

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



**ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ
ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ, ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΟΥΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΠΕΛΑΓΙΑ Ι.ΜΕΛΕΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2016

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ
ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ, ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΟΥΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΠΕΛΑΓΙΑ Ι.ΜΕΛΕΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2016

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΕΣΣΕΡΟΜΑΤΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΕΣΣΕΡΟΜΑΤΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΜΑΝΙΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΠΑΜΙΑΣ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΚΙΜΩΝΑΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες στον καθηγητή Μελέτιο Αθανάσιο Δημόπουλο για την υποστήριξη στη διάρκεια διεξαγωγής της διατριβής μου, στους κ. Καστρίτη Ευστάθιο, κ. Τεσσερομάτη Χριστίνα και κ. Τέρπο Ευάγγελο για την εποικοδομητική συζήτηση και την ανάλυση των ευρημάτων. Επίσης ευχαριστώ την κ. Μπαγκρατούνη Τίνα για την εργαστηριακή υποστήριξη της διατριβής, τον κ. Μελακόπουλο Ιωάννη για την αρωγή και την υποστήριξη. Ευχαριστώ για τις συμβουλές και διδαχές του πατέρα μου, τη μητέρα μου για την ανεξάντλητη υπομονή και την αμέριστη συμπαράστασή της και το αγγελούδι μου που δίνει φως στη ζωή μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα

Summary

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. Χημική Σύνθεση
2. Κατηγοριοποίηση
3. Μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών
4. Ενδείξεις και τρόπος χορήγησης διφωσφονικών
5. Φαρμακοκινητική

Γ. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΑΠΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ – ΟΝΓΑΔ

1. Ορισμός – Διαφορική διάγνωση
2. Ιστορική αναδρομή
3. Μηχανισμός πρόκλησης της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά
4. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης από διφωσφονικά
5. Κλινική – Ακτινογραφική εικόνα οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά
6. Συμπτωματολογία
7. Σταδιοποίηση
8. Αντιμετώπιση οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά

Δ. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Ε. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΝΓΑΔ ΜΕ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1. Ενεργοποιημένος υποδοχέας των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων – PPAR γ
2. Πολυμορφισμοί του PPAR γ και οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά
3. CYP2C8
4. Πολυμορφισμοί του CYP2C8 και οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. ΣΚΟΠΟΣ

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Δείγμα έρευνας
2. Κλινικοί παράγοντες – Νόσοι του στόματος και επίπεδο στοματικής υγιεινής
3. Ανάλυση γενετικών πολυμορφισμών - SNP's

Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Νόσοι στόματος και στοματική υγιεινή
2. Γενετικοί πολυμορφισμοί - SNP's

Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Νόσοι του στόματος και στοματική υγιεινή
2. Γενετικοί πολυμορφισμοί - SNP's

ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο	Μελέα
Όνομα	Πελαγία
Ημερομηνία γεννήσεως	11-5-1977
Τόπος γεννήσεως	Παναμάς
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη
Διεύθυνση Ιατρείου	Κοιμήσεως Θεοτόκου 16, Αγ.Στέφανος, Αττική
Τηλέφωνο	210-6216989, 6974-126459
E-mail	pelmelea@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

1992	Απολυτήριο 9/τάξιου Γερμανικού Γυμνασίου «Qualifizierender Hauptschulabschluss», Βαθμός Άριστα
1992	Απολυτήριο Α΄ Ελληνικού Γυμνασίου Νυρεμβέργης, Βαθμός Άριστα
1995	Απολυτήριο Λυκείου Δροσιάς, Βαθμός Άριστα
1995-2001	Πτυχίο Οδοντιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός Καλώς
2003	Συμμετοχή σε μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Κλινικής Στοματολογίας στο Στοματολογικό Τμήμα της Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου «Α.Συγγρός».
2007-2011	Μεταπτυχιακές σπουδές στον τομέα Προληπτικής και Κοινωνικής Οδοντιατρικής στην Οδοντιατρική Σχολή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός Λίαν Καλώς
2012-2016	Εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά

Γερμανικά

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2003 – σήμερα	Άσκηση οδοντιατρικού επαγγέλματος στο ιδιωτικό μου ιατρείο.
2004	Συμμετοχή ως Εθελόντρια Οδοντίατρος στα «Προγράμματα Πρόληψης και Αγωγής Στοματικής Υγείας σε Σχολεία» του Οδοντιατρικού Συλλόγου Αττικής σε παιδικούς σταθμούς και σχολεία.
2007-2011	Επιστημονικός συνεργάτης στην κλινική και το Εργαστήριο της Προληπτικής Οδοντιατρικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών των προπτυχιακών φοιτητών
2007 και 2009	Εκπαιδευτικό έργο ως διδάσκουσα δύο μαθημάτων στους δευτεροετείς μεταπτυχιακούς φοιτητές της Σχολής Δημόσιας Υγείας
7/2010 – 3/2011	Διεξαγωγή κλινικής μελέτης καταγραφής επιπέδου στοματικής υγείας σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά στην ογκολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».
3/2013-11/2013	Εξετάστρια στην Πανελλήνια Επιδημιολογική Έρευνα Καταγραφής της Στοματικής Υγείας του Ελληνικού Πληθυσμού, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας και της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
2012-σήμερα	Διεξαγωγή έρευνας με τίτλο «Κλινικοί και γενετικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την οστεονέκρωση των

γνάθων σε ασθενείς με κακοήθεια, που λαμβάνουν αντιστεοπενικούς παράγοντες» στην ογκολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Pelagia Melea, Tina Bagratuni, Evangelos Terpos, Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou, Maria Gavriatopoulou, Ioannis Melakopoulos, Efstathios Kastritis, Meletios A. Dimopoulos. Genetic Factors Related with Early Onset of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma Under Zoledronic Acid Therapy. Blood 2014 124:2115;

Pelagia I. Melea, Ioannis Melakopoulos, Efstathios Kastritis, Christina Tesseromatis, Vasileios Margaritis, Meletios A. Dimopoulos and Evangelos Terpos. Conservative Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients. International Journal of Dentistry Volume 2014 (2014), Article ID 427273

Πελαγία Ι.Μελέα, Χ. Κωλέτση-Κουνάρη Ι. Μελακόπουλος, Β. Μαργγαρίτης, Ε. Καστρίτης, Ε. Τέρπος, Μ.Α. Δημόπουλος. Κλινική μελέτη καταγραφής επιπέδου στοματικής υγείας ογκολογικών ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά. Στοματολογία 2011,68(4): 187-20

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Πελαγία Ι.Μελέα, Ιωάννης Μελακόπουλος, Νικόλαος Κρασιάς. Μη παρεμβατική κλινική μελέτη καταγραφής επιπέδου στοματικής υγείας 185 ογκολογικών ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά. 48^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Στοματολογικής Εταιρίας Ελλάδος. 2011

Πελαγία Ι.Μελέα, Νικόλαος Κρασιάς, Ιωάννης Μελακόπουλος. Παρεντερικά χορηγούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Τι πρέπει να

προσέχει ο οδοντίατρος. 49^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Στοματολογικής Εταιρίας Ελλάδος. 2012

Πελαγία Ι.Μελέα, Ιωάννης Μελακόπουλος. Οστεονέκρωση από ενδοφλέβια αντιοστεοπενικά φάρμακα και χειρουργική παρέμβαση πριν την έναρξη της θεραπείας. Παρουσίαση περίπτωσης. 50^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Στοματολογικής Εταιρίας Ελλάδος. 2013

Efstathios Kastritis, Evangelos Terpos, Ioannis Melakopoulos, **Pelagia Melea**, Despoina Kalapanida, Maria Roussou, Maria Gavriatopoulou, Nikolaos Kanellias, Marina Iakovaki, Dimitrios Christoulas, Dimitra Gika, Meletios A. Dimopoulos The Cumulative Dose But Not The Frequency Of Infusions Is a Risk Factor For The Development Of Osteonecrosis Of The Jaw (ONJ) In Multiple Myeloma Patients Who Receive Zoledronic Acid (ZA). American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, New Orleans, December 2013

Pelagia Melea, Tina Bagratuni, Evangelos Terpos, Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou, Maria Gavriatopoulou, Ioannis Melakopoulos, Efstathios Kastritis, Meletios A. Dimopoulos. Genetic Factors Related with Early Onset of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma Under Zoledronic Acid Therapy. American Society of Hematology 56th Annual Meeting and Exposition, San Francisco, December 2014

Π. Μελέα, Ε. Τέρπος, Τ. Μπαγκρατούνη, Ε. Ελευθεράκης-Παπαιακώβου, Μ. Γαβριατοπούλου, Ι. Μελακόπουλος, Χ. Τεσσερομάτη, Ε. Καστρίτης και Μ.Α. Δημόπουλος. Γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με πρόωμη ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα που λαμβάνουν θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ. 26^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. 2015

Pelagia Melea, Evangelos Terpos, Tina Bagratuni, Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou, Maria Gavriatopoulou, Ioannis Panagiotidis, Ioannis Melakopoulos, Christina Tesseromatis, Efstathios Kastritis and Meletios A. Dimopoulos. Early Development of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma Who Receive Zoledronic Acid Therapy: the Role of Genetic Factors. Aegean Hematology Oncology Symposium, 2015

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, 1996

2nd Congress of European Dental Students, 1996

Διημερίδα της Εταιρείας Οδοντοστοματολογική Ερεύνης και της Εταιρείας Οδοντικής Προσθητικής Ελλάδος, με θέμα «Αισθητική Προσώπου», 2000

23ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο. Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία, με τη συνεργασία του Οδοντιατρικού Συλλόγου Πειραιά, 2003

2^ο Διεθνές Συνέδριο Αισθητικής Οδοντιατρικής, Ελληνική Ακαδημία Αισθητικής Οδοντιατρικής, 2005

Πρακτικό Σεμινάριο «Προσθητικής επί Εμφυτευμάτων», Στοματολογική Εταιρεία της Ελλάδος, 2005

4^ο Διεθνές Συνέδριο Αισθητικής; Οδοντιατρικής, Ελληνική Ακαδημία Οδοντιατρικής, 2007

2nd European Symposium of EAPD : Contemporary Usage of Fluoride In Dentistry, 2008

Πρακτικό σεμινάριο με θέμα «Η λεύκανση των δοντιών στην καθημερινή οδοντιατρική», Στοματολογική Εταιρεία της Ελλάδος, 2012

Αντιοστεολυτικά φάρμακα και στοματογενναθική περιοχή, Στοματολογική Εταιρεία της Ελλάδος, 2014

SUMMARY

Intravenous bisphosphonates (BPs) act by inhibiting osteoclast function and consequently bone resorption and are used extensively for the treatment of myeloma bone disease. Anti-resorptive agents such as BPs and anti-RANKL monoclonal antibody have been associated with the development of a complication related to osteonecrosis. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is an avascular osteonecrosis, associated with prolonged therapy with BPs and may severely compromise the quality of life of the patients. Various risk factors for the development of BRONJ have been identified: invasive dental procedures, the use of amino-bisphosphonates such as zoledronic acid, frequent infusions and extended time of exposure to BP's. Poor dental hygiene and oral diseases, as caries and periodontitis have been implicated as risk factors for the development of BRONJ. Genetic predisposition has also been considered as a risk factor in MM patients treated with BP's and certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) in cytochrome P450C8 (CYP2C8) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma - PPAR γ) genes have been linked to increased risk of BRONJ in two different series. Both genes are involved in the process of angiogenesis and bone remodeling, by different biological pathways. The aim of our study was a) to investigate the association between these previously identified SNPs (in CYP2C8 and PPAR γ) and the risk of BRONJ in a large number of MM patients who received zoledronic acid and who were prospectively evaluated for the development of BRONJ. b) to investigate a possible association between oral health status and the risk of developing BRONJ in a large number of MM patients who received zoledronic acid. A total of 156 multiple myeloma patients, receiving only ZA as anti-resorptive therapy were examined to record three epidemiological indicators, i.e. CPI for periodontitis, DMFT for caries and OHIs for oral hygiene. 140 of these patients with available DNA were screened for the presence of SNPs of interest in PPAR γ (rs1152003) and CYP2C8 (rs1934951) genes, by direct sequencing of peripheral blood derived DNA. 36 patients developed BRONJ and 104 patients was the control group. The statistical analysis was performed with the SPSS 20 software. The results of the analysis showed that in patients who received less than 24 infusions of zoledronic acid,

the presence of high risk SNPs in both PPAR γ and CYP2C8 were associated with a significantly higher probability and a shorter time to the development of BRONJ. Thus, in patients who received less than 24 zoledronic acid infusions the high risk SNP in PPAR γ (rs1152003) was present in 59% of those with versus 16% without BRONJ. Similarly, the presence of rs1934951 SNP in the CYP2C8 was found in 29% of patients who developed early BRONJ vs 7% of patients who did not. Thus, the presence of the specific SNPs in either the PPAR γ or the CYP2AC8 gene was associated with development of BRONJ at lower cumulative doses and at a shorter time. Regarding the oral health status, the results of the analysis showed that the prevalence and severity of dental caries and periodontitis in patients with BRONJ vary at higher rates compared with patients who have not developed BRONJ and they seem to be related as predisposing or contributing factors in the evolution of the lesion. Importantly, in multivariate analysis the genotype and the oral health indices were all independently associated with BRONJ in those with less than 24 infusions of zoledronic acid. In conclusion, our data indicate that SNPs in the CYP2C8 and PPARG genes are associated with an increased risk of early development of BRONJ after zoledronic acid therapy, independently of oral hygiene status. However, increasing cumulative dose of zoledronic acid increases the risk of BRONJ substantially in all patients, independently of genotype-defined risk.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των διφωσφονικών φαρμάκων είναι πολύ μεγάλη στη θεραπευτική των νόσων των οστών, με εξαιρετικά αποτελέσματα. Η υπερασβεστιαμία που προκαλείται από κακοήθη νόσο, οι οστεολυτικές βλάβες που προκαλούν οι μεταστάσεις συμπαγών όγκων - όπως μαστού, προστάτη, πνεύμονα - και το πολλαπλούν μυέλωμα, αντιμετωπίζονται με την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών φαρμάκων. Στην από του στόματος χορήγηση έχουν χρησιμοποιηθεί σε σπάνια νοσήματα, όπως η νόσος Paget και η ατελής οστεογένεση, αλλά η πιο συχνή ένδειξή τους είναι η οστεοπόρωση.

Τα οφέλη για τους ογκολογικούς ασθενείς από τα θεραπευτικά αποτελέσματα των διφωσφονικών είναι σημαντικά, αφού αποτελούν ισχυρά «όπλα» για τον έλεγχο του οστικού πόνου και των παθολογικών καταγμάτων. Η χρήση τους έχει σαν αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπλοκών από το σκελετό και περιορίζει την ανάγκη λήψης ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας. Ωστόσο, παρά τα θεραπευτικά τους οφέλη, τα διφωσφονικά, όπως και η πλειονότητα των φαρμάκων, εμφανίζουν και ανεπιθύμητες ενέργειες. Μία εξ αυτών, που χρήζει προσοχής και απασχολεί τα τελευταία χρόνια την οδοντιατρική και ιατρική επιστημονική κοινότητα, είναι η οστεονέκρωση που προκαλείται στις γνάθους. Από το 2003 στη διεθνή βιβλιογραφία και το 2004 στην ελληνική, οι στοματικοί και γναθοπροσωπικοί χειρουργοί παρατήρησαν και δημοσίευσαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης των γνάθων, οι οποίες συσχετίστηκαν με την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενείς με κακοήθη νόσο. Έκτοτε αρκετές δημοσιεύσεις επισημαίνουν τον κίνδυνο οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά (ΟΝΓΑΔ), ανεξαρτήτως νόσου και οδού χορήγησης.

Σε μια εποχή που η σημασία της πρόληψης έχει αναγνωρισμένα οφέλη για τη γενική υγεία του ατόμου και που το αλληλένδετο της γενικής και στοματικής υγείας είναι πλέον αυτονόητο, ανακύπτουν ολοένα καταστάσεις που ωθούν την ιατρική και οδοντιατρική κοινότητα σε συνεργασία, επιβεβαιώνοντας την παραπάνω αρχή.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο είναι και η επιπλοκή της οστεονέκρωσης των γνάθων σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά. Από το 2003 μέχρι σήμερα πραγματοποιούνται παγκοσμίως μελέτες και κλινικές έρευνες, που σκοπό έχουν την πρόληψη καταρχάς και κατόπιν την αντιμετώπιση της βλάβης αυτής.

Αποτελέσματα των ερευνών αυτών αναδεικνύουν τη σπουδαιότητα της ανίχνευσης των παραγόντων κινδύνου που συσχετίζονται με την ΟΝΓΑΔ στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα και τα πρωτόκολλα, που προσφάτως άρχισαν να διατυπώνονται, συστήνουν συντονισμένες ενέργειες προς την κατεύθυνση αυτή.

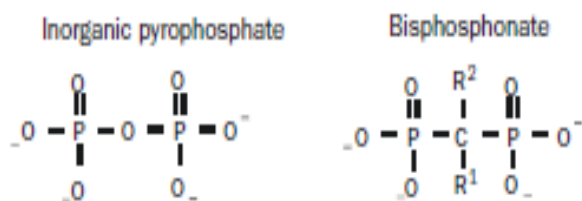
Με βάση τα ανωτέρω σχεδιάστηκε η συγκεκριμένη έρευνα, προκειμένου να γίνει καταγραφή και να υπάρξει μια πρώτη βάση επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με την έκταση και τη βαρύτητα των νόσων του στόματος στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα, καθώς και να διερευνηθεί η συσχέτιση γενετικών παραγόντων με την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ.

B. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. Χημική Σύνθεση

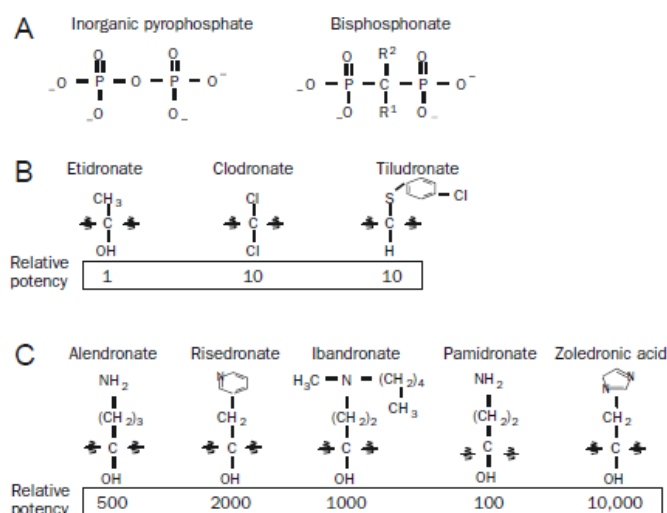
Τα διφωσφονικά αποτελούν χημικώς σταθερά ανάλογα του ανόργανου πυροφωσφορικού οξέος (PPI), μία χημική ένωση στην οποία οι δύο φωσφορικές ομάδες συνδέονται μεταξύ τους με εστερικό δεσμό (*Εικ. 1*). Στον ανθρώπινο οργανισμό, το πυροφωσφορικό οξύ, απελευθερώνεται ως υποπροϊόν πολλών μεταβολικών αντιδράσεων και η κύρια λειτουργία του είναι αυτή του ενδογενούς ρυθμιστή της ενασβεστίωσης των οστών. Ανιχνεύεται, πέραν των οστών και σε πολλούς άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων του αίματος και της ουρίας¹.

Τα διφωσφονικά χαρακτηρίζονται χημικά από μια δομή φώσφορος-ανθρακας-φώσφορος (P-C-P) με δύο πλευρικές αλυσίδες R₁ και R₂, προσαρτημένες στο άτομο του άνθρακα². Σε αντίθεση με το πυροφωσφορικό οξύ, τα διφωσφονικά είναι σταθερές χημικές ενώσεις που δεν υδρολύονται από τις φωσφατάσες του αίματος³. Η χημική τους συγγένεια με το ασβέστιο Ca²⁺, τους επιτρέπει να συνδέονται γρήγορα και ειδικά με κρυστάλλους υδροξυαπατίτη του οστού - τη χημική ένωση με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση ασβεστίου στα οστά - ιδιαίτερα σε θέσεις ενεργούς οστικής ανακατασκευής. Η αυξημένη ικανότητα σύνδεσης στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη οφείλεται στην ύπαρξη της πλευρικής αλυσίδας R₁. Κατά τη διάρκεια της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, τα διφωσφονικά συσσωρεύονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στις περιοχές απορρόφησης ενδοκυττάρια των οστεοκλαστών^{4,5}. Η ποσότητα των διφωσφονικών που δεν δεσμεύεται στα οστά, δεν υδρολύεται στο αίμα – ως ανεφέρθη και αποβάλλεται κατευθείαν από την κυκλοφορία με νεφρική απέκκριση.



Εικόνα 1. Η χημική δομή του πυροφωσφορικού οξέος και του διφωσφονικού άλατος⁶.

Τροποποίηση της χημικής δομής των διφωσφονικών διεύρυνε τη διαφορά των δραστικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου που απαιτείται για τη μείωση του ρυθμού οστικής απορρόφησης. Το φωσφορικό άλας και οι ομάδες υδροξυλίου είναι ουσιώδεις για τη συγγένεια που παρουσιάζουν τα διφωσφονικά με τις θέσεις προσκόλλησης τους στο οστό, ωστόσο το διορθωτικό μόριο (R_2) που συνδέεται με το κεντρικό άτομο του άνθρακα αποτέλεσε τελικά τον πρωταρχικό ρυθμιστικό παράγοντα που καθορίζει τη δραστηριότητα του φαρμάκου όσον αφορά στην αναστολή της οστικής απορρόφησης¹. Η παρουσία μιας αζωτούχου ομάδας ή μιας αμινομάδας στη θέση R_2 , αυξάνει την αντιαπορροφητική ισχύ του διφωσφονικού από 10 έως 10.000 φορές σε σχέση με διφωσφονικά που δεν περιέχουν τις ομάδες αυτές^{1,6}. (Εικ. 2)

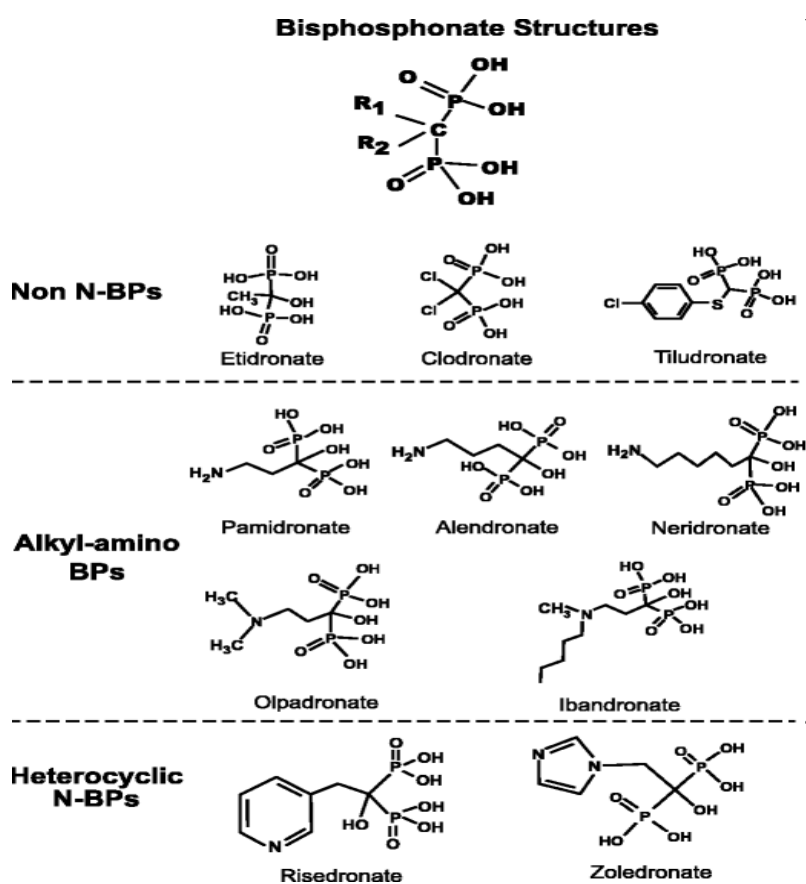


Εικ. 2. Χημική δομή των διφωσφονικών και η κατά προσέγγιση σχετική ισχύς τους ως αντιστεοαπορροφητικά φάρμακα⁶.

2. Κατηγοριοποίηση

Τα διφωσφονικά, ανάλογα με τη χημική τους σύνθεση, διακρίνονται σε μη αζωτούχα και αζωτούχα σκευάσματα. Η ύπαρξη ή μη αζώτου στην πλευρική αλυσίδα R₂ τροποποιεί και το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου.

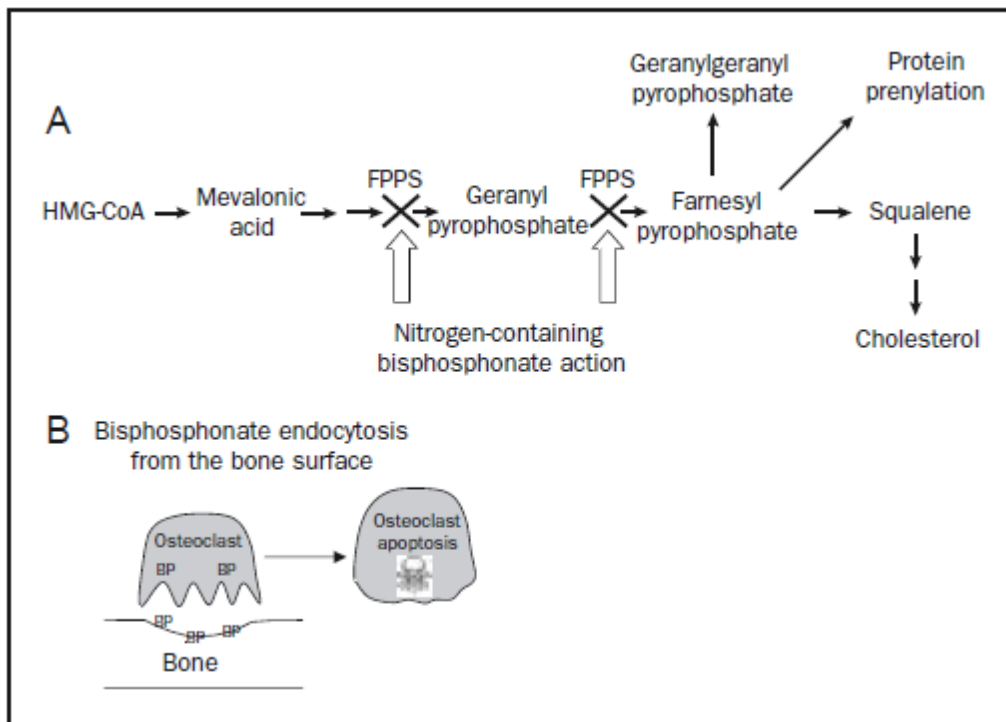
Τα μη αζωτούχα διφωσφονικά (Εικ. 2B) έχουν την ικανότητα να ενσωματώνονται σε μη υδρολυόμενα ανάλογα του ATP και να αθροίζονται ενδοκυττάρια στις οστεοκλάστες. Εκεί δρουν αναστέλλοντας ενδοκυττάρια μεταβολικά ένζυμα και οδηγώντας τελικά την οστεοκλάστη σε απόπτωση^{1,7,8}. Στην κατηγορία των μη αζωτούχων διφωσφονικών ανήκουν το ετιδρονικό (Etidronate), κλοδρονικό (Clodronate), τιλουδρονικό (Tiludronate), κ.α. (Εικ 3)



Εικ 3. Κατηγοριοποίηση και χημική δομή των διφωσφονικών⁸

Τα αζωτούχα διφωσφονικά (*Εικ. 2C*) διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες: Τα άλκυλο-άμινο διφωσφονικά οξέα που δρουν παρεμποδίζοντας τη σύνθεση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου (farnesyl pyrophosphate synthase) (FPPS), ενζύμου της οδού του μεβαλονικού οξέος στη σύνθεση της χοληστερόλης. Η οδός αυτή καταλήγει στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και άλλων στερολών^{6,9}, με τελικό προϊόν το γερανυλ-γερανυλο διφωσφορικό (geranyl-geranyl diphosphate). Το προϊόν αυτό συμμετέχει σημαντικά στη μεταγραφική ενεργοποίηση μικρών σηματοδοτικών πρωτεϊνών όπως οι Rab, Rac, Rho, οι οποίες, μεταξύ άλλων λειτουργιών, ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των ιντεγκρινών, την κυκλοφορία των ενδοσωμάτων και την απόπτωση¹⁰, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό και στη λειτουργία των οστεοκλαστών¹¹. Στην υποκατηγορία αυτή των αζωτούχων διφωσφονικών ανήκουν το παμιδρονικό (Pamidronate), το αλενδρονικό (Alendronate), το νεριδρονικό (Neridronate), το ιβανδρονικό (Ibandronate) κ.α. *Εικ 3*.

Η δεύτερη υποκατηγορία αζωτούχων διφωσφονικών, που εμφανίζουν και την ισχυρότερη αντιαπορροφητική δράση, είναι τα ετεροκυκλικά αζωτούχα διφωσφονικά οξέα. Αυτά αναστέλλουν τις συνθετάσες του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου (FPPS), όπως και τα άλκυλο-άμινο διφωσφονικά, αλλά επιπρόσθετα σταθεροποιούν τις διαμορφωτικές αλλαγές που ενισχύουν την ανασταλτική τους δράση^{9,11}. Στην κατηγορία αυτή τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα διφωσφονικά είναι το ρισεδρονικό (Risedronate) και το ζολενδρονικό (Zoledronate). *Εικ 3,4*.



Εικ 4. Α. Τα αζωτούχα διφωσφονικά αναστέλλουν επιλεκτικά τη σύνθεση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου (farnesyl pyrophosphate synthase) (FPPS) εντός των οστεοκλαστών.

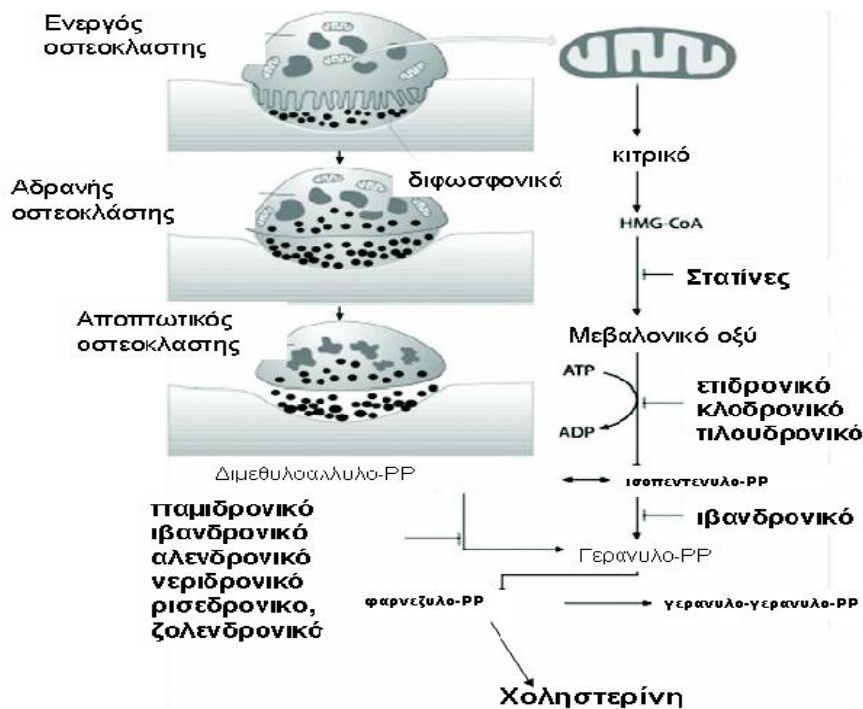
Β. Ενδοκυττάρωση των διφωσφονικών από την οστική επιφάνεια στις οστεοκλάστες οδηγεί σε αναστολή της FPPS και τελικά στην απόπτωση των οστεοκλαστών⁸

3. Μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών

Ο τρόπος που τα διφωσφονικά επιδρούν στα οστά δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Ωστόσο εκτενείς έρευνες τεκμηριώνουν δύο κύριους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων αυτών. Αυτοί είναι η αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και η μείωση αναδιαμόρφωσης του οστού.

Η κύρια λειτουργία των διφωσφονικών, μετά την εκλεκτική συγκέντρωσή τους στο ανόργανο υπόστρωμα του οστού, είναι η άμεση τοξική τους επίδραση στις οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της οστικής απορρόφησης. Όπως προαναφέρθηκε, τα μη αζωτούχα διφωσφονικά ενσωματώνονται σε μη υδρολύσιμα ανάλογα του ATP και αθροίζονται ενδοκυττάρια στις οστεοκλάστες. Εκεί δρουν αναστέλλοντας ενδοκυττάρια μεταβολικά ένζυμα και οδηγώντας τελικά την οστεοκλάστη σε απόπτωση^{1,7,8}. Τα αζωτούχα διφωσφονικά αναστέλλουν τη σύνθεση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου (farnesyl pyrophosphate synthase) (FPPS), με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ενεργοποίησης διαφόρων ρυθμιστικών πρωτεϊνών (π.χ. GTPασες), καταλήγοντας σε απορύθμιση της λειτουργίας και απόπτωση των οστεοκλαστών^{6,12}. Παράλληλα φαίνεται ότι παρεμποδίζουν τη διαδικασία δημιουργίας οστεοκλαστών από τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών¹³.
(Εικ. 5)

Επίσης τα διφωσφονικά διεγείρουν τη σύνθεση του παράγοντα αναστολής των οστεοκλαστών (osteoclastic inhibitory factor) από τις οστεοβλάστες¹⁴. Οι οστεοβλάστες εκκρίνουν μία ουσία, την οστεοπρωτεγερίνη, η οποία ανταγωνίζεται τη σύνδεση του μορίου RANK στον υποδοχέα RANKL. Η σύνδεση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Τα διφωσφονικά παρεμποδίζουν την έκφραση του RANKL, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν την έκκριση της - ανταγωνιστικής της σύνδεσης RANK - RANKL - οστεοπρωτεγερίνης, αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και επομένως την οστική αναδιαμόρφωση¹⁵.



Εικ.5 .Μηχανισμός δράσης διφωσφονικών

Οι ιδιότητες των διφωσφονικών δεν περιορίζονται μόνο στην αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και τη μείωση αναδιαμόρφωσης του οστού, αλλά παρουσιάζουν και αντινεοπλασματικές δράσεις. Μία από αυτές είναι η αντιαγγειογενετική τους δράση, η οποία επιτυγχάνεται με την ιδιότητά τους να αναστέλλουν τον παράγοντα που προάγει το σχηματισμό των αγγείων (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF)^{16,17,18}. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζεται η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, αφού στερούνται των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών τους¹⁹.

Μία άλλη αντινεοπλασματική δράση των διφωσφονικών είναι η αναστολή της έκκρισης των αυξητικών παραγόντων που απελευθερώνονται κατά την οστική απορρόφηση (IGF-1, IGF-2, FGF-2, EGF), γεγονός που οδηγεί σε παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων στο οστόν^{2,20}.

Επιπλέον, τα διφωσφονικά, μέσω της αναστολής της οδού του μεβαλονικού οξέος²¹⁻²⁴, μέσω της αναστολής έκφρασης του αντιαποπτωτικού γονιδίου bcl-2^{24,25} και μέσω της ενεργοποίησης των ειδικών αποπτωτικών ενζύμων, των κασπασών²⁵⁻²⁷ προκαλούν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Τα διφωσφονικά ενισχύουν με την ιδιότητά τους αυτή την παρεμπόδιση της ανάπτυξης του νεοπλασματος.

Μία άλλη αντικαρκινική ιδιότητα των διφωσφονικών είναι η παρεμπόδιση της προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων στο οστόν και επομένως η παρεμπόδιση της οστικής διηθήσεως²⁰. Σημαντική, επίσης, φαίνεται να είναι η δράση των διφωσφονικών στην αναστολή εξάπλωσης και μετάστασης των καρκινικών κυττάρων. Η δράση τους αυτή ασκείται μέσω της αναστολής των μεταλλοπρωτεϊνών -2,-9 και -12 (MMP -2, -9, -12)^{2,28-30}. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αυτές είναι ειδικά ένζυμα, υπεύθυνα για τη διάσπαση του στρώματος του όγκου και την ανεμπόδιστη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Με την παρεμπόδιση - μέσω των διφωσφονικών - των ενζύμων αυτών, παρεμποδίζεται ουσιαστικά η μεταστατική πορεία των καρκινικών κυττάρων.

4. Ενδείξεις και τρόπος χορήγησης διφωσφονικών

Η ποικιλία των ιδιοτήτων των διφωσφονικών φαρμάκων καθιστά τη θέση τους ως αντιοστεοπενικά και αντινεοπλασματικά φάρμακα ιδιαίτερα σημαντική. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η ευρεία χρήση τους αποτελεί σημαντική συνιστώσα στην πρόληψη και θεραπεία πολλών νοσολογικών καταστάσεων. Σήμερα κυκλοφορούν πολλά σκευάσματα διφωσφονικών και η χορήγησή τους γίνεται είτε από του στόματος (per os), είτε ενδοφλεβίως (intra venus, iv). Χρησιμοποιούνται ως αντιοστεοπενικά φάρμακα, για την πρόληψη καταγμάτων και οστικού πόνου σε διάφορα νοσήματα, καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας που προκαλείται σε διάφορων ειδών νεοπλασίες.

Συγκεκριμένα τα από του στόματος (per os) διφωσφονικά χρησιμοποιούνται σε σπάνια νοσήματα, όπως η νόσος του Paget και η ατελής οστεογένεση, αλλά η πιο συχνή ένδειξή τους είναι η οστεοπόρωση. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα είναι: Didronel (ετιδρονικό), Bonifos (κλοδρονικό), που χρησιμοποιούνται στη νόσο του Paget, ενώ τα Skelid (τιλουδρονικό), Fosamax (αλεδρονικό), Boniva (ιβαδρονικό) και το Actonel (ριζεδρονικό) χορηγούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, μετεμμηνοπαυσιακής ή προκαλούμενης από κορτικοστεροειδή. (Πιν. 1)

Τα ενδοφλέβια χορήγησης (iv) διφωσφονικά χορηγούνται για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας, που προκαλείται από κακοήγη νεοπλασμάτα. Χρησιμοποιούνται ακόμα για την αντιμετώπιση των οστεολυτικών βλαβών που προκαλούν οι μεταστάσεις των συμπαγών όγκων – όπως μαστού, προστάτη, πνεύμονα – καθώς επίσης του πολλαπλού μυελώματος. Η χορήγησή τους στην περίπτωση αυτή σχετίζεται κυρίως με την πρόληψη συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό (skeletal-related events, SREs), όπως για παράδειγμα, αυτόματα κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, κ.α. Επίσης, λόγω των αντικαρκινικών τους ιδιοτήτων, χρησιμοποιούνται και ως συναγωνιστές στην αντινεοπλασματική δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα είναι: Aredia (παμιδρονικό), Zometa (ζολεδρονικό). (Πιν. 1)

	Ενδείξεις	Αζωτούχο	Δοσολογία	Οδός Χορήγησης
Επιδρονικό Ditronel	Νόσος του Paget	Όχι	300-750mg ημερησίως για 6 μήνες	Per os
Τιλουδρονικό Skelid	Νόσος του Paget	Όχι	400mg ημερησίως για 3 μήνες	Per os
Αλεδρονικό Fosamax	Οστεοπόρωση	Ναι	10mg/ημέρα 70mg/εβδομάδα	Per os
Ρισεδρονικό Actonel	Οστεοπόρωση	Ναι	5mg/ημέρα 35mg/εβδομάδα	Per os
Ιβαδρονικό Boniva	Οστεοπόρωση	Ναι	2,5mg/ημέρα 150mg/μήνα 3mg κάθε 3 μην	Per os IV
Παμιδρονικό Aredia	Οστικές Μεταστάσεις	Ναι	90mg/3 εβδομάδες	IV
Ζολεδρονικό Zometa Reclast	Οστικές Μεταστάσεις Οστεοπόρωση	Ναι	4mg/3 εβδομάδες 5mg/χρόνο	IV IV

Πίνακας 1. Ενδείξεις και τρόπος χορήγησης διφωσφονικών σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών, 2014

Οι ποικίλες δράσεις των διφωσφονικών, ως αντιοστεοπενικά και αντινεοπλασματικά φάρμακα, όπως γίνεται κατανοητό από την ανωτέρω ανάλυσή τους, τα καθιστούν εξέχουσας σημασίας «όπλα» στη διάθεση των ογκολόγων, προσφέροντας μεγάλη παράταση ζωής στους ασθενείς, μειωμένες σκελετικές παρενέργειες από τη νεοπλασματική νόσο, δραματική μείωση του πόνου και εξαιρετική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

5. Φαρμακοκινητική

Η κύρια φαρμακολογική δράση των διφωσφονικών είναι η αναστολή της απορρόφησης του οστού. Όσον αφορά στην κατανομή του φαρμάκου, αυτό συγκεντρώνεται ταχέως και εκλεκτικά στις περιοχές παραγωγής και αποδόμησης του οστού, ενώ τα επίπεδά του στο πλάσμα παρουσιάζονται χαμηλά. Η ποσότητα των διφωσφονικών που δεν δεσμεύεται στα οστά, δεν μεταβολίζεται στο αίμα και αποβάλλεται κατευθείαν από την κυκλοφορία με νεφρική απέκκριση¹. Ο χρόνος ημισείας ζωής του φαρμάκου είναι πολλά χρόνια, ενώ ειδικά για τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά υπολογίζεται ότι ξεπερνάει τα 10 χρόνια^{31,32}.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου διαφέρουν ανάμεσα στα από του στόματος χορηγούμενα (per os) και τα ενδοφλέβια (iv) διφωσφονικά. Για τα πρώτα έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία και έμετος. Παρατηρείται ακόμα μείωση των επιπέδων φωσφορικών αλάτων στον ορό, λόγω της προκαλούμενης ελάττωσης της αποβολής του ασβεστίου από τους νεφρούς, η οποία όμως αποκαθίσταται σταδιακά. Άλλες, όχι τόσο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας, καθώς και η υπασβεστιαμία^{33,34}. Όσον αφορά στα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε συμπτώματα που προσομοιάζουν με αυτά της γρίπης, δηλ. χαμηλή πυρετική κίνηση, μυαλγία, αρθραλγία, κεφαλαλγία, κακουχία, άλγος σε οστά και ρίγη³⁵.

Πέραν των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν τα διφωσφονικά φάρμακα, από το 2003 άρχισαν να αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία περιπτώσεις πρόκλησης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ογκολογικούς ασθενείς που ελάμβαναν ενδοφλέβια διφωσφονικά^{36,37}, μια παθολογική κατάσταση ιδιαίτερα ενοχλητική και τις περισσότερες φορές επώδυνη για τους ασθενείς, που επικράτησε με τον όρο «Οστεονέκρωση των Γνάθων Από Διφωσφονικά – (ΟΝΓΑΔ), Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaw – (BRONJ)». Έκτοτε πληθώρα περιστατικών άρχισαν να δημοσιεύονται και πολλές έρευνες πραγματοποιούνται, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός πρόκλησης της βλάβης αυτής, να βρεθούν οι

παράγοντες κινδύνου, αλλά και να οριστούν πρωτόκολλα πρόληψης, αναχαίτισης και θεραπείας, ει δυνατόν, για την αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά.

Γ. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΑΠΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ – ΟΝΓΑΔ

1. Ορισμός – Διαφορική διάγνωση

Η Αμερικανική Ένωση Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) όρισε τα ακόλουθα χαρακτηριστικά που πρέπει να πληρούν οι ασθενείς για να διαγνωσθούν ότι έχουν οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά³⁸ (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update) :

1. Λήψη διφωσφονικών σύγχρονα ή παλαιότερα από τη διάγνωση.
2. Εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό ή οστόν που μπορεί να ανιχνευθεί μέσω ενδοστοματικού ή εξωστοματικού συριγγίου, για πάνω από οκτώ εβδομάδες στην γναθοπροσωπική περιοχή.
3. Απουσία ιστορικού ακτινοθεραπείας στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου ή απουσία προφανούς μεταστατικής νόσου στην περιοχή των γνάθων.

Ο ορισμός αυτός ήταν απαραίτητος, ούτως ώστε να είναι δυνατή η σαφής διαφορική διάγνωση από άλλες παθολογικές καταστάσεις που εμφανίζουν παρόμοια κλινικά, ακτινογραφικά ή ιστολογικά σημεία. Η πιο κοινή απ' αυτές είναι η οστεοραδιονέκρωση των γνάθων, μία βλάβη που προκαλείται όταν ο ασθενής υπόκειται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου, όπου η ραδιενέργεια μεταφέρεται στα βλαστικά κύτταρα, ενδοκυτταρικά των οστεοβλαστών και σε ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, δημιουργώντας οστική νέκρωση λόγω έλλειψης αγγείωσης^{39,40}.

Διαφορική διάγνωση της οστεονέκρωσης από διφωσφονικά πρέπει να γίνεται και από την οστεομυελίτιδα, μία όχι και τόσο συχνή οστική βλάβη που προκύπτει από θρόμβωση μικρών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τα οστά και οδηγεί σε θάνατο των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών.

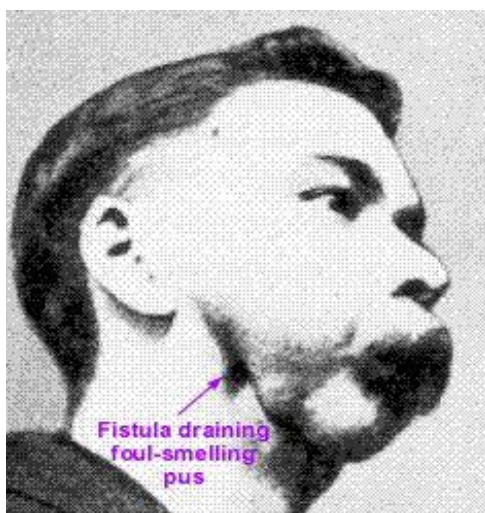
Μια άλλη παθολογική κατάσταση που θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά είναι η προκαλούμενη από στεροειδή οστική νέκρωση, που εμφανίζεται κατά κανόνα σε σκελετικά οστά και σπανίως στις γνάθους. Η βλάβη αυτή δεν είναι συχνή, ωστόσο, λόγω της χορήγησης στεροειδών ως μέρος της θεραπείας των ογκολογικών ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Σε αντίθεση με τη συνήθη εικόνα της οστεονέκρωσης από διφωσφονικά, στην προκαλούμενη από στεροειδή νέκρωση, το νεκρωτικό οστό δεν είναι εκτεθειμένο στο στοματικό περιβάλλον⁴¹.

Τέλος παρόμοιες βλάβες με την οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά, που χρήζουν διαφορετικής διάγνωσης, είναι οστεονεκρώσεις σχετιζόμενες με μεταστάσεις διαφόρων τύπων καρκίνου - ιδιαίτερα του πολλαπλού μυελώματος - στις γνάθους, με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)⁴², με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο⁴³ και με τη θρομβοφιλία⁴⁴.

2. Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη αναφορά οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά έγινε το 2003³⁶, όπου δημοσιεύθηκαν τρεις περιπτώσεις σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, οι οποίες ελάμβαναν παμιδρονάτη για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων. Λίγους μήνες αργότερα ακολούθησε μια δημοσίευση³⁷ με τριάντα έξι περιπτώσεις ασθενών με οστεονέκρωση. Οι ανωτέρω ασθενείς ελάμβαναν είτε παμιδρονάτη είτε ζολεδρονικό οξύ για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων από κακοήθεις συμπαγείς όγκους και πολλαπλούν μυέλωμα.

Ωστόσο η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά φαίνεται να έχει παρόμοια συμπτωματολογία με μία άλλη βλάβη που πρωτοπεριγράφηκε πολύ παλαιότερα. Στα τέλη του 19^{ου} με αρχές του 20^{ου} αιώνα εμφανίστηκε ο όρος «rhossy jaw»^{45,46}, ένα είδος οστεονέκρωσης που προσομοίαζε πολύ με την οστεονέκρωση από διφωσφονικά και μάλιστα είχε την ίδια σχεδόν αιτιολογία. (Εικ 6).



Εικ 6. Εικόνα ασθενή με «rhossy jaw»⁴⁷ (Miles 1972)

Η οστική αυτή βλάβη εμφανιζόταν σε άτομα που εργάζονταν σε εργοστάσια σπירתων λευκού φωσφόρου. Αιτιολογικός παράγοντας ήταν η απόθεση φωσφόρου στις γνάθους και συνοδευόταν από οξύ πόνο, εμφάνιση νεκρωτικού οστού και οίδημα κυρίως στην κάτω γνάθο. Η εξέλιξη ήταν αργή, με τελικό στάδιο ύστερα από 6-18 μήνες. Πρόκειται για μια θανατηφόρο κατάσταση, που ανάγκασε στην αντικατάσταση της χρήσης λευκού φωσφόρου από άμορφο ερυθρό φώσφορο, οπότε και περιορίστηκαν τα κρούσματα.

Μετά τις δύο πρώτες δημοσιεύσεις των Wang και συν και Marx το 2003, ακολούθησε η πρώτη μεγάλη κλινική μελέτη⁴⁷ με 63 περιστατικά ασθενών που ανέπτυξαν οστεονέκρωση στις γνάθους και ελάμβαναν διφωσφονικά. Έκτοτε πληθώρα αναφορών με περιπτώσεις οστεονέκρωσης συνέχισαν και συνεχίζουν να δημοσιεύονται, φτάνοντας σε εκατοντάδες αναφορές περιστατικών, οδηγώντας την εταιρία παραγωγής του Zometa (ζολεδρονικό οξύ), τη Novartis, να συμπεριλάβει την οστεονέκρωση των γνάθων ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου στη στοματική κοιλότητα¹⁹.

3. Μηχανισμός πρόκλησης της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά

Ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης οστεονέκρωσης των γνάθων από τα διφωσφονικά δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, καθότι, όπως υποστηρίζεται από τους περισσότερους ερευνητές, έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία. Αποτελεί έναν συγκερασμό της αντι-οστεοκλαστικής και αντι-αγγειογενετικής δραστηριότητας του φαρμάκου σε συνδυασμό με την επίδραση εξωγενών εκλυτικών παραγόντων.

Ο φυσιολογικός κύκλος ζωής των οστεοκυττάρων διαρκεί περίπου 150 ημέρες. Μετά την έλευση του χρονικού αυτού διαστήματος, οι οστεοκλάστες καταστρέφουν το «γηρασμένο» οστόν και ταυτόχρονα ενεργοποιούνται οι κατάλληλοι αυξητικοί παράγοντες - όπως η πρωτεΐνη BMP (Bone Morphogenetic Protein) και οι IGF I, II (Insulin-like Growth Factor I,II) - που προάγουν τη διαφοροποίηση των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων σε οστεοβλάστες και αυτές με τη σειρά τους τη δημιουργία νέου οστού⁴⁸.

Κύρια δράση των διφωσφονικών, όπως ήδη έχει αναφερθεί, είναι η αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, παρεμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την απορρόφηση του «γηρασμένου» οστού και επομένως την έναρξη της αλληλουχίας διεργασιών για τη δημιουργία νέου. Υπάρχει δηλαδή καταστολή της διαδικασίας οστικής ανακατασκευής (bone remodelling). Αποτέλεσμα αυτού είναι η συσσώρευση «παλαιού» μόνο οστού, το οποίο, εφόσον δεν αντικαθίσταται, φέρει μικροφθορές και επιδείνωση των μηχανικών του ιδιοτήτων και καθίσταται τελικά ευπαθές στη δράση διαφόρων μηχανικών ή μικροβιακών βλαπτικών παραγόντων. Η πρόκληση ενός τραυματισμού στο οστόν, όπως επί παραδείγματι σε περίπτωση εξαγωγής, ριζικής απόξεσης, ή κάποια μόλυνση, όπως μια περιοδοντική φλεγμονή, αυξάνει τις ανάγκες του οστού για επιδιόρθωση, η οποία όμως δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί. Το παθολογικό οστόν που προκύπτει δεν μπορεί να αντικατασταθεί από νέο υγιές οστόν, λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του από τα διφωσφονικά⁴⁹.

Ταυτόχρονα η αντι-αγγειογενετική δράση των διφωσφονικών οδηγεί, όπως έχει αναφερθεί, σε μείωση του παράγοντα που προάγει το σχηματισμό των αγγείων (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) και επομένως σε αναστολή της αγγειογένεσης των τριχοειδών αγγείων¹⁶⁻¹⁸. Έτσι το παθολογικό οστόύν, μην έχοντας τη δυνατότητα να επουλωθεί, παύει και να αιματώνεται και τελικά νεκρώνεται. Ο μηχανικός ερεθισμός του βλεννογόνου που καλύπτει το νεκρωμένο οστόύν, είτε κατά τη μάσηση, είτε από οδοντοστοιχία, είτε από κάποια οδοντιατρική πράξη ή άλλη διαδικασία, οδηγεί σε αποκάλυψή του στο στοματικό περιβάλλον, όπου συνήθως επιμολύνεται σε άλλοτε άλλο χρόνο, με αποτέλεσμα τη λοίμωξη του νεκρωτικού αποκεκαλυμμένου οστού⁴⁴.

Ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά συνεχίζει να αποτελεί πεδίο ερεύνης και νεότερες μελέτες προτείνουν διαφορετικές προσεγγίσεις ως προς το θέμα, οι οποίες αξίζει να αναφερθούν. Σε μια μελέτη⁵⁰ συνδέθηκε η παρουσία μικροβιακών βιουμενίων με την πρόκληση οστεονέκρωσης στις γνάθους, όταν ταυτοποιήθηκε η παρουσία πολλών Gramm αρνητικών βακτηρίων στις περιοχές αυτές. Η μελέτη κατέληξε πως ήταν δυνατόν οι πορίνες αυτών των βακτηρίων, σε συνδυασμό με κάποια βακτηριακά ένζυμα που επιδρούν δυσμενώς στην αγγείωση της περιοχής, να διαδραματίζουν επικουρικό ρόλο στην καταστροφή και απολυμματοποίηση του οστού.

Σύμφωνα με άλλες μελέτες θεωρείται πως εμπλέκεται και το επιθήλιο στο μηχανισμό πρόκλησης της οστεονέκρωσης των γνάθων, λόγω της τοξικότητας που προκαλεί σ' αυτό η συσσώρευση διφωσφονικών στα οστά, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση επούλωσης των μαλακών ιστών^{51,52}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον και αρκετά ερωτηματικά παρουσιάζει το φαινόμενο της πρόκλησης οστεονέκρωσης σχεδόν αποκλειστικά στα οστά των γνάθων, παρά το γεγονός ότι τα διφωσφονικά κατανέμονται σε όλα τα οστά του ανθρώπινου οργανισμού. Η ερμηνεία του φαινομένου αυτού έχει προσεγγισθεί με διάφορες θεωρίες.

Η συσσώρευση διφωσφονικών στα οστά των γνάθων γίνεται σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις και ταχύτερα από ότι στα υπόλοιπα οστά του ανθρώπινου οργανισμού, λόγω της πλούσιας αγγείωσης των γνάθων και της αυξημένης αιματικής ροής που διαθέτουν^{44,53}.

Οι γνάθοι εμφανίζουν ταχύτερο βαθμό ανασχηματισμού σε σύγκριση με τα άλλα οστά, λόγω της συνεχούς επιβάρυνσης του οδοντικού φραγμού από τις μασητικές δυνάμεις. Η συνεχής αυτή φόρτιση καταπονεί τις γνάθους και δημιουργεί μικροφθορές και μικροκατάγματα, τα οποία ο οργανισμός σπεύδει να επιδιορθώσει σε καθημερινή βάση με την διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (bone remodelling). Υπολογίζεται δε ότι ο οστικός ανασχηματισμός είναι δέκα φορές μεγαλύτερος στις γνάθους απ' ότι στα μακρά οστά⁵⁴. Τα διφωσφονικά, μέσω της αναστολής της δράσης των οστεοκλαστών, παρεμποδίζουν την οστική ανακατασκευή, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση των φθορών στις γνάθους, καθιστώντας τα οστά αυτά «πρόσφορο» έδαφος για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης^{44,55,15}.

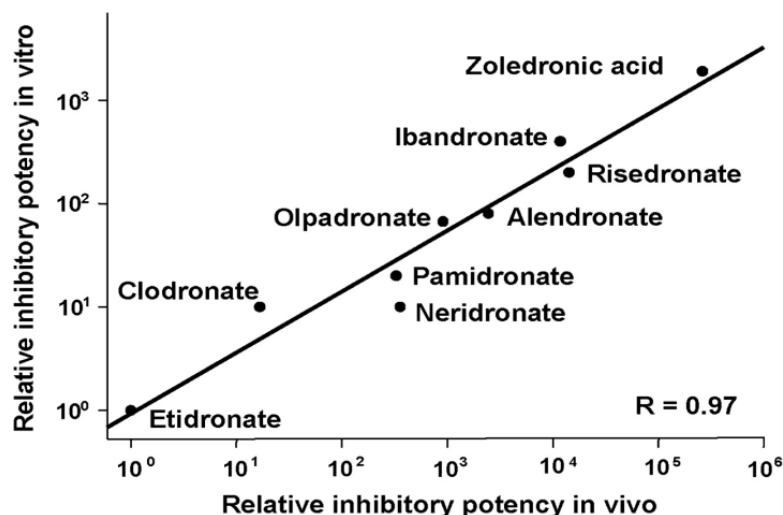
Τα οστά των γνάθων αποτελούν τα μόνα οστά του ανθρώπινου οργανισμού που επικοινωνούν με το εξωτερικό περιβάλλον, το στοματικό περιβάλλον, μέσω της ουλοδοντικής σχισμής³⁷. Αυτό σημαίνει πως βρίσκονται σε επικοινωνία και με τη μικροβιακή χλωρίδα του στόματος, τα βακτηριακά προϊόντα της οποίας δρουν ανασταλτικά στο σχηματισμό νέου οστού⁵⁵.

Η κάλυψη των γνάθων από το λεπτό βλεννογόνο έχει ως αποτέλεσμα, ακόμα και μικροί μηχανικοί τραυματισμοί, παραδείγματος χάριν από οδοντοστοιχίες, ριζικές αποξέσεις, εξαγωγές, τραυματισμοί σε πιθανές εξοστώσεις που καλύπτονται από ακόμα πιο λεπτό βλεννογόνο, να οδηγούν, σε συνδυασμό με την είσοδο μικροβίων μέσω της ουλοδοντικής σχισμής, στην πρόκληση οστεονέκρωσης στο υποκείμενο οστό^{15,49}. Τέλος, το γεγονός ότι τα δόντια χωρίζονται από το υποκείμενο οστό με περίπου 2mm περιοδοντικού συνδετικού ιστού, καθιστά δυνατή και εύκολη τη πρόσβαση στις γνάθους μικροβίων λόγω πιθανής ύπαρξης τερηδόνας ή περιοδοντικής νόσου, μέσω των δοντιών⁴⁹.

4. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης από διφωσφονικά

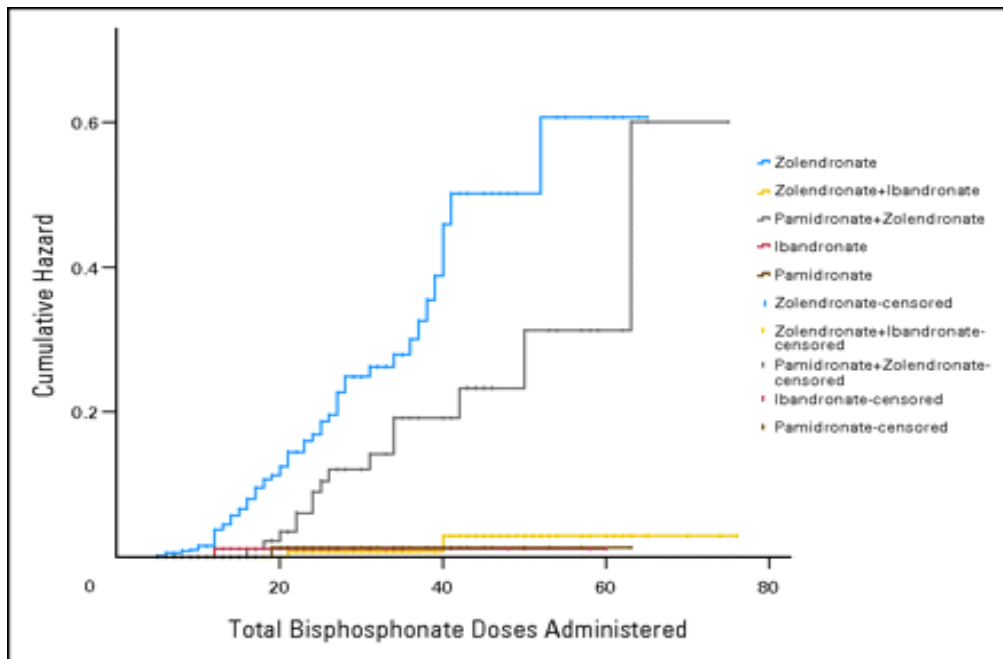
Σημαντικός αριθμός ερευνών για τα διφωσφονικά έχουν αναδείξει πολλούς παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων. Το σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να παίζει η αθροιστική δόση⁵⁶, η οδός χορήγησης και το είδος του φαρμάκου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σειράς μελετών, σε ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου οστεονέκρωση παρουσιάζεται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 6% έως 12%⁵⁷⁻⁶⁴. Το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά κυμαίνεται από 0,01% έως 0,06%^{62,65}. Αυτό συμβαίνει διότι τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα αζωτούχα διφωσφονικά συσσωρεύονται ταχέως και σε υψηλές συγκεντρώσεις στα οστά και σε συνδυασμό με την επαναληψιμότητα της χορήγησης, εξαντλούν την ικανότητα του μυελού των οστών να αντικαθιστά τις οστεοκλάστες από τα πρόδρομα κύτταρα⁶¹.

Σε σχέση με το είδος του χορηγούμενου φαρμάκου, το ζολεδρονικό οξύ φαίνεται να είναι το πιο ισχυρό διφωσφονικό, όσον αφορά στην ικανότητα πρόκλησης οστεονέκρωσης^{58,66}. (Σχ1.)



Σχ. 1. Ισχύς του φαρμάκου ανάλογα με το χορηγούμενο σκεύασμα.

Ένας άλλος εξίσου σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι ο χρόνος θεραπείας, δηλαδή ο χρόνος έκθεσης στο φάρμακο, διότι ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνεται η αθροιστική δόση που δέχεται ο ασθενής^{58,61,67,68}. (Σχ. 2).



Σχήμα 2. Αθροιστική επικινδυνότητα ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ από ενδοφλέβια διφωσφονικά σε σχέση με τον αριθμό των χορηγούμενων δόσεων⁶⁸

Σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου, που πυροδοτεί την έναρξη της διαδικασίας οστεονέκρωσης των γνάθων, είναι η διενέργεια οποιασδήποτε επεμβατικής στο οστό οδοντιατρικής πράξης. Τα μεγαλύτερα ποσοστά έκλυσης της βλάβης είναι από εξαγωγές και ανέρχονται στο 70-75% των περιπτώσεων^{62,69}. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις, όπου εκλυτικός παράγοντας της βλάβης ήταν περιοδοντική χειρουργική επέμβαση, ενδοδοντική θεραπεία, ακρορριζεκτομή, τοποθέτηση εμφυτευμάτων, παρουσία περιοδοντίτιδας, παρουσία τερηδόνας, ακόμα και συνεχής και χρόνιος τραυματισμός του βλεννογόνου από χρήση οδοντοστοιχίας^{44,54,58}. Ωστόσο σε ένα ποσοστό της τάξεως του 20-25% δεν υπάρχει εκλυτικός παράγοντας, δηλ.

κάποια επεμβατική πράξη στο οστό, και η οστεονέκρωση στη περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται «αυτόματη»^{61,54}.

Το είδος του βασικού νοσήματος αποτελεί μια άλλη παράμετρο κινδύνου. Έτσι ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλούν μυέλωμα εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων. Ακολουθούν ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σε μικρότερα ποσοστά ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα^{58,49,47}.

Στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνεται και η σύγχρονη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα και κορτικοστεροειδή. Η συνδυαστική αυτή θεραπεία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, καρκίνο του μαστού και καρκίνο του προστάτη^{58,67}.

Άλλες παθολογικές καταστάσεις που έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου είναι κάποιες λοιμώξεις, όπως ο έρπητας ζωστήρας, διάφορες μυκητιάσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης, το άσθμα, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και διάφορες διαταραχές της πήξης του αίματος^{15,58,70}. Η συχνότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με κάποιους δημογραφικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο και η φυλή των ασθενών. Εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με μέσο όρο εμφάνισης περίπου τα 67 έτη, ενώ για κάθε δεκαετία που περνάει αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης κατά 9%⁶². Επίσης οι γυναίκες αναπτύσσουν τη βλάβη συχνότερα από τους άνδρες σε αναλογία περίπου 3:2⁴⁹. Τέλος οι ασθενείς που ανήκουν στην Καυκάσια φυλή εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της βλάβης από αυτούς που ανήκουν στη Μαύρη φυλή⁶².

Τοπικοί ανατομικοί παράγοντες φαίνεται επίσης να συσχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης. Από μελέτες προκύπτει ότι η βλάβη εμφανίζεται κυρίως στην κάτω γνάθο σε ποσοστό περίπου 73%, η εμφάνιση στην άνω γνάθο κυμαίνεται στο 22,5%, ενώ ένα ποσοστό της τάξεως του 4,5% εμφανίζεται ταυτόχρονα και στις δύο γνάθους^{39,51} και πιο συχνά σε θέσεις, όπου ο βλεννογόνος είναι λεπτός, όπως επί παραδείγματι σε υπερώιες ή

γλωσσικές εξοστώσεις (π.χ. torus palatinus), στην έσω λοξή γραμμή και στην φατνιακή ακρολοφία^{44,47}.

Όσον αφορά στους επονομαζόμενους συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει υψηλού βαθμού συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και αλκοόλ και ανάπτυξης οστεονέκρωσης. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην αγγειοσύσπασση που προκαλούν στα αγγεία του οστού οι ουσίες αυτές και στην παρεμπόδιση της επούλωσης^{15,66}. Έτσι, όχι μόνο αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της βλάβης, αλλά δημιουργούν συνθήκες τέτοιες, που αναστέλλουν κάθε προσπάθεια αναχαίτισης της εξέλιξης των συμπτωμάτων⁷¹.

Εξαιρετικά σημαντικός, επίσης συμπεριφορικός παράγοντας κινδύνου, για τον οποίο σε όλες σχεδόν τις μελέτες γίνεται ιδιαίτερη μνεία, είναι η πτωχή στοματική υγιεινή^{15,58,61,64}. Λόγω του μικροβιακού φορτίου που φέρει στη στοματική του κοιλότητα ο ασθενής, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος μόλυνσης του οστού. Επίσης σε πολλές περιπτώσεις, η επιλογή της εξαγωγής του πάσχοντος ή πασχόντων δοντιών αποτελεί μονόδρομο στο σχέδιο θεραπείας του ασθενούς, αυξάνοντας έτσι κατακόρυφα την πιθανότητα πρόκλησης της βλάβης.

Τέλος, σε πρόσφατες μελέτες γίνεται μνεία για συσχέτιση συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών (SNPs) και της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά⁷²⁻⁷⁶. Δύο από τους πολυμορφισμούς που φαίνεται να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΝΓΑΔ είναι στο κυτόχρωμα P450C8 (CYP2C8) και στον Ενεργοποιημένο υποδοχέα των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) .

Εν κατακλείδι, όπως αναφέρει και η Αμερικανική Ένωση Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών³⁸ (American Assosiation of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update), οι δύο μεγαλύτεροι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της βλάβης είναι η μεγάλη χρονικά έκθεση σε ενδοφλεβίως

χορηγούμενα διφωσφονικά και οι χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες εμπλέκονται τα οστά των γνάθων.

5. Κλινική – Ακτινογραφική εικόνα οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά

Η κλινική εικόνα της οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά είναι η παρουσία μιας ελκώδους περιοχής του στοματικού βλεννογόνου σε κάποια θέση της γνάθου, που συνοδεύεται με αποκάλυψη του υποκείμενου νεκρωμένου οστού^{15,55,77}. (Εικ 7)



Εικ 7. Αποκαλυμμένο οστούν χωρίς κλινική ένδειξη λοίμωξης των παρακείμενων μαλακών ιστών

Συνηθέστατα το αποκεκαλυμμένο νεκρωτικό οστούν συνοδεύεται από εντοπισμένο οίδημα των παρακείμενων μαλακών ιστών και εκροή πύου^{15,30,55,77}. Αυτό συμβαίνει διότι η αρχική κλινική εικόνα της λείας και ομαλής επιφάνειας του νεκρωμένου οστού σταδιακά μεταβάλλεται. Υπό την επίδραση των μασητικών δυνάμεων ή την τριβή από οδοντοστοιχίες, το οστό εμφανίζει αποτριβές και μικροκατάγματα, με αποτέλεσμα η επιφάνειά του να μετατρέπεται σταδιακά σε τραχεία και ανώμαλη⁵⁵. Συνήθως, σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και καθώς επεκτείνεται η νεκρωτική περιοχή, τα μαλακά

μόρια που περιβάλλουν τη βλάβη τραυματίζονται από την ανώμαλη επιφάνεια του νεκρωμένου οστού και επιμολύνονται δευτερογενώς, με αποτέλεσμα την πρόκληση αιμορραγίας και πυόρροιας από τους ιστούς αυτούς (Εικ 8).



Εικ 8. Αποκαλυμμένο νεκρωτικό οστούν με φλεγμαίνοντες παρακείμενους μαλακούς ιστούς

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφάνισης οστεονέκρωσης, όπως προαναφέρθηκε στους παράγοντες κινδύνου, συνδέεται με την εξαγωγή κάποιου δοντιού. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κλινική εικόνα είναι αυτή ενός μετεξακτικού φατνίου που «δεν επουλώνεται»⁴⁷. Η «αυτόματη» εμφάνιση της βλάβης, χωρίς δηλ. να υπάρχει η επίδραση κάποιου εμφανούς οδοντικής αιτίας παράγοντα, έχει συνηθέστερη εντόπιση στην οπίσθια γλωσσική περιοχή της κάτω γνάθου, όπου ο βλεννογόνος είναι λεπτός και τραυματίζεται εύκολα³⁰.

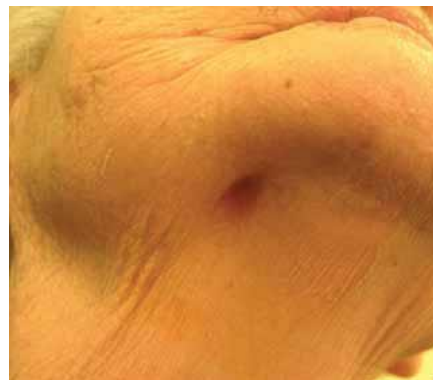
Πέραν της τυπικής κλινικής εικόνας έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις άτυπης εικόνας, που ωστόσο διαγιγνώσκεται τελικά ως οστεονέκρωση από διφωσφονικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βλάβη εκδηλώνεται με άτυπα συμπτώματα άλγους, παραισθησίας του κάτω χείλους - όταν εμπλέκεται το κάτω φατνιακό νεύρο, κινητικότητας δοντιών ή ύπαρξης ενδοστοματικών

συριγγίων, χωρίς όλα αυτά να έχουν κάποια εμφανή οδοντοστοματολογική αιτιολογία^{55,77}. (Εικ 9)



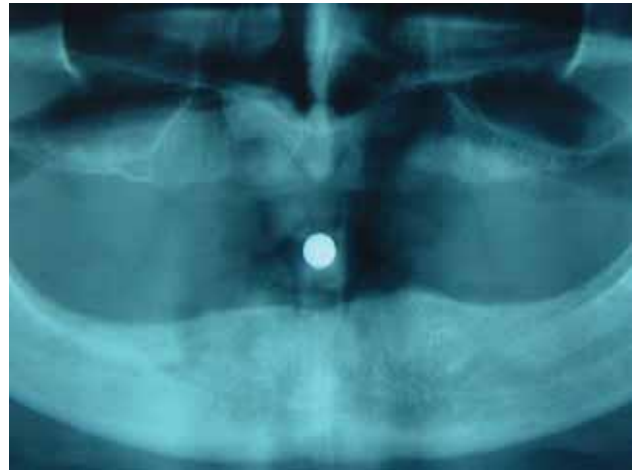
Εικ 9. Ενδοστοματικό συρίγγιο στην υπερώα, σε έδαφος νεκρωτικού οστού, ως μόνη εκδήλωση της οστεονέκρωσης

Τέλος, σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, που όμως δεν είναι επακριβώς γνωστό, η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί να εμφανίσει και εξωστοματικό, δερματικό συρίγγιο⁴⁴. (Εικ 10)



Εικ 10. Ασθενής με οστεονέκρωση της γνάθου από διφωσφονικά που εμφανίζει και εξωστοματικό συρίγγιο

Η ακτινογραφική εικόνα της οστεονέκρωσης δεν είναι παθογνωμονική. Στην πανοραμική ακτινογραφία μπορεί να μην ανιχνευθεί αλλαγή της δομής του οστού⁷⁸ (Εικ. 11). Τα ακτινογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με οστεονέκρωση - όταν υπάρχουν - ποικίλουν ανάλογα με το στάδιο της βλάβης.



Εικ 11. Κλινική και ακτινογραφική εικόνα ασθενούς με οστεονέκρωση από διφωσφονικά. Απουσία ευρημάτων στο πανοραμικό ακτινογράφημα⁷⁸

Στα αρχικά στάδια της βλάβης δεν εμφανίζονται συνήθως παθολογικά στοιχεία στην πανοραμική ακτινογραφία. Σε μεγαλύτερη έκταση του νεκρωτικού οστού ο ακτινογραφικός έλεγχος αποκαλύπτει συχνά μια ασαφή διάχυτη διαύγηση *Εικ. 12.* Άλλοτε παρατηρείται συνδυασμός σκιάσεων και διαυγάσεων⁷⁸.



Εικ 12. Ακτινογραφική εικόνα οστεονέκρωσης της κάτω γνάθου, όπου η βλάβη εμφανίζεται ως διαύγαση με ασαφή όρια⁷⁹

6. Συμπτωματολογία

Η συμπτωματολογία των ασθενών με οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά ποικίλει ανάλογα με το στάδιο και την εξέλιξη της βλάβης. Στην φάση που πρωτοεμφανίζεται η βλάβη παρατηρείται μικρής ή μεγάλης έκτασης απογυμνωμένο από βλεννογόνο οστού, το οποίο παραμένει - ανάλογα και με το επίπεδο στοματικής υγιεινής - για αρκετό χρονικό διάστημα χωρίς λοίμωξη και ασυμπτωματικό⁷⁸.

Εν συνεχεία, υπό την επίδραση μασητικών δυνάμεων, το αποκεκαλυμμένο οστού εμφανίζει μικροκατάγματα και η επιφάνειά του γίνεται τραχεία και ανώμαλη, με αποτέλεσμα να τραυματίζονται οι παρακείμενοι μαλακοί ιστοί, οι οποίοι αιμορραγούν και αναπτύσσουν επώδυνες ελκώσεις. Το νεκρωτικό οστού εμφανίζει δευτερογενή λοίμωξη, συνήθως από τα παθογόνα μικρόβια των μαλακών μορίων ή και παρακείμενων τερηδονισμένων δοντιών. Σε αυτό το στάδιο παρουσιάζεται έντονο, εντοπισμένο άλγος στην περιοχή της νέκρωσης, που συνοδεύεται από αιμορραγία, πυόρροια και συχνά από εμφάνιση ενδοστοματικών και σε προχωρημένο στάδιο εξωστοματικών συριγγίων^{44,61,78}. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζουν υφέσεις και εξάρσεις.

Συνοδές καταστάσεις των ανωτέρω συμπτωμάτων, εκτός από το έντονο άλγος, το οποίο δύσκολα αντιμετωπίζεται με αναλγητικά, είναι η δυσκολία στη μάσηση, την κατάποση και την ομιλία. Επίσης δυσχεραίνει την ικανότητα άσκησης στοματικής υγιεινής, ενώ ο ασθενής παρουσιάζει πάντα έντονη χαλίτωση και συχνά τρισμό⁸⁰.

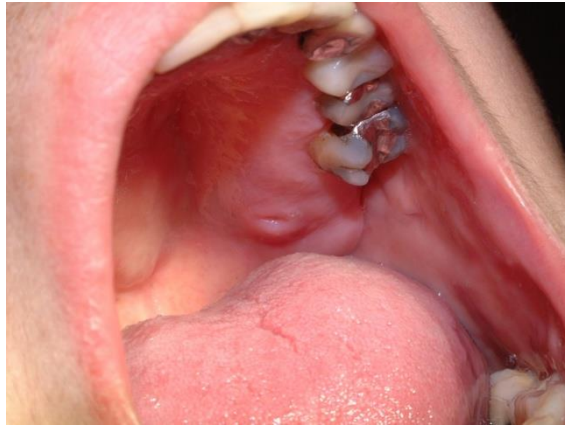
Σε προχωρημένο στάδιο η λοίμωξη επεκτείνεται σε ανατομικούς χώρους της τραχηλοπροσωπικής χώρας. Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και συντονισμένα μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, λόγω της συνυπάρχουσας ανοσοκαταστολής που οφείλεται στις συνοδούς θεραπείες⁷⁸.

7. Σταδιοποίηση

Η ποικιλία των συμπτωμάτων και της κλινικής εικόνας της οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά κατέστησε δόκιμη την ταξινόμησή τους. Η Αμερικανική Ένωση Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών σταδιοποίησε τη νοσολογική αυτή οντότητα και περιέγραψε 4 κλινικά στάδια, με βάση τη συμπτωματολογία των ασθενών³⁸ (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update). Η κατηγοριοποίηση αυτή χρησιμεύει και στην αντιμετώπιση των ασθενών, ανάλογα με το στάδιο οστεονέκρωσης που παρουσιάζουν:

Στάδιο 0

Ασθενείς χωρίς κλινικά σημεία νεκρωτικού αποκαλυμμένου οστού, αλλά με παρουσία μη ειδικών συμπτωμάτων ή κλινικών και ακτινογραφικών ευρημάτων. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εμφανίζονται ως οδονταλγίες χωρίς εμφανή οδοντογενή αιτία, απροσδιόριστο άλγος στο οστό της κάτω γνάθου με αντανάκλαση στην κροταφογναθική διάρθρωση, άλγος στην περιοχή του ιγμορείου ή των παραρρινίων κόλπων και μεταβολή των νευροαισθητικών λειτουργιών. Τα κλινικά στοιχεία που εμφανίζονται στο στάδιο αυτό είναι τοπικά στοιχεία φλεγμονής από τα μαλακά μόρια, κινητικότητα ή και αυτόματη εξαγωγή δοντιών χωρίς να εμφανίζουν χρόνια περιοδοντική νόσο και ενδοστοματικό συρίγγιο που δεν συνδέεται με νέκρωση του πολφού λόγω τερηδόνας (Εικ.13). Ακτινογραφικά ευρήματα του σταδίου 0 αποτελούν η απώλεια ή απορρόφηση φατνιακού οστού χωρίς συνύπαρξη χρόνιας περιοδοντικής νόσου, αλλαγές στη μορφολογία των οστικών δοκίδων, διεύρυνση της lamina dura και στένωση του πόρου του κάτω φατνιακού νεύρου.



Εικ 13. Κλινική εικόνα ασθενούς που έχει οστεονέκρωση από διφωσφονικά στο στάδιο 0

Στάδιο 1

Παρατηρείται εκτεθειμένο νεκρωτικό οστόν σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί και δεν εμφανίζουν ενδείξεις λοίμωξης. *Εικ 14.*



Εικ 14. Κλινική εικόνα ασθενούς που βρίσκεται στο στάδιο1 οστεονέκρωσης

Στάδιο 2

Παρατηρείται εκτεθειμένο νεκρωτικό οστόν σε ασθενείς με κλινικές ενδείξεις λοίμωξης του βλεννογόνου, των παρακείμενων ιστών και πιθανώς και του νεκρωτικού οστού, που συνοδεύεται από συμπτώματα άλγους. *Εικ 15.*



Εικ. 15. Κλινική εικόνα ασθενούς που βρίσκεται στο στάδιο 2 οστεονέκρωσης

Στάδιο 3

Πρόκειται για εξέλιξη του σταδίου 2 (*Εικ 16,17*). Παρατηρείται εκτεθειμένο νεκρωτικό οστόν σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονο άλγος, λοίμωξη των μαλακών μορίων και του οστού και ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι συμπτώματα:

- Εξωστοματικό συρίγγιο
- Παθολογικό κάταγμα
- Στοματοκολπική ή στοματορινική επικοινωνία
- Οστική νέκρωση που επεκτείνεται πέραν του ορίου του φατνιακού οστού, δηλ. μέχρι το κάτω χείλος της κάτω γνάθου ή μέχρι το ιγμόρειο άντρο ή το ζυγωματικό.



Εικ. 16. Κλινική εικόνα ασθενούς που βρίσκεται στο στάδιο 3 οστεονέκρωσης.



Εικ. 17α. Ακτινογραφική εικόνα ασθενούς που βρίσκεται στο στάδιο 3 οστεονέκρωσης, όπου διαφαίνεται οστική νέκρωση που επεκτείνεται μέχρι το κάτω χείλος της κάτω γνάθου.

Εικ. 17β. Κλινική εικόνα ασθενούς που βρίσκεται στο στάδιο 3 οστεονέκρωσης και παρουσιάζει εξωστοματικό συρίγγιο.

8. Αντιμετώπιση οστεονέκρωσης των γνάθων από διφωσφονικά.

Η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά έχει στόχο τον έλεγχο ή ει δυνατόν και την εξάλειψη του πόνου, της φλεγμονής, των συνοδών συμπτωμάτων και των δευτερογενών λοιμώξεων και την πρόληψη της επέκτασης της βλάβης, δηλ. της ανάπτυξης νέων νεκρωτικών περιοχών³⁸ (American Assosiation of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update). Αποτελεί δε μια διαδικασία ιδιαίτερα δύσκολη, χρονοβόρα και αργή, η οποία απαιτεί καλή συνεργασία και συνδυασμένες ενέργειες από τον θεράποντα ογκολόγο και οδοντίατρο.

Η αντιμετώπιση της ΟΝΓΑΔ αποτελεί δύσκολο στόχο προς επίτευξη και εξακολουθεί να εγείρει ερωτηματικά και αντιγνωμίες, δεδομένου ότι δεν έχει ακόμα συσταθεί κοινώς αποδεκτό πρωτόκολλο αντιμετώπισης. Από το 2003 που πρώτη φορά έγινε λόγος για την οστεονέκρωση, έχουν εφαρμοστεί πληθώρα μεθόδων, προκειμένου να αντιμετωπισθεί η βλάβη, οι οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως μη χειρουργικές ή συντηρητικές και χειρουργικές μέθοδοι.

Οι συντηρητικές μέθοδοι περιλαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία με αντισηπτικά στοματικά διαλύματα, αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης φλεγμονής, αφαίρεση ή απόξεση των οστικών δοκίδων και μη χειρουργική αφαίρεση των σχηματισθέντων απολυμάτων ή/και καθαρισμό του νεκρωτικού οστού. Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών φαίνεται να είναι ικανοποιητικά⁸¹.

Ενδεικτικά, σύμφωνα με μία από τις μεγαλύτερες – από άποψη αριθμού ασθενών – αναδρομική μελέτη⁸² των Lerman et al. 2013, 71-80% των ασθενών με ΟΝΓΑΔ που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, βελτιώθηκαν ή παρέμειναν σταθεροί και ασυμπτωματικοί. Όπως βέβαια υποδεικνύεται από διάφορες μελέτες^{83,84}, παράγοντες όπως το στάδιο της ΟΝΓΑΔ, ο χρόνος έκθεσης στα διφωσφονικά, η γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς κ.α., θα πρέπει να

συνυπολογίζονται στην απόφαση για μη επεμβατική ή χειρουργική αντιμετώπιση, αν και φαίνεται ότι η συντηρητική αντιμετώπιση σε μικρά στάδια ΟΝΓΑΔ μπορεί να οδηγήσει σε επούλωση της βλάβης σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις. Επιπροσθέτως οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και στο χρόνο επούλωσης της ΟΝΓΑΔ. Επί παραδείγματι, μια πρόσφατη μελέτη⁸⁵ δείχνει ότι ασθενείς που έλαβαν λιγότερες από 16 δόσεις διφωσφονικών κατάφεραν επούλωση της βλάβης στο μισό χρόνο (7 vs 14 μήνες) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από 16 δόσεις του φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, η ριζική χειρουργική αντιμετώπιση της ΟΝΓΑΔ, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής αφαίρεσης απολυμάτων και της περιορισμένης ή εκτεταμένης εκτομής του νεκρωμένου οστού, φαίνεται σοβαρά υπολογίσιμη επιλογή, αφού είχε σαν αποτέλεσμα πλήρη επούλωση της βλάβης σε σειρά μελετών⁸⁶⁻⁹⁰, με σημαντικά ποσοστά που ανέρχονται στο 88% των περιπτώσεων. Παρ' όλα αυτά, ένα στατιστικά υψηλό ποσοστό αποτυχίας στο στάδιο 3 ΟΝΓΑΔ – περίπου 36% - κινεί αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των χειρουργικών μεθόδων, ενώ ο ενδελεχής σχεδιασμός για τον ακριβή προσδιορισμό των ορίων εκτομής του οστού και ο υψηλός βαθμός εμπειρίας του επεμβαίνοντος, κρίνονται απαραίτητα, όπως σαφώς τονίζεται από τους ερευνητές.

Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, παρά την πληθώρα μελετών όσον αφορά στην αντιμετώπιση της ΟΝΓΑΔ, δεν έχει συσταθεί κοινώς αποδεκτό πρωτόκολλο, παρά μόνο κάποιες κατευθυντήριες γραμμές αντιμετώπισης, ανάλογα με το στάδιο της οστεονέκρωσης που διατυπώθηκαν από την³⁸ Αμερικανική Ένωση Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update), οι οποίες και κρίνεται σκόπιμο να παρατεθούν:

Στάδιο 0

Δεν υπάρχει αποκαλυμμένο οστό, ωστόσο οι ασθενείς εμφανίζουν μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα. Στο στάδιο αυτό συνιστάται χρήση αναλγητικών και χρήση αντιμικροβιακό στοματικό διάλυμα γλυκονικής χλωρεξιδίνης 0,12% .

Στάδιο 1

Οι ασθενείς εμφανίζουν αποκαλυμμένο οστό, απουσία συμπτωμάτων και λοίμωξης. Συνιστάται συντηρητική αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει αντιμικροβιακό στοματικό διάλυμα γλυκονικής χλωρεξιδίνης 0,12%, 3-4 φορές την ημέρα, κλινικός επανέλεγχος σε τριμηνιαία βάση, οδηγίες και εκπαίδευση στοματικής υγιεινής στον ασθενή και επαναπροσδιορισμός-επανέλεγχος των ενδείξεων για συνέχιση των διφωσφονικών.

Στάδιο 2

Οι ασθενείς εμφανίζουν αποκαλυμμένο νεκρωτικό οστό, λοίμωξη αυτού και των παρακείμενων μαλακών μορίων, ερύθημα στην νεκρωτική περιοχή, άλγος, πυόρροια. Στο στάδιο αυτό συνιστάται αντιμικροβιακό στοματικό διάλυμα γλυκονικής χλωρεξιδίνης 0,12%, 3-4 φορές τη ημέρα, όπως και στο στάδιο 1 και επιπλέον έλεγχος του πόνου με αναλγητικά, αντιβιοτική κάλυψη του ασθενούς - συνεχής ή διαλείπουσα - και επιφανειακός χειρουργικός καθαρισμός για ανακούφιση του ασθενούς από τον τραυματισμό των παρακείμενων μαλακών ιστών.

Στάδιο 3

Οι ασθενείς εμφανίζουν αποκαλυμμένο νεκρωτικό οστό, λοίμωξη αυτού και των γύρω μαλακών ιστών, άλγος, πυόρροια και ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: παθολογικό κάταγμα, εξωστοματικό συρίγγιο, νέκρωση του οστού που επεκτείνεται πέραν του ορίου του φατνιακού οστού. Στο στάδιο 3 συνιστάται αντιμικροβιακό στοματικό διάλυμα γλυκονικής χλωρεξιδίνης 0,12%, 3-4 φορές τη ημέρα, έλεγχος του πόνου με αναλγητικά, αντιβιοτική κάλυψη του ασθενούς συνεχής ή διαλείπουσα όπως και στο στάδιο 2 και επιπλέον ανάταξη των παθολογικών καταγμάτων όταν υπάρχουν, χειρουργικός καθαρισμός των οστικών απολυμάτων ή ακόμα και εκτομή του νεκρωτικού οστού. Στην

τελευταία αυτή περίπτωση μπορεί να απαιτηθεί διπλό ή τριπλό αντιβιοτικό σχήμα.

Η αντιβιοτική κάλυψη, όπου συνιστάται, στοχεύει στον έλεγχο της δευτερογενούς επιμόλυνσης και του πόνου και χορηγείται είτε για μεγάλα χρονικά διαστήματα - από 15 ημέρες έως 6 μήνες, με κυκλική εναλλαγή αντιβιοτικών ομάδων - είτε σε μόνιμη βάση, ανάλογα με την περίπτωση. Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί που έχουν απομονωθεί είναι ευαίσθητοι στην ομάδα της Πενικιλίνης V, γι' αυτό και θεωρείται φάρμακο εκλογής⁶⁴. Εναλλακτικά χορηγείται Αμοξικιλίνη σε δόση εφόδου 500mg ανά 6 ώρες και στη συνέχεια δόση συντήρησης 500mg ανά 8 η 12 ώρες. Σε ασθενείς αλλεργικούς στην Πενικιλίνη χορηγούνται με επιτυχία Κινολόνες (Σιπροφλοξασίνη), Μακρολίδες (Αζιθρομυκίνη), Ερυθρομικίνη, όπως επίσης και Δοξυκυκλίνη (Βιμπραμισίνη). Η Κλινταμυκίνη εμφανίζει μειωμένη δραστηριότητα στους μικροοργανισμούς της οστεονέκρωσης⁶⁴. Σε έντονες και επιμένουσες περιπτώσεις συνίσταται προσθήκη στο αντιβιοτικό σχήμα και Μετρονιδαζόλης (Flagyl 500mg ανά 8 ώρες).

Σε περιπτώσεις που απαιτείται ταυτόχρονη αντιμυκητιασική αγωγή, χορηγείται επιπλέον Φλουκοναζόλη, Νυστατίνη ή Ιτρακοναζόλη, ενώ όταν ο ασθενής χρήζει αντιερπητικής αγωγής, χορηγείται Ακυκλοβίρη ή Βαλακυκλοβίρη⁵⁶.

Όσον αφορά στο χειρουργικό καθαρισμό, θα πρέπει να αποφεύγεται ή να καθυστερεί κατά το δυνατόν περισσότερο και να εφαρμόζεται από ειδικό, μόνο στην περίπτωση που τα συμπτώματα είναι έντονα και δεν υποχωρούν με την προαναφερθείσα συντηρητική θεραπεία. Η ιδιαίτερη προσοχή που χρήζουν οι χειρουργικές παρεμβάσεις, όπως είναι προφανές, οφείλεται στο ότι είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε περαιτέρω επέκταση της νεκρωτικής περιοχής και επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς, συνυπολογίζοντας το γεγονός της δυσκολίας επίτευξης υγιών χειρουργικών ορίων, οπότε και η αποτελεσματικότητα τέτοιων παρεμβάσεων κρίνεται αμφίβολη^{47,55,86,87,88}. Επιπλέον, σε περίπτωση χειρουργικού καθαρισμού υπάρχει πάντα ο κίνδυνος πρόκλησης παθολογικών καταγμάτων⁶¹.

Άλλες μέθοδοι και τεχνικές που μελετήθηκαν και εφαρμόστηκαν προκειμένου να αντιμετωπισθεί η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά, είτε δεν έφεραν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, είτε χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, αξίζει ωστόσο να αναφερθούν. Μία εξ αυτών είναι η προσπάθεια σύγκλεισης της βλάβης ή κάλυψης του νεκρωτικού οστού με ιστικό κρημνό. Η κατάληξη ήταν συνήθως ο σχηματισμός συριγγίων και διάνοιξη του τραύματος, που οδηγούσε σε επέκταση της αποκάλυψης του πάσχοντος οστού^{37,47}.

Μία άλλη τεχνική που έχει επίσης δοκιμασθεί είναι η αντιμετώπιση της βλάβης με υπερβαρικό οξυγόνο, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία υποξικών και ισχαιμικών επιμένουσων πληγών, θεωρήθηκε όμως αναποτελεσματική^{47,91}. Ωστόσο το υπερβαρικό οξυγόνο σε συνδυασμό με αντιβιοτική αγωγή ήταν αποτελεσματικό στα αρχικά στάδια της νόσου⁹². Σε γενικές γραμμές αυτή η τεχνική αντιμετώπισης κρίνεται προσωρινά αμφιλεγόμενη, επιδέχεται όμως διερεύνηση και βελτίωση.

Τέλος έχει διερευνηθεί η εφαρμογή της θεραπείας με τη μέθοδο της χρήσης laser Nd:YAG, αναφέροντας βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Οι έρευνες είναι ωστόσο σε πρώιμο στάδιο⁹³.

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει είναι εάν η διακοπή χορήγησης των διφωσφονικών βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της οστεονέκρωσης. Οι ογκολογικοί ασθενείς ωφελούνται πολύ από τα θεραπευτικά αποτελέσματα των διφωσφονικών, ελέγχοντας οστικό πόνο και παθολογικά κατάγματα. Αναστολή της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών δεν προσφέρει κανένα βραχυπρόθεσμο όφελος. Εντούτοις εάν οι συστηματικοί όροι το επιτρέπουν, μακροπρόθεσμα, η αναστολή μπορεί να είναι ευεργετική στη σταθεροποίηση των καθιερωμένων περιοχών της βλάβης, να μειώσει τον κίνδυνο της ανάπτυξης νέων οστεονεκρωτικών περιοχών και να μειώσει τα κλινικά συμπτώματα. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη διακοπής της χορήγησης πρέπει να συνυπολογίζονται και η διακοπή να γίνει μόνο μετά από διαβουλεύσεις με τον ογκολόγο, το γναθοχειρουργό και τον ασθενή^{38,49}.

Δ. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφονικά αποτελούν φάρμακο ιδιαίτερα χρήσιμο και αποτελεσματικό και σημαντικό «όπλο» στα χέρια των ογκολόγων. Δρουν ανακουφίζοντας τους ογκολογικούς ασθενείς από σκελετικά άλγη και κινησιολογικές δυσκολίες και επιπλέον αναχαιτίζοντας οστικές μεταστάσεις, παθολογικά κατάγματα και περαιτέρω εξέλιξη συμπαγών όγκων. Η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά αποτελεί «ανεπιθύμητη ενέργεια» του φαρμάκου αυτού. Είναι μια παθολογική κατάσταση που επιδεινώνει δραματικά την ποιότητα ζωής των ήδη ταλαιπωρημένων ασθενών, προκαλώντας έντονο άλγος, οίδημα, δυσκολία στη μάσηση ακόμα και δυσφαγία, δυσκολία στην ομιλία, έντονη χαλίτωση και αναγκάζοντας πολλές φορές στη διακοπή χορήγησης των διφωσφονικών.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό, πόσο σημαντικό είναι να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα και από τους θεράποντες ογκολόγους και οδοντιάτρους, αλλά και από τον ίδιο τον ασθενή, προκειμένου να αποφευχθεί μια τόσο δυσάρεστη κατάσταση. Η επίτευξη και διατήρηση καλού επιπέδου στοματικής υγείας από τον ασθενή αποτελεί ίσως το κυριότερο προληπτικό μέτρο στην αποφυγή εμφάνισης της βλάβης^{95,44,63}. Ένας ασθενής με συστηματική και ολοκληρωμένη στοματική υγιεινή, αφενός μεν ελαχιστοποιεί την πιθανότητα να χρειαστεί κάποια επεμβατική οδοντιατρική πράξη - που όπως αναφέρθηκε αποτελεί πυροδοτικό μηχανισμό έναρξης της οστεονέκρωσης - αφετέρου δε, αν και εφόσον έχει αναπτύξει ήδη τη βλάβη, μειώνει τον κίνδυνο δευτερογενούς επιμόλυνσης της νεκρωτικής περιοχής.

Σε όλα τα πρωτόκολλα και τις κατευθυντήριες γραμμές που έχουν διατυπωθεί από ειδικούς, επισημαίνεται η σημασία της διατήρησης καλής στοματικής υγείας και οι συντονισμένες ενέργειες μεταξύ ασθενούς, ογκολόγου και οδοντιάτρου προς την κατεύθυνση αυτή^{95,44,62,63,58,38,95,97}. Συνιστάται η λήψη ειδικών προληπτικών μέτρων τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά. Οι οδηγίες που ακολουθούν βασίζονται στις θέσεις της Αμερικανικής Ένωσης Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών

(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS), που πρωτοδημοσιεύθηκαν το 2007 και ανανεώθηκαν το 2009 και το 2014.

Ιδεώδης στόχος πριν την έναρξη χορήγησης διφωσφονικών είναι η ολοκληρωμένη οδοντιατρική θεραπεία. Οι ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με διφωσφονικά, παραπέμπονται από το θεράποντα ογκολόγο για πλήρη αξιολόγηση της οδοντοστοματολογικής τους κατάστασης, που περιλαμβάνει ενδελεχή κλινικό και ακτινογραφικό έλεγχο. Στη φάση αυτή, δόντια που παρουσιάζουν τερηδονικές βλάβες, με καλή πρόγνωση, αποκαθίστανται, είτε με εμφράξεις είτε με ενδοδοντικές θεραπείες. Σε ύπαρξη περιοδοντικής νόσου, γίνεται έλεγχος και αποκατάσταση της φλεγμονής των μαλακών μορίων για να εξαλειφθούν οι υπάρχουσες εστίες μόλυνσεως. Σωφρονιστήρες που αναμένεται να παρουσιάσουν επιπλοκές στο μέλλον, εξάγονται. Σε εξαγωγή άλλωστε θα πρέπει να οδηγούνται και δόντια με αμφίβολη πρόγνωση, επί παραδείγματι δόντια με μέτρια κινητικότητα, ενδοδοντικά θεραπευμένα δόντια που έχουν στο παρελθόν δημιουργήσει προβλήματα, δόντια με μεγάλες τερηδονικές βλάβες. Σε ύπαρξη κινητών προσθετικών αποκαταστάσεων, ελέγχεται η σωστή εφαρμογή τους και η τάση ή τριβή που ενδέχεται να ασκούν στους βλεννογόνους, προκαλώντας τραυματισμούς. Στην περίπτωση αυτή εξομαλύνονται και λειαινονται οι προβληματικές περιοχές της οδοντοστοιχίας, ενώ προτείνεται η αναγόμωσή τους με μαλακό επίστρωμα, ούτως ώστε να αποφευχθεί μελλοντικά τραυματισμός του βλεννογόνου. Συστήνεται επίσης η αφαίρεσή τους κατά τη διάρκεια της νύχτας και ο σωστός καθαρισμός τους. Για τις παραπάνω αναφερόμενες θεραπείες δεν απαιτείται αντιβιοτική κάλυψη του ασθενούς, εκτός και αν επιβάλλεται από άλλους λόγους, π.χ. ύπαρξη φλεβικού καθετήρα, βαλβίδας κτλ. Στη φάση αυτή γίνεται εκπαίδευση του ασθενούς στην άσκηση στοματικής υγιεινής, επισημαίνοντας τη σπουδαιότητά της και τις ανεπιθύμητες εξελίξεις από την έλλειψη αυτής. Συστήνεται επανεξέταση κάθε 3-4 μήνες και προτροπή του ασθενούς να αναφέρει άμεσα στον θεράποντα ογκολόγο οποιαδήποτε όχληση, σύμπτωμα ή αλλαγή πέσει στην αντίληψή του. Τέλος συστήνεται διακοπή του καπνίσματος και του αλκοόλ.

Μετά την έναρξη της λήψης ενδοφλεβίως χορηγούμενων διφωσφονικών, συστήνεται τακτικός και πλήρης κλινικός οδοντοστοματολογικός έλεγχος ανά 3-4 μήνες. Επαναλαμβάνεται η εκπαίδευση του ασθενούς στην άσκηση στοματικής υγιεινής. Σε απουσία συμπτωμάτων γίνεται υπερουλική αποτρύγωση και φθορίωση, ούτως ώστε να διατηρηθεί η καλή στοματική υγεία και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης οδοντικών και περιοδοντικών προβλημάτων. Σε ύπαρξη τερηδονικής βλάβης γίνεται άμεση αποκατάσταση, ενώ σε οδοντογενή λοίμωξη γίνεται ενδοδοντική θεραπεία με σεβασμό στο ακρορριζικό τρήμα. Ενδοδοντική θεραπεία συνιστάται και σε ρίζες ή δόντια που δεν είναι δυνατή η αποκατάστασή τους, ακόμα και με αφαίρεση της στεφάνης ή αποκοπή της μύλης και παραμονή της ρίζας στο φατνίο. Σε ασθενείς που φέρουν κινητές προσθετικές αποκαταστάσεις γίνεται επανέλεγχος της εφαρμογής τους και όπου απαιτείται αναπροσαρμογή τους, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν τραυματισμός των μαλακών μορίων. Εξαγωγές, ριζικές αποξέσεις και οποιαδήποτε άλλη οδοντογναθική χειρουργική επέμβαση και κάκωση στο οστόν θα πρέπει να αποφεύγονται. Σε απόλυτη ανάγκη εξαγωγής - εφόσον έχουν εξαντληθεί οι λύσεις συντηρητικότερης θεραπείας - αυτή θα πρέπει να γίνεται κατά το δυνατόν ατραυματικά, υπό αντιμικροβιακή αγωγή και συνεχή παρακολούθηση επί διμήνου ή περισσότερο, μέχρι την πλήρη επούλωση του τραύματος.

Ε. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΝΓΑΔ ΜΕ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά αποτελεί μια βλάβη με μη σαφώς προσδιορισμένους τους αιτιολογικούς παράγοντες, τους εκλυτικούς παράγοντες, τους μηχανισμούς πρόκλησης της βλάβης και την αντιμετώπιση. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα γενετικοί παράγοντες, όπως γενετικοί πολυμορφισμοί (SNPs) στα γονίδια *PPARγ* και *CYP2C8*, έχουν συσχετιστεί με πιθανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της βλάβης.

1. Ενεργοποιημένος υποδοχέας των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων – *PPARγ*

Οι πρωτεΐνες *PPAR* – κατηγοριοποιούμενες σε *PPARα*, *-γ*, και *-β/δ* – αποτελούν μια οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων, οι οποίοι εκφράζονται σε ποικίλους τύπους κυττάρων και ασκούν ευρύ φάσμα επιδράσεων στο μεταβολισμό, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης⁹⁸.

Το γονίδιο *PPARγ* βρίσκεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 3, ζώνη 3p25 και αποτελείται από 479 αμινοξέα. Ενεργοποιείται από διάφορες φυσικές ουσίες, όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, την 15-δεοξυ-Δ12, την προσταγλανδίνη 14 PGJ2 και την οξειδωμένη LDL. Μεταξύ άλλων, η ενεργοποίηση του *PPARγ* έχει συσχετιστεί με την αναστολή πολλαπλών κυτταρικών φλεγμονωδών αποκρίσεων^{99,100}. Η πρωτεΐνη *PPARγ* αποτελεί ένα θεμελιώδη μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στη ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την αγγειογένεση¹⁰¹. Όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό, τόσο προηγούμενες όσο και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη έκφραση του γονιδίου *PPARγ* καταστέλλει το σχηματισμό οστεοβλαστών^{102,103}. Το μονοπάτι του *PPARγ* έχει αναγνωριστεί ως ο βασικός μηχανισμός για την αναδιαμόρφωση των οστών. Δρα στη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων αναστέλλοντας το σχηματισμό οστεοβλαστών και οστεοκλαστών¹⁰⁴.

2. Πολυμορφισμοί του PPARγ και οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες που εντοπίζονται στο *PPARγ*, δεν είναι σπάνιες. Ο Pro115Gln πολυμορφισμός έχει συνδεθεί με την παχυσαρκία¹⁰⁵, ενώ άλλοι πολυμορφισμοί στο *PPARγ* έχουν ενοχοποιηθεί για τη ρύθμιση της λεπτίνης, καρδιαγγειακά νοσήματα, διάφορες αιματολογικές κακοήθειες και οστεοπόρωση¹⁰⁶. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η διαφοροποίηση της δραστηριότητας του *PPARγ*, λόγω πολυμορφισμού, παρεμβαίνει με κυτοκίνες όπως η IL6, η οποία παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του πολλαπλού μυελώματος¹⁰⁷. Επιπλέον, πολυμορφισμοί του *PPARγ* έχουν συσχετισθεί με μεταβολές στην οστική πυκνότητα^{104,108}. Οι δύο τελευταίες παρατηρήσεις οδήγησαν στην αναζήτηση συσχέτισης μεταξύ πολυμορφισμών στο *PPARγ* και οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν διφωσφονικά.

Τα ευρήματα της μελέτης των Di Martino και συν. το 2008, υπέδειξαν ισχυρή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs1152003 στο γονίδιο *PPARγ*, με την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ. Στην εν λόγω μελέτη εξετάστηκαν 19 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λάμβαναν ζολεδρονικό οξύ ως αντιοστεοπενική θεραπεία, εκ των οποίων 9 είχαν ΟΝΓΑΔ και οι 10 ήταν ομάδα ελέγχου, για την ύπαρξη διαφόρων πολυμορφισμών, μεταξύ των οποίων και του πολυμορφισμού rs1152003 στο γονίδιο *PPARγ*, με τη μέθοδο απομόνωσης και αλληλουχοποίησης DNA, προερχόμενου από δείγματα ολικού αίματος των ασθενών. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι γενετικοί πολυμορφισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια της ΟΝΓΑΔ σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που λαμβάνουν ενδοφλέβια ζολεδρονικό οξύ, καθιστώντας το συγκεκριμένο πολυμορφισμό ως υποψήφιο βιοδείκτη για την ταυτοποίηση ασθενών με υψηλού βαθμού κίνδυνο για ανάπτυξη οστεονέκρωσης⁷⁶.

3. CYP2C8

Το γονίδιο *CYP2C8* κωδικοποιεί ένα μέλος της υπεροικογένειας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, το *CYP2C8*. Το ένζυμο του κυτοχρώματος P450 είναι μία μονοξυγενάση, που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο μέσα σε μια συστάδα γονιδίων του κυτοχρώματος P450 στο χρωμόσωμα 10q24¹⁰⁹. Εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά απαντάται επίσης και σε άλλα όργανα όπως ο νεφρός, η καρδιά, τα επινεφρίδια, ο εγκέφαλος η μήτρα, ο μαστικός αδένας, οι ωοθήκες και το δωδεκαδάκτυλο^{109,110}. Το κυτόχρωμα P450 (*CYP*) 2C8 παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό ποικίλου αριθμού ενδογενών και εξωγενών ενώσεων. Μετατρέπει ενδογενείς ενώσεις, όπως το αραχιδονικό οξύ, σε βιολογικά δραστικούς μεταβολήτες, οι οποίοι αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, ενώ συμμετέχει και στη σύνθεση της χοληστερόλης, στεροειδών και λιπιδίων¹¹¹. Είναι επίσης υπεύθυνο για τον οξειδωτικό μεταβολισμό πολλών κλινικώς διαθέσιμων φαρμάκων, όπως είναι το αντισπασμωδικό φάρμακο μεφαινυτοΐνη, το βενζο (α) πυρένιο, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ανθελονοσιακά, αντιδιαβητικά και αντικαρκινικά φάρμακα, όπως η ταξόλη^{111,112}.

4. Πολυμορφισμοί του *CYP2C8* και οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά

Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο *CYP2C8* δεν αποτελούν σπάνιο φαινόμενο, μια και αρκετές παραλλαγές μεταγραφής, που κωδικοποιούν διαφορετικές ισομορφές, έχουν βρεθεί για το γονίδιο αυτό. Η επίδραση των πολυμορφισμών του *CYP2C8* αποτελούν πεδίο ερεύνης ενός μεγάλου αριθμού φαρμακογενετικών μελετών^{72,73,113,114}.

Σε μια μελέτη των Sarasquete και συν., εξετάστηκαν 87 ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα ύπο αντιοστεοπενική θεραπεία με αζωτούχα διφωσφονικά, εκ των οποίων οι 22 είχαν αναπτύξει ΟΝΓΑΔ και οι 65 ήταν ομάδα ελέγχου, για την ύπαρξη μιας σειράς πολυμορφισμών. Ευρήματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν ότι η ποικιλομορφία του γονιδίου *CYP2C8*,

επηρεάζει την πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά.

Δεν είναι ακόμα γνωστό πώς συμβαίνει αυτό το φαινόμενο, καθώς λειτουργικές μελέτες για τη σύγκριση διαφορετικών παραλλαγών του γονιδίου δεν είναι διαθέσιμες. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η παρουσία ορισμένων πολυμορφισμών (SNPs) μπορεί να ευνοήσει ή να μειώσει την έκφραση του γονιδίου *CYP2C8* με διαφορετικούς τρόπους¹¹⁵, στους οποίους θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται τροποποιήσεις της περιοχής του προαγωγέα, τροποποιήσεις στη θέση ματίσματος^{116,117} και ιντρονικές παραλλαγές του microRNA^{71,117}.

Εν κατακλείδι, αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι οι πολυμορφισμοί rs1934951 στο γονίδιο *CYP2C8* και rs1152003 στο *PPARγ* αποτελούν γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να συνηγορήσει στην επιλογή αποκλεισμού από τη θεραπεία με διφωσφονικά φάρμακα ή στη λήψη επιπρόσθετων προληπτικών μέτρων για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης της βλάβης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των ενδοφλεβίως χορηγούμενων διφωσφονικών φαρμάκων είναι ευρεία, με εξαιρετικά θεραπευτικά οφέλη για τους ογκολογικούς ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλό μυέλωμα. Ωστόσο, η οστεονέκρωση των γνάθων, ως ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων αυτών, κινητοποίησε διεθνώς ογκολόγους και οδοντιάτρους να πραγματοποιήσουν κλινικές έρευνες και μελέτες για την πρόληψη, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της βλάβης. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΟΝΓΑΔ έχουν εντοπιστεί: επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες, η χρήση των αμινο-διφωσφονικών όπως το ζολεδρονικό οξύ, συχνές εγχύσεις και παράταση του χρόνου έκθεσης σε διφωσφονικά. Η κακή στοματική υγιεινή και ασθένειες του στόματος, όπως τερηδόνα και περιοδοντίτιδα έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ. Γενετική προδιάθεση έχει επίσης θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά. Η περαιτέρω διερεύνηση των ευρημάτων αυτών αποτέλεσε την αφετηρία για το σχεδιασμό της συγκεκριμένης έρευνας.

A. ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα έρευνα επιδιώκει:

α. Την καταγραφή και αξιολόγηση της κατάστασης της στοματικής υγείας ογκολογικών ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά φάρμακα, με τη χρήση επιδημιολογικών δεικτών: των δεικτών καταγραφής τερηδόνας της μύλης (DMFT), του περιοδοντικού δείκτη (CPI) και του απλοποιημένου δείκτη στοματικής υγιεινής (OHI's).

β. Τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ του επιπέδου στοματικής υγιεινής και νόσων του στόματος – συγκεκριμένα τερηδόνας και περιοδοντίτιδας - και της εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, λόγω της λήψης διφωσφονικών φαρμάκων.

γ. Τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs1152003 στον ενεργοποιημένο υποδοχέα των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων γάμμα – PPARγ και της εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά φάρμακα.

δ. Τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs1934951 στο γονίδιο CYP2C8 και της εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά φάρμακα.

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Δείγμα έρευνας

Η επιδημιολογική αυτή έρευνα διεξήχθη στην Ογκολογική/Αιματολογική μονάδα της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών , στο Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρας», από τον Ιούνιο του 2010 μέχρι τον Ιούνιο του 2014. Στην έρευνα συμμετείχαν ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, εθνικότητας, κοινωνικοοικονομικού ή εκπαιδευτικού επιπέδου και σταδίου της νόσου. Η επιλογή ασθενών αποκλειστικά με πολλαπλούν μυέλωμα έγινε γιατί αφενός θεωρήθηκε δόκιμο το δείγμα να εμφανίζει μία ομοιογένεια όσον αφορά στη νόσο και στις συστηματικές θεραπείες που λαμβάνει, αφετέρου δε οι ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα υποβάλλονται σε συστηματική και μακρά έκθεση σε ζολεδρονικό οξύ και όχι σε βραχεία έκθεση όπως συμβαίνει με τους ασθενείς με συμπαγή νεοπλασμάτα, λόγω της βραχύτερης επιβίωσης, γεγονός που δυσχεραίνει την επί μακρόν παρακολούθησή τους. Τα κριτήρια επιλογής τους είναι τα ακόλουθα:

- Ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλούν μυέλωμα και λαμβάνουν ενδοφλεβίως ζολεδρονικό οξύ (Zometa).
- Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που έχουν λάβει στο παρελθόν ζολεδρονικό οξύ (Zometa) και πλέον έχει διακοπεί η χορήγησή του, λόγω εμφάνισης οστεονέκρωσης.

Στην έρευνα περιελήφθησαν 156 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ελάμβαναν ζολεδρονικό οξύ (Zometa) σε ενδοφλέβια έγχυση των 4mg για 15 λεπτά κάθε 4 - 8 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν ή είχαν υποβληθεί σε συστηματική αγωγή για το πολλαπλούν μυέλωμα κατά την ίδια χρονική περίοδο, είχαν λάβει μόνο ζολεδρονικό οξύ (Zometa) ως αντιοστεολυτική θεραπεία και παρακολουθήθηκαν προοπτικά για την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ. Από

τους 156 ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα και εξετάστηκε κλινικά η οδοντοστοματολογική τους κατάσταση, οι 140 είχαν διαθέσιμο υλικό, δηλ. δείγμα ολικού αίματος προς απομόνωση DNA και εξετάστηκαν για την ύπαρξη πολυμορφισμών στα γονίδια PPAR γ (rs 1152003) και CYP2C8 (rs 1934951).

2. Κλινικοί παράγοντες – Νόσοι του στόματος και επίπεδο στοματικής υγιεινής

Η οδοντοστοματολογική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με βάση τους ακόλουθους δείκτες:

α. Δείκτης καταγραφής τερηδόνας μύλης DMFT

Ο δείκτης καταγραφής της τερηδόνας μύλης των μονίμων δοντιών (DMFT), αποσκοπεί στον προσδιορισμό της παρουσίας τερηδόνας, εμφράξεων λόγω τερηδονισμού και εξαγωγής λόγω τερηδονισμού για όλα τα δόντια, καθώς και των δοντιών που ενδείκνυνται για εξαγωγή, λόγω τερηδόνας. Οι τιμές του δείκτη κυμαίνονται από 0 έως 32. Όσο αυξάνεται η τιμή του δείκτη, τόσο βαρύτερη είναι η κατάσταση του ασθενούς, όσον αφορά στην τερηδονογόνο δραστηριότητα .

β. Περιοδοντικός δείκτης CPI

Ο δείκτης αυτός αποσκοπεί στην καταγραφή της αιμορραγίας των ούλων, της τρυγίας και των περιοδοντικών θυλάκων. Οι τιμές του δείκτη κυμαίνονται από 0 έως 4. Όσο αυξάνεται η τιμή του δείκτη, τόσο βαρύτερη είναι η περιοδοντική νόσος που εμφανίζει ο ασθενής.

γ. Απλοποιημένος δείκτης στοματικής υγιεινής OHI-s

Ο απλοποιημένος δείκτης στοματική υγιεινής (OHI-s)¹¹⁸ (Greene and Vermillion 1964) αποτελείται από δύο επιμέρους δείκτες: τον απλοποιημένο δείκτη οργανικών εναποθέσεων (DI-s) και τον απλοποιημένο δείκτη τρυγίας (CI-s), οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μεμονωμένα. Οι τιμές του δείκτη κυμαίνονται από 0 έως 6. Όσο αυξάνεται η τιμή του δείκτη, τόσο πιο φτωχή είναι η στοματική υγιεινή του ασθενούς.

Η εξέταση των ατόμων έγινε με τη βοήθεια επίπεδου κατόπτρου και ειδικής περιοδοντικής μύλης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), που αποτελεί το κοινώς αποδεκτό και εγκυρότερο εργαλείο για τη μέτρηση του βάθους των θυλάκων. Η μύλη του Π.Ο.Υ. είναι μία ελαφρού βάρους μύλη, που καταλήγει σε σφαιρικό άκρο διαμέτρου 0,5 mm και διαθέτει ένα μαύρο τμήμα μεταξύ των 3,5 mm και 5,5 mm από το σφαιρικό άκρο.

Για την αποφυγή μετάδοσης μολυσματικών νόσων ελήφθησαν όλα τα απαραίτητα μέτρα ασηψίας και αντισηψίας, όπως αποστειρωμένα εργαλεία, γάντια μιας χρήσης και μάσκα για κάθε εξεταζόμενο. Για την διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιήθηκαν κάτοπτρα, μήλες του Π.Ο.Υ, φορητή εξεταστική λυχνία, σκεύος για τα αποστειρωμένα εργαλεία, σκεύος για τα χρησιμοποιημένα εργαλεία, γάντια λατέξ μιας χρήσης, μάσκες, γάζες αποστειρωμένες, επιδημιολογικά έντυπα.

Η μελέτη καταγραφής κλινικών δεικτών των νόσων του στόματος και του επιπέδου στοματικής υγείας ασθενών με πολλαπλούν μύελωμα, που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά, πραγματοποιήθηκε κατόπιν εγκρίσεώς της, με τις αποφάσεις του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» (15.06.2010 με αρ. πρωτοκόλλου 122) και της Επιτροπής Δεοντολογίας Έρευνας της Οδοντιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ (αρ. πρωτοκόλλου 157).

Η αρχική επαφή με τους ασθενείς πραγματοποιείτο στο χώρο της ογκολογικής/αιματολογικής μονάδας του νοσοκομείου, κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους, στο πλαίσιο της χημειοθεραπευτικής αγωγής που ακολουθούσαν. Οι ασθενείς ενημερώνονταν αρχικώς προφορικά για το σκοπό και τη διαδικασία της εξέτασης και στη συνέχεια καλούνταν να διαβάσουν προσεκτικά και να υπογράψουν - εφόσον συναινούσαν - το σχετικό Δελτίο Συγκατάθεσης, το οποίο παρουσιάζεται στο Παράρτημα, μέρος Γ'. Μόνο όσοι ασθενείς είχαν ενημερωθεί και υπογράψει το Δελτίο Συγκατάθεσης συμμετείχαν στην έρευνα.

Εν συνεχεία, ακολουθούσε η κλινική εξέταση και η καταγραφή των προαναφερθέντων δεικτών. Αρχικά, προκειμένου να μην απομακρυνθούν μαλακές ή τρυγιακές εναποθέσεις κατά την εξέταση άλλων δεικτών, καταγράφηκε ο δείκτης στοματικής υγιεινής OHI's, στη συνέχεια ο περιοδοντικός δείκτης CPI και τέλος καταγράφηκε ο δείκτης τερηδόνας DMFT. Κατά τη διάρκεια της εξετάσεως χρησιμοποιήθηκαν εξεταστικά γάντια μιας χρήσεως, ειδικός τεχνητός φωτισμός (Darey Lamp) όπου υπήρχε ελλειπής φωτισμός, αποστειρωμένα κάτοπτρα και περιοδοντικές μήλες του Π.Ο.Υ. Σε

περίπτωση ανεπαρκούς ορατότητας, χρησιμοποιήθηκαν αποστειρωμένες γάζες, για την απομάκρυνση περίσσειας σιέλου και υπολειμμάτων τροφών. Όταν ο ασθενής έφερε τεχνητή οδοντοστοιχία, αφαιρείτο και τοποθετείτο σε ειδικό χαρτί, μέχρι το τέλος της εξέτασης, οπότε και ο ασθενής την επανατοποθετούσε.

Μετά το πέρας της κλινικής εξέτασης, γινόταν λεπτομερής ενημέρωση των ασθενών και των συνοδών τους, όποτε αυτό κρινόταν απαραίτητο, για τους περιορισμούς και τους κινδύνους που ενέχει η λήψη ενδοφλεβίων διφωσφονικών και συστάσεις όσον αφορά στη βελτίωση των συνηθειών στοματικής υγιεινής του ασθενούς, αλλά και στην οδοντιατρική περίθαλψή τους.

3. Ανάλυση γενετικών πολυμορφισμών SNP's

Η κλινική έρευνα ανάλυσης γενετικών πολυμορφισμών στα γονίδια PPAR γ (rs 1152003) και CYP2C8 (rs 193495) σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά, ως αντιοστεολυτικούς παράγοντες, πραγματοποιήθηκε κατόπιν εγκρίσεως του πρωτοκόλλου της, με την απόφαση της 1ης/16.1.2013 Συνεδρίασης του Επιστημονικού Συμβουλίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» (Θέμα 60ον με αριθμό πρωτοκόλλου: 636/31.12.2012).

Η λήψη των δειγμάτων αίματος, πραγματοποιήθηκε από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό της ογκολογικής/αιματολογικής μονάδας της Θεραπευτικής Κλινικής, ταυτόχρονα με τη δειγματοληψία αίματος, στα πλαίσια των τακτικών εξετάσεων που υποβάλλονταν οι ασθενείς για το νόσημα τους, προκειμένου να μην υποστούν επιπλέον ταλαιπωρία. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, είχαν ενημερωθεί ενδελεχώς για τους σκοπούς και τη χρήση του γενετικού τους υλικού και είχαν συναινέσει, υπογράφοντας το σχετικό Έντυπο Συγκατάθεσης, σύμφωνα με τις αρχές που υπαγορεύονται από τα διεθνή πρωτόκολλα - Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Κατόπιν, τα δείγματα ολικού αίματος, φυλάσσονταν στους -20°C,. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε η απομόνωση του DNA εκ των δειγμάτων κατεψυγμένου πλήρους αίματος, με τη χρήση του QIAamp DNA blood Midi kit (Qiagen, Valencia, CA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα δείγματα του DNA ποσοτικοποιήθηκαν, χρησιμοποιώντας το φθοριόμετρο Qubit fluorometer (Invitrogen, Paisley, United Kingdom). Οι εκκινητές ενίσχυσης (Primers) που σχεδιάστηκαν για κάθε εξεταζόμενο πολυμορφισμό - PPAR γ (rs1152003) και CYP2C8 (rs193495) - χρησιμοποιώντας την αλληλουχία DNA για κάθε γονίδιο, σε συνδυασμό με το λογισμικό Primer3 software, παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

Όνομασία Προϊόντος	Πρόσθιος Εκκινητής Forward Primer (5'-3')	Αντίστροφος Εκκινητής Revers Primer (5'-3')	Μέγεθος Προϊόντος
PPARγ	TCCTTCTGCAAGGCAGTTTT	CTAAGTTCCTGAAGGCGTC	118bp
CYP2C8	ACTACTTCTCCTCACTTCTGGAC	CTGATCTTTCCTTACCTGCCTTGA	235bp

Στη συνέχεια διεξήχθη αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) σε όγκο 50 μ L/δείγμα, που περιείχε: μία μονάδα Taq πολυμεράσης λευκόχρυσου (Invitrogen, Paisley, United Kingdom), 25 ng του ολικού ενισχυμένου γονιδιώματος του γενωμικού DNA, 10 pmol του κάθε εκκινητή και 2,5 mmol dNTP. Οι συνθήκες του θερμοκυκλωτή ήταν 10 λεπτά στους 95 °C, εν συνεχεία 40 κύκλοι στους 95 °C για 15 δευτερόλεπτα που ακολουθούνταν από 1 λεπτό στους 60 °C.

Τα προϊόντα της PCR επιβεβαιώθηκαν με τη διαδικασία της ηλεκτροφόρησης του δείγματος σε πήγμα αγαρόζης. Μετά από την άμεση αλληλουχοποίηση (Sanger sequencing) των δειγμάτων, τα δεδομένα της αλληλουχοποίησης αναλύθηκαν, χρησιμοποιώντας το λογισμικό Mutation Surveyor software.

Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα αποθηκεύτηκαν ανά ασθενή σε ηλεκτρονική μορφή και εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS IBM, v.21. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές ορίστηκαν το φύλο, η ηλικία, η τερηδονική προσβολή (DMFT), οι νόσοι του περιοδοντίου (CPI), το επίπεδο στοματικής υγιεινής (OHI's), ενώ η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν η παρουσία ή όχι ΟΝΓΑΔ. Για τη διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών, πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες χ^2 και λογιστική παλινδρόμηση. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0,05$.

Η συχνότητα των πολυμορφισμών μεταξύ των άρρωστων που ανέπτυξαν ή δεν εμφάνισαν ΟΝΓΑΔ συγκρίθηκε με την δοκιμασία χ^2 . Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για την μελέτη της συσχέτισης μεταξύ των πολυμορφισμών, των μετρήσεων των δεικτών CPI, OHI, DMFT, και της ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ σε αρρώστους που είχαν εκτεθεί σε λιγότερες ή περισσότερες από 24 εγχύσεις ΖΑ. Οι καμπύλες του χρόνου μέχρι την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ αναλόγως της παρουσία πολυμορφισμών ή συνδυασμών τους σχεδιάστηκαν με την μέθοδο των Kaplan & Meier και συγκρίθηκαν με την μέθοδο log rank.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Νόσοι στόματος και στοματική υγιεινή

Σε σύνολο 156 ασθενών που εξετάστηκαν ως προς τις νόσους του στόματος και τη στοματική υγιεινή, οι 91 ήταν άνδρες (58,3%) και 65 γυναίκες (41,7%). Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 65,7 έτη, με σταθερή απόκλιση 11,2 έτη (εύρος 32-90 έτη). Από το σύνολο του δείγματος οι 126 ασθενείς (80,8%) ήταν ενόδοντες, ενώ οι υπόλοιποι 30 νωδοί (19,2%). Οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά εμφάνισαν 38 ασθενείς (24,4%).

Η κατανομή των ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά με ή χωρίς οστεονέκρωση των γνάθων ανάλογα με το φύλλο και την ηλικία παρουσιάζονται στους πίνακες 2 και 3.

Πίνακας 2. Κατανομή ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά με ή χωρίς οστεονέκρωση των γνάθων, με βάση το φύλο

Πίνακας 2. Κατανομή ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά με ή χωρίς οστεονέκρωση των γνάθων, με βάση το φύλο					
			ΟΝΓΑΔ		ΣΥΝΟΛΟ
			ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΦΥΛΟ					
	Άνδρες	N	63	28	91
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	53,4%	73,7%	58,3%
	Γυναίκες	N	55	10	65
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	46,6%	26,3%	41,7%
ΣΥΝΟΛΟ		N	118	38	156
		% κατά ΟΝΓΑΔ	100,0%	100,0%	100,0%

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, περισσότεροι άνδρες παρουσίαζαν ΟΝΓΑΔ σε σύγκριση με τις γυναίκες (17,9% και 6,4% αντίστοιχα) και η διαφορά αυτή βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($\chi^2=4,87$, $p<0,027$). Αναφορικά με την ηλικία, βρέθηκε ότι οστεονέκρωση εμφάνισε 27% των αρρώστων στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 65 ετών, ενώ στους ασθενείς άνω των 65 ετών τη βλάβη εμφάνισε το 22%, χωρίς να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα στην παρατήρηση αυτή ($\chi^2=0,54$, $p<0,47$), πίνακας 3.

Πίνακας 3. Κατανομή ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά με ή χωρίς οστεονέκρωση των γνάθων, με βάση την ηλικία

Πίνακας 3. Κατανομή ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά με ή χωρίς οστεονέκρωση των γνάθων, με βάση την ηλικία						
			ΟΝΓΑΔ		ΣΥΝΟΛΟ	
			ΟΧΙ	ΝΑΙ		
ΗΛΙΚΙΑ						
	≤65 έτη	N	51	19	70	
		%	73%	27%	44,9%	
	>65 έτη	N	67	19	86	
		%επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	78%	22%	55,1%	
ΣΥΝΟΛΟ			N	118	38	156
		%	75,6%	24,4%	100,0%	

Η κατανομή του δείκτη τερηδόνας (DMFT) των εξετασθέντων ασθενών, ανάλογα με το αν έχουν εγκατεστημένη οστεονέκρωση των γνάθων (ΟΝΓΑΔ) από διφωσφονικά, παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Δείκτης τερηδόνας (DMFT) σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι ΟΝΓΑΔ.

<i>Πίνακας 4. Δείκτης τερηδόνας (DMFT) σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι ΟΝΓΑΔ.</i>					
			ΟΝΓΑΔ		ΣΥΝΟΛΟ
DMFT			ΟΧΙ	ΝΑΙ	
	≤24	N	64	14	78
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	54,20%	36,80%	50,0%
	>24	N	54	24	78
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	45,80%	63,20%	50,0%
ΣΥΝΟΛΟ		N	118	38	156
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	100,0%	100,0%	100,0%

Η κατανομή του δείκτη τερηδόνας (DMFT), όπως φαίνεται στον πίνακα 4, δείχνει ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΟΝΓΑΔ (63,2%) εμφανίζει και μεγάλη τερηδονική δραστηριότητα (DMFT > 24), σε σχέση με τα άτομα με χαμηλή τερηδονική δραστηριότητα (DMFT ≤ 24), όπου βρέθηκε ποσοστό ατόμων με ΟΝΓΑΔ 36,8%. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ($\chi^2=3,479$, $p<0,05$).

Η κατανομή του περιοδοντικού δείκτη (CPI), ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, ανάλογα με το αν έχουν εμφανίσει οστεονέκρωση των γνάθων (ΟΝΓΑΔ) από τη θεραπευτική αυτή αγωγή, παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Συσχέτιση περιοδοντικής κατάστασης ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, σύμφωνα με την κατάταξη του δείκτη CPI, ως προς την ύπαρξη ή όχι ΟΝΓΑΔ.

<i>Πίνακας 5. Συσχέτιση περιοδοντικής κατάστασης ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, σύμφωνα με την κατάταξη του δείκτη CPI, ως προς την ύπαρξη ή όχι ΟΝΓΑΔ.</i>					
			ΟΝΓΑΔ		ΣΥΝΟΛΟ
CPI			ΟΧΙ	ΝΑΙ	
	Υγιές	N	20	4	24
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	16,9%	10,50%	15,4%
	Αιμορραγία	N	22	8	30
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	18,6%	21,1%	19,2%
	Τρυγία	N	24	6	30
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	20,3%	15,8%	19,2%
	Θύλακος 4-5 mm	N	16	7	23
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	13,6%	18,4%	14,7%
	Θύλακος ≥6 mm	N	12	8	20
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	10,2%	21,1%	12,8%
ΣΥΝΟΛΟ		N	118	38	156
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	100,0%	100,0%	100,0%

Τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα δείχνουν ότι ένα μικρό μόνο ποσοστό εκ των ασθενών με ΟΝΓΑΔ εμφανίζουν υγιές περιοδόντιο (10,5%), ενώ αντίθετα σημαντικό ποσοστό εξ αυτών έχουν θυλάκους 4-5mm (18,4%) και ακόμα μεγαλύτερο (21,1%) παρουσιάζουν βαρύτερη εικόνα περιοδοντίτιδας, με βαθιούς περιοδοντικούς θυλάκους ίσους ή και μεγαλύτερους των 6 mm. Σε σύγκριση με το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, από το 15,4% των υγιών περιοδοντικά ασθενών, μόνο το 2,6% είχαν ΟΝΓΑΔ, ενώ το

12,8% δεν είχαν εμφανίσει τη βλάβη. Αντίθετα, στην πιο βαριά κατηγορία του περιοδοντικού δείκτη, από το σύνολο των 20 (12,8%) ασθενών που είχαν θυλάκους $\geq 6\text{mm}$, οι 8 (5,1%) είχαν οστεονέκρωση. Τα παραπάνω αναφερόμενα αποτελέσματα δε βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά ($\chi^2=5,08$, $p<0,406$).

Η κατανομή του δείκτη στοματικής υγιεινής (OHI's), ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά ανάλογα με το αν έχουν εμφανίσει οστεονέκρωση των γνάθων (ΟΝΓΑΔ) από τη θεραπευτική αυτή αγωγή, παρουσιάζεται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Συσχέτιση επιπέδου στοματικής υγιεινής ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, σύμφωνα με την κατάταξη του δείκτη OHI's, ως προς την ύπαρξη ή όχι ΟΝΓΑΔ

Πίνακας 6. Συσχέτιση επιπέδου στοματικής υγιεινής ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά, σύμφωνα με την κατάταξη του δείκτη OHI's, ως προς την ύπαρξη ή όχι ΟΝΓΑΔ					
			ΟΝΓΑΔ		ΣΥΝΟΛΟ
OHI's			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
	Καλό¹	N	45	16	61
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	48,4%	50,0%	48,8%
	Μέτριο²	N	27	9	36
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	29,0%	28,1%	28,8%
	Φτωχό³	N	21	7	28
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	22,6%	21,9%	22,4%
ΣΥΝΟΛΟ		N	93	32	125
		% επί των περιπτώσεων ΟΝΓΑΔ	100,0%	100,0%	100,0%

Όπως φαίνεται στον παραπάνω παρατιθέμενο πίνακα, οι μισοί εκ των ασθενών με ΟΝΓΑΔ είχαν καλή στοματική υγιεινή (50%), ενώ ένα επίσης μεγάλο μέρος αυτών παρουσίαζαν μέτρια έως αποδεκτή στοματική υγιεινή (28,1%) και λιγότεροι είχαν φτωχή (21,9%). Από το σύνολο των ενοδόντων ασθενών που εξετάστηκαν, σχεδόν οι μισοί (48,8%) παρουσίαζαν καλό επίπεδο στοματικής υγιεινής, εκ των οποίων το 12,8% είχαν ΟΝΓΑΔ. Μέτρια έως αποδεκτή στοματική υγιεινή είχε το 28,8% του συνόλου των ασθενών, από τους οποίους το 7,2% είχαν εμφανίσει οστεονέκρωση, ενώ σχεδόν το ένα τέταρτο των ασθενών (22,4) εμφάνιζε φτωχή στοματική υγιεινή με 5,6% αυτών να έχουν ΟΝΓΑΔ. Ωστόσο, οι παρατηρήσεις αυτές δε βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές ($\chi^2=0,025$, $p<0,988$).

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 7

Πίνακας 7. Πολυπαραγοντική ανάλυση

Πίνακας 7. Πολυπαραγοντική ανάλυση								
Παράγοντας Κινδύνου	B	S.E.	Wald	df	p	95% C.I. for O.R.		
						Odds Ratio	Lower	Upper
Άνδρας	-,773	,496	2,435	1	,119	,461	,175	1,219
Ηλικία > 65 έτη	,128	,471	,074	1	,786	1,137	,452	2,860
ΟHI's κατηγορίες								
Αποδεκτή ΣΥ	-,014	,593	,001	1	,981	,986	,308	3,153
Φτωχή ΣΥ	-1,107	,786	1,987	1	,159	,330	,071	1,541
DMFT >24.5	1,718	,516	1,935	1	,164	2,049	0,75	5,65
CPI Μέγιστο								
Αιμορραγία	,697	,719	,939	1	,332	2,008	,491	8,216
Τρυγία	,441	,785	,316	1	,574	1,555	,334	7,241
Θύλακος 4-5 mm	1,107	,829	1,784	1	,182	3,026	,596	15,360
Θύλακος ≥ 6 mm	2,182	,942	5,361	1	,021	8,863	1,398	56,192
Constant	-1,231	,593	4,300	1	,038	,292		

Το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε, ταξινομήσε σωστά το 74,4% των περιπτώσεων. Η δοκιμασία Hosmer και Lemeshow υποστηρίζει το μοντέλο ($p < 0,361$). Εξετάστηκαν τέσσερις παράγοντες κινδύνου: το φύλλο, η στοματική υγιεινή, η τερηδογόνος δραστηριότητα και η περιοδοντική κατάσταση των ασθενών. Από τους τέσσερις αυτούς παράγοντες που μελετήθηκαν μόνο ο η περιοδοντική κατάσταση φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση ΟΝΓΑΔ ($p < 0,021$). Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που εμφάνισαν ΟΝΓΑΔ η εικόνα προχωρημένης περιοδοντίτιδας, με θυλάκους ≥ 6 mm, ήταν 8,86 φορές πιο συχνή, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν τη βλάβη. ου. (OR=8,863, 95% CI: 1,398-56,192).

2. Γενετικοί πολυμορφισμοί - SNP's

Από τους 156 εξεταζόμενους ασθενείς, 140 είχαν διαθέσιμα δείγματα περιφερικού αίματος για την γενομική ανάλυση για την παρουσία πολυμορφισμών στα γονίδια PPAR γ (rs 1152003) και CYP2C8 (rs 1934951). Οι 36 εξ αυτών είχαν αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου από τη χορήγηση ζολεδρονικού οξέος, ενώ οι 104 ήταν ελεύθεροι της βλάβης. Στον πίνακα 8 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Ως μέση σχετική δοσολογία του ζολεδρονικού οξέος (ZA relative dose intensity - RDI) - ορίστηκε λόγος της συνολικής δόσης του ZA διαιρούμενου με το χρόνο, σε μήνες, μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας δόσης του ζολεδρονικού οξέος.($\mu\text{g}/\mu\text{ήνα}$).

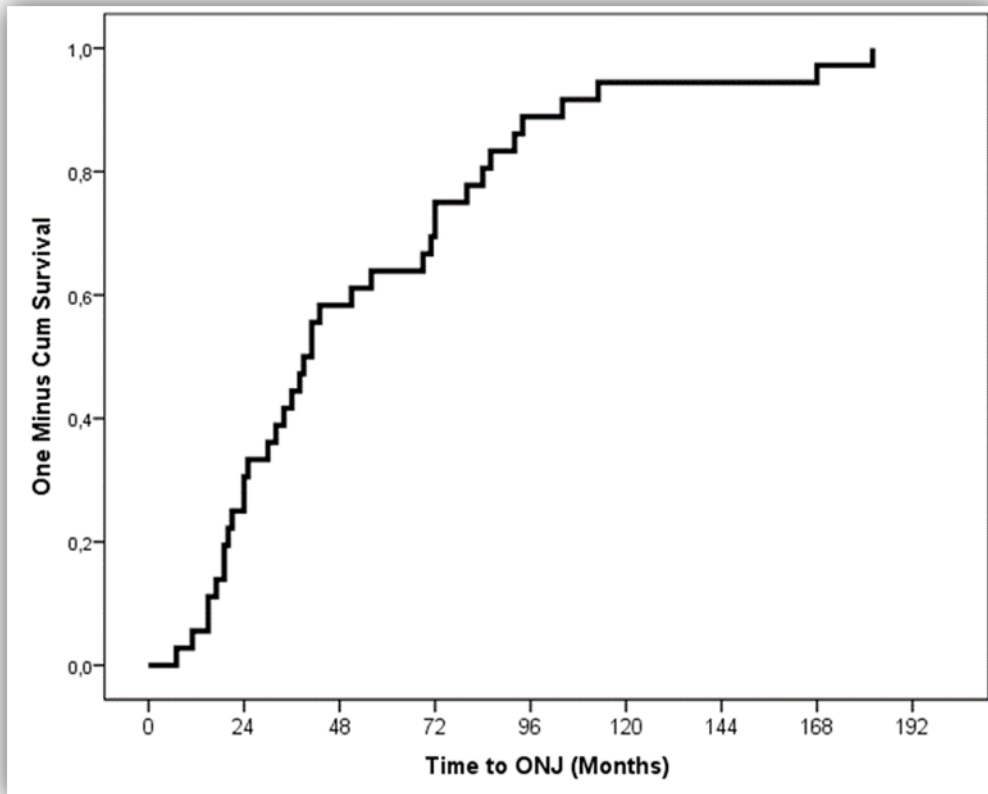
Πίνακας 8

	Ασθενείς με ΟΝΓΑΔ	Ασθενείς χωρίς ΟΝΓΑΔ	p - value
Ηλικία (διάμεσος αριθμός/εύρος)	63 (26-81)	65 (31-85)	0,324
Εγχύσεις ZA (διάμεσος αριθμός/εύρος)	31 (7-17)	25 (4-88)	0,1
RDI (mg/month)	3,3	2,85	0,1
Οστεολυσία	81%	81%	
Λιγότερες από 24 εγχύσεις	31%	47%	0,33

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης όλων των ασθενών ήταν 72 μήνες. Ο διάμεσος αριθμός εγχύσεων ZA ήταν 27 (εύρος: 4-107 μήνες). Οι ασθενείς που ανέπτυξαν οστεονέκρωση των γνάθων είχαν λάβει κατά διάμεσο 31 εγχύσεις, έναντι 25 εγχύσεων για τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ΟΝΓΑΔ. Ωστόσο, το 31% των ασθενών που εμφάνισαν τη βλάβη, είχε λάβει λιγότερο από 24 δόσεις ζολεδρονικού οξέος. Η μέση σχετική δοσολογία ζολεδρονικού οξέος (RDI) για το σύνολο των ασθενών ήταν 2,85 $\text{mg}/\mu\text{ήνα}$, 3,3 $\text{mg}/\mu\text{ήνα}$ για όσους ανέπτυξαν οστεονέκρωση της γνάθου και 2,7 $\text{mg}/\mu\text{ήνα}$ για όσους δεν εμφάνισαν τη βλάβη.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ, για τους αρρώστους που ανέπτυξαν ΟΝΓΑΔ, όπως φαίνεται στο σχήμα 1, ήταν 47 μήνες (εύρος: 7-182 μήνες).

Σχήμα 1. Χρόνος μέχρι την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ



Όπως φαίνεται στον πίνακα 9, στο 60% των ασθενών που εμφάνισαν οστεονέκρωση, είχε προηγηθεί εξαγωγή, το 15% συνδέθηκε με τραύμα από οδοντοστοιχίες, στο 5% των ασθενών προηγήθηκε περιοδοντική ή περιακρορριζική φλεγμονή, ενώ στο 20% των ασθενών η βλάβη προκλήθηκε αυτόματα.

Πίνακας 9

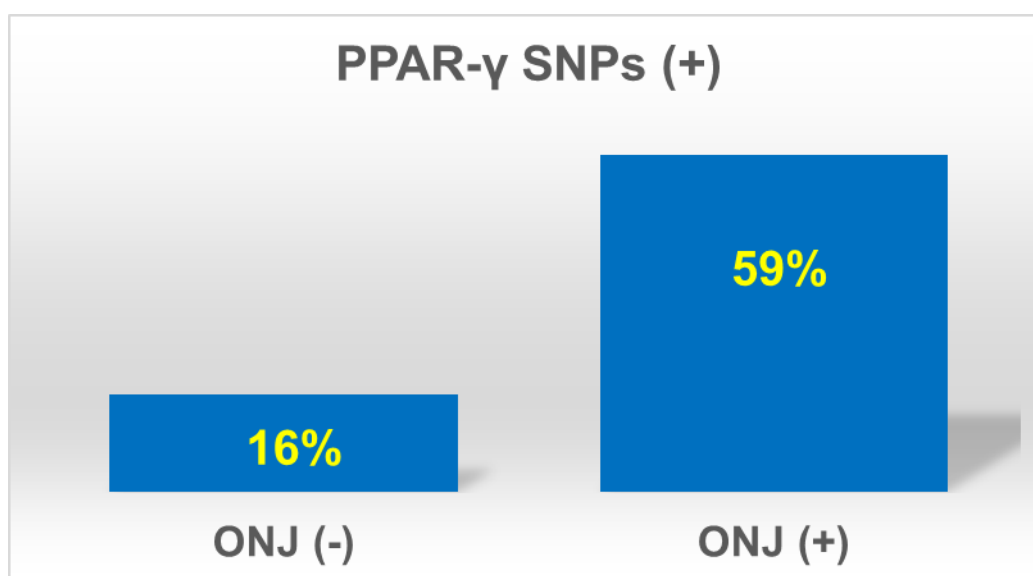
Συνθήκες σχετιζόμενες με την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ	%
Εξαγωγή	60%
Τραυματισμός από οδοντοστοιχίες	15%
Περιοδοντική/Περιακρορριζική φλεγμονή	5%
Αυτόματη πρόκληση	20%

Από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης και για τους δύο πολυμορφισμούς (SNPs) που μελετήθηκαν – στα γονίδια PPAR γ (rs 1152003) και CYP2C8 (rs 1934951) – μεταξύ των ασθενών με και χωρίς οστεονέκρωση της γνάθου. Ωστόσο, φάνηκε ότι ένα υποσύνολο ασθενών ανέπτυξαν ΟΝΓΑΔ πρώιμα, δηλαδή μετά την λήψη σχετικά λίγων δόσεων ζολεδρονικού οξέος (ZA), ενώ άλλοι ασθενείς, ανέπτυξαν τη βλάβη μετά από παρατεταμένη έκθεση στο φάρμακο. Δεδομένου δε ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου από διφωσφονικά σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα είναι η συνολική δόση του φαρμάκου που έχει ληφθεί, θεωρήθηκε σκόπιμο να αναλυθούν ξεχωριστά οι ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 24 εγχύσεις ZA, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν τουλάχιστον 24 εγχύσεις.

Πράγματι από τη συγκεκριμένη ανάλυση προκύπτει ότι σε ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 24 εγχύσεις ZA, η παρουσία πολυμορφισμού τόσο στο PPAR γ , όσο και στο CYP2C8, συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ και μάλιστα σε βραχύτερο χρονικό διάστημα. Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στα σχήματα 2 και 3, η παρουσία

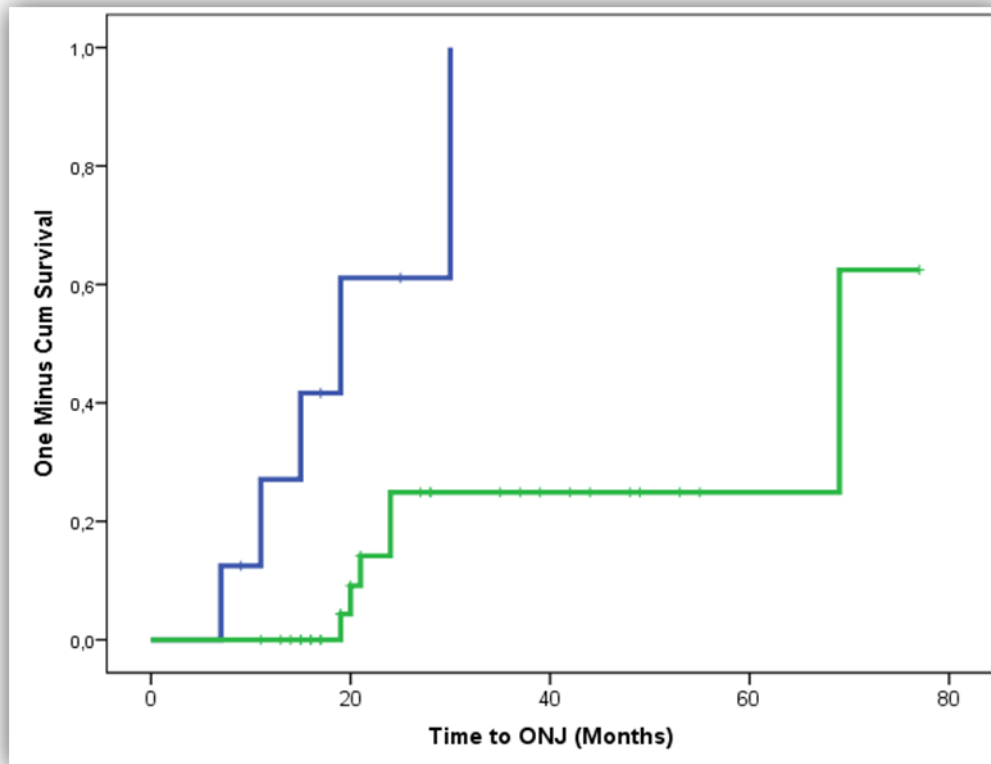
πολυμορφισμού στο PPAR γ , σχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ σε ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 24 δόσεις σε ποσοστό 59% έναντι 16% στους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν τον πολυμορφισμό ($p < 0.011$) (σχήμα 2).

Σχήμα 2. Πιθανότητα ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ ανάλογα με την παρουσία SNPs στο PPAR γ



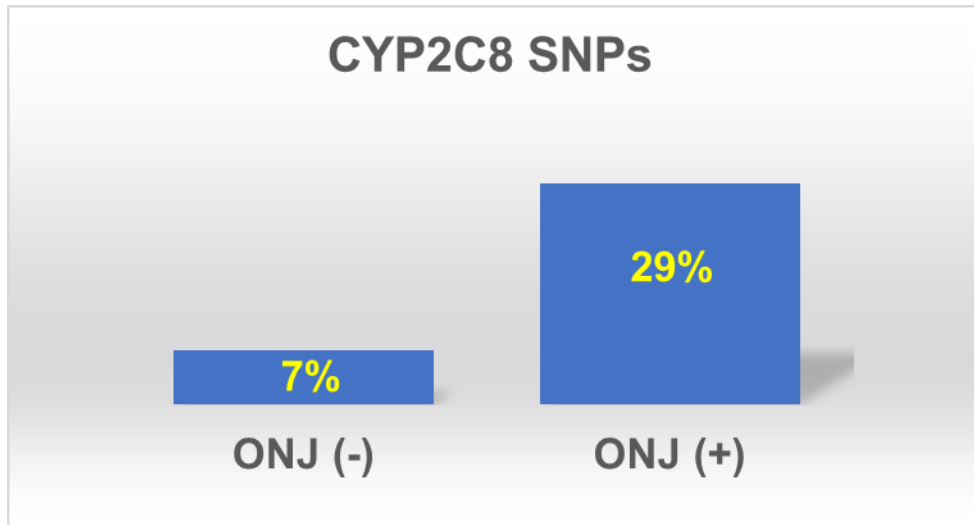
Επίσης το χρονικό διάστημα για την ανάπτυξη της βλάβης βρέθηκε σημαντικά μικρότερο, δηλαδή 19 έναντι 69 μήνες ($p < 0,001$) (σχήμα 3).

Σχήμα 3. Χρόνος ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ ανάλογα με την παρουσία SNPs στο *PPARγ*

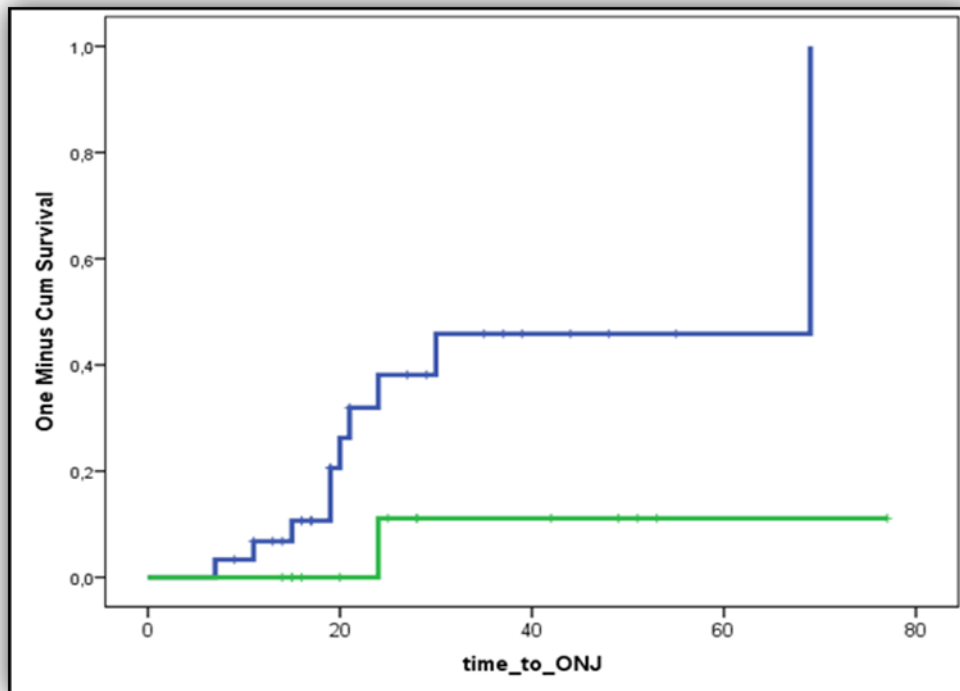


Αντιστοίχως η παρουσία πολυμορφισμού στο CYP2C8 σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ στους ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 24 εγχύσεις ZA, 29% έναντι 7% για τους ασθενείς που δεν είχαν το συγκεκριμένο πολυμορφισμό ($p < 0.07$) (σχήμα 4) και σε μικρότερο χρονικό διάστημα μέχρι την ανάπτυξη της βλάβης – 44% έναντι 13% στα 3 χρόνια – ($p < 0.037$) (σχήμα 5).

Σχήμα 4. Πιθανότητα ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ ανάλογα με την παρουσία SNPs στο *CYP2C8*

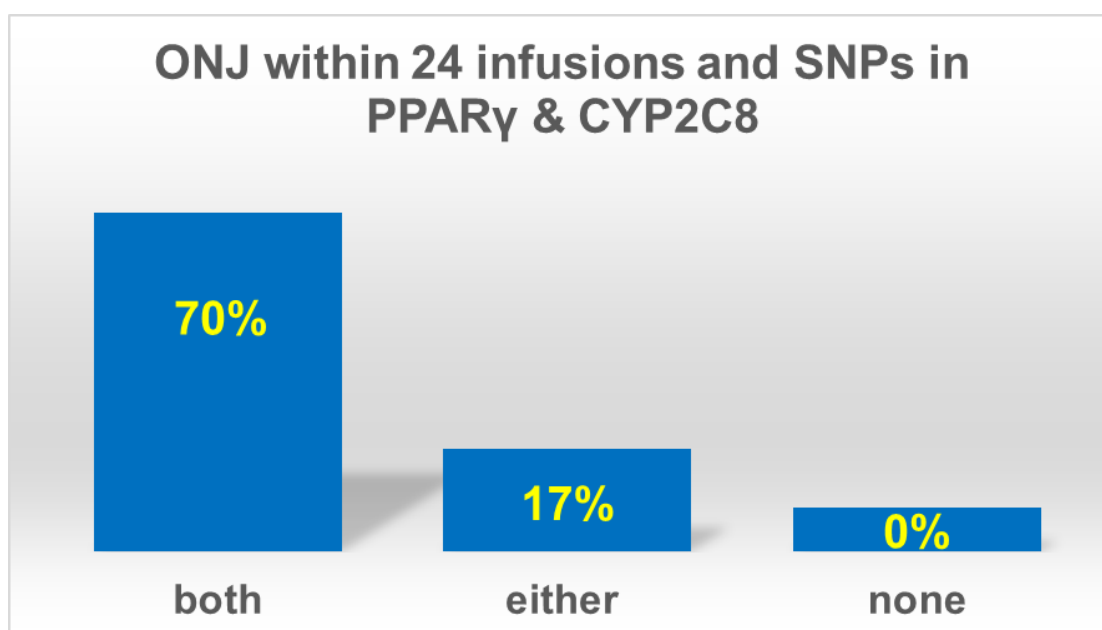


Σχήμα 5. Χρόνος ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ ανάλογα με την παρουσία SNPs στο *CYP2C8*

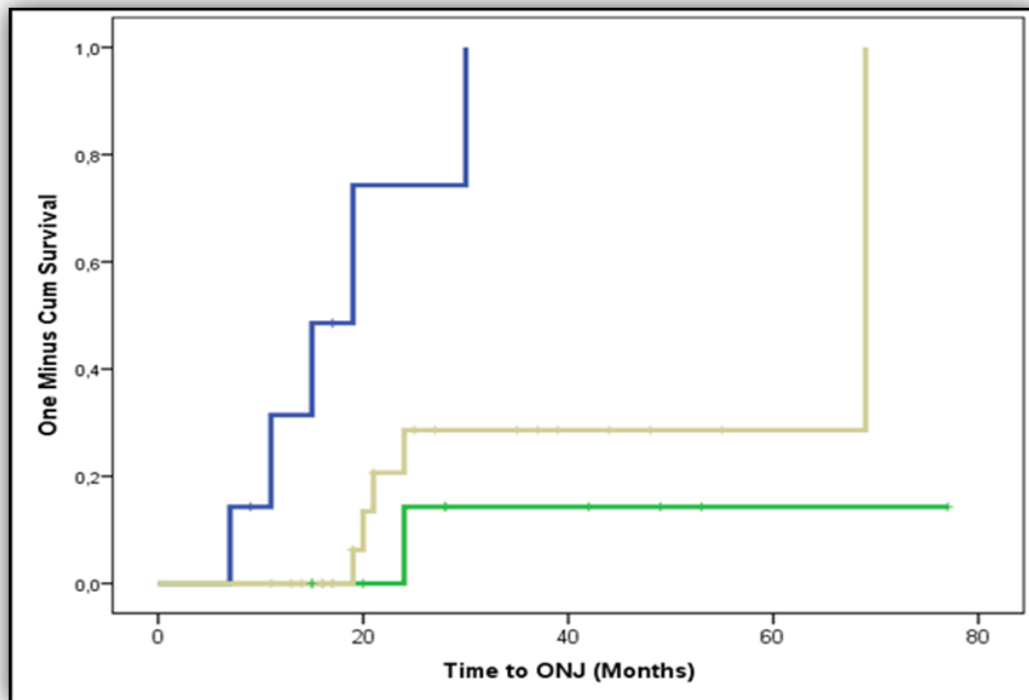


Συνδυάζοντας το γονοτυπικό κίνδυνο, οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πολυμορφισμού και στα δύο γονίδια - PPAR γ (rs 1152003) και CYP2C8 (rs 1934951) – φάνηκε να έχουν 70% αθροιστική συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου από ΖΑ, εντός 24 μηνών από την έναρξη χορήγησης του ζολεδρονικού οξέος, έναντι 17% για τους ασθενείς που εμφάνισαν πολυμορφισμό στο ένα από τα δύο γονίδια και 0% για εκείνους που δε βρέθηκαν με πολυμορφισμό σε κανένα από τα εξεταζόμενα γονίδια ($p < 0,001$) (σχήματα 6 και 7).

Σχήμα 6. Πιθανότητα ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ ανάλογα με την παρουσία SNPs στο PPAR γ και στο CYP2C8



Σχήμα 7. Χρόνος ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ ανάλογα με την παρουσία SNPs στο *PPARγ* και στο *CYP2C8*



Έχει ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι στην πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι ο γονότυπος και οι δείκτες των νόσων του στόματος, ήταν όλοι ανεξάρτητοι μεταξύ τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την πρώιμη ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ στους ασθενείς με λίγες (<24) εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος.

E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Νόσοι του στόματος και στοματική υγιεινή

Οι ογκολογικοί ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα, αποτελούν μια ιδιαίτερα ευπαθή πληθυσμιακή ομάδα, που λόγω των επιπτώσεων του γενικού νοσήματος, αλλά και της θεραπευτικής αγωγής που λαμβάνουν, αντιμετωπίζουν σε καθημερινή και χρόνια βάση δύσκολες καταστάσεις, τόσο οργανικά, όσο και ψυχοσυναισθηματικά. Για το λόγο αυτό οι ως άνω ασθενείς πολύ συχνά, παραμελούν τη στοματική υγεία τους και δεν εφαρμόζουν προληπτικά μέτρα. Ωστόσο η μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας για τη διερεύνηση του επιπέδου στοματικής υγείας πάνω σε αυτό το θέμα, είναι ιδιαίτερα περιορισμένη, ενώ στις υπάρχουσες εργασίες τα διαθέσιμα στοιχεία είναι συνήθως γενικά, χωρίς λεπτομερείς καταγραφές^{44,58,68,119}

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν 38 (24,4%) ασθενείς που είχαν αναπτύξει οστεονέκρωση των γνάθων από ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά. Ο επιπολασμός της ΟΝΓΑΔ, σύμφωνα με τα αποτελέσματα σειράς μελετών ποικίλει από 0% έως 27,5%^{89,120,121}. Σύμφωνα μάλιστα με τη συστηματική ανασκόπηση που αναφέρεται στη βάση δεδομένων του Cochrane, όπου αναλύθηκαν 17 μελέτες με 1520 ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά και 1490 ασθενείς ως ομάδες ελέγχου, η διακύμανση του επιπολασμού της ΟΝΓΑΔ παρουσιάζεται ακόμα μεγαλύτερη, από 0% έως 51%. Παρόλα ταύτα το ποσοστό εμφάνισης της βλάβης, που συγκλίνουν οι περισσότερες αποδεκτές μεθοδολογικά έρευνες^{38,56-60,62,89,120,121}, κυμαίνεται από 6% έως 12%.

Η μεγάλη αυτή διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης της βλάβης, πιθανότατα οφείλεται σε διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών, σε μείωση του ποσοστού ΟΝΓΑΔ από τα εφαρμοσθέντα προληπτικά μέτρα ή ακόμα και σε παράληψη καταγραφής ή αδυναμία διάγνωσης των ασυμπτωματικών, πρώιμων σταδίων της βλάβης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίπτωση της οστεονέκρωσης των γνάθων στο γενικό πληθυσμό που δεν εκτίθεται σε διφωσφονικά φάρμακα.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, τα σοβαρότερα προβλήματα στοματικής υγείας των ατόμων που εξετάστηκαν, είναι η τερηδόνα και η περιοδοντική νόσος. Ο επιπολασμός και η βαρύτητα της τερηδόνας των ασθενών με οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά, κυμαίνονται σε υψηλότερα ποσοστά, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν αναπτύξει τη βλάβη. Για παράδειγμα το 63,2% των εξετασθέντων ασθενών με ΟΝΓΑΔ εμφάνιζαν μεγάλη τερηδονική δραστηριότητα, ενώ στους ελεύθερους οστεονέκρωσης ασθενείς, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 45,8%. Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η οδοντική τερηδόνα αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με παλαιότερες έρευνες^{44,54,58}. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί κυρίως από το γεγονός ότι το μικροβιακό φορτίο που φέρουν τα τερηδονισμένα δόντια, εμπλέκεται τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της οστεονέκρωσης, μολύνοντας το οστόν, είτε μέσω διείσδυσης από την ουλοδοντική σχισμή, είτε επιδρώντας άμεσα στο αποκεκαλυμμένο οστόν. Επίσης, για κάποια δόντια με μεγάλη τερηδονική προσβολή, η λύση της εξαγωγής αποτελεί θεραπευτικό μονόδρομο, πυροδοτώντας έτσι την ανάπτυξη οστεονέκρωσης. Αντίθετα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην έρευνα¹¹⁹ του Estilo και συν., όπου η οδοντική τερηδόνα δεν συσχετίζεται αιτιολογικά με την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ. Ωστόσο, στην ως άνω έρευνα η τερηδόνα καταγράφηκε με αδρά κριτήρια – ύπαρξη ή όχι τερηδόνας – και όχι εξετάζοντας τη βαρύτητα της νόσου, με την καταγραφή όλων των τερηδονισμένων, εμφραγμένων και εξαχθέντων λόγω τερηδονισμού δοντιών, όπως συνέβη στην παρούσα μελέτη, που μεθοδολογικά ήταν πιο στοχευμένη, ακριβής και ολοκληρωμένη, ως προς τα συγκεκριμένα αποτελέσματα.

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν ΟΝΓΑΔ, παρουσίαζαν χειρότερη εικόνα όσον αφορά στη βαρύτητα και τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν ελεύθεροι της βλάβης. Ενδεικτικά μόνο το 10,5% των ασθενών με ΟΝΓΑΔ είχαν υγιές περιοδόντιο, ενώ αντίθετα ένα μεγάλο ποσοστό (21,1%) έπασχαν από βαριάς μορφής περιοδοντική νόσο, με θυλάκους μεγαλύτερους από 6mm. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων, η περιοδοντική κατάσταση φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την εμφάνιση ΟΝΓΑΔ ($p < 0,021$).

Συγκεκριμένα, άτομα που εμφάνιζαν εικόνα προχωρημένης περιοδοντίτιδας είχαν 7,86 περισσότερη πιθανότητα να εμφανίσουν οστεονέκρωση σε σχέση με ασθενείς που είχαν υγιές περιοδόντιο.

Το επίπεδο στοματικής υγιεινής των ασθενών με ΟΝΓΑΔ, βρέθηκε σε μεγάλο ποσοστό (50%) καλό, ένα επίσης μεγάλο μέρος αυτών (28,1%) εμφάνιζε ικανοποιητικό επίπεδο, ενώ μόνο το 21,9% είχαν κακή στοματική υγιεινή. Παρόμοια επίπεδα δε, εμφάνιζαν και οι ασθενείς που δεν έπασχαν από οστεονέκρωση. Η γενικότερα ικανοποιητική εικόνα που εμφάνιζαν όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ΟΝΓΑΔ, πιθανότατα να οφείλεται στις αυστηρές συστάσεις και στις οδηγίες που τους είχαν δοθεί από τους θεράποντες ογκολόγους και οδοντιάτρους, μιας και όλοι οι ασθενείς της Θεραπευτικής Κλινικής εντάσσονταν σε πρόγραμμα προληπτικού οδοντοστοματολογικού ελέγχου, πριν τη λήψη ζολεδρονικού. Οι δε ασθενείς που τελικά εμφάνισαν οστεονέκρωση, παρακολουθούνταν συστηματικά, άμα τη διαγνώση της βλάβης, από οδοντίατρο και σε τακτά χρονικά διαστήματα τους δίνονταν οδηγίες στοματικής υγιεινής.

Ωστόσο, η βελτίωση της στοματικής φροντίδας, λόγω των αυστηρών συστάσεων, δεν μπορεί να μεταβάλλει ιδιαίτερα και την περιοδοντική κατάσταση των ασθενών. Ως γνωστόν, η περιοδοντίτιδα αποτελεί μια νόσο, η οποία δε θεραπεύεται, ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψιν ότι οι εξετασθέντες ασθενείς είναι, στο μεγαλύτερο ποσοστό τους, ανοσοκατεσταλμένοι, λόγω της θεραπευτικής αγωγής που λαμβάνουν για το γενικό τους νόσημα. Σε ανάλογη έρευνα⁶⁸ του Vahtsevanos και συν το 2009, που εξετάστηκε η περιοδοντική κατάσταση - με τον ίδιο δείκτη - 1621 ασθενών, εκ των οποίων οι 80 διαγνώστηκαν με ΟΝΓΑΔ, τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι η περιοδοντική νόσος δεν έχει σχέση με την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και ο Estilo και συν., που εξέτασαν το επίπεδο στοματικής υγιεινής και την περιοδοντική κατάσταση 310 ασθενών που ελάμβαναν ενδοφλέβια διφωσφονικά, εκ των οποίων οι 28 ανέπτυξαν τη βλάβη. Άλλες ωστόσο μελέτες^{15,58,61,122} αναφέρουν το χαμηλό επίπεδο στοματικής υγιεινής και την περιοδοντίτιδα ως παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι για πρώτη φορά, εξ όσων

προκύπτει από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, σε μελέτη με ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως ζολεδρονικό οξύ, μετρούνται η τερηδόνα, η περιοδοντίτιδα και το επίπεδο στοματικής υγιεινής με τους διεθνώς αναγνωρισμένους και χρησιμοποιούμενους δείκτες - DMFT, CPI και OHI's αντίστοιχα – και όχι με πιο αδρά κριτήρια και μη λεπτομερείς καταγραφές, γεγονός που την καθιστά μεθοδολογικά ακριβή και έγκυρη.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, τα σοβαρότερα προβλήματα στοματικής υγείας των ατόμων που εξετάστηκαν, είναι η τερηδόνα και η περιοδοντική νόσος. Και οι δύο αυτές στοματικές νόσοι βρέθηκε να συσχετίζονται με την ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ. Θα πρέπει βέβαια να αναφερθεί ότι είναι δύσκολο, λόγω της πολυπαραγοντικότητας και πολυπλοκότητας του μηχανισμού ανάπτυξης της ΟΝΓΑΔ – που επιπλέον δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένος - να προσδιοριστεί κατά πόσον η φτωχή στοματική υγιεινή και τα περιοπαθογόνα ή/και τα τερηδογόνα μικρόβια αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα ή αιτία έναρξης ή απλά παράγοντα που συμβάλλει στην εξέλιξη της βλάβης, λόγω του μικροβιακού αυτού φορτίου που φέρει στη στοματική του κοιλότητα ο ασθενής.

2. Γενετικοί πολυμορφισμοί - SNP's

Η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά φάρμακα, αποτελεί μια παθολογική κατάσταση με πολλές πιθανές αιτίες και εκλυτικούς παράγοντες, χωρίς να έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί ο ακριβής μηχανισμός, με τον οποίο εμφανίζεται και εξελίσσεται. Από όταν έγινε γνωστό ότι η βλάβη αυτή συνδέεται με τη λήψη διφωσφονικών, πληθώρα ερευνών σχεδιάστηκαν και διεξήχθησαν, προκειμένου να βρεθούν παράγοντες, οι οποίοι συσχετίζονται κατά οιονδήποτε τρόπο με την οστεονέκρωση των γνάθων. Πρόσφατα, πέρα από τους κλινικούς παράγοντες, κάποιοι από τους οποίους συσχετίστηκαν με την ΟΝΓΑΔ στην παρούσα έρευνα, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί και σε γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της βλάβης.

Πράγματι, από τα αποτελέσματα της έρευνας⁷⁶ των Di Martino και συν., όπου εξετάστηκαν 19 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, εκ των οποίων 9 είχαν ΟΝΓΑΔ και οι 10 ήταν ομάδα ελέγχου, προκύπτει ότι ο πολυμορφισμός rs 1152003, που είναι χαρτογραφημένος στο γονίδιο PPAR γ , εμπλέκεται στην παθογένεια της ΟΝΓΑΔ. Αυτή η γενετική παραλλαγή υποδεικνύεται έντονα ως υποψήφιος βιοδείκτης για την ταυτοποίηση ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου από τη λήψη ΖΟ. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε ο ίδιος πολυμορφισμός σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, 140 το σύνολο, εκ των οποίων οι 36 είχαν εμφανίσει ΟΝΓΑΔ, ενώ οι 104 δεν ανέπτυξαν τη βλάβη. Αναλύοντας τα δεδομένα βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός αυτός συσχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε ασθενείς που έχουν λάβει σχετικά λίγες δόσεις ΖΑ – κάτω από 24 – και σε σχετικά βραχύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με αυτούς που δεν εμφανίζουν τη γενετική αυτή παραλλαγή. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ στους ασθενείς με πολυμορφισμό στο PPAR γ , που είχαν λάβει λιγότερες από 24 εγχύσεις ΖΑ ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνιζαν το συγκεκριμένο πολυμορφισμό (5% έναντι 16%). Η δε εμφάνιση της βλάβης για αυτούς τους ασθενείς συνέβαινε σε αρκετά βραχύτερο χρονικό διάστημα (19 μήνες έναντι 69 μηνών).

Μολονότι καμιά κλινική συσχέτιση δεν έχει αναφερθεί για την παραλλαγή rs 1152003, άλλοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο PPAR γ έχουν στο παρελθόν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο διαφόρων ασθενειών¹²³. Γενετικές ανωμαλίες στο PPAR γ έχουν εντοπισθεί σε διάφορες αιματολογικές κακοήθειες, καθώς επίσης και σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, ενώ πολυμορφισμοί του PPAR γ έχουν συσχετισθεί με μεταβολές στην οστική πυκνότητα¹⁰⁸. Επιπλέον, όπως έχει ήδη εκτενώς αναλυθεί αναφορικά με την ΟΝΓΑΔ, ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της βλάβης αποτελεί έναν συγκερασμό της αντι-οστεολυτικής και αντι-αγγειογενετικής δράσης του διφωσφονικού φαρμάκου. Λαμβάνοντας υπόψιν τις ανωτέρω πληροφορίες, τις παρατηρήσεις της παρούσας έρευνας και συνυπολογίζοντας το γεγονός ότι ο PPAR γ αποτελεί θεμελιώδη μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στην αγγειογένεση, αλλά και στην οστική αναδιαμόρφωση, εξάγεται η λογική θεώρηση ότι η παραλλαγή rs 1152003 μπορεί να προκαλεί τέτοιες μεταβολές στην αγγείωση και τον οστικό μεταβολισμό στους συγκεκριμένους ασθενείς, ώστε αυτός ο πολυμορφισμός να αποτελεί γενετικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων. Βέβαια, ορισμένες συνιστώσες που αφορούν στην παθογένεια της οστεονέκρωσης δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, γεγονός που δυσχεραίνει την ακριβή ερμηνεία της συσχέτισης.

Ο άλλος εξεταζόμενος πολυμορφισμός, ο οποίος φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της ΟΝΓΑΔ, είναι ο rs1934951 στο γονίδιο CYP2C8. Στην έρευνα⁷² των Sarasquete και συν., όπου εξετάστηκαν 86 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα – 21 ασθενείς με ΟΝΓΑΔ και 65 ως ομάδα ελέγχου – βρέθηκε ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός συσχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της επιπλοκής αυτής. Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης⁷⁵ των Such και συν., όπου εξετάστηκαν 42 ασθενείς με ΟΝΓΑΔ και 37 ελεύθεροι της βλάβης, έδειξαν μια τάση συσχέτισης του συγκεκριμένου SNP με την ΟΝΓΑΔ, ωστόσο ήταν οριακά και δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν τη σύνδεση πολυμορφισμών στο CYP2C8 και ανάπτυξης οστεονέκρωσης. Η παρούσα έρευνα ανέλυσε το γονιδίωμα 140 ασθενών, 36 με ΟΝΓΑΔ και 104 που δεν εμφάνισαν τη βλάβη. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συχνότητα παρουσίας του συγκεκριμένου SNP μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΟΝΓΑΔ. Ωστόσο παρατηρήθηκε ότι ένα

υποσύνολο ασθενών ανέπτυξε τη βλάβη σχετικά νωρίς, μετά από την έγχυση σχετικά λίγων δόσεων ZA, ενώ άλλοι ανέπτυσαν οστεονέκρωση μετά από παρατεταμένη έκθεση στο φάρμακο. Δεδομένου ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την ΟΝΓΑΔ σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα είναι η αθροιστική δόση του φαρμάκου που έχουν λάβει, αναλύθηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 24 εγχύσεις έναντι εκείνων που έλαβαν τουλάχιστον 24 εγχύσεις ZA. Πράγματι, βρέθηκε ότι στο υποσύνολο των ασθενών που είχαν λάβει λιγότερες από 24 εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος, αυτοί που έφεραν τον πολυμορφισμό rs1934951 στο γονίδιο CYP2C8, εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα (29% έναντι 7%) ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ σε σύγκριση με αυτούς που δεν έφεραν το συγκεκριμένο SNP και μάλιστα σε βραχύτερο χρονικό διάστημα (44% έναντι 13% στα 3 χρόνια).

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο πολυμορφισμός αυτός στο CYP2C8 επηρεάζει την πιθανότητα ανάπτυξης ΟΝΓΑΔ στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα είναι υπό αναζήτηση, ωστόσο υπάρχουν κάποιες υποθέσεις που προσεγγίζουν την ερμηνεία της συσχέτισης αυτής. Το CYP2C8 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, όπου, όπως προαναφέρθηκε, συμμετέχει στο μεταβολισμό πολλών φαρμάκων, οπότε θα μπορούσε δυνητικά να τροποποιήσει την φαρμακοκινητική τους^{124,125}. Επειδή όμως, τα διφωσφονικά δε φαίνεται να υποβάλλονται σε οποιαδήποτε φυσικο-χημική τροποποίηση, πολυμορφισμοί στο CYP2C8, δε θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση ΟΝΓΑΔ με τον τρόπο αυτό. Πιθανές εξηγήσεις του τρόπου με τον οποίο συσχετίζονται συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του CYP2C8 με την ΟΝΓΑΔ έχουν αναζητηθεί σε άλλα βιολογικά μονοπάτια που επηρεάζονται από το γονίδιο αυτό.

Το CYP2C8 μεταβολίζει το αραχιδονικό οξύ προς άλλους βιολογικά δραστικούς μεταβολήτες^{124,126} οι οποίοι παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της καρδιαγγειακής ομοιόστασης^{11,126}. Δεδομένου ότι η ΟΝΓΑΔ χαρακτηρίζεται ως μία άσηπτη νέκρωση των γνάθων, μεταβολές της ανωτέρω οδού, με τις επαγόμενες μεταβολές στην αγγείωσή τους, θα μπορούσε να ενισχύσει την ανάπτυξη οστεονέκρωσης, σε συνέργεια και με

άλλους πιθανούς μηχανισμούς – όπως η άμεση επίδραση του αζώτου των διφωσφονικών, στα κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου⁷³.

Μία άλλη οδός που ενδεχομένως να επηρεάζεται από πολυμορφισμούς στο CYP2C8, είναι το μονοπάτι της 3-υδροξυ-3μεθυλ-γλουταρυλ-CoA αναγωγάσης. Αυτός ο βασικός μεταβολικός καταρράκτης για τη σύνθεση της χοληστερίνης, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοβλαστική διαφοροποίηση^{127,128}, μια διαδικασία που εμπλέκεται άμεσα στην οστική αναδιαμόρφωση (bone remodeling). Επιπροσθέτως, τα διφωσφονικά αναστέλλουν τη δράση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου, η οποία οδηγεί σε απόπτωση των οστεοκλαστών^{11,129}, μια δεύτερη διαδικασία που εμπλέκεται στην οστική αναδιαμόρφωση. Τα οστά των γνάθων χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα οστικής ανακατασκευής¹³⁰, ενός φυσιολογικού μηχανισμού, του οποίου η ευαίσθητη και συνεχής ισορροπία είναι αναγκαία για την ανάκτηση από τους συνεχείς μικροτραυματισμούς που προκαλούνται από τις μασητικές δυνάμεις. Κατά συνέπεια, οποιαδήποτε διαταραχή στην ισορροπία αυτή, που προκαλείται από την αλληλεπίδραση διφωσφονικών και πολυμορφισμών στο CYP2C8, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρόλο που η περιοδοντίτιδα και η τερηδόνα, αλλά και οι πολυμορφισμοί στα γονίδια PPARγ και CYP2C8 συσχετίζονται με την πρώιμη ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ σε ασθενείς που είχαν λάβει λιγότερες από 24 δόσεις ζολεδρονικού οξέως, οι δύο αυτοί παράγοντες κινδύνου δε συσχετίζονται μεταξύ τους. Δηλαδή οι νόσοι του στόματος και οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί παραμένουν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για πρώιμη ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ.

ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, τα διφωσφονικά αποτελούν φάρμακο ιδιαίτερα χρήσιμο και αποτελεσματικό και σημαντικό «όπλο» στα χέρια των ογκολόγων. Η οστεονέκρωση των γνάθων από διφωσφονικά φάρμακα είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια, που προκαλεί προβλήματα στο θεραπευόμενο και αποτελεί πρόκληση για τον θεράποντα. Η σπουδαιότητα της πρόληψης προς αποφυγή εκδήλωσης της βλάβης είναι αδιαμφισβήτητη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, κλινικοί και γενετικοί παράγοντες φαίνεται να συσχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΟΝΓΑΔ, ωστόσο αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, που δε συσχετίζονται μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, νόσοι του στόματος, όπως η οδοντική τερηδόνα και η περιοδοντίτιδα, αποτελούν παράγοντες έκλυσης και εξέλιξης της βλάβης. Επίσης, γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια PPAR γ και CYP2C8, συσχετίζονται με την πρώιμη ανάπτυξη ΟΝΓΑΔ και μάλιστα σε βραχύτερο χρονικό διάστημα, σε ασθενείς που έχουν λάβει λιγότερες από 24 δόσεις του φαρμάκου.

Αμφότερα τα ευρήματα αναδεικνύουν κατευθυντήριες προληπτικές οδούς. Η επίτευξη και διατήρηση καλού επιπέδου στοματικής υγείας από τον ασθενή αποτελεί κύριο προληπτικό μέτρο για την αποφυγή εμφάνισης της βλάβης. Ιδεώδης στόχος πριν την έναρξη χορήγησης διφωσφονικών είναι ο πλήρης οδοντοστοματολογικός έλεγχος και η ολοκληρωμένη οδοντιατρική θεραπεία. Μετά την έναρξη λήψεως διφωσφονικών, σημαντική είναι η συστηματική οδοντιατρική επανεξέταση του ασθενούς και η άμεση αποκατάσταση των προβλημάτων που ενδεχομένως έχουν προκύψει. Η συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών και ΟΝΓΑΔ, θα μπορούσε επίσης να είναι χρήσιμη στην πρόληψη. Γενετικοί έλεγχοι μπορούν να αποτελέσουν βιοδείκτες για την ανίχνευση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της βλάβης, ούτως ώστε να μειωθεί στο αναγκαίο ο χρόνος χρήσης διφωσφονικών και να ενταθούν τα μέτρα για πρόληψη ή/και έγκαιρη διάγνωση της ΟΝΓΑΔ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Russell RG**. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Apr; 1068:367-401.
2. **Woodward JK**, Coleman RE, Hoken I. Preclinical evidence for the effect of bisphosphonates and cytotoxic drugs on tumor cell invasion. *Anticancer Drugs*. 2005 Jan; 16(1):11-9.
3. **Russell RG**, Bisaz S, Fleisch H, Currey HL, Rubinstein HM, Dietz AA, et al. Inorganic pyrophosphate in plasma, urine, and synovial fluid of patients with pyrophosphate arthropathy (chondrocalcinosis or pseudogout). *Lancet*. 1970 Oct 31;2 (7679):899-902.
4. **Boonekamp PM**, van der Wee-Pals LJ, van Wijk-van Lennep MM, Thesing CW, Bijvoet OL. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner*. 1986 Feb;1(1):27-39.
5. **Rowe DJ**, Etre LA, Lovdahl MJ, Pietrzyk DJ. Relationship between bisphosphonate concentration and osteoclast activity and viability. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1999 Jul-Aug;35(7):383-8.
6. **Dunford JE**, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Feb;296(2):235-42.
7. **Rogers MJ**, Brown RJ, Hodkin V, Blackburn GM, Russell RG, Watts DJ. Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Jul 25;224(3):863-9.
8. **Drake MT**, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45.
9. **Kavanagh KL**, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 16;103(20):7829-34.

10. **Hall A.** Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science*. 1998 Jan 23;279(5350):509-14.
11. **Luckman SP,** Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res*. 1998 Apr;13(4):581-9.
12. **Reszka AA,** Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Feb;5(1):65-74.
13. **Hughes DE,** MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest*. 1989 Jun;83(6):1930-5.
14. **Vitte C,** Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology*. 1996 Jun;137(6):2324-33.
15. **Sarin J,** DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis*. 2008 Apr;14(3):277-85.
16. **Fournier P,** Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res*. 2002 Nov 15;62(22):6538-44.
17. **Santini D,** Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2002 May;8(5):1080-4.
18. **Wood J,** Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Sep;302(3):1055-61.
19. **Melo MD,** Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc*. 2005 Feb;71(2):111-3.
20. **Orr FW,** Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2912-8.

21. **Rogers MJ.** From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004 Dec;75(6):451-61.
22. **Jagdev SP,** Coleman RE, Shipman CM, Rostami HA, Croucher PI. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer.* 2001 Apr 20;84(8):1126-34.
23. **Body JJ.** Rationale for the use of bisphosphonates in osteoblastic and osteolytic bone lesions. *Breast.* 2003 Aug;12 Suppl 2:S37-44.
24. **Oades GM,** Senaratne SG, Clarke IA, Kirby RS, Colston KW. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol.* 2003 Jul 2010 170(1):246-52.
25. **Senaratne SG,** Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer.* 2000 Apr;82(8):1459-68.
26. **Fromigue O,** Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res.* 2000 Nov;15(11):2211-21.
27. **Senaratne SG,** Mansi JL, Colston KW. The bisphosphonate zoledronic acid impairs Ras membrane [correction of impairs membrane] localisation and induces cytochrome c release in breast cancer cells. *Br J Cancer.* 2002 May 6;86(9):1479-86.
28. **John A,** Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2001;7(1):14-23.
29. **Brown JE,** Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2004 Jun;11(2):207-24.
30. **Ξανθινάκη A,** Νικολάτου–Γαλίτη Ο, Δοντά Α, Τσιχλάκης Κ, Αθανασιάδης Η, Ρεπούσης Π, Ασημακοπούλου Θ, Κουμαριανού Α, Κοκκίνη Γ, Παπανικολάου Σ. Οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Παρουσίαση 10 περιστατικών και ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας. *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας* (2006) 5 : (341-352).

31. **Khan SA**, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997 Oct;12(10):1700-7.
32. **Martin TJ**, Gill V. Bisphosphonates-Mechanism of action. *Experimental and clinical pharmacology.* 2000; 23 : (130)
33. **Penning-van Beest FJ**, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther.* 2006 Feb;28(2):236-42.
34. **Rossini M**, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(6):914-21.
35. **Black DM**, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22.
36. **Wang J**, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1104-7.
37. **Marx RE**. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
38. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons** position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56
39. **Marx RE**. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983 May;41(5):283-8.
40. **Marx RE**, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Oct;64(4):379-90.
41. **Zizic TM**, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau JV, Stevens MB. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1985 Nov;79(5):596-604.

42. **Miller KD**, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002 Jul 2;137(1):17-25.
43. **Abu-Shakra M**, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Aug;25(1):13-24.
44. **Marx RE**, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75.
45. **Augustus De Wijne**. "Through Poor Flanders" ('Door Arm Vlaanderen') (1903)
46. **Miles AE**. Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *Br Dent J.* 1972 Sep;133(5):203-6.
47. **Ruggiero SL**, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May;62(5):527-34.
48. **Parfitt AM**. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994 Jul;55(3):273-86.
49. **Woo SB**, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):753-61.
50. **Sedghizadeh PP**, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;66(4):767-75.
51. **Reid IR**, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007 Sep;41(3):318-20.
52. **Landesberg R**, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):839-47.
53. **Diel IJ**, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-

associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Dec;64(3):198-207.

54. **Van den Wyngaert T**, Huizing MT, Vermorken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Curr Opin Oncol*. 2007 Jul;19(4):315-22.
55. **Migliorati CA**, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):83-93.
56. **Kastritis E**, Terpos E., Melakopoulos I, Melea P, Kalapanida D, Roussou M, Gabriatopoulou M, Kanellias N, Iakovaki M, Christoulas D, Gika D, Dimopoulos MA. The cumulative dose but not the frequency of infusions is a risk factor for the development of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in myeloma patients who receive zoledronic acid (ZA). *Blood*. American Society of Hematology Annual Meeting, Abstracts, no. 653, 2013.
57. **Durie BG**, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99-102.
58. **Bamias A**, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
59. **Dimopoulos MA**, Kastritis E, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma who receive bisphosphonates depends on the type of bisphosphonate. *Blood*. American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts 2005 106 : 637
60. **Dimopoulos MA**, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):968-71.

61. **Marx RE**, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2397-410.
62. **Mavrokokki T**, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):415-23.
63. **Terpos E**, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1303-17.
64. **Campisi G**, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014 Feb;10(2):257-75.
65. **Ault A**. Jaw necrosis affects 1 in 1.700 on oral bisphosphonates. *Internal Medicine News* 2008; 41 : 23
66. **Wessel JH**, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;66(4):625-31.
67. **Wilkinson GS**, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jul 4;99(13):1016-24.
68. **Vahtsevanos K**, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):5356-62.
69. **Suleman YF**, Meer S, Lurie R. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: review, clinical implications and case report. *Head Neck Pathol.* 2007 Dec;1(2):156-64
70. **Zervas K**, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw

in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006 Sep; 134(6):620-3.

71. **Khamaisi M**, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):1172-5.
72. **Sarasquete ME**, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008 Oct 1;112(7):2709-12.
73. **Sarasquete ME**, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis.* 2009 Sep;15(6):382-7.
74. **Zhong DN**, Wu JZ, Li GJ. Association between CYP2C8 (rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients on bisphosphonate therapy: a meta-analysis. *Acta Haematol.* 2013 129(2):90-5.
75. **Such E**, Cervera J, Terpos E, Bagán JV, Avaria A, Gómez I, Margaix M, Ibañez M, Luna I, Cordon L, Roig M, Sanz MA, Dimopoulos MA, de la Rubia J. CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2011 Oct;96(10):1557-9.
76. **Di Martino MT**, Arbitrio M, Guzzi PH, Leone E, Baudi F, Piro E, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) polymorphism is associated with zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: analysis by DMET microarray profiling. *Br J Haematol.* 2011 Aug;154(4):529-33
77. **Expert panel** recommendation for prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw. Professional education material. Novartis March 2005
78. **Μελακόπουλος Ι**, Πατρικίου Α. Αντιμετώπιση από τον οδοντίατρο ασθενών που παίρνουν διφωσφονικά. *Στοματολογία* 2008 (65): 3-12
79. **Χριστόπουλος Π**, Παπαδημόπουλος Δ, Μελακόπουλος Ι. Οστεονέκρωση των γνάθων μετά από ταυτόχρονη χορήγηση

κορτικοστεροειδών και διφωσφονικών από το στόμα. Αναφορά περίπτωσης. Ελληνική Ρευματολογία. 2008 (19) : 335-339

80. **Treister NS**, Richardson P, Schlossman R, Miller K, Woo SB. Painful tongue ulcerations in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jun;105(6):e1-4.
81. **Scoletta M**, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Jul;110(1):46-53.
82. **Lerman MA**, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2013 Sep;49(9):977-83.
83. **Van den Wyngaert T**, Claeys T, Huizing MT, Vermorcken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol.* 2009 Feb;20(2):331-6.
84. **Moretti F**, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Dec;112(6):777-82.
85. **Melea PI**, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, et al. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent.* 2014:427273.
86. **Wilde F**, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Feb;111(2):153-63.
87. **Bedogni A**, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):420-4.

88. **Stockmann P**, Burger M, von Wilmsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, et al. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw--results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig*. 2013 May;18(4):1299-304.
89. **Kuhl S**, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. *Oral Oncol*. 2012 Oct;48(10):938-47.
90. **Patel V**, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun;49(4):251-7.
91. **Migliorati CA**. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4253-4.
92. **Shimura K**, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2006 Nov;84(4):343-5.
93. **Vescovi P**, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg*. 2008 Feb;26(1):37-46.
94. **Luomanen M**, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci*. 2012 Jan;27(1):251-5.
95. **NSW Department of Health**. Prevention of Osteonecrosis of the Jaw in Patients on Bisphosphonate Therapies. <http://www.health.nsw.gov.au/policies> July 2010
96. **Terpos E**, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1303-17.

97. **Khan AA**, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1391-7.
98. **Clark RB**. The role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol*. 2002 Mar;71(3):388-400.
99. **Marx N**, Mach F, Sauty A, Leung JH, Sarafi MN, Ransohoff RM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators inhibit IFN-gamma-induced expression of the T cell-active CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC in human endothelial cells. *J Immunol*. 2000 Jun 15;164(12):6503-8.
100. **Ramon S**, Bancos S, Thatcher TH, Murant TI, Moshkani S, Sahler JM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma B cell-specific-deficient mice have an impaired antibody response. *J Immunol*. 2012 Nov 15;189(10):4740-7.
101. **Rosen ED**, Spiegelman BM. PPARgamma : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*. 2001 Oct 12;276(41):37731-4.
102. **Gimble JM**, Robinson CE, Wu X, Kelly KA, Rodriguez BR, Kliewer SA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol*. 1996 Nov;50(5):1087-94.
103. **Kajkenova O**, Lecka-Czernik B, Gubrij I, Hauser SP, Takahashi K, Parfitt AM, et al. Increased adipogenesis and myelopoiesis in the bone marrow of SAMP6, a murine model of defective osteoblastogenesis and low turnover osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1997 Nov;12(11):1772-9.
104. **Garcia-Bates TM**, Bernstein SH, Phipps RP. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma overexpression suppresses growth and induces apoptosis in human multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct 15;14(20):6414-25.
105. **Ristow M**, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):953-9.

106. **Wang XL**, Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-->T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 1999 Dec;44(3):588-94.
107. **Wang LH**, Yang XY, Zhang X, Huang J, Hou J, Li J, et al. Transcriptional inactivation of STAT3 by PPARgamma suppresses IL-6-responsive multiple myeloma cells. *Immunity.* 2004 Feb;20(2):205-18.
108. **Ackert-Bicknell CL**, Demissie S, Marin de Evsikova C, Hsu YH, DeMambro VE, Karasik D, et al. PPARG by dietary fat interaction influences bone mass in mice and humans. *J Bone Miner Res.* 2008 Sep;23(9):1398-408.
109. **Klose TS**, Blaisdell JA, Goldstein JA. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999;13(6):289-95.
110. **Delozier TC**, Kissling GE, Coulter SJ, Dai D, Foley JF, Bradbury JA, et al. Detection of human CYP2C8, CYP2C9, and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos.* 2007 Apr;35(4):682-8.
111. **Totah RA**, Rettie AE. Cytochrome P450 2C8: substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 May;77(5):341-52.
112. **Schoch GA**, Yano JK, Sansen S, Dansette PM, Stout CD, Johnson EF. Determinants of cytochrome P450 2C8 substrate binding: structures of complexes with montelukast, troglitazone, felodipine, and 9-cis-retinoic acid. *J Biol Chem.* 2008 Jun 20;283(25):17227-37.
113. **Zhong DN**, Wu JZ, Li GJ. Association between CYP2C8 (rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients on bisphosphonate therapy: a meta-analysis. *Acta Haematol.* 2013 129(2):90-5.
114. **Vangsted A**, Klausen TW, Vogel U. Genetic variations in multiple myeloma II: association with effect of treatment. *Eur J Haematol.* 2011 Feb;88(2):93-117.
115. **Hichiya H**, Tanaka-Kagawa T, Soyama A, Jinno H, Koyano S, Katori N, et al. Functional characterization of five novel CYP2C8 variants, G171S, R186X, R186G, K247R, and K383N, found in a Japanese population. *Drug Metab Dispos.* 2005 May;33(5):630-6.

116. **Hilli J**, Rane A, Lundgren S, Bertilsson L, Laine K. Genetic polymorphism of cytochrome P450s and P-glycoprotein in the Finnish population. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007 Aug;21(4):379-86.
117. **Ingelman-Sundberg M**, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007 Dec;116(3):496-526.
118. **Greene JC**, Vermillion GR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*. 1964 (68) : 7-13
119. **Estilo CL**, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist*. 2008 Aug;13(8):911-20.
120. **Walter C**, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*. 2010 (6):11.
121. **Mhaskar R**, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 (3):CD003188.
122. **Tsao C**, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Aug;71(8):1360-6.
123. **Dallongeville J**, Iribarren C, Ferrieres J, Lyon L, Evans A, Go AS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms and coronary heart disease. *PPAR Res*. 2009 2009:543746.
124. **Fleming I**. Epoxyeicosatrienoic acids, cell signaling and angiogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007 Jan;82(1-4):60-7.
125. Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. CYP2C8 allele nomenclature. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c8.htm>. May 11, 2008
126. **Capdevila JH**, Falck JR, Harris RC. Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation. Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. *J Lipid Res*. 2000 Feb;41(2):163-81.

127. **Viccica G**, Vignali E, Marcocci C. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):8-12.
128. **Bertoldo F**, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Dec;4(12):711-21.
129. **Scheper MA**, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(5):667-76.
130. **Ruggiero SL**, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Oct;102(4):433-41.