>®</sup> , Bonmate <sup>®</sup> , Medosteol <sup>®</sup> , Melenor <sup>®</sup> , Palibon <sup>®</sup>
Clodronate	Bisphosphonate	Per os	Bonefos <sup>®</sup>
Pamidronate	Bisphosphonate	IV	Aredia <sup>®</sup>
Tiludronate	Bisphosphonate	Per os	Ostopor <sup>®</sup>
Denosumab	IgG2	IM	Xgeva <sup>®</sup>
Denosumab	IgG2	Per os	Prolia <sup>®</sup>
Bevacizumab	Anti-VEGFR	IV	Avastin <sup>®</sup>
Aflibercept	Anti-VEGFR	Intravitreal,IV	Eylea <sup>®</sup> , Zaltrap <sup>®</sup>
Imatinib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Glivec <sup>®</sup>
Sunitinib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Sutent <sup>®</sup>
Sorafenib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Nexavar <sup>®</sup>
Axitinib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Inlyta <sup>®</sup>
Pazopanib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Votrient <sup>®</sup>
Vandetanib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Caprelsa <sup>®</sup>
Regorafenib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Stivarga <sup>®</sup>
Cabozantinib	Tyrosine Kinase Inhibitor	Per os	Cabometyx <sup>®</sup>
Everolimus	mTor Inhibitor	Per os	Afinitor <sup>®</sup> , Certican <sup>®</sup>
Temsirolimus	mTor Inhibitor	IV	Torisel <sup>®</sup>
Rituximab	Anti-CD20	IV	Mabthera <sup>®</sup> , Truxima <sup>®</sup>
Adalimumab	Anti-TNF	IV	Humira <sup>®</sup>
Etanercept	Anti-TNF	IV	Enbrel <sup>®</sup> , Lifmior <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup>
Methotrexate	Immunomodulator	Per os,IV	Namaxir <sup>®</sup> , Emthexate <sup>®</sup> , Methobion <sup>®</sup> , Metoject <sup>®</sup> , Methotrexate <sup>®</sup>
Prednisolone	Corticosteroid	Per os	Prezolon <sup>®</sup> , Prednau <sup>®</sup> , Sirodrol <sup>®</sup> , Adrecort <sup>®</sup>

2016). Μελέτες έχουν δείξει ότι σε πειραματικό επίπεδο, εκτός από την παρουσία φλεγμονής οδοντογενούς αιτιολογίας, ικανή και αναγκαία συνθήκη για την πρόκληση οστεονέκρωσης αποτελούσε η χορήγηση αντι-οστεοαπορροφητικής αγωγής στα πειραματόζωα (Aghaloo και συν. 2011, Kang και συν. 2013, Aghaloo και συν. 2014, Soundia και συν. 2016). Ωστόσο έχουν περιγραφεί σε πειραματόζωα σπάνιες περιπτώσεις εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων μη σχετιζόμενης με αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή (Aghaloo και συν. 2011), ενώ 6 περιπτώσεις οστεονέκρωσης έχουν αναφερθεί σε ανθρώπους που δεν είχαν ιστορικό λήψης φαρμάκων τέτοιας κατηγορίας (Aghaloo και Tetradis, 2017). Αξιοσημείωτη είναι επίσης η παρατήρηση ότι αντι-οστεοαπορροφητικά φάρμακα, τα οποία ασκούν ανασταλτική της οστικής αναδιαμόρφωσης δράση αλλά υπάγονται σε άλλη κατηγορία πλην των διφωσφονικών ή της δενοσουμάμπης, δεν φαίνεται να προκαλούν οστεονέκρωση των γνάθων (Allen, 2015).

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που θα μπορούσε ίσως να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου είναι η μέσω

Theoretically, this effect on the epithelium may lead to a not clinically obvious lysis after trauma, creating a port of entry for the bacteria which colonize and cause osteonecrosis (Donetti et al. 2014, Kim et al. 2016). However, this theory has yet to be proven experimentally and probably toxicity on soft tissues has a secondary role in the pathophysiology of osteonecrosis since a similar action has not been reported for denosumab (Aghaloo et al. 2015).

Another theory related to the pathogenesis refers to an effect of the bisphosphonates on the local immune system (Aghaloo et al. 2015). It has been shown in experimental studies that bisphosphonates influence the action of cells of the immune system either by increasing the production of pro-inflammatory cytokines (Movila et al. 2016, Morita et al. 2017), or by affecting their lifetime and/or efficacy (Hoefert et al. 2015). On the contrary, reduced production of pro-inflammatory cytokines results in inhibition of osteonecrosis (Movila et al. 2016, Morita et al. 2017). However similar results have not been reported for denosumab thus rendering, at least at

των διφωσφονικών αναστολή της αγγειογένεσης. Ωστόσο ο αντιαγγειογενετικός ρόλος των διφωσφονικών στην ανάπτυξη οστεονέκρωσης δεν φαίνεται να είναι σημαντικός στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, καθώς η δανοσουμάμπη δεν διαθέτει παρόμοια δράση (Aghaloo και συν. 2015). Τοξικότητα των διφωσφονικών έχει επίσης δείχθει στους μαλακούς ιστούς. Συγκεκριμένα αναφέρεται αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της τελικής διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων, καθώς και μεταβολές στη μορφολογία των δεσμοσωμάτων (Donetti και συν. 2014). Θεωρητικά, η επίδραση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μία μη εμφανή κλινικά λύση της συνεχείας του καλυπτικού επιθηλίου του στόματος, ως επακόλουθο τραυματισμού δημιουργώντας πύλη εισόδου και εγκατάστασης μικροοργανισμών που προκαλούν οστεονέκρωση (Donetti και συν. 2014, Kim και συν. 2016). Η άποψη αυτή αφενός δεν έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά και αφετέρου η τοξικότητα στους μαλακούς ιστούς μάλλον φαίνεται να είναι δευτερεύουσας σημασίας στην πρόκληση οστεονέκρωσης, καθώς μια αντίστοιχη δράση δεν έχει αναφερθεί για τη δανοσουμάμπη (Aghaloo και συν. 2015).

Μια άλλη θεωρία που έχει προταθεί είναι η επίδραση των διφωσφονικών στη τοπική άμυνα των ιστών (Aghaloo και συν. 2015). Συγκεκριμένα σε ερευνητικό επίπεδο έχει δείχθει σε πειραματόζωα ότι τα διφωσφονικά επηρεάζουν τη δράση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος είτε αυξάνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Monila και συν. 2016, Morita και συν. 2017), είτε επιδρώντας στο χρόνο ζωής ή/και στη δραστηριότητά τους (Hoefert και συν. 2016). Αντίθετα, μειωμένη παραγωγή των κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της οστεονέκρωσης (Monila και συν. 2016, Morita και συν. 2017). Αντίστοιχες μελέτες που αφορούν στη δανοσουμάμπη δεν οδηγούν σε ανάλογα ευρήματα και είναι λιγότερες σε σύγκριση με εκείνες των διφωσφονικών (Hoefert και συν. 2015). Μία υπόθεση, η οποία βρίσκεται υπό διερεύνηση, πιθανολογεί ότι για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης ευθύνονται γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (Pushalkar και συν. 2014, Fung και συν. 2015, Sun και συν. 2015).

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΟΓΣΦ είναι μια σχετικά σπάνια οντότητα δεδομένου ότι, ο γενικός οδοντίατρος θα κληθεί να διαχειρισθεί κατά προσέγγιση ένα νέο περιστατικό για κάθε 62 χρόνια επαγγελματικής σταδιοδρομίας (Lee και συν. 2014, Ulmner και συν. 2014). Για την αξιολόγηση της επίπτωσης της ΟΓΣΦ ιδιαίτερη σημασία έχει ο αριθμός του υπό μελέτη δείγματος (Dodson 2015). Για παράδειγμα, μελέτες που χρησιμοποίησαν αντιπροσωπευτικό δείγμα που υπερέβαινε τα 1000 άτομα θεωρούνται τεκμηριωμένες, ως προς την αξιοπιστία των ευρημάτων, σε σύγκριση με όσες συμπεριέλαβαν αριθμό ασθενών μικρό-

present, this theory of minor importance for the pathophysiology of osteonecrosis (Hoefert et al. 2015). Another hypothesis, that is under research, speculates that gene mutations related to the immune system may be responsible for MRONJ development (Pushalkar et al. 2014, Fung et al. 2015, Sun et al. 2015).

## EPIDEMIOLOGY

MRONJ is a rare entity (Lee et al. 2014). It has been estimated that each dentist will encounter a new case of MRONJ every 62nd year of practice (Ulmner et al. 2014). In order to evaluate the incidence of MRONJ, it is of great importance to take into account the number of subjects in each study (Dodson, 2015). For example, studies using a sample of more than 1000 patients are well documented, concerning the validity of their results, in contrast to studies with less than 500 patients (Dodson, 2015). In addition, the incidence of MRONJ should be distinguished according to the underlying disease (e.g. cancer or osteoporosis) (Dodson, 2015). In patients with cancer taking antiresorptive or antiangiogenic agents, the incidence of MRONJ varies from 0% to 6,7% (0 to 7 cases per 100 patients) (Dodson, 2015). The incidence of MRONJ in patients taking intravenous antiresorptive agents for osteoporosis varies from 0.004% - 0.2% (0.04 to 2 cases per 1000 patients) (Dodson, 2015). On the contrary, the incidence of MRONJ when bisphosphonates are given per os, is estimated at 1-4 cases per 100.000 patients. (Dodson, 2015, Gaudin et al. 2015).

## RISK FACTORS

According to a recent systematic review (McGowan et al. 2017), 14 medical and 11 dental factors correlate with the risk of MRONJ. Nevertheless, there is very low quality of evidence and as the authors suggest, more research is needed to document the significance of each risk factor (McGowan et al. 2017).

The main risk factors for MRONJ development can be divided into the following categories:

### Medications

The risk for MRONJ in cancer patients taking antiresorptive agents is 50fold greater compared to the control group (patients taking placebo) (Dodson, 2015). Accordingly, patients with osteoporosis taking antiresorptive agents, have 13fold greater risk for MRONJ compared to the control group (Dodson, 2015).

The type of medication and the route of administration seem to correlate with the risk of MRONJ. In a research conducted by Goodwin et al. (2017), it was concluded that the risk of MRONJ is 6fold greater in patients taking intravenous bisphosphonates for malignant lesions, compared to patients with osteoporosis taking bisphosphonates through the same route of administration. Also



τερο των 500 (Dodson, 2015). Είναι επίσης απαραίτητη η κατηγοριοποίηση της ΟΓΣΦ ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα (π.χ. ασθενείς με καρκίνο, οστεοπορωτικοί ασθενείς) (Dodson, 2015). Η συχνότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ σε ασθενείς με καρκίνο που βρίσκονται υπό αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή ή θεραπεία με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες, κυμαίνεται μεταξύ 0% και 6,7% (0 έως 7 περίπου περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς) (Dodson, 2015). Η συχνότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ σε οστεοπορωτικούς ασθενείς υπό αντι-οστεοαπορροφητική ενδοφλέβια αγωγή, κυμαίνεται περίπου μεταξύ 0,004% - 0,2% (0,04 έως 2 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς) (Dodson, 2015). Σε αντίθεση η συχνότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ στην per os αγωγή εκτιμάται σε 1-4 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς (Dodson, 2015, Gaudin και συν. 2015).

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Με βάση πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (McGowan και συν. 2017), ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΟΓΣΦ έχουν ενοχοποιηθεί 14 ιατρικοί και 11 οδοντιατρικοί παράγοντες. Εντούτοις, υπάρχει πολύ χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης και όπως αναφέρουν και οι συγγραφείς, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον καθορισμό της σημαντικότητας καθενός εξ αυτών (McGowan και συν. 2017).

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΟΓΣΦ, μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες:

### Φάρμακα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΓΣΦ σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή, εκτιμάται ότι είναι 50 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (λήψη placebo) (Dodson, 2015). Αντίστοιχα, οστεοπορωτικοί ασθενείς υπό αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή, παρουσίαζαν 13 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΟΓΣΦ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Dodson, 2015).

Ο τύπος και η οδός χορήγησης του φαρμάκου φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΓΣΦ. Σε έρευνα των Goodwin και συν. (2017), βρέθηκε 6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος σε ασθενείς που ελάμβαναν ενδοφλέβια διφωσφονικά για κακοήθεια σε σύγκριση με τους οστεοπορωτικούς ασθενείς που ελάμβαναν διφωσφονικά μέσω της ίδιας οδού. Η ενδοφλέβια σε σύγκριση με την per os αγωγή με διφωσφονικά ενέχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης σε ασθενείς με οστεοπόρωση (Lee και συν. 2014). Ανεξάρτητα από τον τύπο του φαρμάκου (διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη), δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ σε ασθενείς με καρκίνο (Dodson, 2015), ενώ αντίθετα ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνουν οποιαδήποτε από τις δυο κατηγορίες φαρμάκων συγκριτικά με κάποιο αντι-αγγειογενετικό παράγοντα (Lescaille και συν. 2014). Αντίθετα όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή σε συνδυασμό με

among patients with osteoporosis, MRONJ most probably manifest in those taking intravenous bisphosphonates than per os (Lee et al. 2014). Regardless of the type of medication (bisphosphonates or denosumab), there seems to be no difference in the risk of MRONJ in patients with cancer (Dodson, 2015); however the risk is greater compared to antiangiogenic agents (Lescaille et al. 2014). On the other hand, the combination of antiresorptive treatment with antiangiogenic agents increases the risk of MRONJ, compared to antiresorptive medications alone (van Caan et al. 2017). It is worth mentioning that in patients with cancer, the successive intake of different bisphosphonates, seems to prolong the time of MRONJ onset (Gabbert et al. 2015), whereas when bisphosphonate treatment is substituted by denosumab, the time of MRONJ onset is reduced (Yarom et al. 2017). In patients with osteoporosis taking denosumab, it seems that the risk for MRONJ manifestation is higher compared to bisphosphonates (Dodson et al. 2015).

The duration of the medication intake, is an additional significant risk factor. According to Fung et al. (2017), the mean time for MRONJ manifestation is 5.3 years in patients with osteoporosis and 2.2 years in patients with malignancy. In the latter category, patients taking bisphosphonates or denosumab, the risk of MRONJ manifestation is 0.6% and 0.5% respectively the first year of drug intake, 0.9% and 1.1% the second year, while the third year the risk is 1.3% and 1.1% (Dodson, 2015). Accordingly in patients with osteoporosis, the risk of MRONJ manifestation raises from 0% to 0.2% after four years of bisphosphonates intake, while for denosumab the risk for MRONJ after two years of drug intake is approximately 0.09% and reaches 0.2% after 6 years of intake (Dodson, 2015).

### Tooth extraction (surgical interventions)

Tooth extraction has been considered a risk factor for MRONJ. In a systematic review and meta-analysis, Gaudin et al. (2015) reported that the risk of MRONJ after tooth extraction is higher in patients taking intravenous bisphosphonates (3.2%), compared to those taking medications per os (0.15%). However, the main cause of MRONJ is not the extraction or any surgical intervention per se, but the underlying inflammatory lesion, as shown in animal studies. Extractions performed in mice under antiresorptive treatment, free of periapical inflammatory lesions did not lead to MRONJ, in contrast to mice with active inflammatory lesions (Soundia et al. 2016). Furthermore, a recent experimental study showed that mice with periodontal inflammation under bisphosphonates experienced a delay in socket healing, 4 weeks after tooth extraction, and demonstrated radiographic and histological findings consistent with MRONJ, in contrast to mice without inflammation under bisphosphonates (Soundia et al. 2017). Furthermore, clinical observations showed that patients with good oral hygiene develop MRONJ with

αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΓΣΦ σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αντι-οστεοαπορροφητική αγωγή (van Cann και συν. 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαδοχική λήψη διαφορετικών διφωσφονικών φαίνεται να παρατείνει το χρόνο εμφάνισης ΟΓΣΦ στους καρκινοπαθείς (Gabbert και συν. 2015), ενώ αντίθετα όταν γίνεται αλλαγή των διφωσφονικών σε δενοσουμάμπη, μειώνεται το χρονικό διάστημα εμφάνισης ΟΓΣΦ (Yarom και συν. 2017). Στους ασθενείς με οστεοπόρωση, η πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης είναι μεγαλύτερη με τη λήψη δενοσουμάμπης σε σύγκριση με τα διφωσφονικά (Dodson, 2015).

Η χρονική διάρκεια λήψης της αγωγής συνιστά έναν επιπρόσθετο σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Σύμφωνα με τους Fung και συν. (2017), ο μέσος χρόνος ανάπτυξης ΟΓΣΦ εκτιμάται στα 5,3 έτη από την έναρξη αγωγής με διφωσφονικά σε ασθενείς με οστεοπόρωση και στα 2,2 έτη σε ασθενείς με κακοήθεια. Στη τελευταία κατηγορία ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη, ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΓΣΦ υπολογίζεται σε 0,6% και 0,5% αντίστοιχα για τον πρώτο χρόνο λήψης, 0,9% και 1,1% για τον δεύτερο, ενώ για τον τρίτο χρόνο είναι 1,3% και 1,1% (Dodson, 2015). Στους ασθενείς με οστεοπόρωση, ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΓΣΦ αυξάνεται από 0% σε 0,2% μετά από τέσσερα χρόνια λήψης διφωσφονικών, ενώ για τη δενοσουμάμπη ο κίνδυνος αυξάνεται από 0,09% μετά από 2 χρόνια λήψης σε 0,2% μετά από έξι χρόνια λήψης αυτού του φαρμάκου (Dodson, 2015).

#### Εξαγωγή δοντιών (χειρουργικές επεμβάσεις)

Η εξαγωγή δοντιών έχει θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΟΓΣΦ. Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας από τους Gaudin και συν. (2015), παρατηρήθηκε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ μετά από εξαγωγή στους ασθενείς με ενδοφλέβια λήψη διφωσφονικών (3,2%) σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν αγωγή από του στόματος (0,15%). Αυτή καθαυτή η διενέργεια της εξαγωγής ή η οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί τη γενεσιουργό αιτία ανάπτυξης οστεονέκρωσης, αλλά κατά κύριο λόγο ευθύνεται η υποκείμενη φλεγμονώδης νόσος, άποψη που υποστηρίζεται από έρευνες σε πειραματόζωα. Συγκεκριμένα δεν παρατηρήθηκε οστεονέκρωση μετά από εξαγωγή δοντιών που διενεργήθηκε μετά από λήψη αντι-οστεοαπορροφητικής αγωγής σε πειραματόζωα χωρίς περιεκρορριζικές φλεγμονώδεις εστίες, σε αντίθεση με περιπτώσεις πειραματόζων με ενεργό φλεγμονή (Soundia και συν. 2016). Σε πρόσφατη ερευνητική εργασία διαπιστώθηκε ότι σε επίμυες με περιοδοντική φλεγμονή και λήψη διφωσφονικών, τέσσερις εβδομάδες μετά την εξαγωγή δοντιών υπήρχε καθυστέρηση στην επούλωση καθώς και ακτινογραφικά και ιστολογικά ευρήματα συμβατά με ΟΓΣΦ ενώ αντίστοιχα

decreased frequency after tooth extraction, which reinforce the significance of the underlying inflammation (Otto et al. 2015).

#### Inflammation of odontogenic origin

Inflammation as the main causative factor for MRONJ manifestation can be either of periodontal or of pulpal origin, although studies relating pulpal inflammation with MRONJ are lacking. On the other hand it has been reported that patients with MRONJ compared to a control group of patients have worse periodontal status, which is characterized by less number of teeth, poorer clinical level of gingival attachment, and less bone support (Thumbigere-Math et al. 2014). It has also been found that bacteria related to MRONJ, are of periodontal origin (Hallmer et al. 2017), are organized in biofilms (Boff et al. 2014), and there is high frequency of actinomycetes (Panya et al. 2017).

#### Other factors

Patients with rheumatoid arthritis have higher risk of MRONJ (Di Fede et al. 2016), which probably is not related to the medications administered but to the autoimmune disease itself, as proven by experimental studies (de Molon et al. 2016). In addition, higher frequency of MRONJ has been reported in patients with various diseases (diabetes mellitus, anemia), in patients with genetic predisposition, under steroid therapy, and in patients with dentures (Dodson, 2015). The relation between dental implants and MRONJ has not been clarified due to the lack of well documented clinical trials (de-Freitas et al. 2016). However it seems that MRONJ around dental implants is related to peri-implantitis (Troeltzsch et al. 2016), and is more common in patients taking intravenous bisphosphonates for malignancy (de-Freitas et al. 2016).

Finally it has been reported, that level of CTX marker (C-terminal telopeptide, marker of bone resorption and remodeling) lower than 100pg/ml, before surgery, correlates with high risk for MRONJ, whereas when it varies between 100-150 pg/ml the risk is moderate (Dal Prá et al. 2017). However in a recent systematic review, it has been concluded that the level of CTX marker does not seem to correlate with the risk of MRONJ, although the authors dispute the validity of the results due to the lack of randomized control trials (Dal Prá et al. 2017). On the other hand, many clinicians consider CTX marker a useful tool in clinical practice, in order to detect patients at risk for MRONJ and define the treatment plan (Dal Prá et al. 2017). Nevertheless, according to the American Association of Oral Medicine (AAOM), when evaluating the risk for MRONJ, the level of oral hygiene, the presence of inflammation in the area to be treated, the duration of antiresorptive drug uptake, the healing after previous surgical procedures, and the response to anti-

αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν σε επίμυες χωρίς περιοδοντική φλεγμονή που λάμβαναν διφωσφονικά (Soundia και συν. 2017). Τέλος, κλινικές παρατηρήσεις μειωμένης συχνότητας εμφάνισης οστεονέκρωσης σε ασθενείς με καλή στοματική υγιεινή μετά από εξαγωγή, έρχονται να υπογραμμίσουν τη σημασία της υποκείμενης φλεγμονής (Otto και συν. 2015).

#### Φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας

Η φλεγμονή ως κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την πρόκληση ΟΓΣΦ μπορεί να είναι περιοδοντικής ή πολφικής προέλευσης. Όσον αφορά στη δεύτερη περίπτωση, δεν έχει πραγματοποιηθεί σχετική έρευνα σε αντίθεση με την περιοδοντική φλεγμονή, η οποία έχει μελετηθεί ως προς τη συχνότητα και ως προς το είδος των εμπλεκόμενων μικροβίων. Ασθενείς με ΟΓΣΦ παρουσιάζουν δυσμενέστερη περιοδοντική κατάσταση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η περιοδοντική κατάσταση χαρακτηρίζεται από μικρότερο αριθμό δοντιών, πτωχότερο κλινικό επίπεδο ουλικής πρόσφυσης και μικρότερη οστική στήριξη (Thumbigere-Math και συν. 2014). Τα μικρόβια που έχουν βρεθεί να σχετίζονται με την ΟΓΣΦ είναι περιοδοντοπαθογόνα (Hallmer και συν. 2017), οργανωμένα σε βιοϋμένια (Boff και συν. 2014), ενώ επιπρόσθετα υπάρχει και αυξημένη συχνότητα ακτινομυκητών (Panya και συν. 2017).

#### Λοιποί παράγοντες

Ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΓΣΦ (Di Fede και συν. 2016), γεγονός που δεν φαίνεται να σχετίζεται με την χορηγούμενη αγωγή για τη νόσο αλλά με το αυτοάνοσο νόσημα, αυτό καθ'αυτό (de Molon και συν. 2016). Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ έχει επίσης αναφερθεί σε έδαφος διαφόρων νοσημάτων (σακχαρώδης διαβήτης, αναιμία) σε άτομα με ειδικό γενετικό υπόβαθρο, σε λήψη κορτικοστεροειδών, αλλά και σε ασθενείς που φέρουν κινητές προσθετικές εργασίες, ως συνεργικός τοπικός παράγοντας (Dodson, 2015). Η σχέση μεταξύ εμφυτευμάτων και κίνδυνου εμφάνισης ΟΓΣΦ δεν έχει διασαφηνισθεί, λόγω έλλειψης κλινικών μελετών βασισμένων στη τεκμηρίωση (de-Freitas και συν. 2016). Παρόλα αυτά αναφέρεται ότι η ΟΓΣΦ περίξ εμφυτευμάτων ίσως να σχετίζεται με περιεμφυτευματίτιδα (Troeltzsch και συν. 2016) και να είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά για υποκείμενη κακοήθεια (de-Freitas και συν. 2016).

Τέλος έχει αναφερθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη CTX στον ορό (C-τελικό τελοπεπτιδίο, δείκτης οστικής απορρόφησης και αναδιαμόρφωσης) πριν την οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση και του κινδύνου εμφάνισης ΟΓΣΦ. Συγκεκριμένα τιμή μικρότερη από 100pg/ml σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΓΣΦ, ενώ όταν κυμαίνεται από 100-150 pg/ml ο κίνδυνος μειώνεται (Dal Prá και συν. 2017). Ωστόσο σε

resorptive treatment should be taken into account (AAOM clinical practice statement, 2017).

## CLINICAL PRESENTATION – DISEASE STAGING

MRONJ occurs in patients with mean age 65.3 years (age range: 25 – 99 years), mainly women (61.5%) (McGowan et al. 2017). The mandible is affected in 64.69% of the cases, the maxilla in 27.86%, while both jaws are affected in 7.47% of the cases (McGowan et al. 2017).

According to AAOMS' protocol (Ruggiero et al. 2014), MRONJ staging is based on symptoms, clinical and radiographic findings. The clinical staging of MRONJ is presented in Table 2.

While MRONJ is most common in patients taking drugs for malignancy, proportionally more patients with osteoporosis taking per os medications belong to stages 2 and 3, which has yet to be explained (Hallmer et al. 2014, Anavi-Lev et al. 2013).

Bone exposure is not always necessary for the diagnosis of osteonecrosis, a finding that has been proven both experimentally (Aghaloo et al. 2014, Soundia et al. 2016), and clinically (Patel et al. 2012). According to Schiodt et al. (2014), MRONJ should be divided into "exposed" and "non-exposed" type based on whether or not there is bone exposure in the oral cavity. Each type may have three stages equivalent to those of AAOMS protocol, with no differences in demographic data, symptoms, clinical, radiographic and histologic findings (Schiodt et al. 2014). The abovementioned subclassification is necessary, because a significant percentage of cases, which approximates 24% of all MRONJ cases, remains undiagnosed (Fedele et al. 2015). "Non-exposed MRONJ" will eventually develop into the exposed type, but the number of patients and the period of time are unknown (Schiodt et al. 2014). A dependable biomarker for the diagnosis of MRONJ has yet to be validated (Vasconcelos et al. 2013); however indicative biomarkers in saliva have been reported in experimental studies and remain to be documented for their application in clinical practice (Thumbigere-Math et al. 2015, Kolokythas et al. 2015).

## RADIOGRAPHIC FEATURES

The spectrum of radiographic findings (Figure 2) in MRONJ is wide and includes osteolysis or bone sclerosis, cortical bone erosion, formation of bone sequestrum, persistent alveolar socket after tooth extraction, periosteal neoformation, periapical radiolucencies, thickening of the lamina dura, widening of the periodontal ligament and narrowing of the mandibular canal (Koth et al. 2016, Klingelhöffer et al. 2016a). These findings are not specific for the disease as they can also be detected in other diseases with bone exposure such as osteora-

πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη CTX και της πιθανότητας εμφάνισης ΟΓΣΦ, αν και οι συγγραφείς αμφισβητούν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (Dal Prá και συν. 2017). Εντούτοις από ορισμένους θεωρείται χρήσιμος δείκτης στην κλινική πράξη για τον εντοπισμό ασθενών με πιθανό κίνδυνο για ΟΓΣΦ και για τον καθορισμό του σχεδίου θεραπείας (Dal Prá και συν. 2017). Παρά ταύτα, η Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Στοματολογίας (American Association of Oral Medicine – AAOM) προκειμένου να καθορισθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΓΣΦ συστήνει να λαμβάνεται υπόψη η στοματική υγεία των ασθενών, η ύπαρξη εστιών φλεγμονής στην υπό θεραπεία περιοχή, το χρονικό διάστημα λήψης αντι-οστεοαπορροφητικής αγωγής, η επούλωση μετά από προηγούμενες επεμβάσεις καθώς και η ανταπόκριση στα αντι-οστεοαπορροφητικά φάρμακα (AAOM clinical practice statement, 2017).

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΝΟΣΟΥ

Η ΟΓΣΦ, με βάση την πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους McGowan και συν. (2017), προσβάλλει ασθενείς ηλικίας περίπου 65 ετών (ηλικιακό εύρος: 25 – 99 έτη), στην πλειοψηφία γυναίκες (61,5%). Η κάτω γνάθος προσβάλλεται σε ποσοστό 64,69%, η άνω γνάθος στο 27,86%, ενώ προσβολή και των δυο γνάθων αναφέρεται στο 7,47% των περιπτώσεων (McGowan και συν. 2017).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της AAOMS (Ruggiero και συν. 2014), η σταδιοποίηση της ΟΓΣΦ βασίζεται στη συμπτωματολογία, στα κλινικά και στα ακτινογραφικά ευρήματα. Τα στάδια της νόσου παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Παρόλο που η ΟΓΣΦ είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για υποκείμενη κακοήθεια, εντούτοις έχει παρατηρηθεί ότι οι οστεοπορωτικοί ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή από το στόμα είναι περισσότεροι στα στάδια 2 και 3, εύρημα το οποίο δεν έχει ερμηνευθεί (Hallmer και συν. 2014, Anavi-Lev και συν. 2013).

Η έκθεση του οστού στο στοματικό περιβάλλον δεν είναι πάντα αναγκαία για τη διάγνωση οστεονέκρωσης και έχει επιβεβαιωθεί τόσο πειραματικά (Aghaloo και συν. 2014, Soundia και συν. 2016), όσο και κλινικά (Patel και συν. 2012). Σύμφωνα με τους Schiodt και συν. (2014), με βάση το κριτήριο της έκθεσης ή μη του οστού, η ΟΓΣΦ μπορεί να διακριθεί σε 2 μορφές «εκτεθειμένη» και «μη εκτεθειμένη» ΟΓΣΦ, ενώ κάθε κατηγορία μπορεί να περιλαμβάνει 3 στάδια παρόμοια με εκείνα της σταδιοποίησης της AAOMS. Διαφορές μεταξύ της «εκτεθειμένης» και «μη εκτεθειμένης» ΟΓΣΦ δεν έχουν διαπιστωθεί όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, στη συμπτωματολογία, στα κλινικά, ακτινογραφικά και

dionecrosis, osteomyelitis, steroid-induced osteonecrosis and bone metastasis (Chiandussi et al. 2006). Radiographic findings should always be evaluated in combination with the clinical findings and the medical history of the patient in order to establish the final diagnosis (Klingelhöffer et al. 2016a).

Bone sclerosis, defined as loss of contrast definition between cortical bone and bone marrow space, has been reported to be a significant early radiographic finding in MRONJ (Koth et al. 2016). Bagan et al. (2015) found that all patients with MRONJ, whether they had or not exposed bone, presented with bone sclerosis in computer tomography (CT) as opposed to the control group. They also reported that the degree of bone sclerosis was related to the disease stage (Bagan et al. 2015).

Although panoramic radiograph is considered the initial radiographic screening test, it may not disclose early findings of MRONJ and the actual extent of the disease (Koth et al. 2016). It is therefore suggested to perform CT and Cone Beam CT (CBCT), which is necessary in the pre-operative screening for treatment planning (Kämmerer et al. 2016). Stockman et al. (2010) reported that 54% of MRONJ lesions are detected by panoramic radiograph compared to 96% by CT. The clinical margins of the disease do not always coincide with the true margins which are identified by CT. In a study conducted by Bedogni et al. (2014), downgrade of the disease stage was found when the evaluation was performed based on clinical characteristics alone, whereas the true extent and stage of MRONJ were precisely estimated using CT.

## HISTOLOGIC FINDINGS

Microscopic examination should always be performed to exclude other disease in the site of osteonecrosis (Arduino et al. 2015, DeSesa et al. 2016). The histopathologic characteristics of MRONJ generally consist of necrotic bone which is characterized by the lack of osteocytes in the lacunas (Figure 3a), absence of osteoblastic rimming and osteoclastic activity, as well as thick reversal lines (Koerdt et al. 2014, Kim et al. 2017). The excised soft tissues are composed of granulation tissue, with occasional bacterial colonization (Figure 3b) (Fantasia, 2009). It is important to perform microscopic examination in all resected bone segments, even if the clinical examination is suggestive of MRONJ, because cases of metastatic neoplasms have been reported (Gander et al. 2014). In a retrospective study, among 357 specimens with a working diagnosis of MRONJ, metastatic cancer or multiple myeloma were detected in 5% of the cases (Carlson et al. 2013).

## PREVENTION

The treatment of choice for MRONJ is prevention. Pre-



**Πίνακας 2:** Σταδιοποίηση της ΟΓΣΦ με βάση το πρωτόκολλο της AAOMS (Ruggiero και συν 2014).

Στάδιο	Περιγραφή	Σημεία και συμπτώματα
Σε κίνδυνο	Δεν υπάρχει εμφανές νεκρωμένο οστού σε ασθενείς που έχουν λάβει ενδοφλέβια ή εκ του στόματος αντι-οστεοαπορροφητική ή αντι-αγγειογενετική αγωγή.	
Στάδιο 0	Κλινικά δεν παρατηρείται νεκρωμένο (εκτεθειμένο) οστού, αλλά οι ασθενείς έχουν μη ειδικά συμπτώματα ή κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα (τα οποία μπορούν να παρατηρηθούν και σε ασθενείς σταδίου 1, 2 ή 3 που έχουν θεραπευτεί και δεν έχουν κλινικά εκτεθειμένο οστού).	<p><b>Συμπτώματα</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Οδονταλγία μη οδοντογενούς αιτιολογίας.</li> <li>2. Αμβλύς πόνος στις γνάθους που μπορεί να αντανάκλα στην περιοχή της ΚΓΔ.</li> <li>3. Πόνος στο ιγμόρειο που μπορεί να σχετίζεται με φλεγμονή και λέπτυνση του τοιχώματος του ιγμορείου.</li> <li>4. Μεταβλημένη νευροαισθητική λειτουργία.</li> </ol> <p><b>Κλινικά ευρήματα</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Χαλάρωση δοντιών που δεν αιτιολογείται από χρόνια περιοδοντική νόσο.</li> <li>2. Ακρορριζικό ή περιοδοντικό συρίγγιο που δεν σχετίζεται με νέκρωση πολφού από τερηδόνα, τραυματισμό ή επανορθωτική εργασία.</li> </ol> <p><b>Ακτινογραφικά ευρήματα</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Απώλεια ή απορρόφηση οστού μη σχετιζόμενα με περιοδοντική νόσο.</li> <li>2. Αλλαγές στο πρότυπο δοκίδωσης: Αύξηση πυκνότητας του οστού και μη πλήρωση φατνίου με οστό.</li> <li>3. Περιοχές οστεοσκλήρυνσης που εμπλέκει το σπογγώδες οστού ή το περιβάλλον συμπαγές οστού.</li> <li>4. Πάχυνση ή ασαφοποίηση του περιοδοντικού συνδέσμου (πάχυνση lamina dura, σκλήρυνση και μειωμένος χώρος περιοδοντικού συνδέσμου).</li> </ol>
Στάδιο 1	Εκτεθειμένο και νεκρωμένο οστού ή οστού που ανιχνεύεται μέσω συριγγίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που δεν έχουν ενδείξεις μόλυνσης.	Μπορεί να υπάρχουν παρόμοια ακτινογραφικά ευρήματα με το στάδιο 0.
Στάδιο 2	Εκτεθειμένο και νεκρωμένο οστού ή οστού που ανιχνεύεται μέσω συριγγίου και το οποίο έχει μολυνθεί, κάτι το οποίο αποδεικνύεται από την ερυθρότητα και τον πόνο και την πιθανή εκροή πυώδους εξιδρώματος.	Μπορεί να υπάρχουν παρόμοια ακτινογραφικά ευρήματα με το στάδιο 0.
Στάδιο 3	Εκτεθειμένο και νεκρωμένο οστού ή οστού που ανιχνεύεται μέσω συριγγίου σε ασθενείς με πόνο και μόλυνση και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: εκτεθειμένο και νεκρωμένο οστού που εκτείνεται πέρα από την φατνιακή περιοχή (π.χ κατώτερο όριο και κλάδο κάτω γνάθου, ιγμόρειο, ζυγωματικό τόξο) και οδηγεί σε κατάγματα, εξωστοματικό συρίγγιο, στοματοκολπική ή στοματορρινική επικοινωνία, ή οστεολυσία που εκτείνεται μέχρι το κατώτερο όριο της κάτω γνάθου ή το έδαφος του ιγμορείου.	

στα ιστολογικά χαρακτηριστικά (Schiodt και συν. 2014). Η παραπάνω όμως διάκριση είναι απαραίτητη, διότι το ποσοστό που παραμένει αδιάγνωστο λόγω έλλειψης οστικής αποκάλυψης υπολογίζεται περίπου στο 24% των περιπτώσεων ΟΓΣΦ (Fedele και συν. 2015). Η μη εκτεθειμένη μορφή ΟΓΣΦ αναφέρεται ότι θα εξελιχθεί τελικά σε έκθεση οστού, παραμένει όμως ασαφές το ποσοστό των ασθενών, και το χρονικό διάστημα κατά το οποίο θα συμβεί (Schiodt και συν. 2014). Αξιοπίστος βιοδείκτης, για τη διάγνωση της ΟΓΣΦ δεν έχει επιβεβαιωθεί (Vasconcelos και συν. 2013), ενώ έχουν αναφερθεί σε ερευνητικό επίπεδο, ενδεικτικοί βιοδείκτες στο

ventive measures can be performed before the initiation of antiresorptive or antiangiogenic agents, or after their administration (Goodday 2015). Check-up of dental and periodontal tissues belongs to the responsibility of the dentist, whereas any intraoral surgical procedure should be performed before the initiation of treatment. Instructions for the maintenance of a high level of oral hygiene, information about the risk of MRONJ and the significance of regular follow-up, are also included in the preventive measures before the initiation of medications (Goodday, 2015). In addition, physicians and other health professionals (nurses, pharmacists),

**Table 2:** Staging of MRONJ according to AAOMS protocol (Ruggiero et al 2014).

Stage	Description	Signs and symptoms
At risk	There is no apparent necrotic bone in asymptomatic patients who have been treated with IV or oral antiresorptive or antiangiogenic therapy.	
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone but nonspecific clinical findings, radiographic changes, and symptoms (These nonspecific findings, can occur in patients with a history of stage 1, 2, or 3 disease who have healed and have no clinical evidence of exposed bone).	<p><b>Symptoms</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Odontalgia not explained by an odontogenic cause.</li> <li>2. Dull, aching bone pain in the jaw, which may radiate to the temporomandibular joint region.</li> <li>3. Sinus pain, which may be associated with inflammation and thickening of the maxillary sinus wall.</li> <li>4. Altered neurosensory function.</li> </ol> <p><b>Clinical findings</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Loosening of teeth not explained by chronic periodontal disease.</li> <li>2. Periapical or periodontal fistula that is not associated with pulpal necrosis caused by caries, trauma, or restorations.</li> </ol> <p><b>Radiographic findings</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alveolar bone loss or resorption not attributable to chronic periodontal disease.</li> <li>2. Changes to trabecular pattern dense bone and no new bone in extraction sockets.</li> <li>3. Regions of osteosclerosis involving the alveolar bone or surrounding basilar bone.</li> <li>4. Thickening or obscuring of the periodontal ligament (thickening of the lamina dura, sclerosis, and decreased periodontal ligament space).</li> </ol>
Stage 1	Exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection.	Patients also may present with radiographic findings mentioned for stage 0.
Stage 2	Exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone associated with infection, as evidenced by pain and erythema in the region of exposed bone, with or without purulent drainage.	Patients also may present with radiographic findings mentioned for stage 0.
Stage 3	Exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients with pain, infection, and at least one of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (i.e., inferior border and ramus in mandible, maxillary sinus, and zygoma in maxilla), resulting in pathologic fracture, extraoral fistula, oral antral or oral nasal communication, or osteolysis extending to inferior border of the mandible or sinus floor.	

σίαλο, οι οποίοι απαιτούν τεκμηρίωση για την εφαρμογή τους στη κλινική πράξη (Thumbigere-Math και συν. 2015, Kolokythas και συν. 2015).

## ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το φάσμα των απεικονιστικών ευρημάτων (Εικ. 2) της ΟΓΣΦ είναι ευρύ και μπορεί να περιλαμβάνει οστεοσκληρυνση ή οστεόλυση, διάβρωση του οστικού πετάλου, δημιουργία οστικού απολύματος, μη πλήρωση του φατνίου με οστών μετά από εξαγωγή, περιοριστική εναπόθεση νέου οστού, περιακρορριζικές διαυγάσεις, πάχυνση της

should inform the patients about the risk of MRONJ, and are responsible to advise them to seek a dentist's consultation (Goodday, 2015).

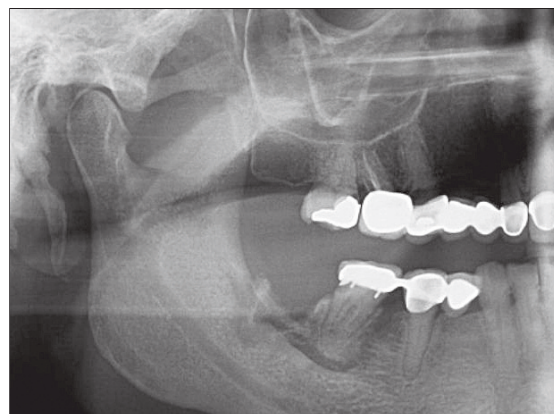
After the initiation of treatment, there is no contraindication for any dental procedure (Goodday, 2015). If surgical operation is needed, preventive measures aim at reducing the microbial load (Goodday, 2015). Specifically, patients are advised to use oral mouthwashes (chlorhexidine) on a daily basis before the operation, until complete mucosal healing is achieved. It is reported that the use of prophylactic antibiotics decreases or even eliminates the risk of MRONJ, without however a

lamina dura, διεύρυνση του περιοδοντικού συνδέσμου ή στένωση του πόρου του κάτω φατνιακού νεύρου (Koth και συν. 2016, Klingelhöffer και συν. 2016a). Τα απεικονιστικά αυτά ευρήματα δεν είναι παθογνωμονικά, καθώς μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλες νόσους που χαρακτηρίζονται από έκθεση οστού, όπως οστεομυελίτιδα, οστεοακτινόνεκρωση, οστεονέκρωση από κορτικοστεροειδή ή οστικές μεταστάσεις (Chiandussi και συν. 2006). Γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητο να γίνεται συσχέτιση των ακτινογραφικών ευρημάτων με τα κλινικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, ώστε να τεθεί η τελική διάγνωση (Klingelhöffer και συν. 2016a). Με τον όρο οστική σκλήρυνση περιγράφεται η απώλεια αντίθεσης μεταξύ φλοιώδους οστού και μυελωμάτων και έχει αναφερθεί ότι συνιστά σημαντικό αρχικό ακτινογραφικό εύρημα στην ΟΓΣΦ (Koth και συν. 2016). Σε μελέτη των Bagan και συν. (2015), η παρουσία οστικής σκλήρυνσης στην αξονική τομογραφία (CT) αποτελούσε σταθερό απεικονιστικό εύρημα σε όλους τους ασθενείς με ΟΓΣΦ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη εκτεθειμένου οστού σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον παρατηρήθηκε αναλογική αύξηση του βαθμού οστικής σκλήρυνσης με το στάδιο της νόσου.

Όσον αφορά στην καταλληλότερη απεικονιστική μέθοδο, παρά το γεγονός ότι η πανοραμική ακτινογραφία θεωρείται ως η πρώτη επιλογή, είναι δυνατόν να μην αποκαλύψει αρχικά ευρήματα της ΟΓΣΦ και τις πραγματικές διαστάσεις της βλάβης (Koth και συν. 2016). Κατά συνέπεια, προτείνεται η CT καθώς και η υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (CBCT), η οποία είναι απαραίτητη στον προεγχειρητικό έλεγχο προκειμένου να γίνει ο σχεδιασμός της αντιμετώπισης (Kämmerer και συν. 2016). Στη συγκριτική μελέτη των Stockman και συν. (2010), η ΟΓΣΦ εντοπίστηκε με την πανοραμική ακτινογραφία στο 54% των βλαβών, ενώ με την αξονική τομογραφία στο 96% αντίστοιχα. Τα πραγματικά όρια της βλάβης αποκαλύπτονται με την αξονική τομογραφία και συχνά δεν συμπίπτουν με τα κλινικά όρια. Αυτό επιβεβαίωσαν στη μελέτη τους οι Bedogni και συν. (2014), οι οποίοι παρατήρησαν σαφή υποβάθμιση του σταδίου της νόσου, όταν η αξιολόγηση ήταν βασισμένη μόνο στα κλινικά χαρακτηριστικά, ενώ η αληθής έκταση και το στάδιο της ΟΓΣΦ εκτιμήθηκαν με ακρίβεια μόνο μέσω της αξονικής τομογραφίας.

## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

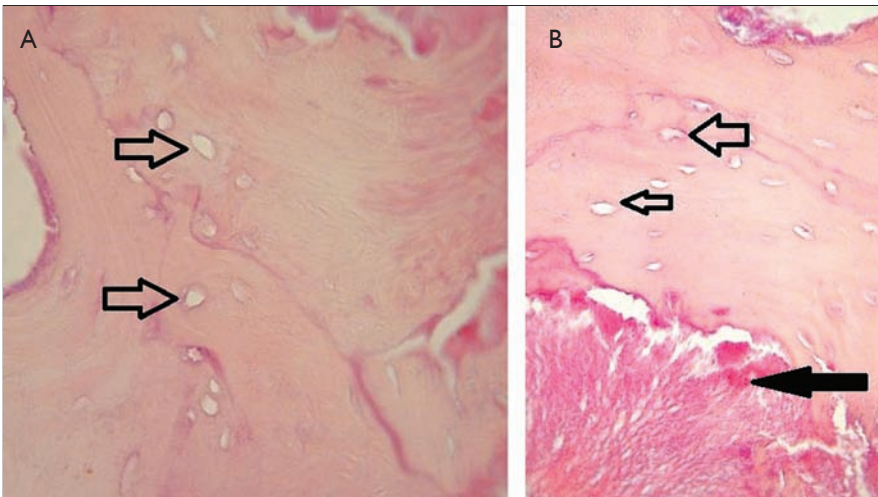
Η ιστοπαθολογική εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε περίπτωση για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άλλης νόσου στη περιοχή της οστεονέκρωσης (Arduino και συν. 2015, DeSesa και συν. 2016). Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα συνήθως συνίστανται σε οστεοδοκίδες με χαρακτηριστές νέκρωσης (οστική απολυματοποίηση), όπως οστικές κρύπτες κενές από οστεοκύτταρα (Εικόνα 3a), απουσία οστεοβλαστικής παρυφής, έντονες



Εικ. 2: Πανοραμική ακτινογραφία ασθενούς με ΟΓΣΦ.  
Fig. 2: Panoramic radiograph in a patient with MRONJ.

specific antibiotic scheme being proposed (Goodday, 2015). Some investigators suggest to cover the extraction socket with full-thickness flap in order to achieve proper healing, whereas others dispute this view as long as antibiotics are administered (Goodday, 2015). Several methods that lead to a reduction of the risk of MRONJ have been proposed, and they include placement of autologous platelet concentrates in the surgical wound, laser application in the extraction socket, and recently the use of parathyroid hormone, which provided promising results with the rapid healing of hard and soft tissues (Goodday, 2015). Nonetheless, according to a recent systematic review, the only preventive measures (even though having low-level of evidence) that can actually decrease the risk of MRONJ onset include: regular dental follow-up of patients every three months, the prescription of systematic antibiotics before the performance of surgical procedures, and the application of particular surgical techniques which lead to primary wound closure (Beth-Tasdogan et al. 2017). According to AAOMS protocol (Ruggiero et al. 2014), before any surgical procedure, it is recommended to discontinue the medications (drug holiday), if the patient's medical state allows it:

- In osteoporotic patients taking per os bisphosphonates for a long time (more than 4 years), with or without simultaneous therapy with steroids or antiangiogenic agents, discontinuation of the medications 2 months before the operation, and re – administration after healing is suggested. The same applies for patients taking per os bisphosphonates for less than 4 years, but with simultaneous therapy with steroids or antiangiogenic agents.
- Data are scant regarding the effect of discontinuing intravenous bisphosphonates. However, if MRONJ develops, it is possible to discontinue therapy until soft



**Εικ. 3:** Α: Νεκρωμένο οστούν με κενές οστικές κρύπτες (περίγραμμα βελών) (χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x400) και Β: Νεκρωμένο οστούν με κενές οστικές κρύπτες (περίγραμμα βελών) και αποικίες μικροβίων (μαύρο βέλος) (χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x400).

**Fig. 3:** A: Necrotic bone with empty lacunas (arrow's outline) (hematoxylin-eosin stain, original magnification x400) and B: Necrotic bone with empty lacunas (arrow's outline) and bacterial colonies (black arrow) (hematoxylin-eosin stain, original magnification x400).

γραμμές αναστροφής και οστεοκλαστική δραστηριότητα (Koerdt και συν. 2014, Kim και συν. 2017). Οι συναφαιρεθέντες μαλακοί ιστοί αποτελούνται από κοκκιώδη ιστό, ενώ είναι συχνή η παρουσία αποικιών μικροβίων (Εικ. 3β) (Fantasia, 2009). Η μικροσκοπική εξέταση όλων των οστικών τεμαχίων που έχουν αφαιρεθεί είναι ιδιαίτερα σημαντική, ακόμα και αν η κλινική σημειολογία είναι ενδεικτική για ΟΓΣΦ, διότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εστιών μεταστατικού καρκίνου σε βιοψικό υλικό ΟΓΣΦ (Gander και συν. 2014). Αντίστοιχη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι σε σύνολο 357 βιοψιών με πιθανή κλινική διάγνωση ΟΓΣΦ, η παρουσία μεταστατικού καρκίνου ή εστιών πολλαπλού μυελώματος αποκαλύφθηκε σε ποσοστό 5% των περιπτώσεων (Carlson και συν. 2013).

## ΠΡΟΛΗΨΗ

Η καλύτερη αντιμετώπιση της ΟΓΣΦ είναι η πρόληψη. Μέτρα πρόληψης μπορούν να ληφθούν είτε πριν από την έναρξη της αγωγής με αντι-οστεοαπορροφητικά φάρμακα ή αγγειογενετικούς παράγοντες, είτε μετά τη χορήγησή τους (Goodday, 2015).

Ο έλεγχος των οδοντικών και περιοδοντικών ιστών και η αντιμετώπιση των οδοντικών προβλημάτων του ασθενούς είναι ευθύνη του οδοντιάτρου, ενώ οποιαδήποτε ενδοστοματική χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν την έναρξη της αγωγής. Οι οδηγίες στοματικής υγιεινής ώστε αυτή να διατηρείται σε άριστο επίπεδο, η ενημέρωση του ασθενούς για τον κίνδυνο οστεονέκρωσης, καθώς και η σημασία των συχνών επανεξετάσεων περιλαμβάνονται στα προληπτικά μέτρα που προηγούνται της φαρμακευτικής αγωγής (Goodday, 2015). Παράλληλα οι θεράποντες ιατροί άλλων ειδικοτήτων και οι εμπλεκόμενοι φορείς υγείας (νοσηλεύτες, φαρμακοποιοί) οφείλουν να ενημερώνουν τους ασθενείς

tissue healing, depending on the disease status and only after consultation with the oncologist.

- There are no data concerning possible discontinuation of denosumab or antiangiogenic agents.

According to recent data, there seems to be no difference in the risk of MRONJ manifestation, if discontinuation of bisphosphonates is applied before surgery. (Bodem et al. 2016, Thumbigere-Math et al. 2016). Discontinuation of medications may possibly contribute to improvement or/and rapid relief of symptoms (Hinson et al. 2015). In a recent research paper, healing of lesions compatible with MRONJ was noticed after discontinuation of denosumab, but not bisphosphonates (de Molon et al. 2015). More research needs to be conducted in order to validate this finding (de Molon et al. 2015).

## MANAGEMENT

Different treatment protocols have been used for the treatment of MRONJ, with various outcomes (Fliefel et al. 2015). Two recent systematic reviews concluded that to date, the treatment of choice for MRONJ has yet to be defined due to the lack of well documented randomized clinical trials (Rollason et al. 2016, Beth-Tasdogan et al. 2017). The majority of studies refer to the treatment of MRONJ caused by bisphosphonates, whereas very few studies deal with the treatment of osteonecrosis caused by other medications, such as denosumab (Bagan et al. 2016, Pichardo and Merkesteyn, 2016). AAOMS treatment protocol (Ruggiero et al. 2014) is usually applied for the treatment of the disease and relates to the disease's stage (Table 3). If a mobile bony sequestrum is present it should always be removed without exposing uninvolved bone (Ruggiero et al. 2014). With respect to surgical margins, it is proposed that



νείς για τον κίνδυνο εμφάνισης της ΟΓΣΦ και να τους συμβουλεύουν για την αναγκαιότητα του οδοντιατρικού ελέγχου (Goodday, 2015).

Μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, εκτός από τη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής και τις συχνές επανεξετάσεις στον οδοντίατρο, δεν υπάρχει αντένδειξη για οποιαδήποτε οδοντιατρική θεραπεία (Goodday, 2015). Εάν υπάρξει ανάγκη για χειρουργική επέμβαση, τα προληπτικά μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται κατά την εξαγωγή ή τη χειρουργική του οστού στοχεύουν στην κατά τα δυνατόν μεγαλύτερη μείωση του μικροβιακού φορτίου του στόματος (Goodday, 2015). Συγκεκριμένα συστήνεται στον ασθενή πριν την επέμβαση η καθημερινή χρήση αντισηπτικών στοματοδιαλυμάτων (χλωρεξιδίνη) και η συνέχιση αυτής της τοπικής αγωγής μέχρι την επούλωση του τραύματος. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μείωση ή και εξάλειψη του κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης με τη χρήση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής, χωρίς να προτείνεται κάποιο συγκεκριμένο φαρμακευτικό σχήμα (Goodday, 2015). Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν την κάλυψη του φαντίου του εξαχθέντος δοντιού με κρημό ολικού πάχους (κατά πρώτο σκοπό επούλωση), ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι αρκεί μόνο η προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή (Goodday, 2015). Διάφορες μέθοδοι μείωσης της πιθανότητας οστεονέκρωσης έχουν περιγραφεί, όπως τοποθέτηση στο χειρουργικό πεδίο αυτόλογου πλάσματος αιμοπεταλίων, η εφαρμογή laser στο μετεξακτικό φαντίο, ενώ πρόσφατα η εφαρμογή παραθυρεοειδικής ορμόνης φαίνεται να επηρεάζει θετικά την ταχύτητα επούλωσης των σκληρών και μαλακών ιστών (Goodday, 2015). Παρόλα αυτά, με βάση πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, τα μοναδικά προληπτικά μέτρα που μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΓΣΦ (με χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης), είναι η ανά 3μηνο παρακολούθηση των ασθενών από τον οδοντίατρο, η λήψη αντιβίωσης πριν την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων και η χρησιμοποίηση τεχνικών ώστε να επέλθει επούλωση κατά πρώτο σκοπό. (Beth-Tasdogan και συν. 2017).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της AAOMS (Ruggiero και συν. 2014), πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση προτείνεται διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (drug holiday), εφόσον η συνολική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει:

- Σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με ιστορικό μακροχρόνιας λήψης από του στόματος διφωσφονικών (για περισσότερα από 4 χρόνια), με ή χωρίς ταυτόχρονη αγωγή με κορτικοστεροειδή ή αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες, προτείνεται διακοπή των χορηγούμενων φαρμάκων 2 μήνες πριν την επέμβαση και επανέναρξη της αγωγής μετά την επούλωση στη περιοχή της επέμβασης. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά για λιγότερο από 4 χρόνια με συνοδό θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες.

necrotic bone should be removed until bleeding is noticed (clinical sign of bone vitality). Any sharp bony edge should be smoothen, and a layered tension-free primary wound closure should be performed (Williams and O'Ryan, 2015).

Systematic antibiotics along with oral antimicrobial rinses before and after surgery are recommended (Bodem et al. 2016). The ideal antibiotic scheme, the preferable dose, the route of administration and the time span of antibiotic use, are empirically determined (Rollason et al. 2016, Beth-Tasdogan et al. 2017). Surgical intervention should be performed in cases of MRONJ stage 2 and 3 or in cases resistant to conservative management (oral antimicrobial rinses and systematic antibiotics) (Bodem et al. 2015, Klingelhöffer et al. 2016b). The likelihood of regression or healing after conservative treatment is greater in stage 1 lesions compared to the other two stages, with this difference between stages being statistically significant (Bodem et al. 2015).

Many adjuvant therapies have been used either alone or in combination with conservative or surgical management (hyperbaric oxygen; pentoxifylline, ozone, low level laser, platelet-rich plasma, teriparatide, parathyroid hormone and bone morphogenetic protein), but definite conclusions regarding their effectiveness cannot be drawn due to the lack of well-organized studies (Rollason et al. 2016, Beth-Tasdogan et al. 2017).

## PROGNOSIS

Results concerning prognosis of patients under bisphosphonate treatment, vary among clinical studies (Reich et al. 2015). Patients who take intravenous bisphosphonates have worse prognosis compared to patients under per os administration (Shintani et al. 2015, Hayashida et al. 2017). In a recent study it was concluded that the prognosis is favorable in older patients, when the lesions are located in the maxilla, when surgery is performed and when lesions fall in stages 1 and 2 compared to stage 3 (Ruggiero and Kohn, 2015). Timely intervention decreases the rate of recurrences (Klingelhöffer et al. 2016b). It seems that patients treated surgically have a favorable prognosis, probably because bacteria are removed, thus avoiding their resistance to antibiotics and the organization in biofilms (Ruggiero and Kohn, 2015, Kim et al. 2016, Hayashida et al. 2017, Hoefert et al. 2017).

## CONCLUSIONS

- Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a pathologic entity of unclear pathogenesis.
- The responsibility of the general dentist is to inform the patients at risk for developing MRONJ, as well as prompt diagnosis of the disease and proper management.
- Diagnosis is based on the patient's medical history and clinical findings. Attention should be given during

- Τα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της διακοπής των ενδοφλεβίων χορηγούμενων διφωσφονικών είναι ανεπαρκή. Ωστόσο σε περιπτώσεις ανάπτυξης ΟΓΣΦ, είναι δυνατή η διακοπή της θεραπείας μέχρι την επώλωση των μαλακών ιστών, εφόσον το επιτρέπει το νόσημα του ασθενούς και σε συνεννόηση με τον θεράποντα ογκολόγο.
- Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά στη πιθανή διακοπή της δеноσοουμάμπης ή των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων.

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν φαίνεται να υπάρχει αξιοσημείωτη διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης ΟΓΣΦ μετά την προεχειρητική διακοπή των διφωσφονικών (Bodem και συν. 2016, Thumbigere-Math και συν. 2016). Η διακοπή της αγωγής ίσως να συνδράμει στην βελτίωση ή και ταχύτερη υποχώρηση της συμπτωματολογίας των ασθενών (Hinson και συν. 2015). Πρόσφατη πειραματική μελέτη έδειξε αποδορμή βλαβών συμβατών με οστεονέκρωση μετά τη διακοπή της δеноσοουμάμπης, ενώ παρόμοιο αποτέλεσμα δεν διαπιστώθηκε μετά τη διακοπή διφωσφονικών (de Molon και συν. 2015). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να τεκμηριωθεί το παραπάνω εύρημα.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ΟΓΣΦ, με ποικίλα αποτελέσματα (Fliefel και συν. 2015). Δύο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι λόγω της έλλειψης καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών προς το παρόν δεν είναι δυνατόν να προταθεί η πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία για την ΟΓΣΦ (Rollason και συν. 2016, Beth-Tasdogan και συν. 2017). Η πλειοψηφία των εργασιών αναφέρεται στην αντιμετώπιση περιπτώσεων οστεονέκρωσης που οφείλεται σε διφωσφονικά, ενώ λίγες μελέτες αφορούν στην οστεονέκρωση σχετιζόμενη με άλλα φάρμακα, όπως δеноσοουμάμπη (Bagan και συν. 2016, Richardo και Merkesteyn, 2016).

Το θεραπευτικό πρωτόκολλο της AAOMS (Ruggiero και συν. 2014) που συνήθως εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση της ΟΓΣΦ, είναι ανάλογο του σταδίου της νόσου (Πίν. 3). Εάν διαπιστωθεί ευκίνητο οστικό απόλυμα, πρέπει πάντα να αφαιρείται με αποφυγή της έκθεσης του παρακείμενου υγιούς οστού στο στοματικό περιβάλλον (Ruggiero και συν. 2014). Όσον αφορά στα χειρουργικά όρια, προτείνεται ότι πρέπει να γίνεται αφαίρεση του νεκρού οστού μέχρι του σημείου όπου θα παρατηρηθεί αιμορραγία (ως ένα κλινικό σημείο ενδεικτικό οστικής ζωτικότητας). Μετά από λείανση των οξείαιχμων περιοχών θα πρέπει να γίνεται συρραφή του τραύματος με όσο το δυνατόν λιγότερες τάσεις (Williams και O'Ryan 2015).

Συστήνεται η χορήγηση συστηματικής αντιβιοτικής αγωγής σε συνδυασμό με τοπικά αντιμικροβιακά στο-

**Πίνακας 3:** Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΟΓΣΦ σύμφωνα με το πρωτόκολλο της AAOMS (Ruggiero και συν 2014).

Στάδιο	Διαχείριση ασθενούς - Αντιμετώπιση
Ασθενής σε κίνδυνο	Ενημέρωση για την πιθανότητα ΟΓΣΦ και για τα σημεία και τα συμπτώματά της.
0	Συντηρητική αντιμετώπιση οδοντικών προβλημάτων (τερηδονισμένα δόντια, περιοδοντική νόσος) σε συνδυασμό με αντιβιοτικά ή/και φάρμακα για χρόνιο πόνο (όταν αυτά ενδεδεικνυται). Επανεξετάσεις προληπτικές για πιθανή εξέλιξη σε επόμενο στάδιο.
1	Χρήση τοπικών αντιμικροβιακών σκευασμάτων (χλωρεξιδίνη 0,12%). Πραγματοποιείται τακτική επανεξέταση (κάθε τρεις μήνες).
2	Χρήση τοπικών αντιμικροβιακών σκευασμάτων σε συνδυασμό με συστηματική λήψη αντιβιοτικών (πενικιλίνη, κινολόνες, μετρονιδαζόλη, κλινδαμυκίνη, δοξυκυκλίνη ή ερυθρομυκίνη) και αναλγητικών. Προτείνεται η λήψη υλικού από τη βλάβη (καλλιέργεια-αντιβιογράμμα). Σε περίπτωση ανθεκτικότητας των μικροβίων στα αντιβιοτικά, συστήνεται χειρουργική παρέμβαση.
3	Χρήση τοπικών αντιμικροβιακών προϊόντων σε συνδυασμό με συστηματική λήψη αντιβιοτικών και αναλγητικών. Χειρουργική παρέμβαση που μπορεί να κυμαίνεται από απλή απόξεση μέχρι και εκτομή τμήματος της γνάθου.

history taking, and patients should always be questioned if they take medications associated with MRONJ.

- Dental examination, maintenance of a high level of oral hygiene, and dental care before and during treatment, are essential preventive measures in order to decrease the risk of MRONJ in patients under antiresorptive or antiangiogenic agents.
- The treatment protocol for the management of

ματοπλύματα, τόσο πριν όσο και μετά την επέμβαση (Bodem και συν. 2015). Στη πλειοψηφία των μελετών φαίνεται να καθορίζονται εμπειρικά τόσο το θεραπευτικό σχήμα των αντιβιοτικών, όσο και η δόση, η οδός χορήγησης και το χρονικό διάστημα της αγωγής (Rollason και συν. 2016, Beth-Tasdogan και συν. 2017). Η χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περιπτώσεις ΟΓΣΦ σταδίου 2 και 3 ή σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη συντηρητική θεραπεία (τοπικά αντιμικροβιακά στοματοπλύματα και συστηματική αντιβιοτική αγωγή) (Bodem και συν. 2015, Klingelhöffer και συν. 2016b). Μετά την εφαρμογή συντηρητικής αγωγής, η πιθανότητα υποχώρησης ή και ίασης είναι μεγαλύτερη για βλάβες ΟΓΣΦ σταδίου 1 σε σύγκριση με εκείνες των άλλων δύο σταδίων, με τη διαφορά μεταξύ των σταδίων να είναι στατιστικά σημαντική (Bodem και συν. 2015).

Πληθώρα συμπληρωματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό ή μη με τη συντηρητική ή και τη χειρουργική αντιμετώπιση (υπερβαρικό οξυγόνο, πεντοξυφυλλίνη, όζον, χαμηλής έντασης laser, πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, τερπιπαράτιδη, παραθυροειδής ορμόνη και μορφογενετική πρωτεΐνη οστού), χωρίς ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά τους λόγω του περιορισμένου αριθμού των καλά σχεδιασμένων μελετών (Rollason και συν. 2016, Beth-Tasdogan και συν. 2017).

### ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα αποτελέσματα που αφορούν στη πρόγνωση ασθενών που λαμβάνουν διφωσφονικά ποικίλουν μεταξύ των κλινικών μελετών (Reich και συν. 2015). Αναφέρεται ότι η πρόγνωση είναι χειρότερη για όσους λαμβάνουν ενδοφλέβια αγωγή σε σύγκριση με την αγωγή από το στόματος (Shintani και συν. 2015, Hayashida και συν. 2017). Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι καλύτερη πρόγνωση παρουσίαζαν ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, βλάβες που εντοπιζόνταν στην άνω γνάθο, περιπτώσεις που είχαν αντιμετωπισθεί χειρουργικά και τέλος τα στάδια της νόσου 1 και 2 συγκριτικά με το στάδιο 3 (Ruggiero και Kohn, 2015). Η πιθανότητα υποτροπής μειώνεται με την έγκαιρη παρέμβαση (Klingelhöffer και συν. 2016b). Η χειρουργική αντιμετώπιση φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση πιθανόν λόγω της μηχανικής απομάκρυνσης των μικροβίων, τα οποία με τη μορφή οργανωμένων βιοϋμενίων καθίστανται ανθεκτικά στην αντιβιοτική θεραπεία (Ruggiero και Kohn, 2015, Kim και συν. 2016, Hayashida και συν. 2017, Hoefert και συν. 2017).

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η σχετιζόμενη με φάρμακα (ΟΓΣΦ) οστεονέκρωση των γνάθων είναι μια νοσολογική οντότητα η παθογένεια της οποίας χρήζει περαιτέρω έρευνας.

**Table 3:** Treatment strategies for patients with MRONJ according to AAOMS protocol (Ruggiero et 2014).

Stage	Patient management – Treatment
At risk	Information about the risk of developing MRONJ, as well as for the signs and symptoms of the disease.
0	Conservative management of odontogenic lesions (caries and periodontal disease) in combination with antibiotics or/and medication for chronic pain (when indicated). Close monitoring for potential progression to a higher stage.
1	Oral antimicrobial rinses (chlorhexidine 0.12%). Regular follow-ups (every three months)
2	Oral antimicrobial rinses in combination with systematic antibiotics (penicillin, quinolones, metronidazole, clindamycin, doxycycline, and erythromycin) and analgesics. Microbial cultures also should be analyzed, and the antibiotic regimen should be adjusted accordingly. In cases of resistance to antibiotics, operative therapy is suggested.
3	Oral antimicrobial rinses in combination with systematic antibiotics and analgesics. Surgical interference varying from debridement to resection of part of the jaw.

MRONJ is related to the stage of the disease, and may include conservative approach with topically-applied antimicrobial agents, in combination with systematic antibiotics or surgical intervention.

- Surgical intervention is usually performed for lesions of Stage 2 and 3.
- Histological examination of surgical samples should be performed in order to rule out the possibility of metastatic disease or other pathology.

- Ευθύνη του γενικού οδοντίατρου είναι η ενημέρωση των ασθενών που βρίσκονται σε πιθανό κίνδυνο εμφάνισης ΟΓΣΦ, η έγκαιρη διάγνωση της παθολογικής κατάστασης και η σωστή διαχείριση του ασθενούς.
- Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς και στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίδεται στη λήψη του ιατρικού ιστορικού για την αναζήτηση των κατηγοριών φαρμάκων που συνδέονται με την πρόκληση οστεονέκρωσης.
- Η αναγκαιότητα του οδοντιατρικού ελέγχου, η διατήρηση υψηλού επιπέδου στοματικής υγιεινής και οδοντιατρικής φροντίδας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, είναι προληπτικά μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης της ΟΓΣΦ στους ασθενείς υπο φαρμακευτική αγωγή με αντι-οστεοαπορροφητικούς ή αντιαγγειογενετικούς παράγοντες.
- Το θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της ΟΓΣΦ είναι ανάλογο του σταδίου της νόσου και μπορεί να περιλαμβάνει συντηρητική αγωγή με χρήση τοπικών αντιμικροβιακών σκευασμάτων, σε συνδυασμό με συστηματική λήψη αντιβιοτικών ή χειρουργική παρέμβαση.
- Η χειρουργική αντιμετώπιση συνήθως αφορά σε βλάβες σταδίου 2 και 3.
- Η ιστοπαθολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος δεν θα πρέπει να παραλείπεται για τον αποκλεισμό της πιθανότητας μεταστατικής ή άλλης νόσου.

## BIBLIOΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- AAOM Clinical Practice Statement Subject: The use of serum C-terminal telopeptide cross-link of type I collagen (CTX) testing in predicting risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 124:367-368, 2017
- Aghaloo TL, Cheong S, Bezouglaia O, Kostenuik P, Atti E, Dry SM, Pirih FQ, Tetradis S. RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease. *J Bone Miner Res* 29:843-54, 2014
- Aghaloo TL, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:489-96, 2015
- Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, Bezouglaia O, Dry SM, Tetradis S. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 26:1871-82, 2011
- Aghaloo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 75:129-142, 2017
- Allen MR. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Basic and Translational Science Updates. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:497-508, 2015
- Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:660-6, 2013
- Arduino PG, Scully C, Chiusa L, Brocchetti R. Oral squamous cell carcinoma arising in a patient after hematopoietic stem cell transplantation with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Case Rep Dent* 2015:831418.
- Bagan J, Peydró A, Calvo J, Leopoldo M, Jiménez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Dis* 22: 324-9, 2016
- Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L, Utrilla J, Scully C. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53: 257-62, 2015
- Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini 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* 52: 603-8, 2014
- Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD012432, 2017
- Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 43:1139-43, 2015



- Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121: 367-72, 2016
- Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol* 59:790-9, 2014
- Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. *J Oral Maxillofac Surg* 71:2077-86, 2013
- Cheong S, Sun S, Kang B, Bezouglaia O, Elashoff D, McKenna CE, Aghaloo TL, Tetradis S. Bisphosphonate uptake in areas of tooth extraction or periapical disease. *J Oral Maxillofac Surg* 72:2461-8, 2014
- Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 35:236-43, 2006
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyachi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 375:1532-1543, 2016
- Dal Prá KJ, Lemos CA, Okamoto R, Soubhia AM, Pellizzer EP. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46:151-156, 2017
- de Molon RS, Hsu C, Bezouglaia O, Dry SM, Piri FQ, Soundia A, Cunha FQ, Cirelli JA, Aghaloo TL, Tetradis S. Rheumatoid Arthritis Exacerbates the Severity of Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. A Randomized, Prospective, Controlled Animal Study. *J Bone Miner Res* 31:1596-607, 2016
- de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Piri FQ, Dry SM, Kostenuik P, Boyce RW, Dwyer D, Aghaloo TL, Tetradis S. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *J Bone Miner Res* 30:1627-40, 2015
- de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, Veloso-Guedes CC, Simamoto-Júnior PC, de-Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 21:e644-51, 2016
- DeSesa CR, Appugounder S, Haberland C, Johnson MP. Osteonecrosis of the Jaw in Association With Chemotherapy in the Setting of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Oral Maxillofac Surg* 74:292-301, 2016
- Di Fede O, Bedogni A, Giancola F, Saia G, Bettini G, Toia F, D'Alessandro N, Firenze A, Matranga D, Fedele S, Campisi G. BRONJ in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter case series. *Oral Dis* 22:543-8, 2016
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Routsou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20:117-20, 2009
- Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:509-16, 2015
- Donetti E, Gualerzi A, Sardella A, Lodi G, Carrasi A, Sforza C. Alendronate impairs epithelial adhesion, differentiation and proliferation in human oral mucosa. *Oral Dis* 20:466-72, 2014
- Fantasia JE. Bisphosphonates--what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 67:53-60, 2009
- Fantasia JE. The Role of Antiangiogenic Therapy in the Development of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:547-53, 2015
- Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Fung PP, Saia G, Campisi G, Bedogni A. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53:13-7, 2015
- Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44:568-85, 2015
- Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, Bagan J, Fusco V, Saia G, Acham S, Musto P, Petrucci MT, Diz P, Colella G, Mignogna MD, Pentenero M, Arduino P, Lodi G, Maiorana C, Manfredi M, Hallberg P, Wadelius M, Takaoka K, Leung YY, Bonacina R, Schiødt M, Lakatos P, Taylor T, De Riu G, Favini G, Rogers SN, Pirmohamed M, Nicoletti P; GENVABO Consortium, Fedele S. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 23:477-483, 2017
- Fung PL, Nicoletti P, Shen Y, Porter S, Fedele S. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:537-46, 2015
- Gabbert TI, Hoffmeister B, Felsenberg D. Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 141:749-58, 2015
- Gander T, Obwegeser JA, Zemanz W, Grätz KW, Jacobsen C. Malignancy mimicking bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117:32-6, 2014
- Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 42:922-32, 2015
- Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:527-36, 2015
- Goodwin JS, Zhou J, Kuo YF, Baillargeon J. Risk of Jaw Osteonecrosis After Intravenous Bisphosphonates in Cancer Patients and Patients Without Cancer. *Mayo Clin Proc* 92:106-113, 2017
- Hallmer F, Bjørnland T, Andersson G, Becktor JP, Kristoffersen AK, Enersen M. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123:436-444, 2017
- Hallmer F, Bjørnland T, Nicklasson A, Becktor JP, Andersson G. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 118:202-8, 2014
- Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kiritani T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res* 32:2022-2029, 2017
- Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.005, 2017
- Hinson AM, Siegel ER, Stack BC Jr. Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in os-

- teonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 73:53-62, 2015
- Hoefert S, Hoefert CS, Albert M, Munz A, Grimm M, Northoff H, Reinert S, Alexander D. Zoledronate but not denosumab suppresses macrophagic differentiation of THP-1 cells. An aetiologic model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Oral Investig* 19:1307-18, 2015
- Hoefert S, Sade Hoefert C, Munz A, Schmitz I, Grimm M, Yuan A, Northoff H, Reinert S, Alexander D. Effect of bisphosphonates on macrophagic THP-1 cell survival in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121:222-32, 2016
- Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 45:570-578, 2017
- Kämmerer PW, Thiem D, Eisenbeiß C, Dau M, Schulze RK, Al-Nawas B, Draenert FG. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121:419-24, 2016
- Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo TL, Tetradis S. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res* 28:1631-40, 2013
- Kerbin P, Guerrot D, Jardin F, Moizan H. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient Presenting With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder Treated With Rituximab: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg* doi: 10.1016/j.joms.2017.05.016, 2017
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandt ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30:3-23, 2015
- Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51:e302-4, 2013
- Kim HY, Lee SJ, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, Lee JH, Choung PH, Kim MJ, Seo BM. Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 75:1404-1413, 2017
- Kim JW, Landayan ME, Lee JY, Tatad JC, Kim SJ, Kim MR, Cha IH. Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* 20:2251-2258, 2016
- Kim SM, Eo MY, Kim YS, Lee SK. Histochemical observation of bony reversal lines in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123:220-228, 2017
- Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, Müller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol* 45:20160065, 2016a
- Klingelhöffer C, Zeman F, Meier J, Reichert TE, Ettl T. Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg* 44:1694-1699, 2016b
- Koerdt S, Dax S, Grimaldi H, Ristow O, Kuebler AC, Reuther T. Histomorphologic characteristics of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Pathol Med* 43:448-53, 2014
- Kolokythas A, Karras M, Collins E, Flick W, Miloro M, Adami G. Salivary Biomarkers Associated With Bone Deterioration in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 73:1741-7, 2015
- Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofac Radiol* 45:20160049, 2016
- Kumar V, Sinha RK. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: An Update. *J Maxillofac Oral Surg* 13:386-93, 2014
- Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 25:1131-9, 2014
- Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot MJ, Tolédo R, Goudot P, Azérad J, Berdal A, Spano JP, Ruhin B, Descroix V. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone* 58:103-7, 2014
- Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int* 2016:8768162, 2016
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115-7, 2003
- Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, Manon R, Villa A, Treister N, Woo SB. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol* 7:E81-E87, 2016
- Mehrotra B. Antiresorptive Therapies for the Treatment of Malignant Osteolytic Bone Disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:561-6, 2015
- Melakopoulos I, Patrikiou A. BISPHOSPHONATE RELATED OSTEOECROSIS OF THE JAWS. *STOMATOLOGIA* 65:3-12, 2008 (in Greek)
- Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ. How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. *J Am Dent Assoc* 141:562-6, 2010
- Morita M, Iwasaki R, Sato Y, Kobayashi T, Watanabe R, Oike T, Nakamura S, Keneko Y, Miyamoto K, Ishihara K, Iwakura Y, Ishii K, Matsumoto M, Nakamura M, Kawana H, Nakagawa T, Miyamoto T. Elevation of pro-inflammatory cytokine levels following anti-resorptive drug treatment is required for osteonecrosis development in infectious osteomyelitis. *Sci Rep* 7:46322, 2017
- Movila A, Mawardi H, Nishimura K, Kiyama T, Egashira K, Kim JY, Villa A, Sasaki H, Woo SB, Kawai T. Possible pathogenic engagement of soluble Semaphorin 4D produced by  $\gamma\delta$ T cells in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Biochem Biophys Res Commun* 480:42-47, 2016
- Nikitakis N, Kamperos G, Sklavounou – Andrikopoulou A. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prevention and management. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE* 26:583-592, 2009 (in Greek)
- Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 43:847-54, 2015
- Palla B, Burian E, Klecker JR, Fliefel R, Otto S. Systematic review of oral ulceration with bone sequestration. *J Craniomaxillofac Surg* 44:257-64, 2016
- Panya S, Fliefel R, Probst F, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Schubert S, Otto S. Role of microbiological culture and polymerase chain

- reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 45:357-363, 2017
- Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, Kumar SK, Lytle J, Shi S, Le AD. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis* 18:625-32, 2012
- Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 124:e257-e260, 2017
- Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122:272-8, 2016
- Pushalkar S, Li X, Kurago Z, Ramanathapuram LV, Matsumura S, Fleisher KE, Glickman R, Yan W, Li Y, Saxena D. Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci* 6:219-26, 2014
- Reich W, Bilkenroth U, Schubert J, Wickenhauser C, Eckert AW. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Prognostic score and long-term results. *J Craniomaxillofac Surg* 43:1809-22, 2015
- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20:137-45, 2009
- Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, Hahnefeld L, Koerdt S, Otto S, Pautke C. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52:308-13, 2014
- Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 26:2:CD008455, 2016
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938-56, 2014
- Ruggiero SL, Kohn N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 73:S94-S100, 2015
- Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:479-87, 2015
- Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior Gd, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:e32-6, 2013
- Schioldt 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* 117:204-13, 2014
- Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, Hamana T, Okamoto K, Kanda T, Koizumi K, Yoshioka Y, Tani R, Toratani S, Okamoto T. Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44:840-4, 2015
- Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 71:1532-40, 2013
- Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, de Molon RS, Bezouglia O, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo T, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone* 90:133-41, 2016
- Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, Gkouveris I, Christensen R, Dry SM, Bezouglia O, Pirih F, Nikitakis N, Aghaloo T, Tetradis S. Zoledronate Impairs Socket Healing after Extraction of Teeth with Experimental Periodontitis. *J Dent Res* doi: 10.1177/0022034517732770, 2017
- Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 14:311-7, 2010
- Sun J, Wen X, Jin F, Li Y, Hu J, Sun Y. Bioinformatics analyses of differentially expressed genes associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Onco Targets Ther* 8:2681-8, 2015
- Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J* 222:121-125, 2017
- Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, de Jong EP, Griffin TJ, Basi DL, Hughes PJ, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Salivary proteomics in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 21:46-56, 2015
- Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 85:226-33, 2014
- Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hughes PJ, Basi DL, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Serum Markers of Bone Turnover and Angiogenesis in Patients With Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Discontinuation of Long-Term Intravenous Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 74:738-46, 2016
- Troeltsch M, Cagna D, Stähler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Craniomaxillofac Surg* 44:1945-1951, 2016
- Tsetsenekou E, Kalyvas D. New insights into the mechanisms of bisphosphonates action. *Hellenic Archives of Oral & Maxillofacial Surgery* 3: 157-166, 2010
- Ulmner M, Jambring F, Törning O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 72:76-82, 2014
- van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement PM, Bechter O, Willems L, Spriet I, Coropciuc R, Politis C, Vandeweyer RO I, Schoenaers J, Debruyne PR, Dumez H, Berteloot P, Neven P, Nackaerts K, Woei-A-Jin FJSH, Punie K, Wildiers H, Beuselincx B. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Support Care Cancer* doi: 10.1007/s00520-017-3903-5, 2017
- Vasconcelos AC, de Azambuja Berti-Couto S, Figueiredo MA, Salum FG, Lopes TG, Cherubini K. Laboratory methods and biomarkers in the evaluation of bisphosphonate effects on body tissues: a literature review. *J Oral Pathol Med* 42:577-86, 2013
- Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw

related to imatinib. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 43:120-124, 2017

Williams WB, O'Ryan F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 27:517-25, 2015

Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, Weissman T, Wasserzug O, Yahalom R. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.014, 2017

Διεύθυνση επικοινωνίας:

**Ταμιωλάκης Πάρις**

Αμυκλών 41 Λαμπρινή,

11142 Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ.: 6947 550504

e-mail: ptamiolakis@hotmail.com

Address:

**Tamiolakis Paris**

41 Amyklon Street, Lamprini,

11142 Athens, Greece

Tel.: 0030 6947 550504

e-mail: ptamiolakis@hotmail.com