

ПРЕВЕНТИВНИ И ТЕРАПИСКИ КОНЦЕПТИ НА БИСФОСФОНАТНАТА ОСТЕОНЕКРОЗА НА ВИЛИЧНИТЕ КОСКИ

PREVENTIVE AND THERAPEUTICAL APPROACH OF THE BISPHOSPHONATE RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Марија Пеева-Петреска¹, Даниела Велеска-Стевковска², Сашо Еленчевски³

Филип Конески⁴, Диме Сапунџиев⁵

¹ Вонреден професор на УКИМ-Стоматолошки факултет, Скопје, Клиника за орална хирургија, Универзитетски стоматолошки клинички центар „Св. Пантелејмон“, Скопје

² Научен соработник на УКИМ-Стоматолошки факултет, Скопје, Клиника за орална хирургија, УСКЦ „Св. Пантелејмон“, Скопје

³ Доцент на УКИМ-Стоматолошки факултет, Скопје, Клиника за мобилна протетика, УСКЦ „Св. Пантелејмон“, Скопје

⁴ Д-р по стоматологија, магистрант на стоматолошки науки, УКИМ-Стоматолошки факултет, Скопје

⁵ Докторан на Клиниката по орална и максилофаџијална хирургија, Клинички Центар Љубљана, Словенија

АПСТРАКТ

Во последниве неколку години загрижувачки е трендот на пораст на бројот на пациенти кои примаат бисфосфонатна терапија, поради ризикот од развој на остеонекроза на вилиците по инвазивни дентални интервенции, во кои се вбројува и екстракција на заб/и. Спонтаната остеонекроза е исто така очекувана појава кај овие пациентите и при отсуство на било каква стоматолошка интервенција или хируршка постапка. Линкот меѓу бисфосфонатна терапија и остеонекротата сè уште не е наполно јасна, како и третманот на оваа состојба.

За разлика од пациентите кои примаат орална бисфосфонатна терапија и не е потребна посебна преоперативна припрема, кај пациентите со И.В. Б.Т. неопходно потребно е да се спроведе периоперативен режим. Целта на менаџментот е превенција и намалување на инциденцата за развој на коскената некроза, контрола на инфекцијата, намалување на болката и ризикот од компликации.

Авторите на овој материјал ги презентираат главните клинички, радиографски, терапевтски и превентивни аспекти на остеонекротата поврзана со бисфосфонатна терапија кај пациентите со малигни заболувања.

Клучни зборови: бисфосфонати; остеонекроза; екстракција на заб; туморски метастази

ВОВЕД

Бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците по дефиниција претставува зона на експонирана коска во максилофацијалната регија (вилиците), која не заздравува во период од 8 недели, а се јавува кај пациенти кои примаат или примале бисфосфонати и немаат историја на радијациона терапија или метастатска болест на вилиците.

Бисфосфонатите се антиресорптивни медикаменти коишто се користат во третманот на одредени состојби настанати поради малигнитети, вклучувајќи ги тука хиперкалцемијата, коскените метастази од карцином на дојката, карцином на простата и белите дробови, како и третманот на милтипниот миелом, остеопорозата, Паџетовата болест и други коскени заболувања (Табела 1 и 2)^{1,2}.

Бисфосфонатите се аналози на пирофосфатите, кои се природни модулатори на коскениот метаболизам. Тие се потентни инхибитори на остеокластно посредуваната коскена ресорпција, имаат цитотоксичен ефект на зрелите остеокласти и го инхибираат формирањето на остеокластите од нивните прекурсори³. Се администрираат орално или интравенски, во зависност од стадиумот и природата на основната болест. Бисфосфонатите ја намалуваат способноста на остеокластите да го ограничат просторот, да атхерираат за коскената површина и да создадат протони кои се неопходни за продолжување на коскената ресорпција^{4,5,6}. Исто така ја промовираат и остеокластната апоптоза преку намалување на развојот на остеокластниот прогенитор и неговото мобилизирање⁷. Познато е дека бисфосфонатите кои содржат основен примарен азотен атом во алкалниот синџир, како што е алендронатот се 10-100 пати попотентни во инхибирањето на коскената ресорпција отколку претходните генерации на бисфосфонати како што е клондронатот, кои ги немаат овие карактеристики. Оние бисфосфонати коишто содржат трет азотен атом како што се ибадронатот и олпадронатот се уште попотентни во инхибирањето на коскената ресорпција. Ризендронатот и золендронатот се меѓу најпотентните бисфосфонати, бидејќи содржат азотен атом во хетероцикличниот прстен⁸. Бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците не е нова болест или феномен, бидејќи таканаречената „фосфатна вилица“ се спомнува уште во 19. век, кога била позната како состојба настаната како резултат на депозиција на фосфор во коските и вилиците кај работниците во индустрија за производство на кибрити^{9,10}. Кај нив се развиле забоболки, гингивитис, абсцеси, коскена загуба, изобличување на коските, лош здив и ексудат, со конечни церебрални компликации.

Бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците за прв пат е опишана од Marx 2003, Migliorati 2003 и Ruggiero 2004, како компликација кај пациентите кои примале

интравенска или орална бисфосфонатна терапија¹¹⁻¹⁴. Иако првиот случај е пријавен пред повеќе од една деценија, патофизиологијата на болеста сè уште не е целосно разјаснета. Предложени се неколку хипотези, кои вклучуваат изменета коскена ремоделација или преголема супресија на коскената ресорпција, инфламација или инфекција, инхибиција на ангиогенезата, константна микротраума, супресија на вродениот или стекнатиот имунитет, токсичност на меките ткива итн.¹⁵⁻²³

Остеонекрозата на вилиците предизвикана од оралните бисфосфонати е поретка, со полесна клиничка слика и манифестација, попредвидлива и побрзо и поповолно реагира на третманот, за разлика од интравенската бисфосфонатно поврзана остеонекроза²⁴. Според тоа, интравенското користење на бисфосфонатите почесто се поврзува со развојот на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците и најчесто се јавува во поодмината возраст и при пролонгирана употреба на бисфосфонатите.

Кај онколошките пациенти кои примаат золедронат, потентен интравенски бисфосфонат, кумулативната инциденција на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците се движи меѓу 0,7%-3,7%^{25,26}, а ризикот од нејзина појава е 50-100 поголем отколку ризикот кај онколошките пациенти коишто не примаат бисфосфонати¹⁴. Инциденцијата на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците се зголемува со зголемувањето на времетраењето на медикаментозната терапија. Кај онколошките пациенти коишто примаат золедронат, инциденцијата се движи од 0,5-0,6% после 1 година, 0,9-1% после 2 години и 1,3% после 3 години од почетокот на бисфосфонатната терапија²⁷. Пациентите коишто примаат бисфосфонати во третманот на остеопороза имаат значително помал ризик за развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците отколку пациентите коишто примаат бисфосфонати во третманот на малигнитет. Преваленцијата на болеста кај пациентите со остеопороза коишто долгорочно примаат орални бисфосфонати е пријавено дека се движи меѓу 0,004% и 0,1%, што се зголемила до 0,21% кај пациентите коишто примаат орални бисфосфонати подолго од 4 години²⁸.

Главен локален ризик фактор за развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците претставува дентоалвеоларната хирургија. Екстракцијата на заб е најчест предиспонирачки настан кај 52%-61% од случаите^{26,29,30}. Ризикот за развој на остеонекроза на вилиците после екстракција на заб кај онколошките пациенти експонирани на интравенски бисфосфонати се движи од 1,6%-14,8%^{31,32,33}. Бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците најчесто се јавува во долната вилица (73%), потоа во горната вилица (22.5%), но може да се јави и на двете вилици истовремено (4.5%)²⁹. За компарација, остеорадионекрозата се среќава во дури 95% во мандибулата наспроти

максилата каде инциденцата е 5%. Носењето протетски мобилни надоместоци го зголемува ризикот од развој на остеонекроза на вилиците поради константната микротраума (2 пати зголемен ризик) ^{26,34}. Другите ризик фактори ги вклучуваат постоечките инфламаторни состојби на забите како што се пародонталната болест и периапикалната патологија^{31,35}. Развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците е забележана и без екстракција на заб и се веруваше дека таа настанува спонтано, но овие постоечки состојби може да ја објаснат инфективната природа на патогенезата на болеста.

Повисоката преваленца на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците е забележана кај женскиот пол, но тоа најверојатно е поради основната болест за којашто се препишани бисфосфонатите, како што се карциномот на дојката и остеопорозата. Други медикаменти коишто се ординираат истовремено со бисфосфонатите, како кортикостероидите и хемотерапевтските препарати, го зголемуваат ризикот за развој на остеонекроза на вилиците^{29,35}; коморбидните состојби како што се анемијата и дијабетесот исто така се поврзани со зголемен ризик. Постојат студии кои опишуваат единечни нуклеотидни полиморфизми поврзани со развој на остеонекроза на вилиците³⁶⁻³⁸. Овие студии сугерираат дека е можно да постои герминативна линија на осетливост на бисфосфонатите како генетски фактор.

Во 2009 г. Madrid и Sanz, ги систематизирале студиите во кои пациентите примале бисфосфонати во период од 1-4 години пред поставување импланти³⁹. Кај ниту еден од пациентите не се развила остеонекроза до 36 месеци постоперативно, а преживувањето и успешноста на имплантите се движело од 95 до 100%. Ова може да укажува на тоа дека за бактериска инвазија и почеток на остеомиелитичен процес неопходно е да постои експонирана коска. Уште повеќе, во една студија на Koka и сор. од 2010 г. покажан е висок процент на преживување и успешност на имплантите и кај корисниците на бисфосфонати за време на постменопауза и кај оние кои не ги користат⁴⁰.

Поради недоволните информации и нецелосни податоци за одредување на ризикот од појавата на остеонекротата, треба да се посвети поголемо внимание при поставувањето дентални импланти, како и при изведувањето ендодонтски или пародонтолошки процедури кои вклучуваат експозиција и манипулација со виличните коски ¹⁴.

Клиничка презентација и дијагноза на остеонекроза на вилиците

Остеонекротата на вилиците може да биде асимптоматска во долг период од недели и месеци и може да се препознае само според експонираната коска во оралната празнина.

Овие лезии се најчесто симптоматски кога ќе бидат секундарно инфицирани или кога постои траума на меките ткива, преку острите рабови на експонираната коска, што може да се случи спонтано или на место после извршена екстракција. Некои пациенти може да имаат и атипични знаци како утрнатост или чувство на тешка вилица, како и различен степен на дизестезии.

Типичните знаци и симптоми вклучуваат болка, оток и инфекција на меките ткива, губење на заби и постојана супурација. Знаци и симптоми коишто можат да се појават пред развојот на клинички видлива остеонекроза вклучуваат ненадејна промена во пародонталното здравје или состојбата на меките ткива, неможност на оралната мукоза за заздравување, недијагностицирана болка во устата, губење на заби или инфекција на меките ткива. Ако постои сомневање за остеонекроза, треба да се направат панорамски или томографски испитувања со цел да се отфрлат или потврдат други етиолошки фактори и дијагнози, како што се цистите или импактираните заби. За да се анализираат посуптилни коскени промени, може да се користат и мали ретроалвеоларни снимки. Ткивна биопсија треба да се направи само во случај на сомневање од постоење на метастази.

Превенција на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците и стратегии за менаџирање на пациентите третирани со бисфосфонати

Превентивниот пристап кај пациентите кои што се или ќе бидат изложени на бисфосфонатна терапија, треба да биде мултидисциплинарен. Тоа вклучува консултација и соработка меѓу клиничарот кој ги ординира бисфосфонатите и ја третира примарната болест и стоматологот или специјалистот кој го следи оралното здравје. Во намалувањето на инциденцата на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците многу е важен раниот скрининг и започнувањето на соодветна дентална грижа⁴¹⁻⁴⁶. Пациентите кои ќе започнат со бисфосфонатна терапија, треба да подлежат на комплетен преглед на оралната празнина, а кога постои индикација, да се направи и радиографска евалуација на одредени состојби. Треба да се откријат акутните инфекции и местата на потенцијална инфекција. Пациентите мора да бидат информирани за ризикот од развој на остеонекроза на вилиците поврзана со бисфосфонатната терапија и да се мотивираат за одржување орална хигиена. Било која патолошка состојба на забите и околните ткива треба да се детектира, вклучувајќи ја пародонталната болест, периапикалната патологија, мобилноста на забите, кариесот, евентуалните фрагменти од корени, како и беззобоста и стабилноста на протетските надоместоци⁴⁷.

По однос на прашањето за прекин на бисфосфонатите пред екстракција на заб или други дентоалвеоларни или оралнохируршки интервенции, ставовите се контраверзни. Постојат научни студии и препорачани протоколи за пациентите кои примаат орална бисфосфонатна терапија во третманот на остеопорозата, што ќе биде подетално опишано подолу во текстот. Податоците за ефектот на прекинувањето на и.в. бисфосфонати пред инвазивни стоматолошки процедури кај онколошките пациенти кои примаат антиресорптивна терапија еднаш месечно не се доволни; не постојат податоци коишто го потврдуваат или негираат прекинувањето на терапијата во превенцијата или менаџирањето на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците и на ова поле се потребни дополнителни истражувања¹⁴.

Превентивни мерки и стратегии за менаџирање на различни групи пациенти со ризик

1. Кај пациентите кај кои се планира да се започне со интравенска бисфосфонатна терапија во склоп на третманот за онколошката состојба, главната цел е да се минимизира ризикот од развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците. Мора да се направи консултација со лекарот којшто ја третира примарната болест и ако општата состојба на пациентот го дозволува тоа, започнувањето со бисфосфонатна терапија да се одложи сè додека денталното здравје не се доведе на оптимално ниво⁴⁸⁻⁵⁰. Во овој период треба да се екстрахираат сите заби со лоша прогноза. Тоа вклучува екстракција на забите кои не може да се реставрираат, забите со висок степен на мобилност, периапикални патолошки состојби, како и оние состојби коишто неопходно бараат дентоалвеоларен хируршки третман. Ако општата состојба го дозволува тоа, се препорачува бисфосфонатната терапија да се започне после епителизирањето на екстракционата рана или после адекватното коскено зараснување, што значи во период не подолг од 14 до 21 ден. Во тој интервал треба да се извршат сите останати конзервативни процедури, стоматолошка профилакса и кариес контрола. Оралната празнина мора да биде детално и внимателно прегледана и да се нотираат сите зони на мукозна траума кај пациентите со парцијални или тотални протези и секако мора да се направат корекции на истите доколку постојат вакави состојби¹⁴.
2. Пациентите кај кои се планира бисфосфонатна терапија во третманот на остеопорозата треба да бидат информирани за можниот ризик за развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците, особено ако третманот се очекува да трае подолго од 4

години. И кај оваа група пациенти треба да се направи преглед на усната празнина и да се спроведат сите превентивни мерки¹⁴.

3. Асимптоматските пациенти коишто примаат интравенски бисфосфонати имаат многу голем ризик за развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците. Според тоа, се препорачува одлуката за реализирање агресивни хируршки процедури да се анализира од сите аспекти. Воглавно, сите процедури коишто вклучуваат повреда на коскените или меките ткива треба да се избегнуваат¹⁴, како екстракција на заби, агресивни пародонтолошки или ендодонтски третмани, и други процедури коишто подразбираат експонирање на коска. Исто така треба да се избегнува и поставувањето дентални импланти. Ако е можно, забите коишто не можат да се реставрираат треба да се третираат со отстранување на коронката и последователен ендодонтски третман на корените⁵¹.

Од друга страна, забите со пародонтална или периапикална патолошка состојба, самите по себе претставуваат ризик фактор за развој на остеонекроза, поради постоечката инфекција. Понекогаш, екстракцијата на забот е единствениот можен третман, особено во вакви случаи. Постојат бројни студии коишто предлагаат превентивни протоколи кога екстракцијата на забот е цврсто индицирана.

Lodi и сор. направиле 38 екстракции кај 23 пациенти третирани со интравенски бисфосфонати. Препорачан бил 0,2% раствор на хлорхексидин за испирање на устата еднаш дневно, како и професионално отстранување на меките и цврстите наслаги, 2-3 недели пред екстракцијата⁵². Три дена пред екстракцијата и 17 дена после екстракцијата, пациентите земале 1 г. амоксицилин на секои 8 часа (или алтернативен антибиотик со широк спектар на дејство кај пациентите алергични на пеницилин). Хируршките процедури вклучувале подигање на мукопериостален флап со цела дебелина и екстракција на забот со минимална кортикална траума. По соодветна обработка на екстракционата рана направено е сугурирање со враќање на флапот коронарно. На пациентите им било укажано да аплицираат 1% гел хлорхексидин на раната, 3 пати дневно во период од 17 дена. За време на периодот на следење на пациентите од 229 дена, не бил забележан ниту еден случај на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците.

Saia и сор. објавуваат појава на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците 5,6% после 3 месеци и 1,5% после 6 месеци од екстракцијата кај 60 високо-ризични пациенти коишто примале бисфосфонати⁵³. Предложениот предоперативен протокол вклучува 1 г. амоксицилин-клавулонска киселина, 3 пати на ден во период од 3 дена и 1 г. 2 пати

дневно во период од 4 дена, комбиниран со 500 мг метронидазол, 3 пати дневно во период од 4 дена и 500 мг 2 пати дневно во период од 4 дена. Пациентите со позната алергија на пеницилин земале 500 мг линкомицин 2 пати дневно во период од 7 дена. Екстракциониот протокол бил сличен како во претходно цитираниот труд, но вклучувал и остеопластика на алвеоларната коска со ротирачки инструменти. Постекстракциониот протокол вклучувал антибиотски режим сличен на предекстракциониот протокол; Прекинување на бисфосфонатите било направено во период од 1 месец.

Scoletta и сор. пријавиле појава на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците од 2,27% со 64 пациенти коишто примале интравенски бисфосфонати⁵⁴. Антибиотскиот режим бил испланиран еден ден пред екстракцијата. Забите биле екстрахирани по истиот принцип, со тоа што дел од неопходните корекции на коските бил направен со пиезоелектронски апарат. Екстракционата рана била исполнета со плазма богата со трмбоцити т.е. фактори на раст.

Ниту еден случај на остеонекроза на вилиците не бил пријавен од страна на Ferlito и сор. во чија студија била направено отстранување на алвеоларната коска (алвеолотомија) на местото на екстракција после извршената екстракција, поддржано со соодветна антимикробна терапија (антибиотици и раствори за уста)⁵⁵.

За да се одреди дали претходно наведените ставови ќе бидат корисни и со исти резултати кај поголем број пациенти во различни клинички услови, потребни се дополнителни проспективни и рандомизирани студии.

Антибиотскиот превентивен режим и минимално инвазивната екстракција со примарно зараснување на екстракционата рана е силно препорачливо кај пациентите коишто примаат интравенски бисфосфонати, во случаи кога екстракцијата на забот е индицирана.

4. Веќе потенциравме дека оралната бисфосфонатна терапија во третманот на остеопокроза е ризик фактор за развој на бисфосфонатно поврзана остеонекроза на вилиците, но во многу помал степен отколку терапијата со интравенски бисфосфонати. Исто така, овие пациенти имаат полесни манифестации на некрозата и реагираат побрзо и поуспешно на специфичниот третман за одредениот стадиум. Ризикот за развој на остеонекроза на вилиците поврзан со оралните бисфосфонати се зголемува со зголемување на времетраењето на терапијата, особено ако тоа е поголемо од четири години²⁸. Оваа временска рамка може да биде и скратена при присуство на одредени коморбидитети, како што е континуираната употреба на кортикостероиди^{29,35}. Кај пациентите коишто

примаат орални бисфосфонати пократко од четири години и немаат клинички ризик фактори, промена или одложување на планираната хируршка интервенција не е неопходна. Ако се планираат да се постават дентални импланти, потребно е да се потпише информативна согласност. Сепак, ако времетраењето на оралната бисфосфонатна терапија е пократко од четири години, но ако истовремено се примаат кортикостероиди или други антиангиогени медикаменти, оралната бисфосфонатна терапија треба да се прекине најмалку два месеци пред оралнохируршката интервенција, доколку општата состојба го дозволува тоа. Бисфосфонатите не би требало повторно да се даваат сè додека не се појави коскено зараснување. Овој тип прекинување на оралните бисфосфонати треба да се испланира и пред оралнохируршката интервенција кога времетраењето на бисфосфонатната терапија надминува четири години¹⁴.

5. Кај пациентите со развиена остеонекроза на вилиците, целите на третманот е да се елиминира болката, да се контролира инфекцијата на меките и цврстите ткива и да се минимизира прогресијата или појавата на нови зони коскена некроза. Елективните дентоалвеоларни хируршки процедури треба да се избегнуваат, бидејќи може да доведат до дополнителни зони на експонирана некротична коска.

Одредување стадиум на болеста и специфичен третман за секој стадиум (табела 3)

- **Стадиум 0**

Карактеристики: Ги вклучува пациентите без клинички забележлива некротична коска, но со неспецифични симптоми, како одонталгија која не се објаснува со одонтогена причина, досадна болка во долната вилица којашто може да ирадира кон темпоромандибуларниот зглоб, синусна болка, којашто може да е поврзана со инфламација и задебелување на сидот на максиларниот синус, како и променета невросензорна функција. Исто така, може да бидат присутни и некои клинички наоди: губење заби кое не е причинето од хронична пародонтална болест, периапикална или пародонтална фистула којашто не е поврзана со пулпна некроза поради кариес. Конечно, доколку постои некој од следните радиографски наоди, пациентот исто така може да се класифицира во стадиум 0: губење на алвеоларна коска или ресорпција којашто не е поврзана со хронична пародонтална болест, промени во трабекуларната градба, на пр. задебелена брановидна коска и перзистенција на нецелосно моделирана коска во екстракционата рана, зони на остеосклероза коишто се ограничени на алвеоларниот дел од коската и околната коска како и задебелување на периодонталниот лигамент.

Третман: Кај овие пациенти треба да биде спроведен симптоматски третман, како и конзервативно третирање на останатите локални фактори, како што се кариесот и пародонталната болест. Се препорачува употреба на медикаменти за хронична болка и контрола на инфекцијата со антибиотици, при постоење на индикација. Состојбата треба да се следи внимателно и често, поради можноста од прогресија во повисок стадиум на болеста.

- **Стадиум 1**

Карактеристики: Експонирана и некротична коска или фистула којашто води до коска, кај пациенти кои се асимптоматски и немаат знаци на инфекција. Исто така, може да бидат присутни и радиографските знаци опишани во претходниот стадиум, локализирани на алвеоларниот дел од коската.

Третман: Користење орални антимикробни течности како 0,12% раствор на хлорхексидин. Не е потребен имедијатен оперативен третман¹⁴.

- **Стадиум 2**

Карактеристики: Експонирана и некротична коска или фистула која води до коска, кај пациенти со знаци на инфекција. Исто така, може да бидат присутни и опишаните радиографски знаци, локализирани на алвеоларниот дел од коската.

Третман: Се препорачува користење орални антимикробни раствори во комбинација со антибиотици. Познато е дека бактериската колонизација на експонираната коска е честа, и најголем дел од овие микроби се осетливи на пеницилинската група антибиотици. Кај пациентите алергични на пеницилин, ефективни се кинолониите, метронидазолот, клиндамицинот, доксициклинот и еритромицинот. Антибиотскиот режим треба да се направи после микробиолошко и антибиограмски испитување, доколку е тоа можно. Од корист може да биде и оперативен третман за намалување на количината на колонизираната и некротична коска, но одлуката за ваков тип третман треба да се донесе внимателно.

- **Стадиум 3**

Карактеристики: Експонирана и некротична коска или фистула, со знаци на инфекција и еден или повеќе од следните знаци: експонирана некротична коска која е проширена под алвеоларниот дел од коската, т.е. под долната граница и рамусот на долната вилица и максиларниот синус и зигомота во горната вилица, патолошка фрактура, екстраорална фистула, ороантрална или ороназална комуникација и остеозида која што екстендира до долната граница на мандибулата или подот на максиларниот синус.

Третман: Кај овие пациенти корисен е локален дебридман и ресекција, во комбинација со антибиотици пред и 2 недели после интервенцијата. Понекогаш може да се направи и ресекција со имедијатна реконструкција со реконструктивна плочка, слободен флап или оптуратор. Постојат неколку извештаи за успешна имедијатна реконструкција со васкуларизирана коска⁵⁷⁻⁵⁹. При донесувањето на планот на овој тип третман, клиничарот треба да го препознае и процени потенцијалниот ризик од неуспех и екстендирање на некротичната зона на коска. Во овој стадиум, како ефективен третман може да се употреби и флуоресцентно водената коскена ресекција⁶⁰. 10 дена пред третманот се администрира доксициклин, а за време на процедурата некротичната коска се препознава со користење на флуоресцентна ламба. Прекинување на бисфосфонатите било правено во различни периоди (дури и до 6 месеци пред третманот), но на ова поле се потребни дополнителни истражувања⁶³.

Одредено подобрување во зараснувањето на раната е покажано во студија со хипербарна кислородна терапија, но поради малиот испитуван примерок, користењето на овој тип терапија како тераписки модалитет на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците не е поддржано^{16,64,65}. Исто така, одредени студии покажале успешно користење на плазма богата со тромбоцити, нискозрачна ласерска ирадијација, паратиroidен хормон и коскени морфогени протеини, но за нивно докажување се потребни дополнителни истражувања⁶⁶⁻⁷².

Генерација	Тип	Пример	Механизам на активност
Прва	NNBP (без азот во составот)	Etidronate Clodronate Tiludronate	Создаваат дериват на АТФ кој на нарушува функцијата на остеокластите и предизвикува нивна апоптоза
Втора	Алкил аминокислотни NBP (содржат азот)	Pamidronate Aledronate Ibandronate Olpadronate	Ја инхибираат синтезата на стероли преку мевалонскиот пат, конкретно преку инхибиција на ензимот фарнезил пиропирофосфат синтаза
Трета	Хетероциклически NBP	Risedronate	Го инхибираат ензимот

	(содржат азот)	Zoledronate	фарнезил пирофосфоат синтаза и ги стабилизираат комформационите промени
--	----------------	-------------	---

Табела 1: Типови бисфосфонати и нивни механизми на активност

Тип на бисфосфонат	Потентност	Индикација	Администрација	Доза
Без азот				
Etidronate	1	Остеопороза, Паџетова болест	Орално	До 20 мг/кг дневно
Clodronate	10	Остеопороза, Паџетова болест	Орално	1600-2500 мг дневно (до 3200 мг)
			ИБ	300 мг дневно
Tiludronate	10	Паџетова болест	Орално	400 мг дневно
Со азот				
Pamidronate	100	Остеолитични коскени метастази кај карцином на дојка, остеолитични лезии кај мултипен миелом, Паџетова болест	ИБ	90 мг на 3 недели
Alendronate	500	Остеопороза, Паџетова болест	Орално	10 мг дневно 70 мг неделно
Ibandronate	1000	Остеопороза	Орално	2,5 мг дневно 150 мг

			ИВ	месечно 3 мг на три месеци
Risedronate	2000	Остеопороза, Паџетова болест, остеолитични лезии кај мултипен миелом, хиперкалцемија кај малигнитет	Орално	5 мг дневно 35 мг неделно
Zoledronate	10000	Коскени метастази од солидни тумори, остеолитични лезии кај мултипен миелом, хиперкалцемија кај малигнитет остеопороза	ИВ	4 мг на три недели 5 мг годишно

Табела 2: Типови бисфосфонати и нивна потентност, индикации, администрација и дозирање

Стадиум на болеста	Стратегија за третман
Пациенти со ризик: нема видлива некротична коска кај пациенти коишто примале интравенски или орални бисфосфонати	Нема потреба од третман Потребна е едукација на пациентите
Стадиум 0: нема клинички евидентна некротична коска, но постојат неспецифични клинички наоди, радиолошки промени и симптоми	Потребна е системска терапија, која подразбира аналгетици и антибиотици
Стадиум 1: постои експонирана и некротична коска или фистули кои водат до коска, кај пациенти кои се асимптоматски и без присутна инфекција	Антибактериски раствори за уста Клиничко следење на три месеци Едикација на пациентите и повторно разгледување на индикациите за продолжување на бисфосфонатната терапија

Стадиум 2: постои експонирана и неротична коска, или фистули кои водат до коска, придружено со инфекција, болка и еритем во регијата на експонираната коска, со или без пурулентна дренажа	Симптоматски третман со орални антибиотици Орални антибактериски раствори Контрола на болката Дебридмант со цел прекинување на иритацијата на меките ткива и контрола на инфекцијата
Стадиум 3: постои експонирана и некротична коска со болка, инфекција и еден или повеќе од следните знаци: експонираната и некротичната коска екстендира под алвеоларниот дел од коската (долна граница и рамус на мандибула, максиларен синус и зигома во максила) што може да резултира со патолошка фрактура, екстраорална фистула, ороантрална или ороназална комуникација, или остеолиза која екстендира до долната граница на мандибулата или подот на максиларниот синус	Антибактериски раствори за уста Антибиотска терапија и контрола на болката Хируршки дебридмант/ресекција со цел долготрајна палијација на инфекцијата и болката

Табела 3: Одредување стадиум на болеста и стратегии за третман

PREVENTIVE AND THERAPEUTICAL APPROACH OF THE BISPHOSPHONATE RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Marija Peeva-Petreska¹, Daniela Veleska-Stevkovska², S. Elencevski³, Filip Koneski⁴ Dime
Sapunziev⁵

¹ DDS, M.Sc. Ph.D. Oral surgeon, professor, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Dentistry, Department of oral surgery, Univesity Dental Clinical Center “St. Pantelejmon”, Skopje, Department of oral surgery

² DDS, M.Sc. Ph.D. Oral surgeon, ass. professor, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Dentistry, Department of oral surgery, Univesity Dental Clinical Center “St. Pantelejmon”, Skopje, Department of oral surgery

³ DDS, M.Sc. Ph.D., Ass. professor, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Univesity Dental Clinical Center “St. Pantelejmon”, Skopje,

⁴ DDS, Master’s student, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Dentistry

⁵ DDS, M.Sc. Oral and Maxillofacial surgeon, Clinic of oral and maxillofacial surgery, Klinicki Centar Ljubljana, Slovenia

ABSTRACT

In the recent years there has been growing concern regarding the number of patients with bone metastases and osteoporosis who take bisphosphonate agents, thereby placing them at potential risk for developing osteonecrosis of the jaws (ONJ), especially following invasive oral surgical procedures such as extractions. Even more, spontaneous cases of ONJ have been reported in some patients on bisphosphonate therapies that have not been associated with invasive dental procedures or surgery. The causal link of bisphosphonate usage and ONJ is not yet fully understood, and there is no treatment consensus in the literature.

For the greater majority of patients who are taking oral bisphosphonates, special precautions are not required before extraction, but patients who have been on a long term course of intravenous

bisphosphonate therapy for the treatment of cancer should be provided with extreme pre and post-operative course.

The aim of the management consists of preventing and decreasing the development or progression of bone necrosis, the control of the infection, and in alleviating the painful symptomatology.

The author's presents the main clinical, radiographic, therapeutic and preventive aspects of osteonecrosis related to intravenous bisphosphonate therapy in patients with cancer.

Key words: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Tooth extraction; Tumor metastasis.

Preventive and therapeutically approach of the jaws bisphosphonate osteonecrosis

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is an area of uncovered bone in the maxillofacial region (jaws), which does not heal within eight weeks, occurring in patients receiving current of previous bisphosphonates without history of radiation therapy or metastatic disease of the jaws.

Bisphosphonates (BPs) are antiresorptive medications used to manage cancer-related conditions including hypercalcemia of malignancy, bone metastases of solid tumors such as breast cancer, prostate cancer and lung cancers, treatment of multiple myeloma, osteoporosis, M. Paget and other bone diseases (Tables 1 and 2)^{1,2}.

BPs are stable analogs of pyrophosphates, which are naturally occurring modulators of bone metabolism. They are potent inhibitors of osteoclast-mediated bone resorption, have cytotoxic effects on mature osteoclasts and inhibit the formation of osteoclasts from precursors³. BPs can be administrated per os or intravenous, depending of the stage and nature of disease. During bone resorption, bisphosphonates impair the ability of the osteoclasts to form the ruffled border, to adhere to the bony surface and to produce the protons necessary for continued bone resorption^{4,5,6}. Bisphosphonates also promote osteoclast apoptosis by decreasing osteoclast progenitor development and recruitment⁷. It is known that bisphosphonates containing a basic primary nitrogen atom in an alkyl chain such as alendronate are 10–100 times more potent at inhibiting bone resorption than earlier generation BPs like clodronate which lack this feature. Compounds that contain tertiary nitrogen such as ibandronate and olpadronate are even more potent at inhibiting bone resorption. Risedronate and zoledronate are among the most potent BPs, containing a nitrogen atom within a heterocyclic ring⁸.

BRONJ is not a new disease or phenomenon, because the "Phossy Jaw" dates back to the 19 th century, like condition of deposition of phosphorous in the bones and the jaws in workers in the match industry^{9,10}. Workers developed toothaches, gingivitis, abscesses, bone loss, disfigurement, a foul smelling discharge and finally cerebral complications.

BRONJ was first reported by Marx 2003, Migliorati 2003 and Ruggiero 2004 as a complication in patients who were on intravenous (IV) or oral bisphosphonate¹¹⁻¹⁴. Although the first BRONJ was reported over a decade ago, the pathophysiology of the disease has not been fully elucidated. Proposed hypothesis include altered bone remodeling or oversuppression of bone resorption, inflammation or infection, inhibition of angiogenesis, constant microtrauma, suppression of innate or acquired immunity, soft tissue toxicity¹⁵⁻²³.

Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis is a rare but real entity that is less frequent, less severe, more predictable, and more responsive to treatment than intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis²⁴. However, i.v. use of bisphosphonate is more associated with BRONJ and it is noted mostly in old age with prolonged use of bisphosphonate.

Among cancer patients exposed to zoledronate, a potent i.v. bisphosphonate, the cumulative incidence of BRONJ ranges from 0.7% - 6.7%^{25,26} and the risk of its occurring is 50-100 times higher than the risk in cancer patients not receiving bisphosphonates¹⁴. The incidence of BRONJ increases with the duration of the medication therapy. Among cancer patients exposed to zoledronate, the incidence was 0.5-0.6% at 1 year, 0.9-1% at 2 years and 1.3% at 3 years²⁷. Patients receiving bisphosphonates in treatment of osteoporosis have considerable lower risk of developing BRONJ than patients receiving bisphosphonates in cancer treatment. The prevalence in osteoporosis patients receiving long-term oral bisphosphonates was reported from 0.004%-0.1%, which increased to 0.21% among patients with greater than 4 years of oral bisphosphonate exposure²⁸.

A major local risk factor for developing BRONJ is dentoalveolar surgery. Tooth extraction is the most common predisposing event ranging from 52-61% of cases^{26,29,30}. Estimates for developing BRONJ after tooth extraction among cancer patients exposed to intravenous bisphosphonates ranges from 1.6-14.8%^{31,32,33}. BRONJ is more likely to appear in the mandible (73%), than the maxilla (22.5%) but can appear in both jaws (4.5%)²⁹. Using dentures the risk of developing BRONJ due to the constant microtrauma (2-fold increased risk) increases^{26,34}. Other risk factors include pre-existing inflammatory dental disease such as periodontal disease and periapical pathology^{31,35}. Development of BRONJ was noted without tooth extraction and it was

believed that it is spontaneous, but these pre-existing dental diseases can explain the infective nature of the pathogenesis of BRONJ.

Higher prevalence of BRONJ is noted in females, but it is likely due to the underlying disease for which the bisphosphonates are prescribed, such as breast cancer and osteoporosis. Other medication, when given in addition to bisphosphonates, such as corticosteroids and chemotherapeutic agents, increases the risk for developing BRONJ^{29,35}; comorbid conditions such as anemia and diabetes are also associated with an increased risk. Several reports describe single nucleotide polymorphisms that were associated with development of BRONJ³⁶⁻³⁸. These studies suggest that a germ line sensitivity to bisphosphonates as a genetic factor may exist.

In a systematic review from 2009, Madrid and Sanz included studies where patients had been on BP treatment for 1– 4 years before implant placement³⁹. None of the patients developed osteonecrosis up to 36 months postoperatively and the implant survival rate ranged from 95 to 100%. This may indicate that exposed/noncovered bone is necessary for bacterial invasion and an osteomyelitic process. Furthermore, in a study from 2010, Koka and coworkers found high implant survival rates for both bisphosphonate users and nonusers in postmenopausal women ⁴⁰. However, because these data are lack for determining the risk and giving a strong conclusion, attention must be paid when placing dental implants, as well as endocontic or periodontal procedures that require exposure and manipulation of bone. Thus, the risk should be taken the same as the risk associated with tooth extraction¹⁴.

Clinical presentation and diagnosis of osteonecrosis of the jaws

Osteonecrosis of the jaws may remain asymptomatic for many weeks or months and may only be recognized by the presence of the exposed bone in the oral cavity. These lesions are most frequently symptomatic when sites become secondarily infected or there is trauma to the soft tissues via the sharp edges of the exposed bone, which may occur spontaneously or at the site of previous tooth extraction. Some patients may present with atypical complaints, such as “numbness,” the feeling of a “heavy jaw,” and various dysesthesias.

Typical signs and symptoms include pain, soft-tissue swelling and infection, loosening of teeth, drainage. Signs and symptoms that may occur before the development of clinical osteonecrosis include a sudden change in the health of periodontal or mucosal tissues, failure of the oral mucosa to heal, undiagnosed oral pain, loose teeth, or soft-tissue infection. If osteonecrosis is suspected, panoramic and tomographic imaging may be performed to rule out other etiologies like cysts or impacted teeth. Smaller intraoral films can also be used to

demonstrate subtle bone changes. Tissue biopsy should be performed only if metastatic disease is suspected.

Prevention of BRONJ and management strategies for patients treated with bisphosphonates

Preventive and management approach for patients who are or will be exposed to bisphosphonates has to be multidisciplinary. That includes consultation and collaboration between the clinician who prescribes the bisphosphonates and manages the primary disease and the dental professional or dental specialist. Early screening and initiation of appropriate dental care is important in decreasing the incidence of BRONJ⁴¹⁻⁴⁶. Patients who may be prescribed bisphosphonates should undergo thorough examination of oral cavity and a radiographic evaluation of some condition, when indicated. Both acute infection and sites of potential infection should be identified. Patients must be informed for the risk of developing osteonecrosis of the jaws related to the bisphosphonate treatment and motivated for performing high oral hygiene. Any dental disease should be noted, including periodontal disease, periapical pathology, tooth mobility, caries, root fragments, as well as edentulism and denture stability⁴⁷.

The cessation of bisphosphonates before tooth extraction or other dentoalveolar and oral surgical procedure has been controversially. However, several studies and proposed protocols exist and are supported for the patients who are receiving oral bisphosphonates for treating osteoporosis. This will be discussed later in the text. Data are insufficient regarding the effect of discontinuing intravenous bisphosphonates prior to invasive dental treatments in oncology patients receiving monthly antiresorptive therapy; no data support or refuse the cessation of the therapy in the prevention or management of BRONJ and therefore continued research in this area is indicated¹⁴.

Preventive measures and management strategies in different groups of patients of risk

1. In patients planned to start intravenous bisphosphonate therapy for treatment of cancer, the main objective is to minimize the risk of developing BRONJ. A consult with the clinician who treat the primary disease must be made and if systemic conditions permit, the initiation of bisphosphonates should be delayed until dental health is optimized⁴⁸⁻⁵⁰. At this time, all teeth with poor prognosis should be extracted. This includes non-restorable teeth, those with high level of mobility, extensive periapical pathology, as well as those conditions which necessarily

need some type of dentoalveolar surgical treatment. If systemic conditions permit, it is advisable the start of bisphosphonate therapy to be delayed until the extraction site has mucosalized or adequate osseous healing. This is individually determined, so regular and continuous postextraction control has to be performed. Usually, this time is no longer than 14 to 21 days. Conservative restorative procedures, dental prophylaxis and caries control must be performed at this level. Oral cavity has to be carefully examined and areas of mucosal trauma to be noted; in patients with partial or full dentures, corrections must be done if such conditions are present¹⁴.

2. Patients planned to start bisphosphonate treatment for osteoporosis have to be informed for the possible risk of developing BRONJ, especially if the treatment is likely to exceed beyond 4 years. Oral examination and all preventive measures should be performed¹⁴.
3. Asymptomatic patients receiving intravenous bisphosphonates are at very high risk for developing BRONJ. Therefore, it is strongly recommended the decision for performing aggressive surgical procedures to be analyzed from all aspects. In general, all procedures that may injury the bone or soft tissues should be avoided¹⁴. These include tooth extraction, aggressive periodontal or endodontic treatments and other surgical procedures that include exposing of bone tissue. Placement of dental implants should be avoided too. If possible, non-restorable teeth may be treated by removing of the crown and endodontic treatment of the remaining roots⁵¹.

On the other hand, teeth with extensive periodontal or periapical pathology which are strongly indicated to extract are also a risk factor for developing BRONJ, due to the present infection. Sometimes, a tooth extraction is the only possible treatment in such cases. Several studies have proposed preventive protocols when extraction is indicated.

Lodi et al. made 38 extractions in 23 patients treated with intravenous bisphosphonates. 0.2% chlorhexidine mouth rinsing once a day was prescribed and professional oral hygiene treatment 2-3 weeks before extraction⁵². Three days before the extraction and 17 days after extraction, patients took 1g of amoxicillin every 8 hours (or an alternative broad-spectrum antibiotic in patients allergic to penicillin). The surgical procedures included a full-thickness mucoperiosteal flap and the teeth were extracted with minimal cortical trauma. All granulations, infective tissues and extraction sockets were debrided, and a suture closure was performed with placing the flap coronally. Patients were instructed to apply a 1% chlorhexidine gel on the wound, 3 times a day for 17 days. In the 229 days follow-up, no case of BRONJ was noted.

Saia et al. showed rate of BRONJ of 5.6% at 3 months and 1.5% at 6 months in a study with 60 high-risk patients exposed to bisphosphonates⁵³. Their preoperative preventive protocol included 1g of amoxicillin– clavulanic acid 3 times per day for 3 days and 1 g 2 times per day for 4 days plus 500 mg of metronidazole 3 times per day for 4 days and 500 mg 2 times per day for 4 days). Patients with known allergy to penicillin were given 500 mg of lincomycin 2 times per day for 7 days. The extraction protocol was similar to the previously cited study, but including osteoplasty of the alveolar socket with rotating instruments. Postextraction protocol included antibiotic regimen similar to the pre-extraction protocol; a discontinuation of bisphosphonates was made for 1 month as well.

Scoletta et al. reported occurrence of BRONJ of 2.27% in a study with 64 patients receiving intravenous bisphosphonates⁵⁴. Antibiotic regimen was planned a day before the extraction. Teeth were extracted the same way described in previous studies. Some of the bone correction were performed with piezoelectron device. The extraction site was filled with a plasma rich in growth factors.

No case of BRONJ was noted in a study by Ferlito et al. in which removal of alveolar bone (alveolectomy) after the surgical extraction was performed, supported by correct antimicrobial therapy (antibiotics and mouthwash)⁵⁵.

Further prospective, possibly randomized studies are necessary to determine if this statements would be the same with larger patient samples in different clinical settings. However, antibiotic regimen and minimally invasive extraction with primarily closing of the extraction site is strongly recommended in patients receiving intravenous bisphosphonates, when tooth extraction is strongly indicated.

4. Asymptomatic patients receiving oral bisphosphonate therapy in treatment for osteoporosis are also at risk for developing BRONJ, but to a much lesser degree than those treated with intravenous bisphosphonates. Also these patients seem to have less severe manifestations of necrosis and respond more readily to stage specific treatment regimens. The risk of developing BRONJ associated with oral bisphosphonates increases when duration of therapy exceeds four years²⁸. This time frame may be shortened in the presence of certain comorbidities, such as chronic corticosteroid use^{29,35}. For individuals who have taken oral bisphosphonates for less than four years and have no clinical risk factors, no alteration or delay in the planned surgery is necessary. Informed consent is recommended if dental implants are planned to be placed. Even if the duration of taking oral bisphosphonates is less than four years, if corticosteroids or other antiangiogenic medications are taken concomitantly, a discontinuation of the oral

bisphosphonates for at least two months prior to oral surgery has to be done if the systemic conditions permit that. The bisphosphonates should not be restarted until osseous healing has occurred. This kind of discontinuation of oral bisphosphonates has to be planned before the oral surgical procedure if the duration of bisphosphonate therapy exceeds four years, as well¹⁴.

5. In patients with established BRONJ, treatment objectives are to eliminate pain, control infection of the soft and hard tissue and minimize the progression or occurrence of bone necrosis. Elective dentoalveolar surgical procedures should be avoided, because they may result in additional areas of exposed necrotic bone.

Staging and stage-specific treatment strategies (table 3)

- **Stage 0**

Characteristics:

Includes patients with no clinical evidence of necrotic bone, but with non-specific symptoms, such as odontalgia not explained by an odontogenic cause, dull, aching bone pain in the mandible, which may radiate to the TMJ region, sinus pain, which may be associated with inflammation and thickening of the maxillary sinus wall and altered neurosensory function. Also, some clinical findings can be present: loosening of teeth not explained by chronic periodontal disease, periapical or periodontal fistula that is not associated with pulpal necrosis due to caries. Finally, if some of these radiographic findings are present, patients may be classified as Stage 0: alveolar bone loss or resorption not associated with chronic periodontal disease, changes to trabecular pattern i.e. dense woven bone and persistence of undermodeled bone in extraction sockets, regions of osteosclerosis involving the alveolar bone and surrounding bone and thickening or obscuring of the periodontal ligament.

Treatment:

In these patients a symptomatic treatment should be provided and conservatively managing of other local factors, such as caries and periodontal disease. Medication for chronic pain and control of infection with antibiotics, when indicated, should be used. Close monitoring of the condition have to be performed, due to the possibility of progression to a higher stage of disease.

- **Stage 1**

Characteristics:

Exposed and necrotic bone or fistulae that probes to bone, in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection. Radiographic findings described before in this group of patients may be present as well, localized to the alveolar bone region.

Treatment:

Using of oral antimicrobial rinses, such as 0.12% chlorhexidine can give benefits to these patients. No immediate operative treatment is required¹⁴.

- **Stage 2**

Characteristics:

Exposed and necrotic bone or fistulae that probes to bone with evidence of infection and local symptoms. The same radiographic findings described before may be present.

Treatment:

Oral antimicrobial rinses in combination with antibiotic therapy are recommended. It is known that colonization of the exposed bone is very common, and most of these microbes are sensitive to the penicillin group of antibiotics. In patients allergic to penicillin, quinolones, metronidazole, clindamycin, doxycycline and erythromycin can be successfully used. Antibiotic regimen has to be set after microbial cultures analyzing, when possible. Operative treatment in reducing the volume of colonized and necrotic bone may be beneficial, but has to be carefully chosen.

- **Stage 3**

Characteristics:

Exposed and necrotic bone or fistulae that probes to bone, with evidence of infection and one or more of the following: exposed necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, i.e. inferior border and ramus of mandible and maxillary sinus and zygoma in the maxilla, pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral or oral nasal communication and osteolysis extending to the inferior border of the mandible or sinus floor in the maxilla.

Treatment:

Local debridement and resection, in combination with antibiotics prior and 2 weeks after the intervention may be beneficial in these patients. A resection with immediate reconstruction with a reconstruction plate, free flap or an obturator may be required. There are some successful reports of immediate reconstruction with vascularized bone⁵⁷⁻⁵⁹. When considering this type of

treatment, the clinician has to recognize the potential failure and extending of the necrotic bone area. Fluorescence guided bone resection can be considered an effective treatment in this stage⁶⁰. Doxycycline is administrated 10 days before the treatment, and during the procedure, the necrotic bone is recognized with using of fluorescent lamp. Cessation of bisphosphonate treatment has been use in different matters (up to 6 months prior the treatment), but further researches in this field are required⁶¹.

Regardless of the disease stage, mobile bone sequestra should be removed to allow soft tissue healing⁶². The extraction of symptomatic teeth within exposed, necrotic bone should be considered since it is unlikely that the extraction will exacerbate the established necrotic process. Histologic analysis is indicated for all resected specimens due to the possibility of metastatic disease⁶³.

Some improvement in wound healing was demonstrated in a study with hyperbaric oxygen therapy, but because of the small simple size, the use of this therapy as the sole treatment modality for BRONJ is not supported^{14,64,65}. Also, use of platelet rich plasma, low-level laser irradiation, parathyroid hormone and bone morphogenic protein are reported to be beneficial in the treatment of BRONJ, but further research in this field are required⁶⁶⁻⁷².

Generation	Type	Example	Mechanism of action
First	NNBP (without nitrogen)	Etidronate Clodronate Tiludronate	Forms derivate of ATP which impare the osteoclast's function and leads to their apoptosis.
Second	Alkil amino NBP (nitrogen included)	Pamidronate Aledronate Ibandronate Olpadronate	Inhibits the synthesis of sterols through mevalonic pathway, particulary inhibition of the enzyme pharnesyl pyrophosphate sinthasis.
Third	Heterocyclic NBP (nitrogen included)	Risedronate Zoledronate	Inhibits of the enzyme pharnesyl pyrophosphate sinthasis and stabilize the conformational changes.

Table 1: Types of bisphosphonates and their mechanism of action

<i>Type of bisphosphonate</i>	<i>Potency</i>	<i>Indication</i>	<i>Administration</i>	<i>Dose</i>
Without nitrogen				
Etidronate	1	Osteoporosis, Paget's disease	Oral	Up to 20 mg/kg daily
Clodronate	10	Osteoporosis, Paget's disease	Oral IV	1600-2500 mg/kg daily (up to 3200 mg) 300 mg daily
Tiludronate	10	Paget's disease	Oral	400 mg daily
Without nitrogen				
Pamidronate	100	Osteolytic bone metastasis in breast cancer, osteolytic lesions in multiple myeloma, Paget's disease	IV	90 mg every 3 weeks
Alendronate	500	Osteoporosis, Paget's disease	Oral	10 mg daily 70 mg weekly
Ibandronate	1000	Osteoporosis	Oral IV	2,5 mg daily 150 mg monthly 3 mg every three months
Risedronate	2000	Osteoporosis, Paget's disease, osteolytic lesions in multiple myeloma, hypercalcemia in malignancy	Oral	5 mg daily 35 mg weekly
Zoledronate	10000	Bone metastasis in solid tumors, osteolytic lesions in multiple myeloma, hypercalcemia in malignancy Osteoporosis	IV	4 mg every 3 weeks 5 mg yearly

Table 2: Types of bisphosphonates with their potency, indications, administration and dosage

<i>Disease stage</i>	<i>Treatment strategy</i>
At risk category: No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates	• No treatment indicated • Patient education
Stage 0: No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes and symptoms	• Systemic management, including the use of pain medication and antibiotics
Stage 1: Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone, in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	• Antibacterial mouth rinse • Clinical follow-up on a quarterly basis • Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2: Exposed and necrotic bone, or fistulae that probes to bone, associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	• Symptomatic treatment with oral antibiotics • Oral antibacterial mouth rinse • Pain control • Debridement to relieve soft tissue irritation and infection control
Stage 3. Exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone,(i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	• Antibacterial mouth rinse • Antibiotic therapy and pain control • Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain

Table 3: Staging and treatment strategies

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 R. E. Coleman, "Future direction in the treatment and prevention of bonemetastases," American Journal of Clinical Oncology, 2002,25-2:8.
2. I. Holen and R. E. Coleman, "Bisphosphonates as treatment of bone metastases," Current Pharmaceutical Design, 2010,16, 11-1262:1271.
3. Kumar V, Shahi AK. Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. Dental Research Journal. 2014;11(2):147-153.
4. G. A. Rodan and H. A. Fleisch, "Bisphosphonates: mechanisms of action," Journal of Clinical Investigation, vol. 97, no. 12, pp. 2692–2696, 1996.
5. Sato M, W. Grasser, N. Endo et al., "Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure,"The Journal of Clinical Investigation, 1991, 88:6,2095–2105
6. S.Colucci,V.Minielli, G. Zambonin et al., "Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces," Calcified Tissue International, 1998, 63:3,230–235.
7. D. E. Hughes, K. R. Wright, H. L. Uy et al., "Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo," Journal of Bone and Mineral Research, 1995,10:10, 1478–1487.
8. R. G. G. Russell and M. J. Rogers, "Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again," Bone, 1999,25:1,97–106.
9. A. E. Miles, "Phosphorus necrosis of the jaw: "phossy jaw"," British Dental Journal, 1972,133:5,203–206.
10. M. L. Myers and J. D. McGlothlin, "Matchmakers' "phossy jaw" eradicated," The American Industrial Hygiene Association Journal, 1996,57:4,330–332.
11. Marx RE Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg; 2003, 61:1115-1117.
12. Migliorati CA Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol; 2003, 21:4253-4254.
13. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg; 2004, 62:527-534.
14. Ruggiero SL, Thomas B. Dodson, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – Position papaer 2014 Update, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
15. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB: Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone 2007,41:318.

16. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005,23:8580.
17. Bi Y, Gao Y, Ehrichtiou D, et al: Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. Am J Pathol 2010, 177:28.
18. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, et al: Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. J Bone Miner Res 2010,25:1337
19. Mortensen M, Lawson W, Montazem A: Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. Laryngoscope 2007,117:30
20. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, et al: Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. Oral Oncol ,2009,45:164.
21. Mehrotra B, Ruggiero S: Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 2006,356.
22. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006, 102:433.
23. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 2002,302:1055
24. Marx RE¹, 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
25. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al: Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011,127:429,.
26. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al: Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol 2011,27:5356, 2009.
27. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011,29:1125,
28. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg 2010, 68:243,.

29. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012,23:134.
30. Fehm T, Beck V, Banys M, et al: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009, 112:605.
31. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al: Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012,41:1397.
32. Mozzati M, Arata V, Gallesio G: Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012,48:817
33. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, et al: Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013,71:994
34. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 26:4634, 2008
35. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 71:1360, 2013
36. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, et al: Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011,40:605.
37. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, et al: Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012,17:279
38. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, et al: Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011,3:364.
39. C. Madrid and M. Sanz, "What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review," *Clinical Oral Implants Research*, 2009,20,4:87–95
40. S. Koka, N. M. S. Babu, and A. Norell, "Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users," *Journal of Prosthodontic Research*, 2010,54:3:108–111
41. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011, 142:1243,.

42. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, et al: 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* 2011,49:251
43. Aapro M, Saad F, Costa L: Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *Oncologist* 2010,15:1147
44. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast* 2009,18:213.
45. Dickinson M, Prince HM, Kirsas S, et al: Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Intern Med J* 2009,39:304.
46. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al: Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008, 139:1674.
47. Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, et al: Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol* 2013,49:878
48. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009,20:117
49. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009,20:137.
50. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL: Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. *J Clin Oncol* 2008,26:20526.
51. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. Chicago, IL: American Association of Endodontists; 2010:4.
52. Lodi, G., Sardella, A., Salis, A., Demarosi, F., Tarozzi, M., Carrassi, A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:107–110
53. Saia, G., Blandamura, S., Bettini, G., Tronchet, A., Totola, A., Bedogni, G. et al, Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:797–804.

54. Scoletta, M., Arata, V., Arduino, P.G., Lerda, E., Chiecchio, A., Gallesio, G. et al, Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71:994–999.
55. Ferlito, Sebastastiano et al. Preventive Protocol for Tooth Extractions in Patients Treated With Zoledronate: A Case Series, J Oral Maxillofac Surg 69:e1-e4, 2011
56. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010,122:181.
57. Engroff SL, Kim DD: Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? J Oral Maxillofac Surg 2007,65:2374,.
58. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, et al: Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2008,66:999.
59. Seth R, Futran ND, Alam DS, et al: Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Laryngoscope 2010,120:2165
- 60 Pautke, Christoph et al. Tetracycline Bone Fluorescence: A Valuable Marker for Osteonecrosis Characterization and Therapy, J Oral Maxillofac Surg 2010, 68:125-129
61. Christos Magopoulos, Georgios Karakinaris, Zisis Telioudis, Konstantinos Vahtsevanos, Ioannis Dimitrakopoulos, Konstantinos Antoniadis, Sideris Delaroudis Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals, American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery 28 (2007) 158– 163
62. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al: Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. Mayo Clin Proc 2006, 81:1100.
63. Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL: Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. J Oral Maxillofac Surg 2013, 71:2077
64. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al: What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. J Oral Maxillofac Surg 2012, 70:1573.
65. Freiburger JJ: Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009,67:96.
66. Lee CY, David T, Nishime M: Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. J Oral Implantol 2007,33:371.

67. Soydan SS, Uckan S: Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. J Oral Maxillofac Surg 2014,72:322.
68. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? Lasers Med Sci 2011, 26:815
69. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, et al: Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. Photomed Laser Surg 2010,28:179.
70. Vescovi P, Merigo E, Manfredi 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, 26:37.
71. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al: Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. N Engl J Med 2010, 363:2396.
72. Gerard DA, Carlson ER, Gotcher JE, et al: Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. J Oral Maxillofac Surg 2014,72:61.