

**Οστεομυελίτιδα γνάθων, οστεοακτινονέκρωση,
οστεονέκρωση από διφωσφονικά. Θεραπευτική
αντιμετώπιση**

Μελακόπουλος Ιωάννης

ΟΣΤΕΟΑΚΤΙΝΟΝΕΚΡΩΣΗ

- Περίπου το 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής τραχήλου.
- Το ποσοστό περιορίζεται σημαντικά με τη χρήση ειδικών προστατευτικών масκών και νέων τεχνικών τρισδιάστατης ακτινοθεραπείας
- Αυξημένος κίνδυνος 3 εβδομάδες μετά την έναρξη
- Μείωση της αγγείωσης του οστού οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση
- Η νέκρωση γίνεται συνήθως μετά από τραύμα αλλά και αυτόματα
- Προσβάλλει την κάτω γνάθο




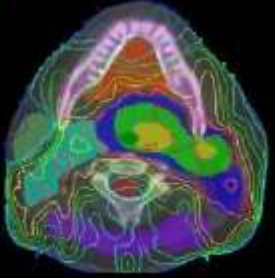
Scully C, 2013

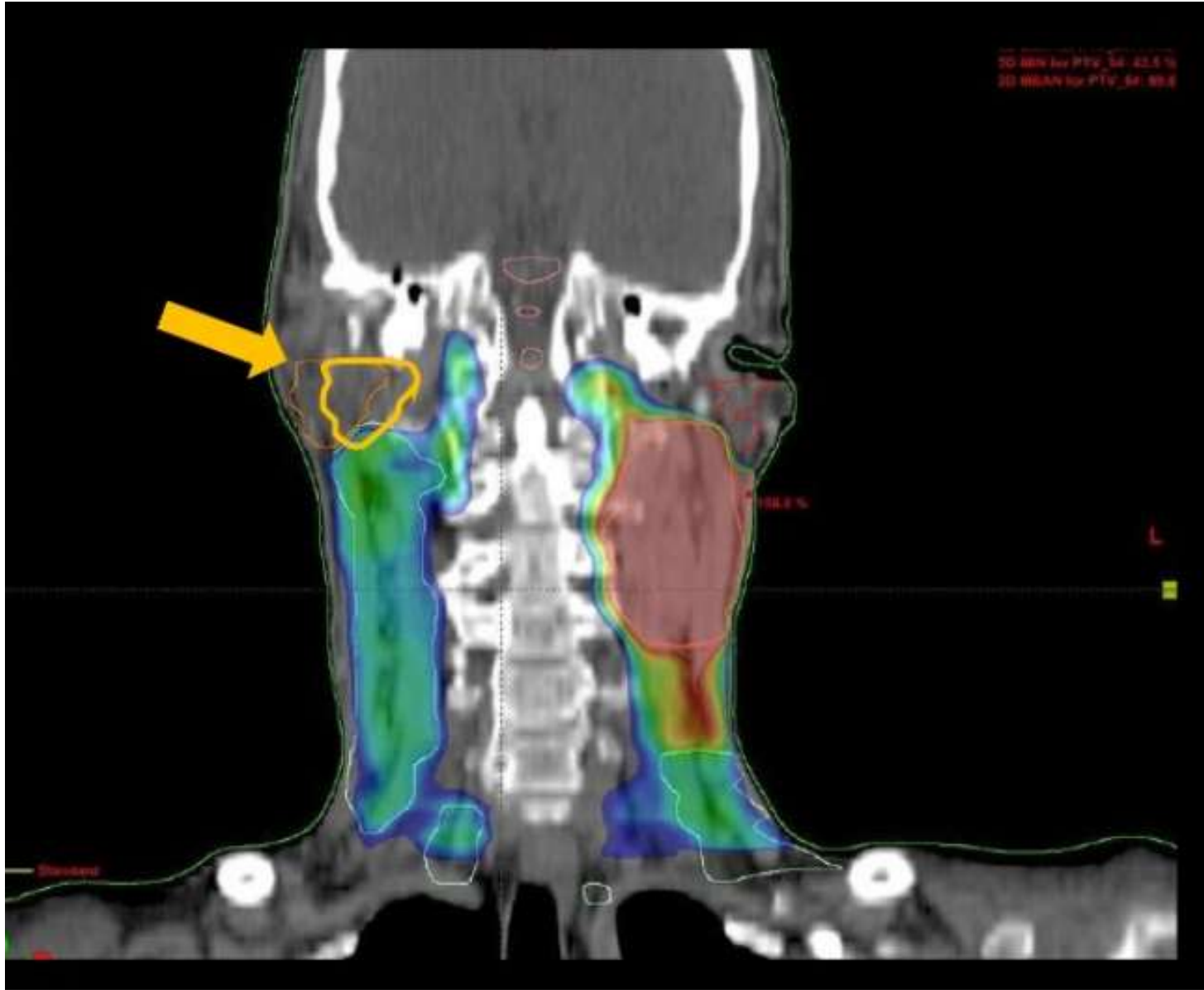


ΚΑΤΩ ΓΝΑΘΟΣ

D_{max}: κάτω ή ίσο με 65Gy

- Εάν η δόση είναι >65Gy και <75Gy ο κίνδυνος για **οστεοακτινόνέκρωση** είναι
- 30% στους ασθενείς με δόντια.
- 7% στους ασθενείς χωρίς δική τους οδοντοστοιχία





Προδιαθεσικοί παράγοντες

- Αυξημένη δόση ακτινοβολίας
- Μεγάλη ηλικία
- Φύλο
- Εγγύτητα πεδίου με το οστό
- Κακή γενική υγεία
- ΣΔ
- Κακή στοματική υγεία
- Κάπνισμα, αλκοόλ

Σταδιοποίηση (Chronopoulos et al 2015)

- Νέκρωση που περιορίζεται στο φατνιακό οστό
- Νέκρωση στο φατνιακό οστόύν ή τη γνάθο μέχρι το επίπεδο του νεύρου
- Εκτεταμένη νέκρωση της γνάθου – εξωστοματικό συρίγγιο - κάταγμα

Αντιμετώπιση οστεοακτινονέκρωσης

(Epstein et al 2012)

- Υπερβαρικό οξυγόνο
- Αντιβιοτικά
- Χειρουργική αντιμετώπιση
- Τοπικά αντισηπτικά – καλή στοματική υγιεινή
- Οζονοθεραπεία, τεριπαρατίδη, αυξητική παράγοντες κλονδρονάτη

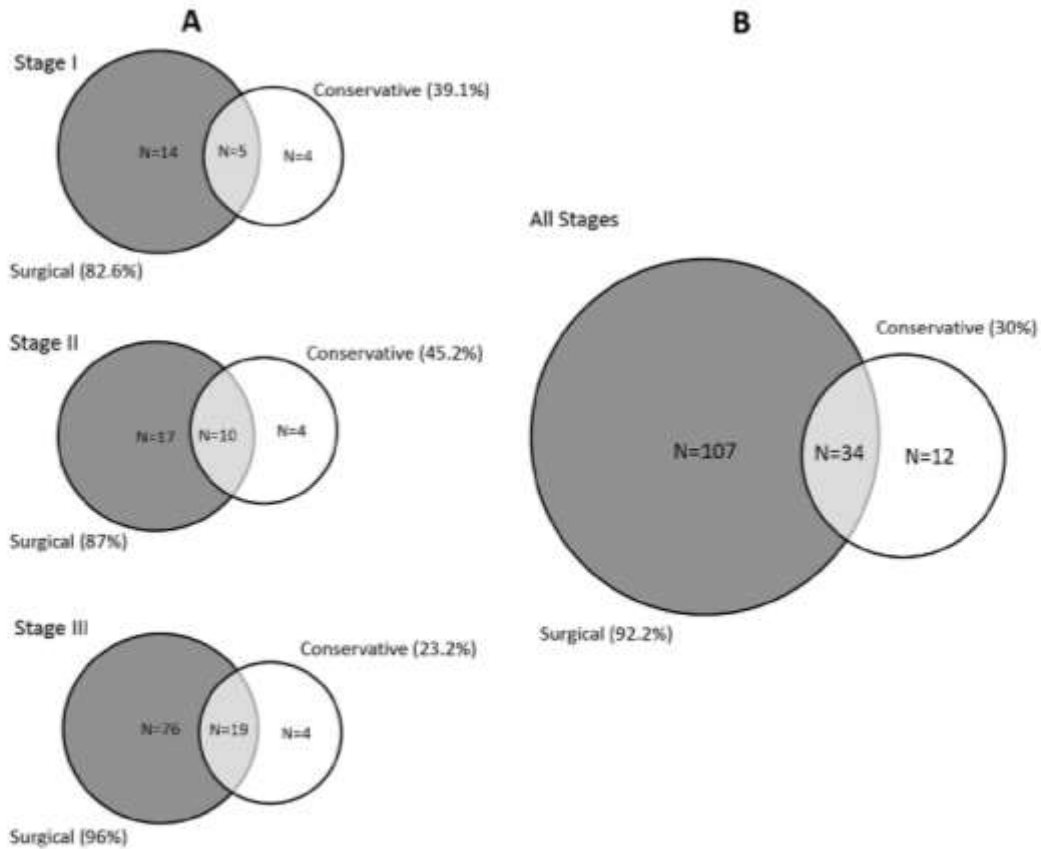


Fig. 3. Treatment of ORN. Number (N) of cases which have been treated by surgical and conservative treatment or both in each stage of osteonecrosis (A) and in all cases independent of staging (B). Percentage of cases which have been treated by each method.

Percentage (%) of cases

Υπερβαρικό οξυγόνο





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery

journal homepage: www.jcmfs.com

Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study

Aristeidis Chronopoulos^{a,*}, Theodora Zarra^b, Matthias Tröltzsch^a, Salah Mahaini^a, Michael Ehrenfeld^a, Sven Otto^a

^a Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Lindwurmstraße 2a, Munich, 80337, Germany

^b Department of Endodontology, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki, AUTH Campus, Thessaloniki, PC 54124, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Paper received 8 February 2015

Accepted 23 March 2015

Available online 1 April 2015

ABSTRACT

Background: Numerous factors have been associated with the development of osteoradionecrosis of the jaws. The purpose of this study was to investigate the factors that are linked to mandibular ORN.

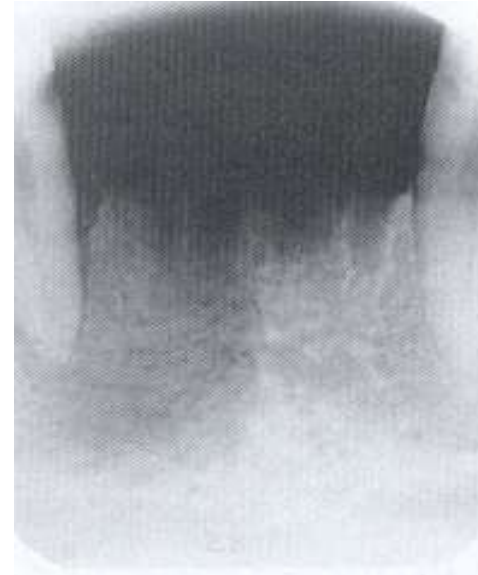
οστεομυελίτιδα

- οστεομυελίτιδα των γνάθων ορίζεται η φλεγμονώδης εξεργασία που αναπτύσσεται στα οστά των γνάθων.
- Με την σύγχρονη εφαρμογή συνθηκών αντισηψίας αλλά και λόγω της ύπαρξης των αντιβιοτικών για έγκαιρη αντιμετώπιση της αρχικής φλεγμονής, η ανάπτυξη οστεομυελίτιδας σήμερα δεν είναι συχνή.

Θέσεις ανάπτυξης οστεομυελίτιδας

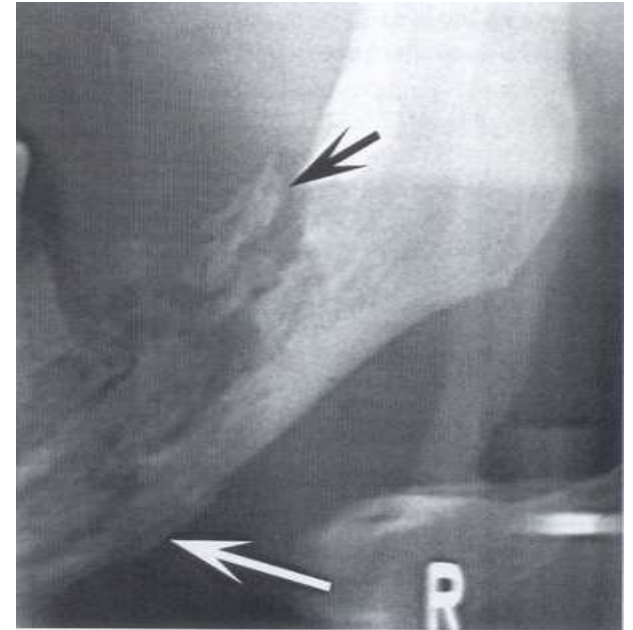
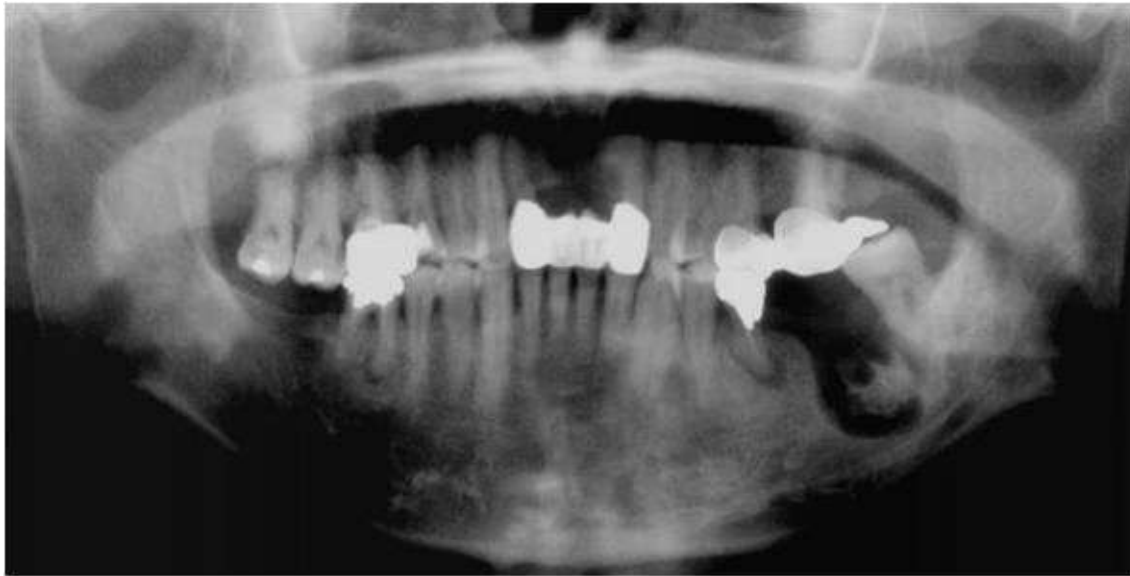
- Συνήθως στην κάτω γνάθο
- Σπανιότερα στην άνω

Ακτινολογικά ευρήματα

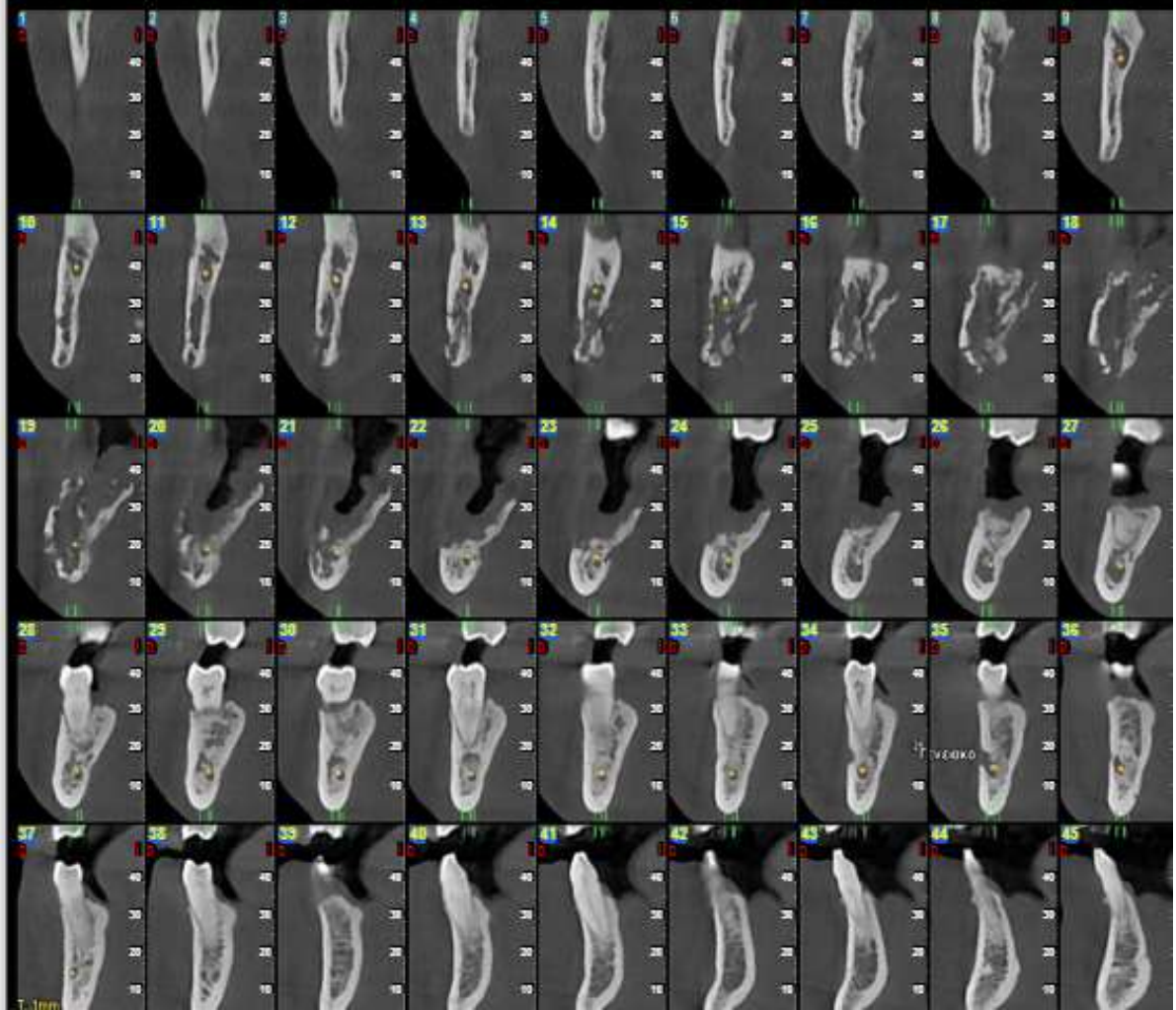
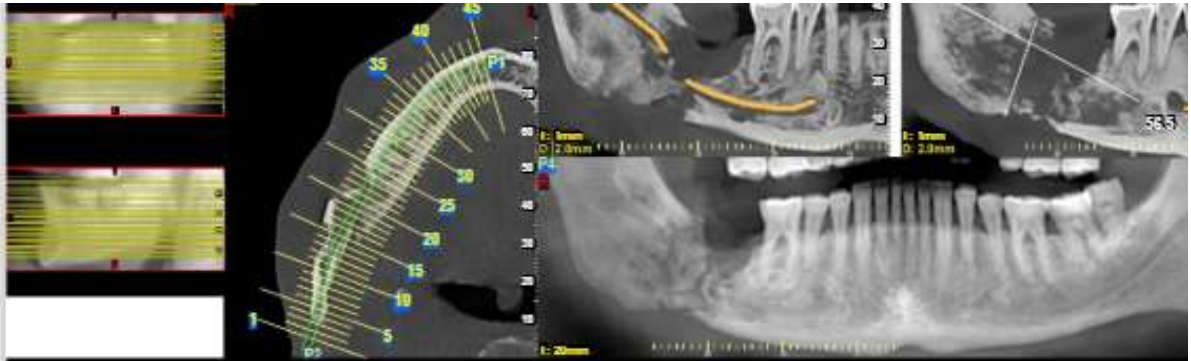


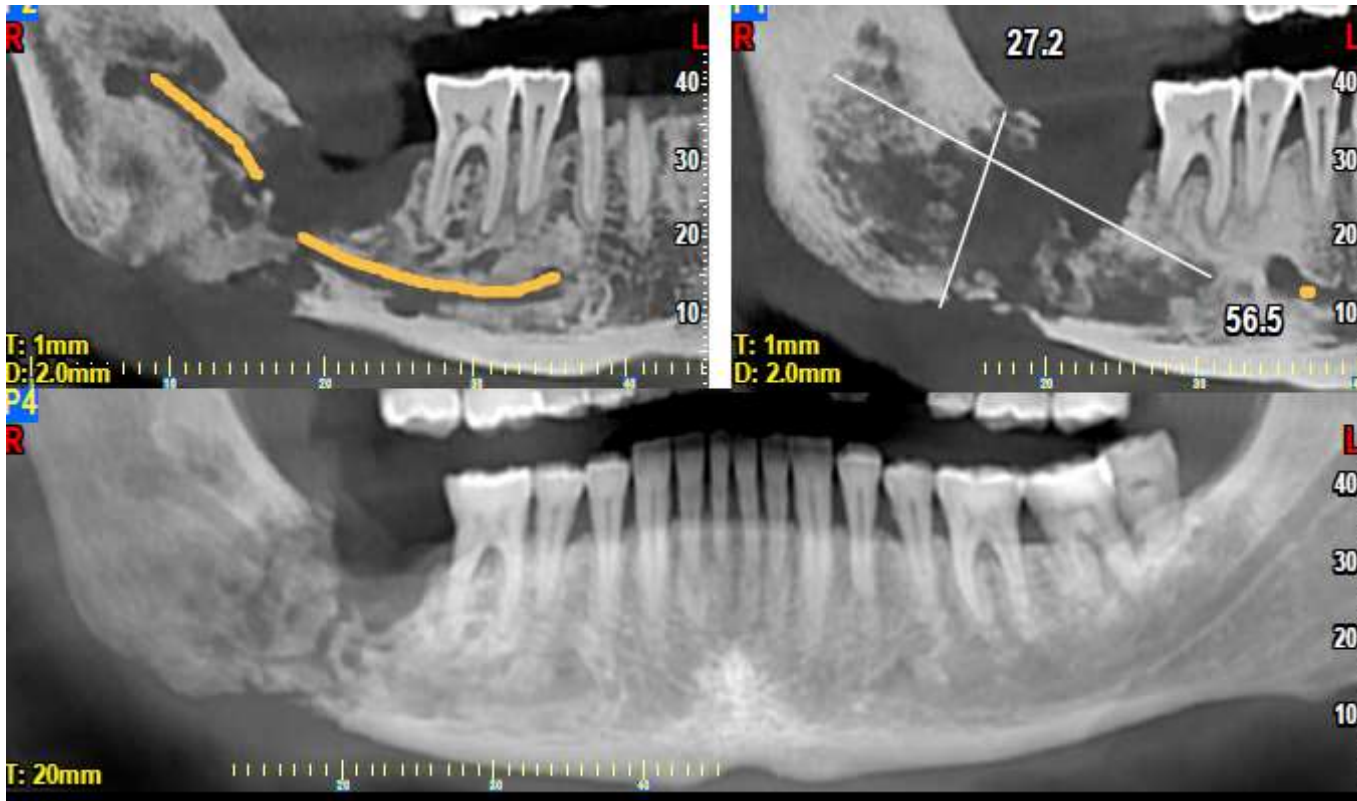
Μείωση πυκνότητας του οστού

έλλειψη δοκίδωσης



- Χαρακτηριστικό σαρακοφαγωμένο οστού
- Παρουσία απολύματος
- Δεν είναι ευκρινές το κάτω φατνιακό





Θεραπευτική αντιμετώπιση:

- Γενικά η θεραπεία της οστεομυελίτιδας, φαρμακευτική ή και χειρουργική, εξαρτάται από την φάση στην οποία βρίσκεται η φλεγμονή,
- επιβάλλεται να αντιμετωπιστεί ριζικά το αίτιο

- Συστήνεται να χορηγηθεί το συντομότερο η αντιβίωση, ώστε να ελεγχθεί η εξάπλωση της οστεομυελίτιδας.
- Ο συνδυασμός πενικιλίνης και μετρονιδαζόλης είναι η ενδεικνυόμενη επιλογή ενώ σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη χορηγείται η κλινδαμυκίνη. Εάν είναι δυνατόν, λαμβάνεται καλλιέργεια (πύου) από την περιοχή της οστεομυελίτιδας, πριν χορηγηθεί αντιβίωση, ώστε να προσδιοριστεί ο παθογόνος μικροοργανισμός και να καταπολεμηθεί με το πλέον κατάλληλο αντιβιοτικό, σύμφωνα με την δοκιμασία ευαισθησίας που πρέπει να ακολουθεί.
- Στον σταφυλόκοκκο aureus, το αντιβιοτικό επιλογής είναι η φλουκλοξακυκλίνη. Η χορήγηση αντιβίωσης θα πρέπει να είναι διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων (στην βιβλιογραφία αναφέρεται και χορήγηση για μήνες),

- χειρουργικός καθαρισμός και συναφαίρεση του έξω φλοιώδους πετάλου ή ακόμα και τμηματική οστεκτομή σε σπανιότερες περιπτώσεις. Με τον χειρουργικό καθαρισμό της περιοχής που πάσχει απομακρύνονται μηχανικά, τα οστικά απολύματα και το οστό νεαροποιείται και απολυμαίνεται.
- Εκτός αυτού η αφαίρεση του παρειακού φλοιώδους πετάλου εκθέτει τους μυελοχώρους του σπογγώδους οστού σε αυξημένη αιματική παροχή και οξυγόνωση μέσω του περισστέου και υποβοηθάει την επούλωση.
- Σε κάθε περίπτωση ο ασθενής παρακολουθείται μέχρι την πλήρη θεραπεία της οστεομυελίτιδας.

ακτινομυκητίαση



Οστεονέκρωση των γνάθων από φάρμακα

- Διφωσφονικά
- Ντενοσουμάμπη
- Άλλα αντιαγγειογενετικά φάρμακα

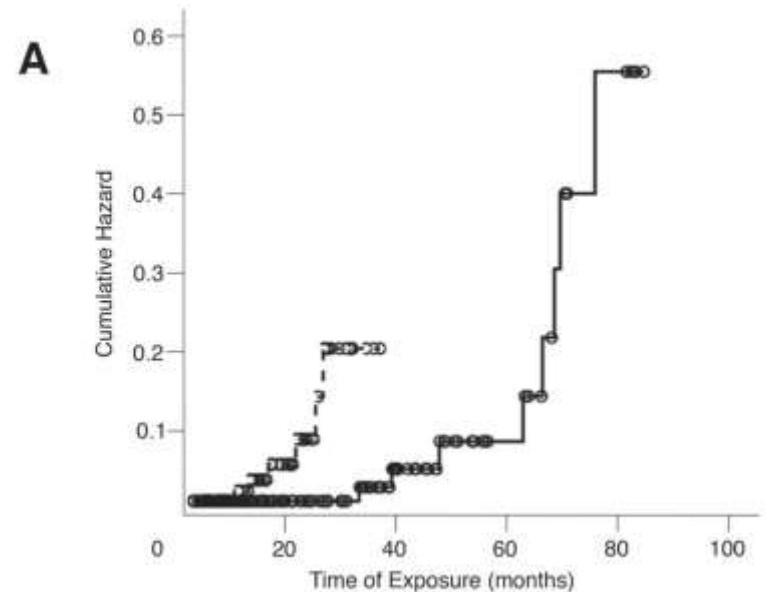
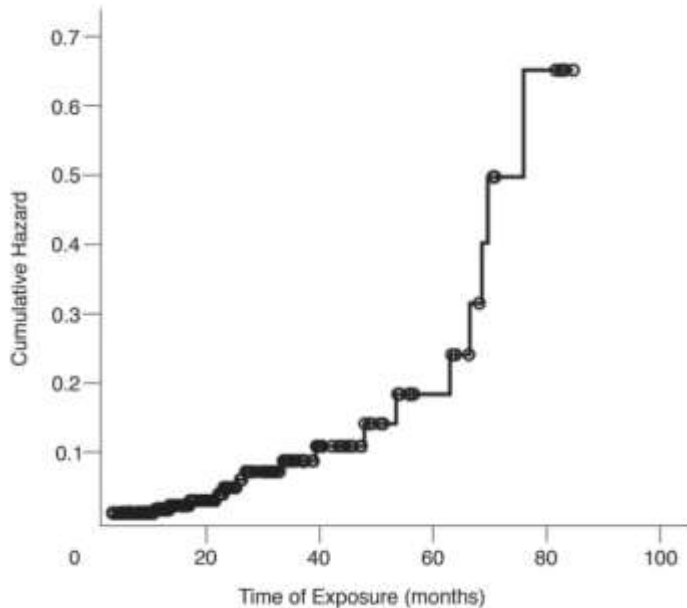
Παράγοντες κινδύνου για ΟΗΓ σχετιζόμενοι με το φάρμακο: Δοσολογία αντιοστεολυτικών

	Οστεοπόρωση	Κακοήθεια	Συνολική δόση κατ'έτος
Zolendronate	5 mg ετησίως (ΕΦ)	4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες	5 mg vs 48 mg
Ibadronate	150 mg μηνιαίως ή 2.5 mg καθημερινώς (P.O.)	50 mg καθημερινώς (P.O.)	1800 mg vs 18250 mg
Denosumab	60 mg κάθε 6 μήνες	120 mg κάθε μήνα	120 mg vs 1440 mg

Ζολενδρονικό οξύ έναντι παμιδρονάτης σε αρρώστους με κακοήθεια

Κίνδυνος ανάπτυξης της ΟΝΓ σε συνάρτηση με τον χρόνο έκθεσης σε διφωσφονικά σε ασθενείς με οστική νόσο

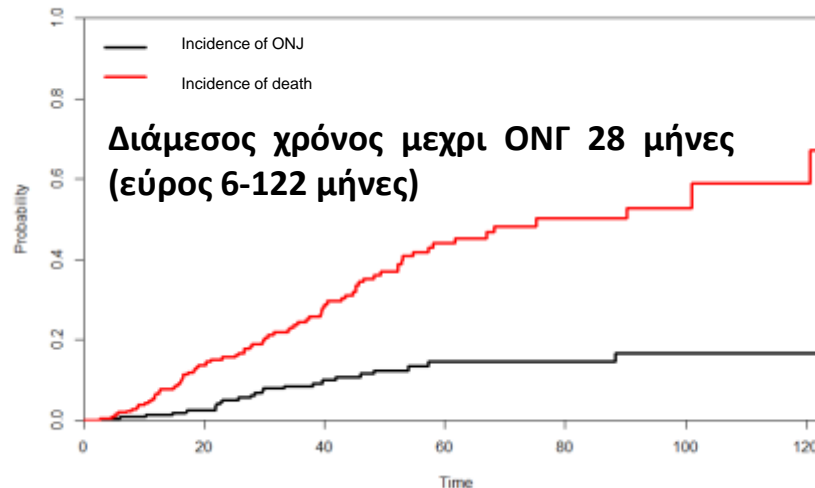
Κίνδυνος ανάπτυξης της ΟΝΓ σε συνάρτηση με τον χρόνο έκθεσης σε διφωσφονικά : Ζολενδρονικό έναντι παμιδρονάτης



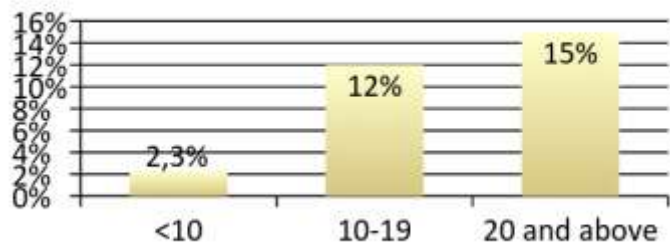
Επίδραση της διάρκειας της έκθεσης και του αριθμού των εγχύσεων ζολενδρονικού οξέος και του κινδύνου ΟΝΓ

N=266 άρρωστοι με ΠΜ που έλαβαν αποκλειστικά ζολενδρονικό οξύ

	N=266 άρρωστοι
Age (Median / Range)	68 (36-87)
Males / females	47% / 53%
Median follow up	36 months (6-130)
Median survival	64 months
Median number of ZA infusions	16 (1-107)
Median duration of ZA exposure	29 months (3-124)
Median Relative Dose Frequency (RDF)	7.9 weeks (IQR 5.8-11.4)
RDF < 8 weeks	51%
ONJ development	26 (10%)



Επίπτωση ΟΝΓ



Αριθμός δόσεων
ZA

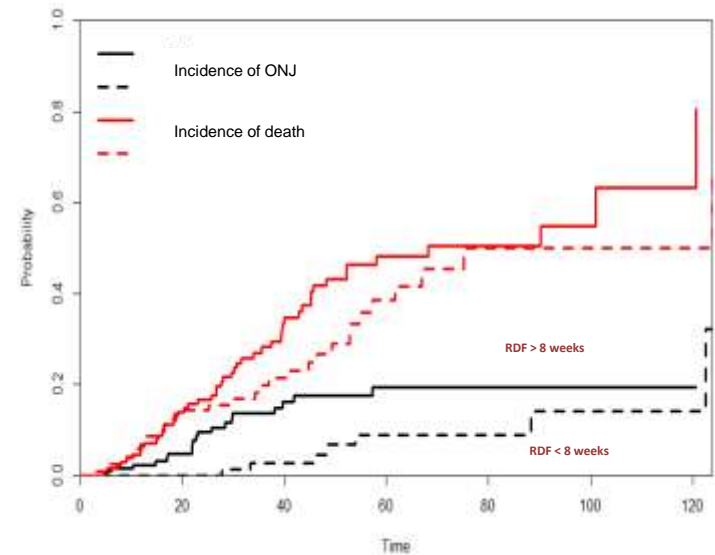
	Survival rate	Risk of ONJ
1-year	93%	1.2% (95% CI 0.3-3%)
2-year	84%	5% (95% CI 2.5-8.5%)
3-year	76%	8.5% (95% CI 5-13%)
4-year	65%	11.5% (95% CI 7.3-17%)
5-year	56%	14% (95% CI 9-19%)

Επίδραση της συχνότητας των εγχύσεων ζολενδρονικού οξέος στον κίνδυνο ΟΝΓ

Η επίπτωση της ΟΝΓ στα 3 έτη ήταν 13.6% (95% CI 8-20%) για αρρωστούς με μέσο διάστημα μεταξύ των δόσεων <8 εβδομάδες έναντι 2.6% (95% CI 0.5-8%) για αρρωστούς με μέσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων ≥ 8 εβδομάδες ($p=0.018$).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο ο αριθμός (συνολική δόση) των εγχυσεων Ζολενδρονικού είναι σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΟΝΓ, αλλά

- Τόσο ο αριθμός όσο και η συχνότητα της χορηγήσης σχετίζονται με βραχύτερο χρόνο μέχρι την ανάπτυξη ΟΝΓ
→ Για κάθε έγχυση ζολενδρονικού, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΟΝΓ αυξάνει κατά 9% (95% CI 4-14%, $p<0.001$)



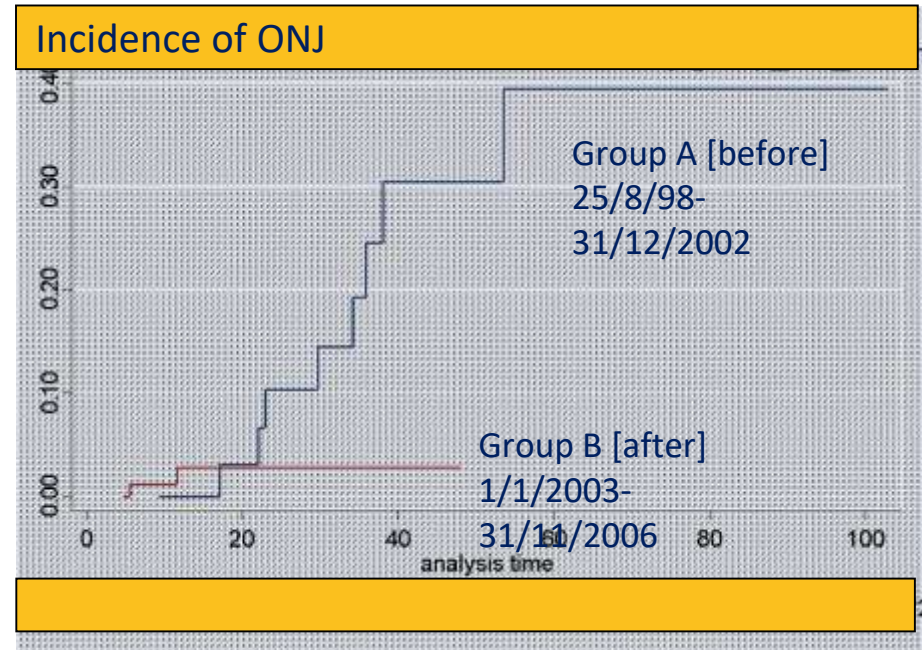
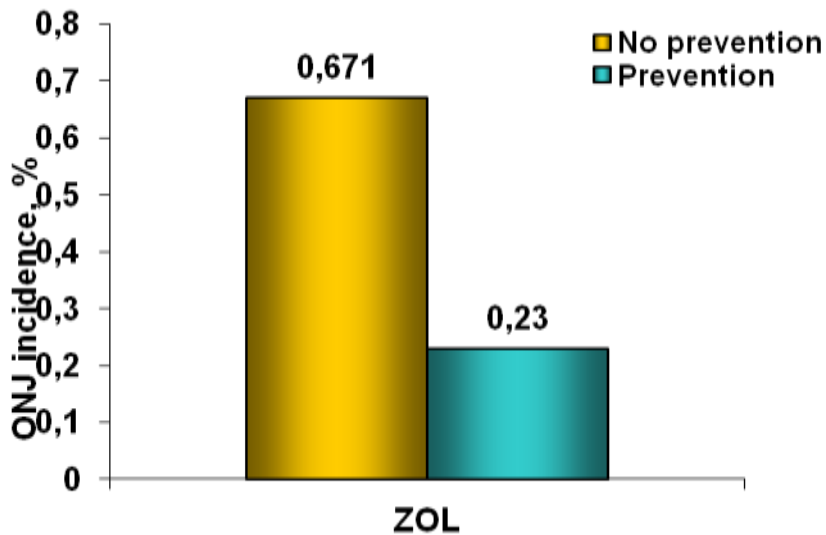
Προληπτικά προγράμματα

DIMOPOULOS MA, KASTRITIS E, BAMIA C, MELAKOPOULOS I, GIKA D, ROUSSOU M, MIGKOU M, ELEFTHERAKIS-PAPAIAKOVOU E, CHRISTOULAS D, TERPOS E, BAMIAS A.

Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid.

Ann Oncol. 2009 .

Η εισαγωγή προληπτικών μέτρων ελάττωσε σημαντικά την επίπτωση της ΟΝΓ¹



¹Dimopoulos et al. Ann Oncol 2009;20:117-120.

Αντιμετώπιση συντηρητική – χειρουργική υπό προϋποθέσεις

- Διακοπή του φαρμάκου, εάν είναι δυνατό από τη βασική νόσο **και πάντα από τον θεράποντα ιατρό**
- Συντηρητική αγωγή μέχρι να υπάρχει ακτινογραφική ή άλλη ένδειξη ότι αρχίζει ο σχηματισμός απολύματος
- Περιφερική οστεκτομή ή αφαίρεση απολύματος
- Οστικό μόσχευμα σε β' χρόνο

αντιμετώπιση

Hindawi Publishing Corporation
International Journal of Dentistry
Volume 2014, Article ID 427273, 7 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/427273>



Clinical Study

Conservative Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients

Pelagia I. Melea,¹ Ioannis Melakopoulos,² Efstathios Kastritis,¹ Christina Tesseromatis,³ Vasileios Margaritis,⁴ Meletios A. Dimopoulos,¹ and Evangelos Terpos¹

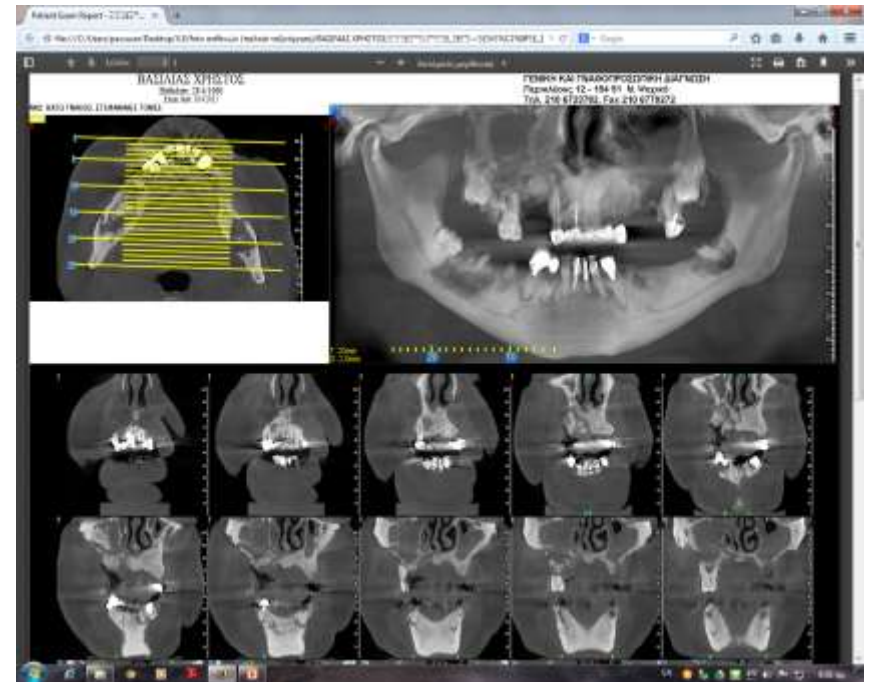
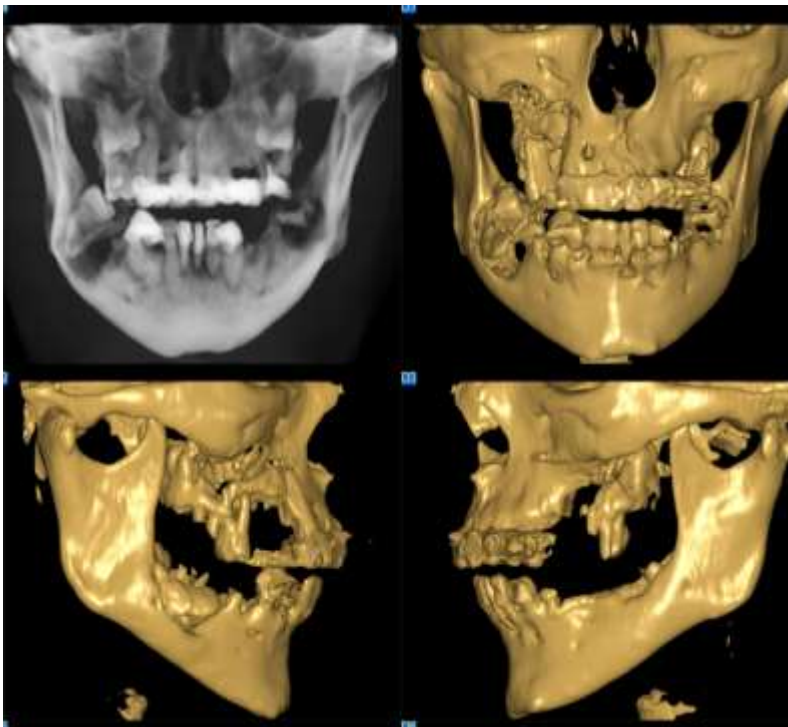
¹ Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Alexandra General Hospital, 80 Vas. Sofias Avenue, 11528 Athens, Greece

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ygeia Hospital, Athens, Greece

³ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

⁴ Department of Ph.D. Program in Public Health, Faculty of Health Sciences, Walden University, MN 55401, USA

Περίπτωση άνδρα ασθενούς με πολλαπλό μύελωμα, 3 χρόνια αγωγής με διφωσφονικά iv, και ΟΝΓ και στα 4 τεταρτημόρια



Περίπτωση γυναίκας ασθενούς με οστεοπόρωση 4 χρόνια
αγωγής με διφωσφονικά ρο, και ΟΝΓ μετά από εξαγωγές στην
άνω γνάθο



Περίπτωση άνδρα ασθενούς με ΠΜ , λήψη
διφωσφονικών iv, και αυτόματη ΟΝΓ στην κάτω γνάθο

**Ακτινογραφική εικόνα πριν
την επέμβαση**



Πλήρης επούλωση 2 μήνες ΜΧ



Περίπτωση γυναίκας ασθενούς με μεταστατικό
καρκίνο μαστού και ΟΝΓ μετά από εξαγωγές στην άνω
γνάθο

Κλινική εικόνα



3 μήνες μετά το χειρουργείο





Υποχρεωτικά χειρουργική παρέμβαση

- Μεγάλης έκτασης συμπτώματα όπως του σταδίου 2 που λόγω μεγέθους του νεκρού οστού δεν αντιμετωπίζονται με αντιμικροβιακά.
- Εξωστοματικό συρίγγιο
- κάταγμα



Ineffective Therapies Frequently Recommended For ONJ

- 1. Clindamycin**
- 2. Hyperbaric oxygen**
- 3. Ozone**
- 4. Laser**

R. Marx December 2012