



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ
&
Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΤΜΗΜΑ- ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

Οστεονέκρωση γνάθου- Νεωτέρα Δεδομένα

**Εύα Κασσή
Ενδοκρινολόγος
Καθηγήτρια Βιοχημείας- Ενδοκρινολογίας**

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

Judith Everts-Graber,^{1,2}  Daniel Lehmann,³ John-Patrik Burkard,⁴  Benoît Schaller,⁴  Brigitta Gahl,⁵ 
HansJörg Häuselmann,⁶ Ueli Studer,¹ Hans-Rudolf Ziswiler,¹ Stephan Reichenbach,^{2,7†}  and
Thomas Lehmann^{1†} 

¹OsteoRheuma Bern, Bern, Switzerland

²Department of Rheumatology and Immunology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

³Faculty of Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland

⁴Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

⁵Clinical Trial Unit, University of Bern, Bern, Switzerland

⁶Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen, Zürich, Switzerland

⁷Institute for Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland

Σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τον κίνδυνο ONJ σε real word πληθυσμό με οστεοπόρωση ανάλογα με το αντιοστεοκλαστικό φάρμακο που ελάμβαναν (BPs vs. Denosumab). Τα άτομα που υποβλήθηκαν σε τουλάχιστον μια DXA εξέταση συμπεριλήφθηκαν σε μητρώο ασθενών (registry) της Swiss Society of Rheumatology από Ιανουάριο 2015 μέχρι Σεπτέμβριο 2019

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

- ★ Χρησιμοποιήθηκαν τόσο αναδρομικά δεδομένα αναφορικά με τις προηγούμενες αντι-οστεοπορωτικές αγωγές όσο και προοπτικά δεδομένα μετά την συλλογή της κούρτης.
- ★ Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε τουλάχιστον μία DXA scan και ακολούθως παρακολούθονταν κάθε δύο-τρία χρόνια ανάλογα με τον καταγματικό τους κίνδυνο και τη θεραπευτική στρατηγική που επιλέχθηκε.
- ★ Αντι-οστεοπορωτική θεραπεία χορηγούνταν σε περίπτωση κατάγματος ευθραυστότητας ή υψηλού καταγματικού κινδύνου.

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

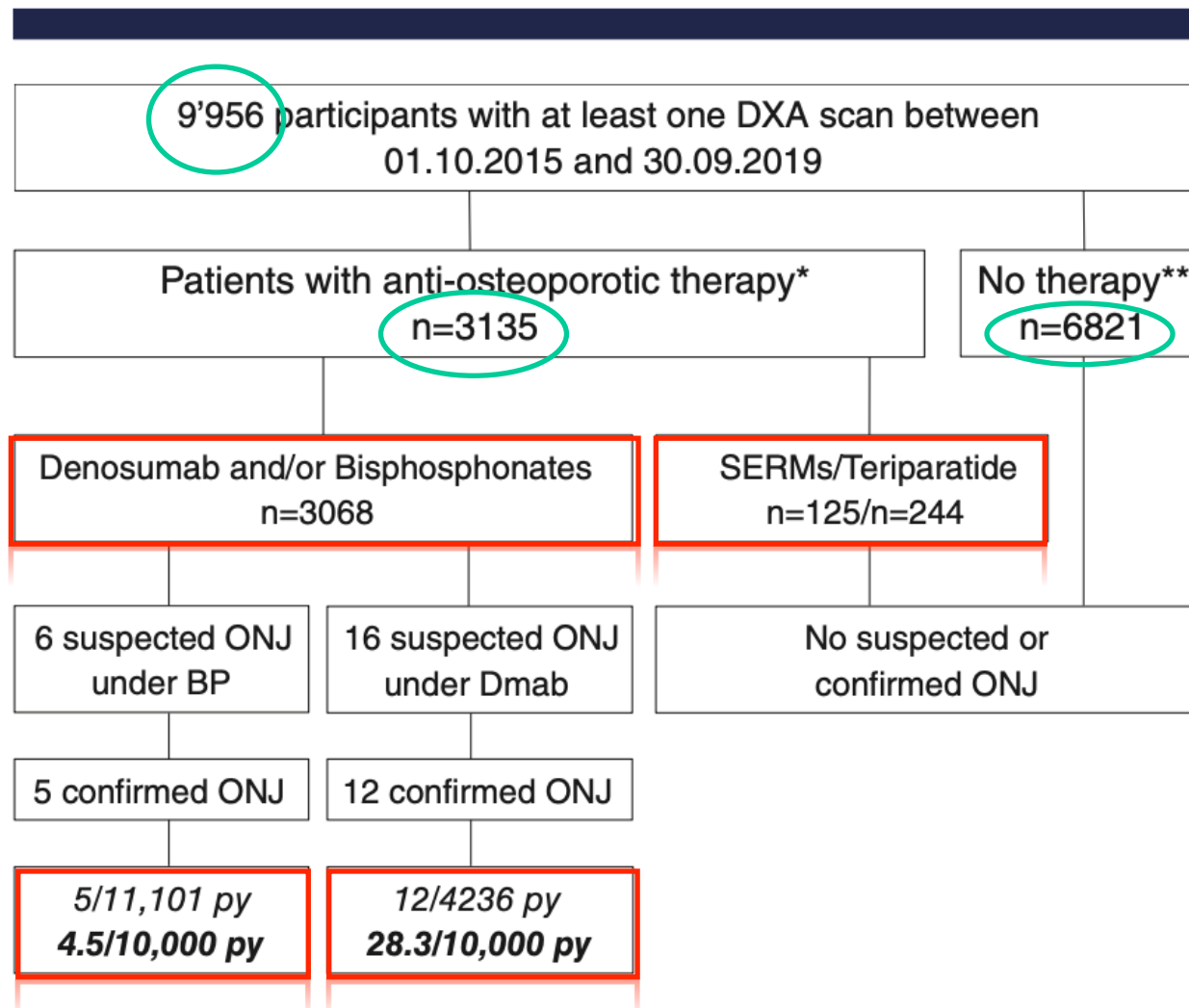


Fig. 1. Flow chart with outcome. Flow chart of the study cohort, including outcome. *One patient can receive more than one therapy; **except calcium, vitamin D, or hormone replacement therapy.

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

Table 2. Clinical Details of Patients With Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

Patient no.	Age ^a	Causative event	BP therapy ^b	Drug holiday	Dmab ^c	Time to healing	Therapy	Risk factors	Location	Stage AAOMS ^c
12 ONJ under Dmab therapy										
1	76	Peri-implantitis	4 years ALN, 2 years ZOL	4 months	6 years	1 year				
2	59	Dental extraction	9 years ALN	2 years	6 years	1 year				
3	74	Periodontitis			4.5 years	4 months				
4	74	Periodontitis			3.5 years	5 months				
5	79	Denture pressure points	8 years ALN	4 years	3 years	2 months				
6	84	Periodontitis	3 years IBN iv	1 year	3 years	3 years				
7	63	Denture pressure points	7 years ALN/IBN iv	2 years	2.5 years	1 month				
8	84	Dental extraction	6 years ALN/IBN iv	15 months	2.5 years	4 months	Surgical	Breast cancer, AI	Mandible	2
9	77	Dental extraction			2 years	2 months	Surgical	Smoking, RA	Mandible	2
10	71	Dental extraction	5 years ALN	6 years	1.5 years	14 months	Surgical	Smoking	Mandible	3
11	66	Dental extraction	9 years ALN	5 years	1.5 years	3 months				1
12	67	Periodontitis	6 years ALN	2 years	1 year	14 months				2
5 ONJ under BP therapy										
1	82	Denture pressure points	11 years ALN			2 years	Surgical (>1 OP)	None	Mandible	1
2	60	Peri-implantitis	8 years ALN/IBN iv			6 months	Surgical (>1 OP)	Smoking	Maxilla	1
3	62	Dental extraction	11 years ALN/IBN iv			6 months	Surgical	Smoking	Maxilla	2
4	54	Dental extraction	3 years ZOL			3.5 years	Surgical	RA, diabetes, glucocorticoids	Mandible	2
5	71	Peri-implantitis	5 years ZOL			4 months	Conservative	None	Mandible	1

Πιό γρήγορη επούλωση η ομάδα του Dmab (στην πλειονότητα των περιπτώσεων <6 μήνες)

Σε αναδρομική μελέτη 240 οστεοπορωτικών ασθενών που ελάμβαναν αντιοστεοπορωτική αγωγή και υποβλήθηκαν σε εξαγωγή δοντιού η επούλωση της ONJ έγινε σε 18 μήνες (Bone, Accepted 22 February 2023)

Χρονική διάρκεια θεραπείας με Dmab (πλειονότητα των περιπτώσεων < 3 έτη)

AI = aromatase inhibitor; ALN = alendronate BP = bisphosphonate; Dmab = denosumab; IBN = ibandronate; iv = intravenous; OP = operation; RA = rheumatoid arthritis; ZOL = zoledronate.

^aAge (years) at onset.

^bTherapy before ONJ was diagnosed.

^cOfficial staging according the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS).⁽⁹⁾

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

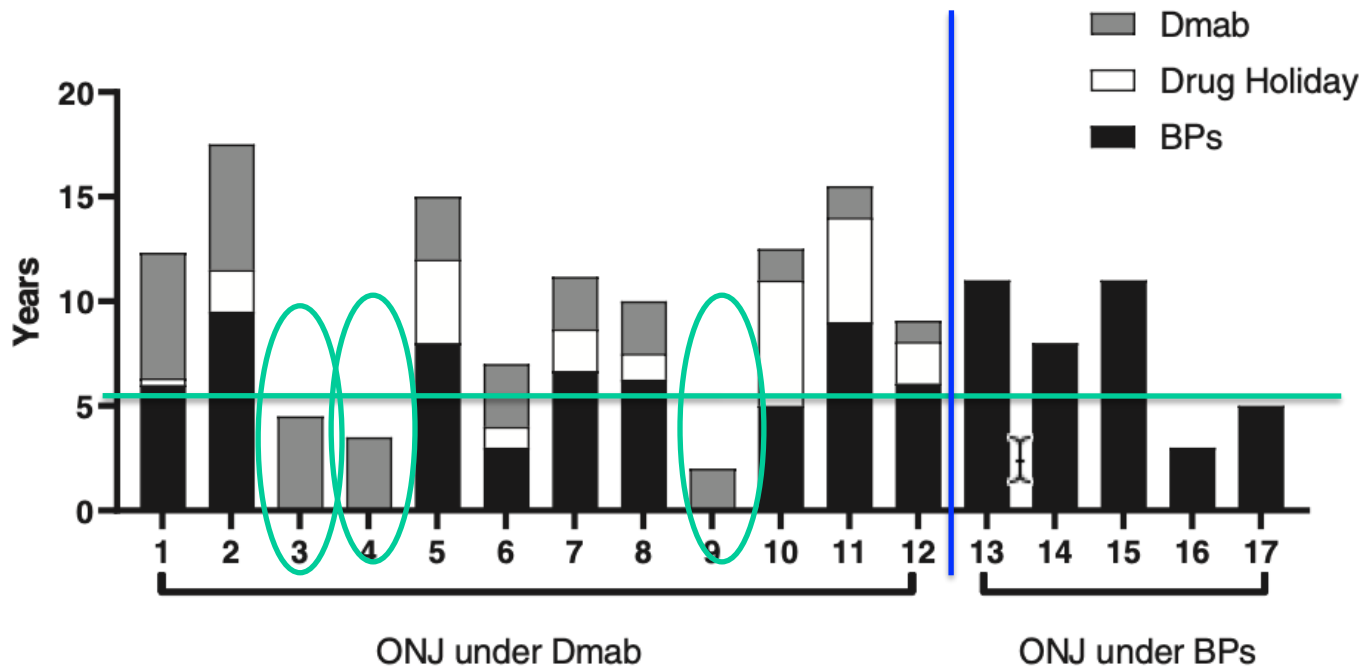


Fig. 2. Overview of cumulative treatment duration and treatment sequences of patients with ONJ. BPs = bisphosphonates; Dmab = denosumab; ONJ = osteonecrosis of the jaw. The bars represent the treatment sequences of all patients with ONJ ($n = 17$; ONJ developed during denosumab therapy in 12 patients and during BP treatment in 5 patients). Nine of the 12 patients with denosumab-related ONJ had previous BP treatment and a drug holiday between therapies, but no patients with BP-related ONJ had any prior therapy.

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

Table 3. Rates and Ratios of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

A. ONJ event rates ^a			
	Patient-years	No. of events	Rate per 10,000 patient-years (95% CI)
Entire cohort	17,951	17	9.47 (5.89 to 15.23)
Treatment			
Drug holidays	2614	0	0.00 (0.00 to 0.001)
BPs	11,101	5	4.50 (1.87 to 10.82)
Denosumab	4236	12	28.3 (16.09 to 49.9)
B. Risk of ONJ by treatment			
		HR (95% CI)	<i>p</i> Value
Crude analysis	Drug holidays	0 ^b	
	BPs	Reference	
	Denosumab	3.49 (1.16 to 10.5)	0.026

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

- ⊙ Ο κίνδυνος της οστεονέκρωσης γνάθου ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Denosumab σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν BPs (hazard ratio 3.49, 95% CI 1.16 to 10.47, $p = 0.026$).
- ⊙ Η θεραπεία με BP πριν την αλλαγή σε denosumab μπορεί να είναι ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ONJ.

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

Περιορισμοί

- **Δεν ελέχθηκαν σε επίπεδο ρουτίνας για ONJ αυτοί που έλαβαν αγωγή, όπως γίνεται στις προοπτικές μελέτες. Έτσι η επίπτωση των στοματικών επιπλοκών και κυρίως των πρώιμων σταδίων της μπορεί να υποεκτιμήθηκε. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με ONJ είχαν AAOMS στάδιο 2 ή 3, ενώ είναι πιο συχνά τα στάδια 1 και 2 συνήθως.**
- **Ο επιπολασμός της ONJ σε άτομα που δεν έλαβαν αντι-οστεοπορωτική αγωγή μπορεί επίσης να υποεκτιμήθηκε με δεδομένο ότι το awareness στα πρώιμα στάδια (stage 1) ONJ στο γενικό πληθυσμό είναι χαμηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν BP ή denosumab.**
- **Η ομάδα που μελετήθηκε συμπεριέλαβε ασθενείς με δευτεροπαθή οστεοπόρωση (glucocorticoid- induced osteoporosis) ή άλλες συνοσηρότητες. Αυτές οι συνοσηρότητες αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για ONJ.**

Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis

Περιορισμοί

- Οι θεραπευτικοί χειρισμοί ήταν ετερογενείς κάνοντας τη στατιστική αξιολόγηση δύσκολη. Αντιμετώπισαν τη μεροληψία με στατιστικές διορθώσεις, συγκεκριμένα με εξαρτώμενες από το χρόνο συμμεταβλητές για τις ακολουθίες θεραπείας και προσαρμογές για τα χαρακτηριστικά των ασθενών.
- Μόνο λίγοι ασθενείς έλαβαν **SERMs** ή **teriparatide**, έτσι η ερμηνεία των αποτελεσμάτων έγινε με προσοχή. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με ONJ που λάμβαναν SERMs.
- **Δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με στρατηγικές πρόληψης.**

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, **107**, 1441–1460

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>

Advance access publication 18 December 2021

Reports and Recommendations



Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

Athanasios D. Anastasilakis,^{1,*}  Jessica Pepe,^{2,*} Nicola Napoli,^{3,*} Andrea Palermo,³  Christos Magopoulos,⁴ Aliya A. Khan,⁵ M. Carola Zillikens,⁶ and Jean-Jacques Body⁷

¹Department of Endocrinology, 424 General Military Hospital, 564 29 N Efkarpi Thessaloniki, Greece

²Department of Clinical, Internal, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, “Sapienza” University of Rome, 00185 Rome, Italy

³Unit of Endocrinology and Diabetes, Departmental Faculty of Medicine and Surgery, Campus Bio-Medico University of Rome, 00128 Rome, Italy

⁴Department of Oral and Maxillofacial Surgery, 424 General Military Hospital, 56429 Thessaloniki, Greece

⁵Division of Endocrinology and Metabolism and Geriatrics, McMaster University, L8N3Z5 Hamilton, Ontario, Canada

⁶Bone Center, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, 2040 Rotterdam, the Netherlands

⁷Department of Medicine, CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles, 1050 Brussels, Belgium

*These authors share first co-authorship of this work.

Correspondence: Athanasios D. Anastasilakis, PhD, Department of Endocrinology, 424 General Military Hospital, Ring Rd, 564 29 N Efkarpi, Thessaloniki, Greece. Email: a.anastasilakis@gmail.com.

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review

Organized by the ECTS

- ◆ Η ECTS (European Calcified Tissue Society) αναγνώρισε ότι υπάρχει **σύγχυση μεταξύ κλινικών γιατρών και οδοντιάτρων** όσον αφορά την οστεονέκρωση γνάθου και την ιδανική πρόληψη και αντιμετώπιση αυτής, πιθανότατα λόγω **διαφορών σχετικά με τον ορισμό, την επίπτωση, τα χαρακτηριστικά και την αντιμετώπιση.**
- ◆ Οι συγγραφείς έθεσαν στόχο να αποσαφηνίσουν διάφορες πτυχές της οστεονέκρωσης που οφείλεται σε χορήγηση φαρμάκων (**Medication Related Osteonecrosis of the Jaw**) **ανάμεσα σε διαφορετικές κατηγορίες ασθενών** παρέχοντας **συστάσεις** πώς μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο και να αντιμετωπίσουμε με τον καλύτερο τρόπο την MRONJ σε κάθε κατηγορία ασθενών.
- ◆ Οι συστάσεις δεν είναι grade-based. **Δεδομένης της έλλειψης high-quality δεδομένων**, η ποιότητα της επιστημονικής τεκμηρίωσης είναι χαμηλή και αυτό θα καθιστούσε αδύναμες τις συστάσεις.

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review

Organized by the ECTS

- ★ Η ONJ είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή κατάσταση που εκδηλώνεται με **μια ή περισσότερες περιοχές νέκρωσης οστού που αποκαλύπτεται** ή μπορεί να διαπιστωθεί μέσω συριγγίου μέσα στην στοματική κοιλότητα ή εκτός αυτής στην γναθοπροσωπική περιοχή και **επιμένει για τουλάχιστον 8 εβδομάδες** χωρίς απόκριση στην κατάλληλη αγωγή.
- ★ **ONJ είναι πιο συχνή στην κάτω γνάθο** αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και στις δύο γνάθους.
- ★ Μπορεί να συνοδεύεται από στοιχεία φλεγμονής (πόνος, ερύθημα, διαπύηση και από απώλεια οδόντος).
- ★ Αν και **μπορεί να συμβεί αυτόματα, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα κάποιας οδοντικής εργασίας**, πχ. εξαγωγή οδόντος ή άλλο γναθοστοματικό χειρουργείο
- ★ Οι οδοντοκυψελιδικές φλεγμονές μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης του νεκρωμένου οστού.
- ★ **Απουσία ιστορικού ακτινοβόλησης ή μεταστατικής νόσου στη γνάθο** είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ONJ.

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

Table 1. Regimen of antiresorptive agents according to underlying bone disease

	Osteoporosis		CTIBL		Bone metastases	
	Dose	Frequency	Dose	Frequency	Dose	Frequency
Bisphosphonates						
Alendronate	70 mg by mouth	Weekly	70 mg by mouth	Weekly	–	–
Risedronate	35 mg (75 mg) by mouth	Weekly (2 consecutive d/mo)	35 mg by mouth	Weekly	–	–
Ibandronate	150 mg by mouth	Monthly	150 mg by mouth	Monthly	50 mg	Daily
	3 mg IV	Every 3 mo	–	–	6 mg IV	Every 3-4 wk
Pamidronate	–	–	60 mg IV	Every 3 mo	90 mg IV	Every 3-4 wk
Zoledronate	5 mg IV	Yearly	4 mg IV	Every 3-6 mo	4 mg iv	Every 3-4 wk ^a
Denosumab	60 mg SC	Every 6 mo	60 mg SC	Every 6 mo	120 mg SC	Every 4 wk

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

Bone - Modifying Agents

Table 2. Nonantiresorptive medications associated with osteonecrosis of the jaw development

Class	Representatives
Glucocorticoids	
VEGF inhibitors	Bevacizumab, aflibercept
TKIs	Sunitinib, imatinib, cabozantinib, sorafenib, regorafenib, axitinib, pazopanib, dasatinib
mTORi	Everolimus, temsirolimus
BRAF inhibitors	Dabrafenib, trametinib
Monoclonal Abs against CD20	Rituximab
Immune checkpoint inhibitors	Nivolumab, monoclonal Abs against CTLA-4 (ipilimumab)
Lenalidomide	
Chemotherapy regimens	Cytarabine, idarubicin, and daunorubicin; gemcitabine, vinorelbine, and doxorubicin; doxorubicin and cyclophosphamide; 5-azacitidine
Leflunomide	
Anti-TNF agents	Adalimumab

Risk Factors

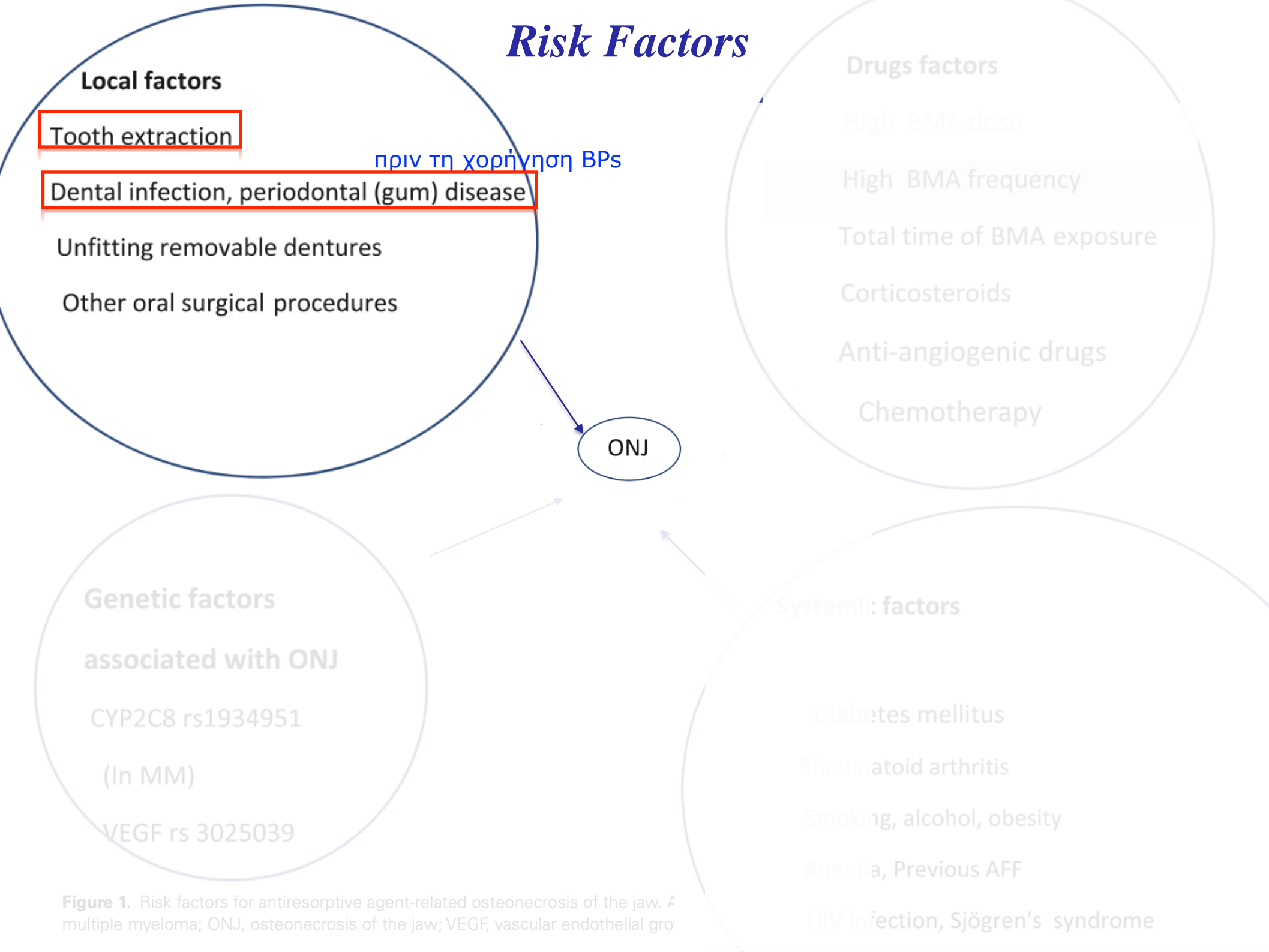


Figure 1. Risk factors for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *A* multiple myeloma; ONJ, osteonecrosis of the jaw; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Risk Factors

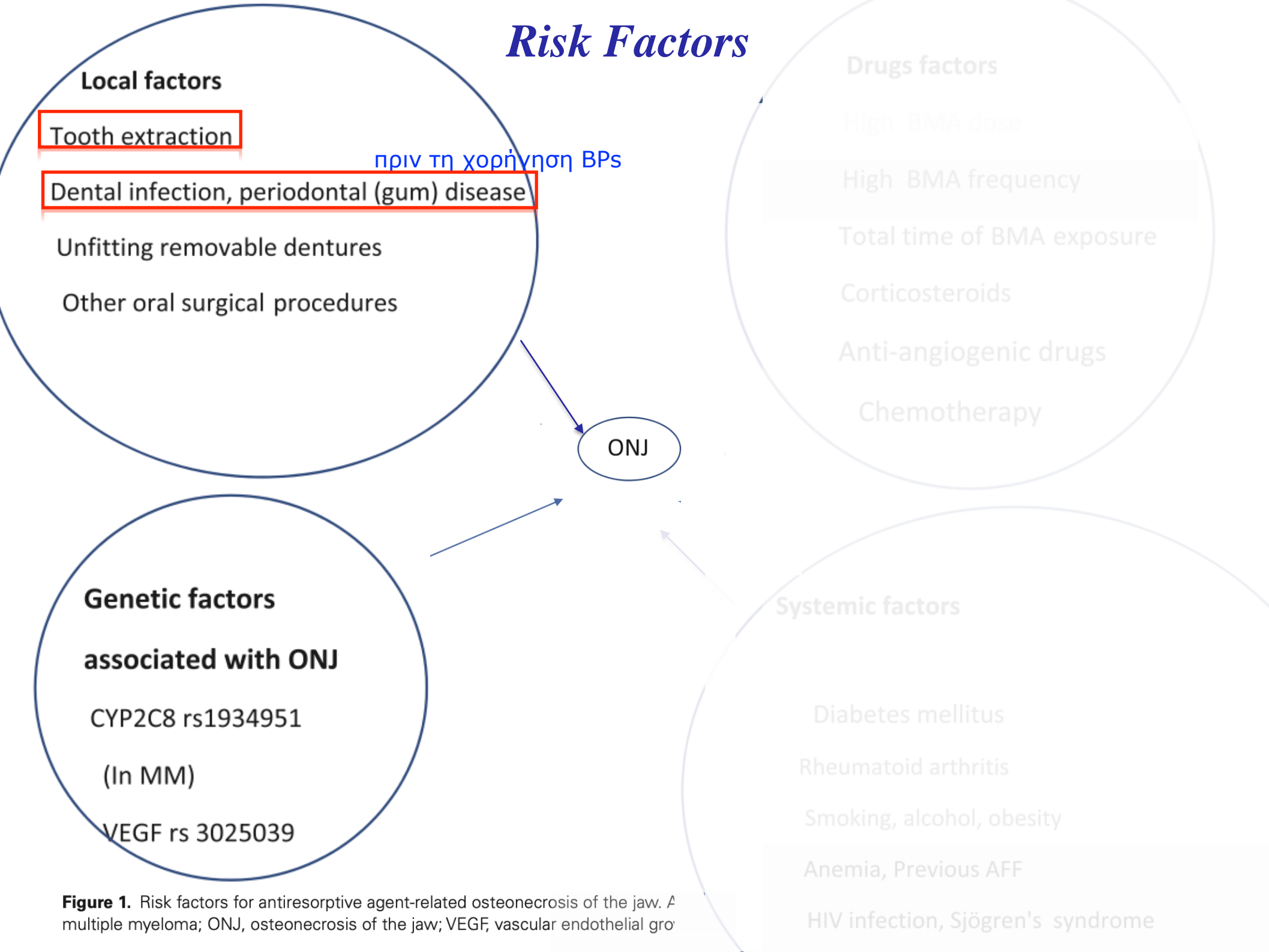


Figure 1. Risk factors for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *A* multiple myeloma; ONJ, osteonecrosis of the jaw; VEGF, vascular endothelial gro

Risk Factors

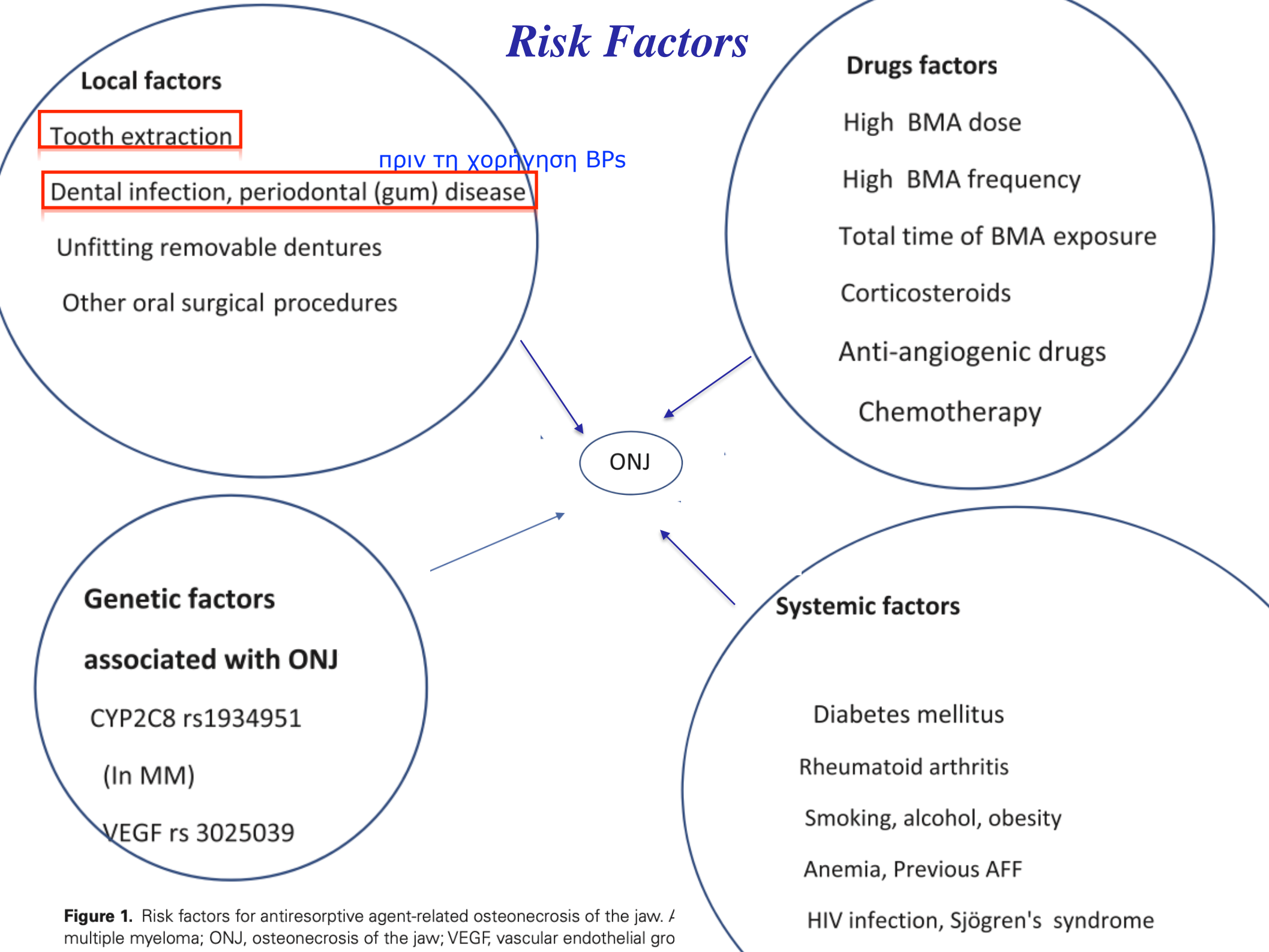


Figure 1. Risk factors for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. / multiple myeloma; ONJ, osteonecrosis of the jaw; VEGF, vascular endothelial gro

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

Table 3. Staging according to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons and the alleged nonexposed variant

Stage	Description
At risk	Patients treated with bone-modifying agents but without apparent necrotic bone (eg, all asymptomatic patients treated with antiresorptives)
Stage 0	No clinical evidence of necrotic bone but nonspecific symptoms or clinical/radiographic findings
Stage 1	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probe to bone, that are asymptomatic with no evidence of significant adjacent or regional soft-tissue inflammation or infection
Stage 2	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probe to bone, associated with infection, evident by pain and adjacent or regional soft-tissue inflammatory swelling, with or without purulent drainage
Stage 3	Exposed and necrotic bone, or fistulae that probe to bone, associated with pain and infection, and at least one of the following: (1) pathologic fracture, (2) extra-oral fistula, (3) oral-antral fistula, or (4) radiographic evidence of osteolysis extending to the inferior border of the mandible or floor of the maxillary sinus
Nonexposed variant (not widely adopted)	Presence of otherwise unexplained pain in the jaws, fistula, swelling, mobile teeth, or mandibular fracture diagnosed after excluding common diseases of the jaw known to cause similar manifestations

Επώδυνη εξέλκωση στη οπίσθια γλωσσική επιφάνεια της κάτω γνάθου απουσία συστηματικής νόσου ή χορήγη

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

• *Bisphosphonates Related Osteonecrosis of Jaw (BRONJ)*

- Η επίπτωση της BRONJ είναι σημαντικά μικρότερη σε οστεοπορωτικούς ασθενείς σε σχέση με ασθενείς με καρκίνο.
- Σε τέτοιο πληθυσμό (κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών, που αντιστοιχεί σε > 60 000 ασθενείς-έτη, έχουν ανακοινώσει ότι **υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος για BRONJ**. Σύμφωνα μάλιστα με το τελευταίο consensus, η επίπτωση της σε οστεοπορωτικούς ασθενείς (ΟΠ) κυμαίνεται από **0.01% - 0.06%**.
- Αντιθέτως, σε ασθενείς με καρκίνο, στους οποίους η χορήγηση των BPs στοχεύει 1) να εμποδίσει την CTIBL, 2) να μειώσει τα σκελετικά συμβάματα (SREs) και 3) να μειώσει τον κίνδυνο μεταστάσεων (BM), η συχνότητα της MRONJ μετά από χορήγηση ZOL κυμαίνεται από **1% to 8%** όταν η χορήγηση γίνεται για BM, και από **0% to 1.8%** όταν χορηγείται σαν adjuvant θεραπεία.
- Προφανώς **ο πιο σημαντικός παράγοντας για αυτή τη διαφορά είναι η πολύ υψηλότερη (~ 12-15 φορές) δόση των BPs όταν χρησιμοποιούνται για μεταστατική νόσο σε σύγκριση με ΟΠ, καθώς και, στην περίπτωση του ZOL, η μεγαλύτερη συχνότητα των εγχύσεων**.

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

• *Bisphosphonates Related Osteonecrosis of Jaw (BRONJ)*

- Η επίπτωση της BRONJ είναι σημαντικά μικρότερη σε οστεοπορωτικούς ασθενείς σε σχέση με ασθενείς με καρκίνο.
- Σε τέτοιο πληθυσμό (κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών, που αντιστοιχεί σε > 60 000 ασθενείς-έτη, έχουν ανακοινώσει ότι υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος για BRONJ. Σύμφωνα μάλιστα με το τελευταίο consensus, η επίπτωση της σε οστεοπορωτικούς ασθενείς (ΟΠ) κυμαίνεται από 0.01% to 0.06%, .
- Αντιθέτως, σε ασθενείς με καρκίνο, στους οποίους η χορήγηση των BPs στοχεύει 1) να εμποδίσει την CTIBL, 2) να μειώσει τα σκελετικά συμβάματα (SREs) και 3) να μειώσει τον κίνδυνο μεταστάσεων (BM), η συχνότητα της MRONJ μετά από χορήγηση ZOL κυμαίνεται από 1% - 8% όταν η χορήγηση γίνεται για BM, και από 0% - 1.8% όταν χορηγείται σαν adjuvant θεραπεία.
- Προφανώς ο πιο σημαντικός παράγοντας για αυτή τη διαφορά είναι η πολύ υψηλότερη (~ 12-15 φορές) δόση των BPs όταν χρησιμοποιούνται για μεταστατική νόσο σε σύγκριση με ΟΠ, καθώς και, στην περίπτωση του ZOL, η μεγαλύτερη συχνότητα των εγχύσεων .

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

- *Denosumab Related Osteonecrosis of Jaw (MRONJ)*

- Η επίπτωση της MRONJ από denosumab είναι σαφώς μικρότερη σε οστεοπορωτικούς ασθενείς σε σχέση με ασθενείς με καρκίνο.
- Η επίπτωση της MRONJ αυξάνει ξεκινώντας από ασθενείς που λαμβάνουν Dmab για CTIBI, σε πηγαίνοντας προς αυτούς που το λαμβάνουν για πρόληψη ΒΜ, και τέλος σε αυτούς που το λαμβάνουν για θεραπεία ΒΜ.
- FREEDOM / FREEDOM ext → 5.2/10 000 py
- D-Care trial → (πρώιμος καρκίνος μαστού) → 5%
- Ασθενείς με καρκίνο προστάτη - πρόληψη οστικών μεταστάσεων → 5%

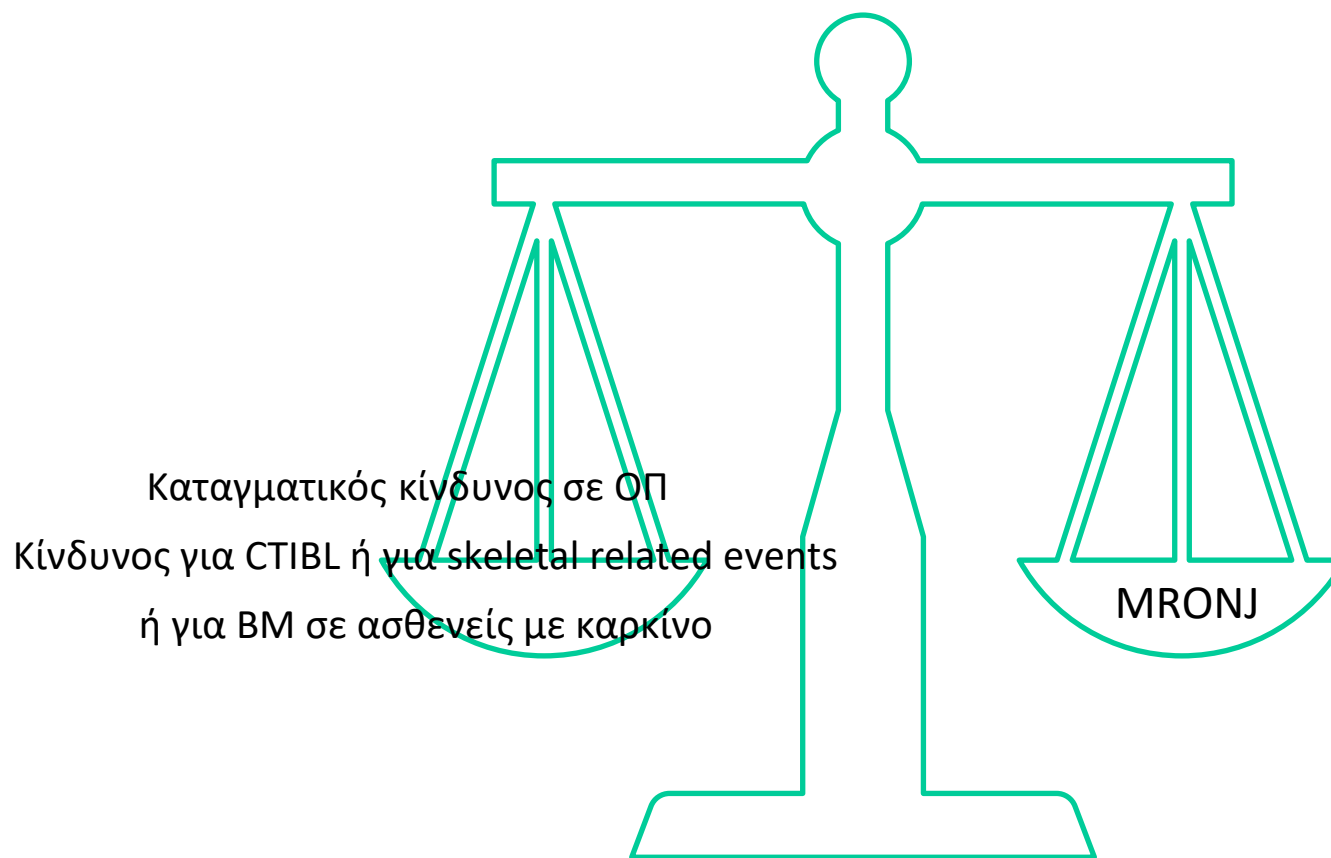
Σε ασθενείς με καρκίνο αυξάνει η επίπτωση της MRONJ όταν χορηγείται **διαδοχική αντικαταβολική θεραπεία** με PAM και ZOL, και με BPs και Dmab σε σύγκριση με μονοθεραπεία.

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

- *Other antiresorptives agents*

- **Raloxifene (few cases) - no other SERMS**
- **Teriparatide (none)**
- **Romozosumab (2 cases 12 months after - confounding factors (tooth extraction/ not well fitting denture)**
- **No case of ONJ has been reported with hormone replacement therapy, although estrogen exert a more potent antiresorptive effect than RLX, perhaps because of its limited current use.**

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS



Για να καθορίσουμε την καλύτερη προσέγγιση σε κάθε ασθενή μας

Osteoporotic patients

Before initiating antiresorptive therapy

Assess for risk factors including co-morbidities, lifestyle habits and drugs (see figure 1)

Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου (συννοσηρότητες, συνήθειες, και φάρμακα)

Low ONJ risk

High ONJ risk

Educate patient about maintaining optimal dental health by:

- tooth brushing (3 times daily)
- cleaning between teeth with daily interdental brushing

Minimize risk factors:

- stop smoking, reduce alcohol
- stop or reduce drugs that increase risk, where possible (see figure 1)

- advise patient to have a dental check-up, if not performed recently

Σύσταση των ασθενών για οδοντιατρικό check up

Osteoporotic patients

On antiresorptive therapy in case of surgical dental procedure

Assess for risk factors including co-morbidities, lifestyle habits and drugs (see figure 1)

When present try to minimize them

High ONJ risk

Low ONJ risk

Οχι διακοπή της θεραπείας με BP και denosumab (εκτέλεση των χειρουργικών παρεμβάσεων τον 5-6 μήνα)

-consider stopping oral BP therapy at least one week and restarting after healing of the dental procedure (4 weeks)*

- consider postponing zoledronate infusion after healing of the dental procedure (4 weeks) *

-Do not stop denosumab

-Consider appropriate perioperative antibiotic regimen

-if appropriate, especially in patients with high fracture risk, start teriparatide during BP suspension

-Do not stop BP therapy

-Do not stop denosumab

-Consider appropriate perioperative antibiotic regimen

Osteoporotic patients

On antiresorptive therapy in case of surgical dental procedure

Assess for risk factors including co-morbidities, lifestyle habits and drugs (see figure 1)

When present try to minimize them

High ONJ risk

Low ONJ risk

-consider stopping oral BP therapy at least one week and restarting after healing of the dental procedure (4 weeks)*

- consider postponing zoledronate infusion after healing of the dental procedure (4 weeks)*

-Do not stop denosumab

-Consider appropriate perioperative antibiotic regimen

-if appropriate, especially in patients with high fracture risk, start teriparatide during BP suspension

- Διακοπή των BP για μια εβδομάδα πριν και επανέναρξη μετά την επούλωση - 4 εβδομάδες μετά)
- Όχι διακοπή του Denosumab
- Αν υπάρχει πολύ υψηλός καταγματικός κίνδυνος τότε προτείνεται η έναρξη τεριπαρατίδης κατά την διακοπή των διφωσφονικών

-Do not stop BP therapy

-Do not stop denosumab

-Consider appropriate perioperative antibiotic regimen

Cancer patients

Before initiating antiresorptive therapy

- Υποχρεωτικό το οδοντιατρικό check up
- Καλή υγιεινή των δοντιών
- Η οδοντιατρικές παρεμβάσεις - κυρίως οι χειρουργικές να γίνονται πριν την έναρξη των BMA
- Μετά την έναρξη των BMA επίσκεψη στον οδοντίατρο κάθε 6 μήνες

-Minimize risk factors:
-stop smoking, reduce alcohol

- stop or reduce drugs that increase risk, where possible (see figure 1)

-dental check-up screening is mandatory

- if needed, perform dental procedure (i.e. tooth extraction before starting BMA)

- educate patients on maintaining optimal dental health

-after initiating BMA therapy, a dental visit is recommended every 6 months

Cancer patients

On antiresorptive therapy in case of surgical dental procedure

- Συζήτηση με τον ογκολόγο που θα αξιολογήσει και θα συζητήσει με τον ασθενή το κόστος - όφελος της συνέχισης (μειωμένος κίνδυνος σκελετικών συμβαμάτων (SREs) και καλύτερη ποιότητα ζωής αλλά αυξημένος κίνδυνος ONJ).

Assess for risk factors including co-morbidities, lifestyle habits and drugs (see figure 1)

When present try to minimize them

-Start appropriate perioperative antibiotic regimen

-For surgical procedures, refer to an oral maxillofacial surgeon or oral oncology center having awareness of ONJ

The oncologist should balance the reduction of skeletal related event and improved quality of life obtained with BMA and the possible risk of ONJ related to the BMA drugs (see figure1) and discuss it with the patient

Stopping or continuing BMA should be carefully considered*

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

A. Dental procedures during antiresorptive therapy

Patients at low risk of ONJ

Conservative treatments (restorative treatment, non-surgical endodontic treatment, prosthodontic/orthodontic therapy) are safe^a

Elective dentoalveolar surgery, simple extractions, and procedures that do not involve osteotomy are considered to be of low risk

Placement of dental implants entails small risk

Antimicrobial mouthwash before/after procedure is advised. Systemic antibiotics are also advised in nonconservative treatments (

Antiresorptive treatment management

Osteoporotic patients

Do not discontinue bisphosphonates^b

Do not discontinue denosumab—perform procedure preferably 5-6 mo following the last injection

Lower doses of antiresorptives (74)? No supporting evidence

Cancer patients

Do not discontinue bisphosphonates^{b,c}

Do not discontinue denosumab

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

A. Dental procedures during antiresorptive therapy

Patients at high risk of ONJ

Mild conservative treatments (restorative) ^{Προτιμούνται πιο συντηρητικές θεραπείας (ενδοοδοντικές- απονευρώσεις αντί των εξαγωγών. Αποφυγή αγγειοσυσπαστικών αναισθητικών. Αποφυγή κακοποίησης των ούλων. Χορήγηση αντιβιοτικών.}
Nonsurgical endodontic treatment has ^α
Root canal treatment and/or decoronation preferred over extraction (244)
Antimicrobial mouthwash, systemic antibiotics before/after the procedure, avoidance of anesthetic agents that contain vasoconstrictor, avoidance of gingival tissue damage
Denture wearing not prohibited (avoid exerting excessive pressure or friction) (79)

Antiresorptive treatment management

Osteoporotic patients

Bisphosphonates could be discontinued (at least 1 wk before and until surgical site healing) (84, 245)^e

Do not discontinue denosumab—perform procedure preferably 5-6 months following last injection (245, 246)^f—perform next denosumab injection 4-6 wk after the procedure but not > 4 wk later than it should be done

Consider replacing antiresorptives with teriparatide^g

No data on romosozumab

Cancer patients

Personalized decision in agreement with treating oncologist, weighing risk of ONJ against risks of SREs

Bisphosphonates could be discontinued ^α

Short-term denosumab discontinuation (eg, 3 wk before and 4-6 wk after dental procedure has been advised) (247)—no clear benefit^b

Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

• *Management of OJN*

Table 4. Adjuvant therapies applied in management of osteonecrosis of the jaw

During conservative management	During surgical management
<ul style="list-style-type: none">• Bone marrow stem cell intralesional transplantation (219)• Leukocyte and platelet rich fibrin membrane placement (183, 222, 223)• Ozone (225)• Pentoxifylline (226)• Vitamin E (226)• Hyperbaric oxygen therapy	<ul style="list-style-type: none">• Laser-assisted surgical debridement (220, 221)• Preoperative antibiotic treatment followed by laser and wound local treatment with platelet-rich plasma applications (224)• Surgical debridement in combination with platelet-derived growth factor (183)• Intraoperative fluorescence guidance (227, 228)• Longer-term preoperative antibiotics (229)• Adjunctive therapy with hyperbaric oxygen combined with surgery (230, 231)

Genome-wide association study of osteonecrosis of the jaw in Danish patients receiving antiresorptive therapy for osteoporosis: A case-control study

Alma B. Pedersen^{a,b,*}, Sven E. Nørholt^{c,d}, Lars Rejnmark^{e,f}, Bente Langdahl^{e,f},
Thomas Starch-Jensen^g, Henrik T. Sørensen^{a,b}

^a Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Olof Palmes Allé 43-45, 8200 Aarhus N, Denmark

^b Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Olof Palmes Allé 43-45, 8200 Aarhus N, Denmark

^c Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Denmark

^d Section of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Denmark

^e Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 165, 8200 Aarhus N, Denmark

^f Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Palle Juul-Jensens Boulevard 165, 8200 Aarhus N, Denmark

^g Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aalborg University Hospital, Hobrovej 18-22, 9000 Aalborg, Denmark

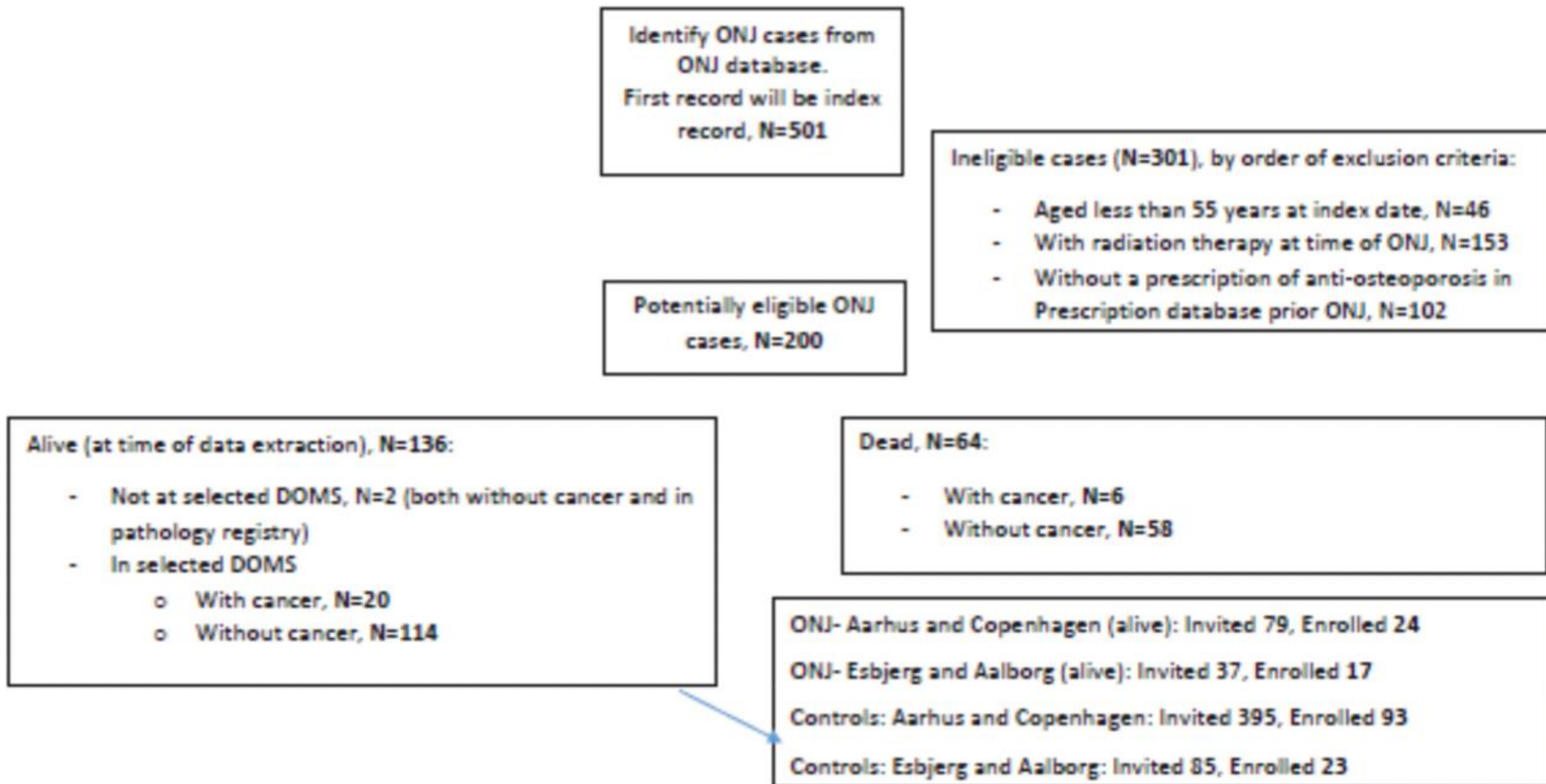
Received 13 October 2022; Received in revised form 12 December 2022; Accepted 14 December 2022

Available online 15 December 2022

- ☑ Σκοπός της case-control μελέτης ήταν να αξιολογήσει προηγούμενα αναφερόμενες συσχετίσεις γενετικών παραγόντων με την ONJ.
- ☑ Επιπλέον, να βρει γενετικούς παράγοντες κινδύνου για ONJ χρησιμοποιώντας GWAS για να εντοπίσει πολυμορφισμούς (SNPs) με στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα μεταξύ ασθενών με ONJ και μαρτύρων με οστεοπόρωση

Genome-wide association study of osteonecrosis of the jaw in Danish patients receiving antiresorptive therapy for osteoporosis: A case-control study

Received 13 October 2022; Received in revised form 12 December 2022; Accepted 14 December 2022
Available online 15 December 2022



Blood or tissue samples for 55 ONJ cases and 125 controls were collected.
Due to the low quality of the tissue samples, final analyses were based on blood samples of **40 ONJ cases**
and **124 controls**.

Genome-wide association study of osteonecrosis of the jaw in Danish patients receiving antiresorptive therapy for osteoporosis: A case-control study

Received 13 October 2022; Received in revised form 12 December 2022; Accepted 14 December 2022
Available online 15 December 2022

Table 1

Balance of characteristics used to match ONJ cases with control subjects.

Characteristic	Cases (<i>n</i> = 40) (counts or quants)	Controls (<i>n</i> = 124) (counts or quants)	p- Value
Sex (female/male)	34/6	114/10	0.33
Age, years	67/63.8/73.2	68.5/64/74	0.90
Antiresorptive drug exposure ^a	1785/973/2723	1869/1008/2618	0.47
Any previous tooth extractions	47 %	22 %	0.05
Other oral surgeries	85 %	10 %	0.05
Regular visit to dentist	67 %	90 %	0.05
Paradentosis	31 %	27 %	0.35

The mean, 1st, and 3rd quartiles are reported.

ONJ: osteonecrosis of the jaw.

^a In the form of a number of antiresorptive drug prescriptions, any kind.

Genome-wide association study of osteonecrosis of the jaw in Danish patients receiving antiresorptive therapy for osteoporosis: A case-control study

Received 13 October 2022; Received in revised form 12 December 2022; Accepted 14 December 2022
Available online 15 December 2022

- **Results:** We detected [no significant genome-wide associations](#). Of the [43 SNPs](#) with ONJ association in prior studies, none were replicated in our study.
- **Conclusions:** Even though our study sample is the largest to date, we had limited statistical power for GWAS but **adequate power for replication analyses**.
- [Our study provides no evidence for any genetic predisposition to ONJ](#). Future studies could increase their statistical power by combining ONJ GWAS datasets and by performing a meta-analysis or pursuing a sequencing strategy in order to identify rare variants.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Eleonore Fröhlich,
Medical University of Graz, Austria

REVIEWED BY

Vittorio Fusco,
Azienda Ospedaliera Nazionale SS.
Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Italy
Paulo Sérgio da Silva Santos,
University of São Paulo, Brazil
Julian Yates,
The University of Manchester,
United Kingdom

*CORRESPONDENCE

Ming-Li Wu,
wumingli322@163.com
Xiao-Lei Ren,
xiaolei.ren@qq.com
Bo Ban,
banbo2011@163.com

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Predictive
Toxicology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

Jing Peng¹, Hui Wang¹, Zhen Liu¹, Zhen-Liang Xu²,
Mei-Xia Wang¹, Qi-Miao Chen³, Ming-Li Wu^{1*}, Xiao-Lei Ren^{4*},
Qiu-Hua Liang⁵, Fu-Peng Liu⁵ and Bo Ban^{5*}

¹Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong, China,

²Pharmacy Intravenous Admixture Services, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong, China, ³High-School Student, Grade 10, Jining Haida Xingzhi School, Jining, Shandong, China, ⁴Data Center, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong, China,

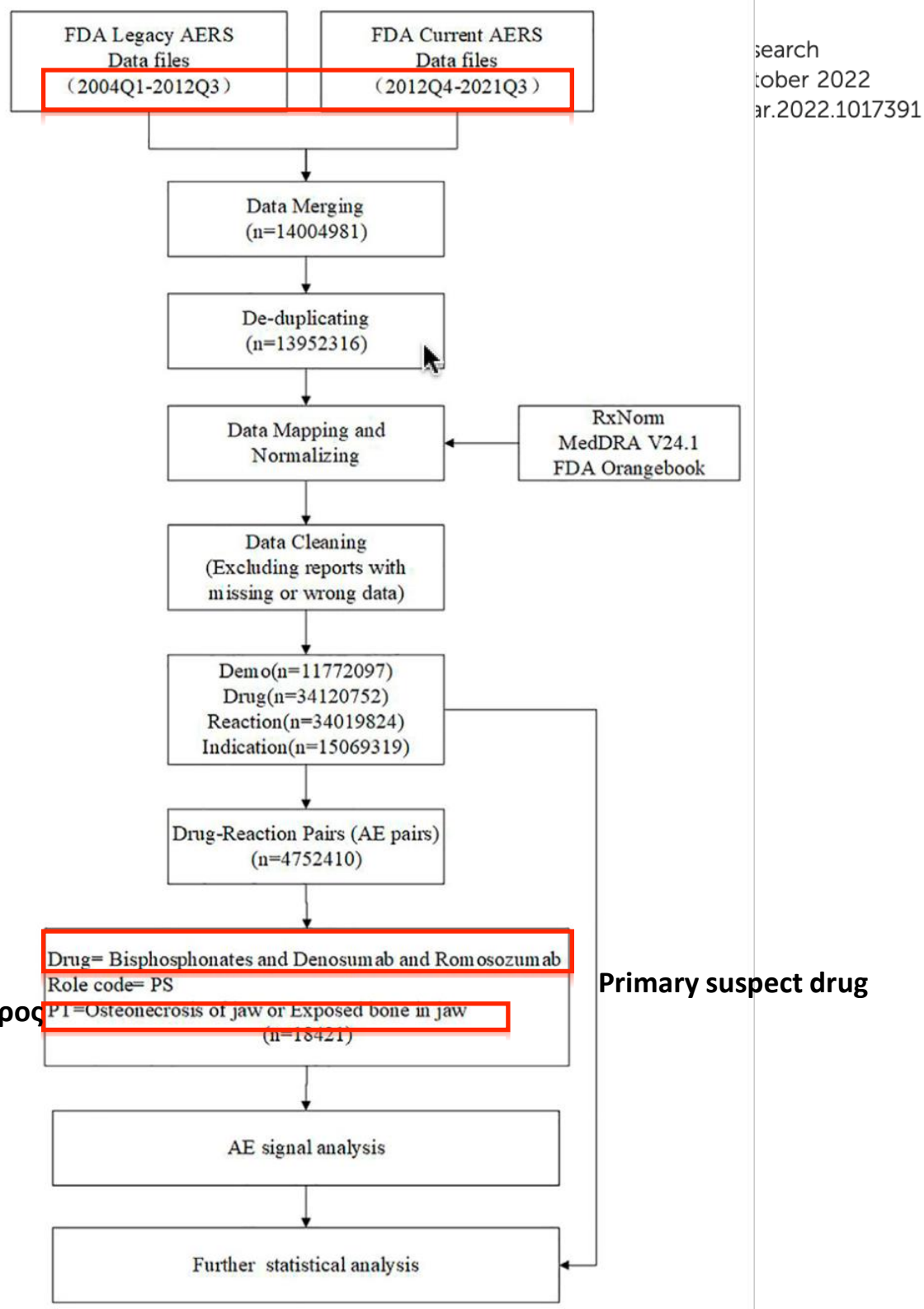
⁵Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong, China

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

Σκοπός η διερεύνηση των risk signals για οστεονέκρωση γνάθου που προκλήθηκε από αντιοστεοπορωτική αγωγή προκειμένου να δοθούν πληροφορίες χρήσιμες για την κλινική ασφάλεια.

Δεδομένα από το σύστημα αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών του FDA από Ιανουάριο 2004 μέχρι Σεπτ 2021

Προτιμώμενος όρος



Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

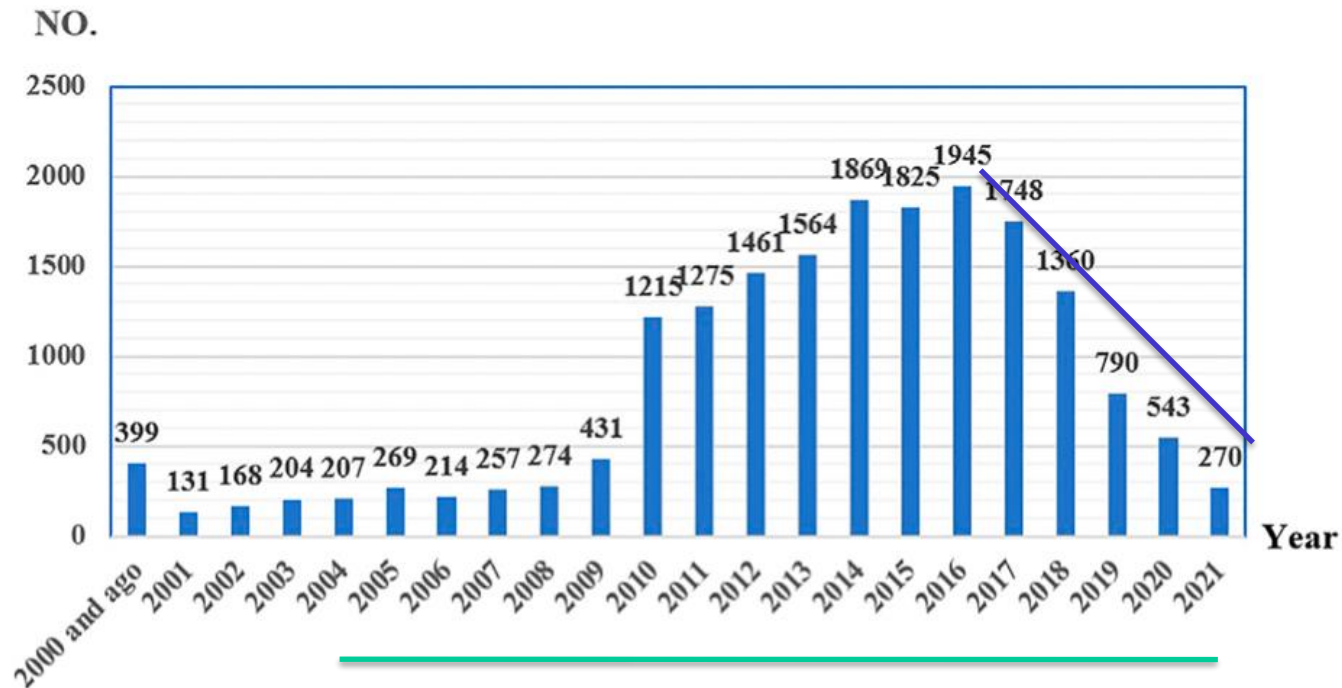


FIGURE 2

Reporting years of antiresorptive-related to osteonecrosis of the jaw collected from FAERS (number of reports).

18,421 αναφορές για υποψία οστεονέκρωσης γνάθου σχετιζόμενη με αντι-οστεοπορωτική αγωγή

Οι αναφορές μειώνονται από το 2017 (awareness?)

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

Διαφορετικά φάρμακα έχουν διαφορετικές ενδείξεις και έτσι και οι αναφορές (signals) μπορεί να διαφέρουν

Alendronate (98.17%),
risedronate (95.36%),
etidronate (100.00%),
romosozumab (100.00%),
and ibandronate (74.52%)

mainly used in patients
with osteoporosis

zoledronic acid (90.02%),
pamidronate (88.24%),
and denosumab (62.87%)

mainly used in patients with
tumors.

mainly used in patients

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

- Η κλινική έκβαση ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως φαρμάκου.
- Οι καταγραφές-δηλώσεις έγιναν κυρίως από επαγγελματίες υγείας.
- Οι κύριες περιοχές της υψηλίου που δήλωσαν περιστατικά ONJ ήταν διαφορετικές για διαφορετικά φάρμακα
- Περιστατικά ONJ λόγω λήψης **ζολεδρονικού** καταγράφηκαν κυρίως από **Ευρώπη** (51.23%).
- **Alendronate, denosumab, and risedronate** δηλώθηκαν κυρίως από **Ευρώπη και Νότια Αμερική**.
- Περιστατικά λόγω λήψης **romosozumab** αναφέρθηκαν κυρίως από **Νότια Αμερική**.

- ◆ pamidronate (ROR = 494.8)
- ◆ zoledronic acid (ROR = 431.9),
- ◆ denosumab (ROR = 194.8),
- ◆ alendronate (ROR = 151.2),
- ◆ risedronate (ROR = 140.2),
- ◆ etidronic acid (ROR = 64.5),
- ◆ ibandronate (ROR = 40.8),
- ◆ romosozumab (ROR = 6.4).

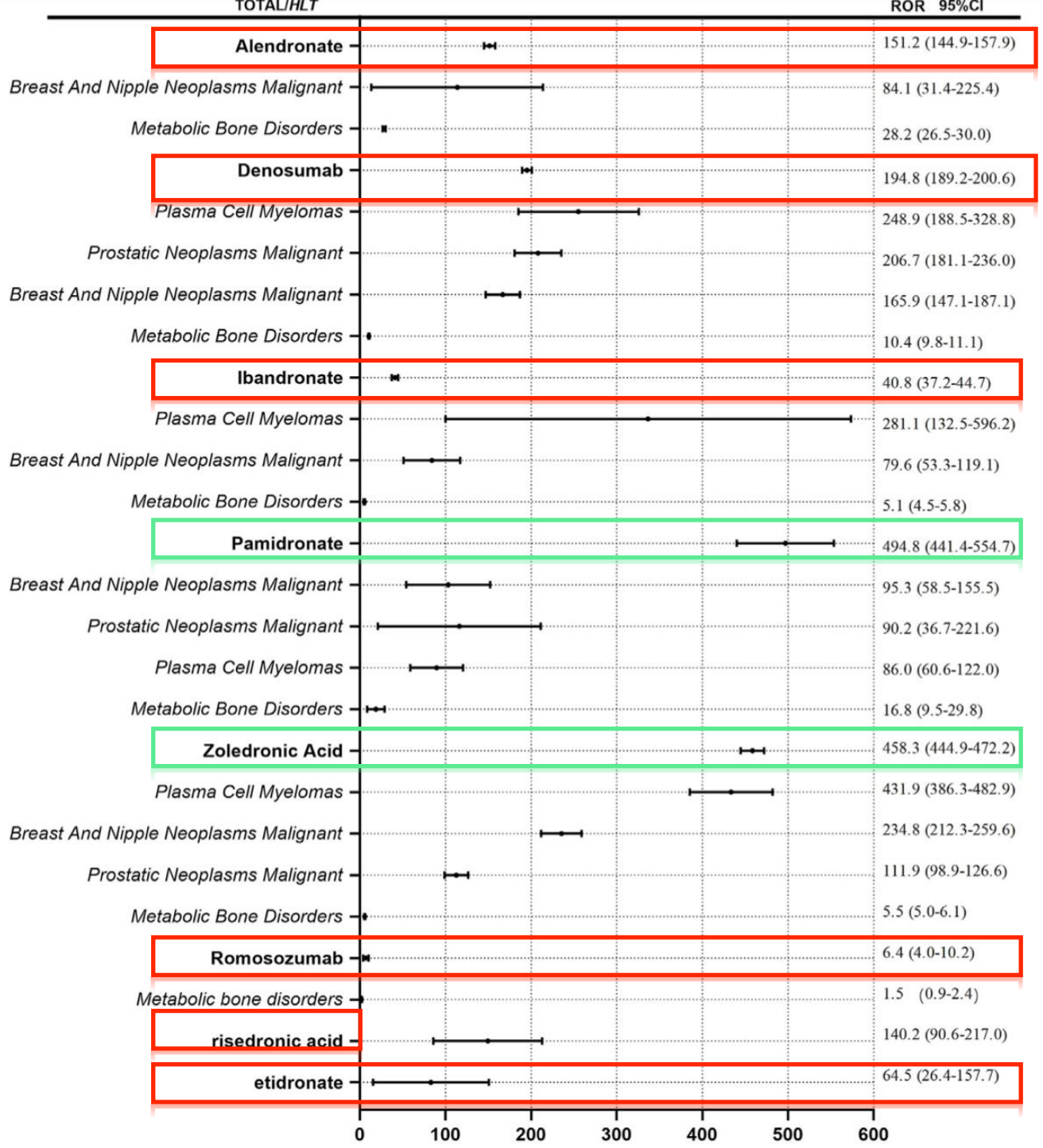
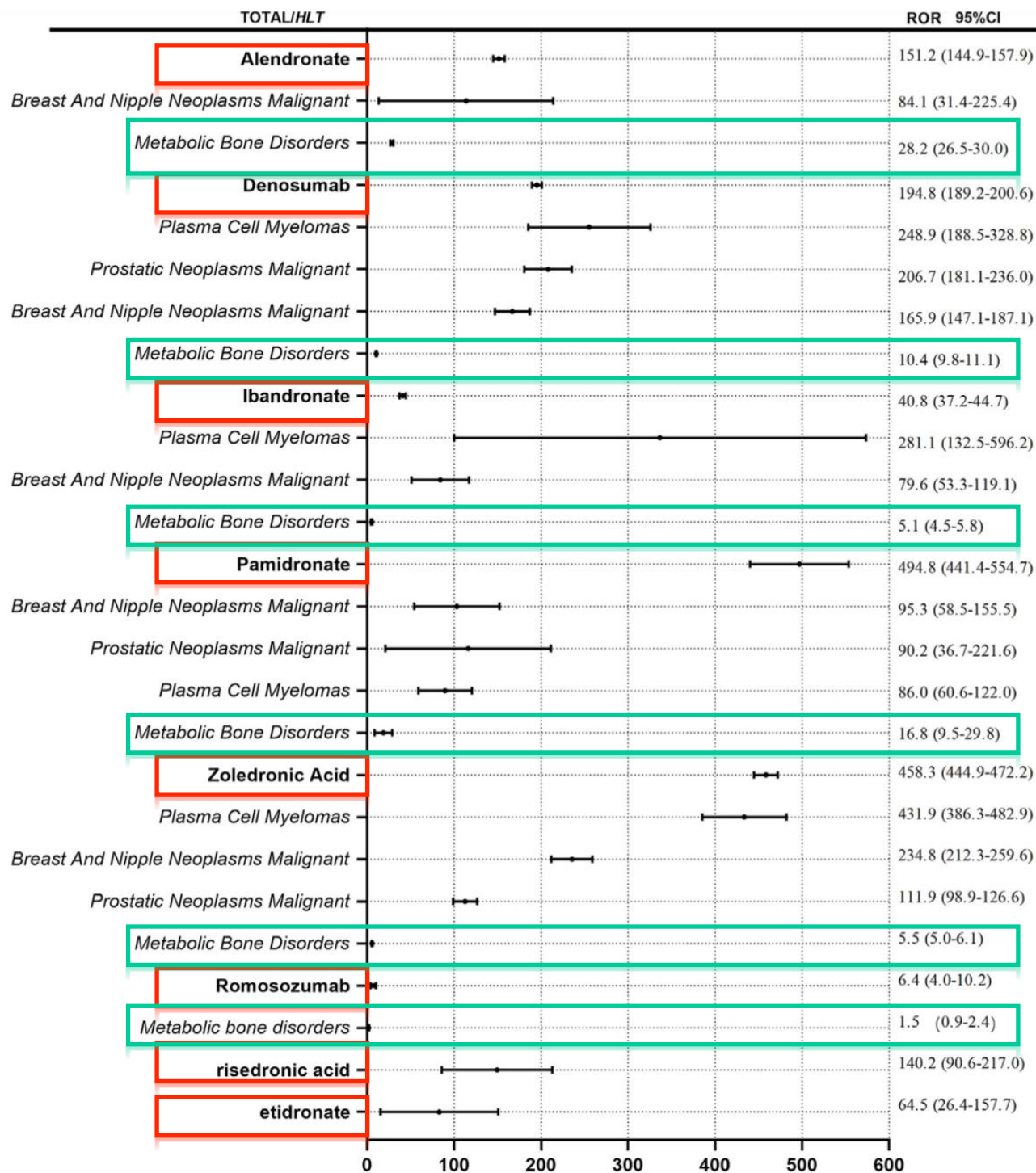


FIGURE 3
 ROR for ONJ with antiresorptive drugs. Notes: ROR values for drug names is calculated regardless of indications. ROR values for the italics is calculated by different indications.



Ενδιαφέρον, τα risk signals για ONJ ήταν ίδια για φάρμακα που χορηγούνταν με την ίδια ένδειξη

FIGURE 5

ROR for ONJ with antiresorptive drugs. Notes: ROR values for drug names is calculated regardless of indications. ROR values for the italics is calculated by different indications.

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

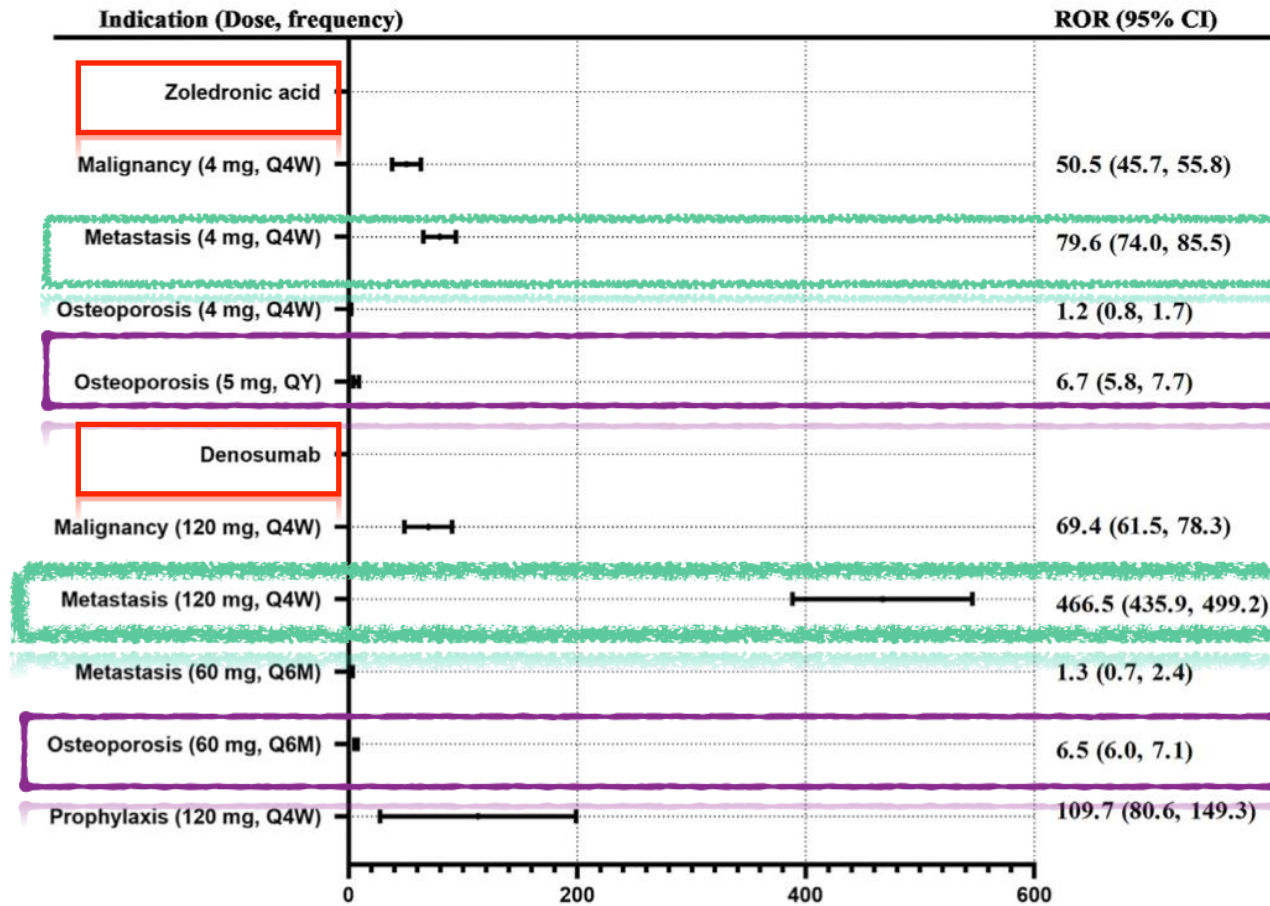


FIGURE 4

ROR for ONJ of denosumab and zoledronic acid with different doses and frequency for different indications. Note: Q4W, every 4 weeks; Q6M, every 6 months, QY, every 1 year.

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

Χρόνος εκδήλωσης της ONJ από την έναρξη της θεραπείας

Sequential treatment???

Καταγράφονταν μόνο το τελευταίο φάρμακο

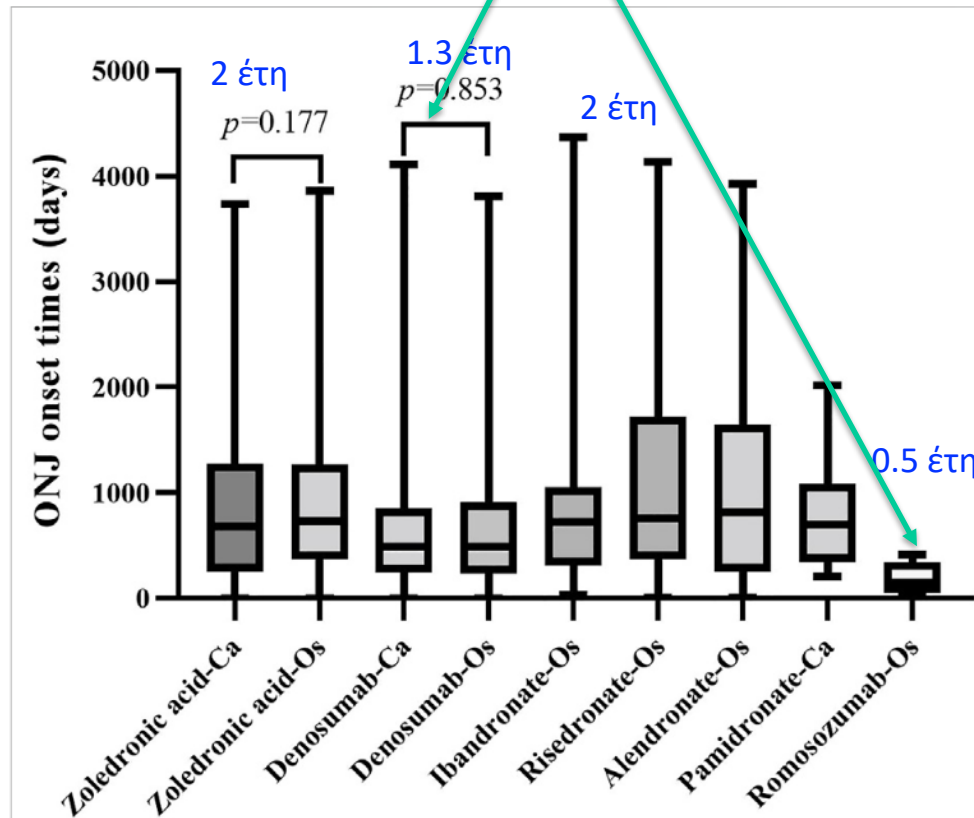


FIGURE 5

The onset time of ONJ induced by the antiresorptive drug with different indications. Abbreviation: ONJ, osteonecrosis of the jaw; Os, osteonecrosis-related indications; Ca, cancer-related indications

Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database

- ✱ This study has **several advantages due to the real-world research** and data mining techniques used
- ✱ **Underreporting, incomplete reporting, false reporting, inaccuracy**, and arbitrariness.
- ✱ Second, **the absence of the total number of patients receiving treatment** makes it impossible to calculate relevant statistics, such as the incidence rate for each suspicious drug.
- ✱ Third, it is challenging to **propose specific important risk factors** between drugs and ONJ due to a lack of information.
- ✱ Fourth, FAERS-based pharmacovigilance studies have limitations due to the SRS principle described above.

Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 

Objectives: Antiresorptive medication has been reported to be associated with medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). This systematic review aims at investigating the incidence of and risk factors for MRONJ after tooth extractions in cancer patients treated with high-dose bisphosphonate and denosumab (BP and DS).

Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 

All 7 were *observational studies* and 4 had a control group.

All included subjects had a *malignant disease* and received *high-dose intravenous medications*.

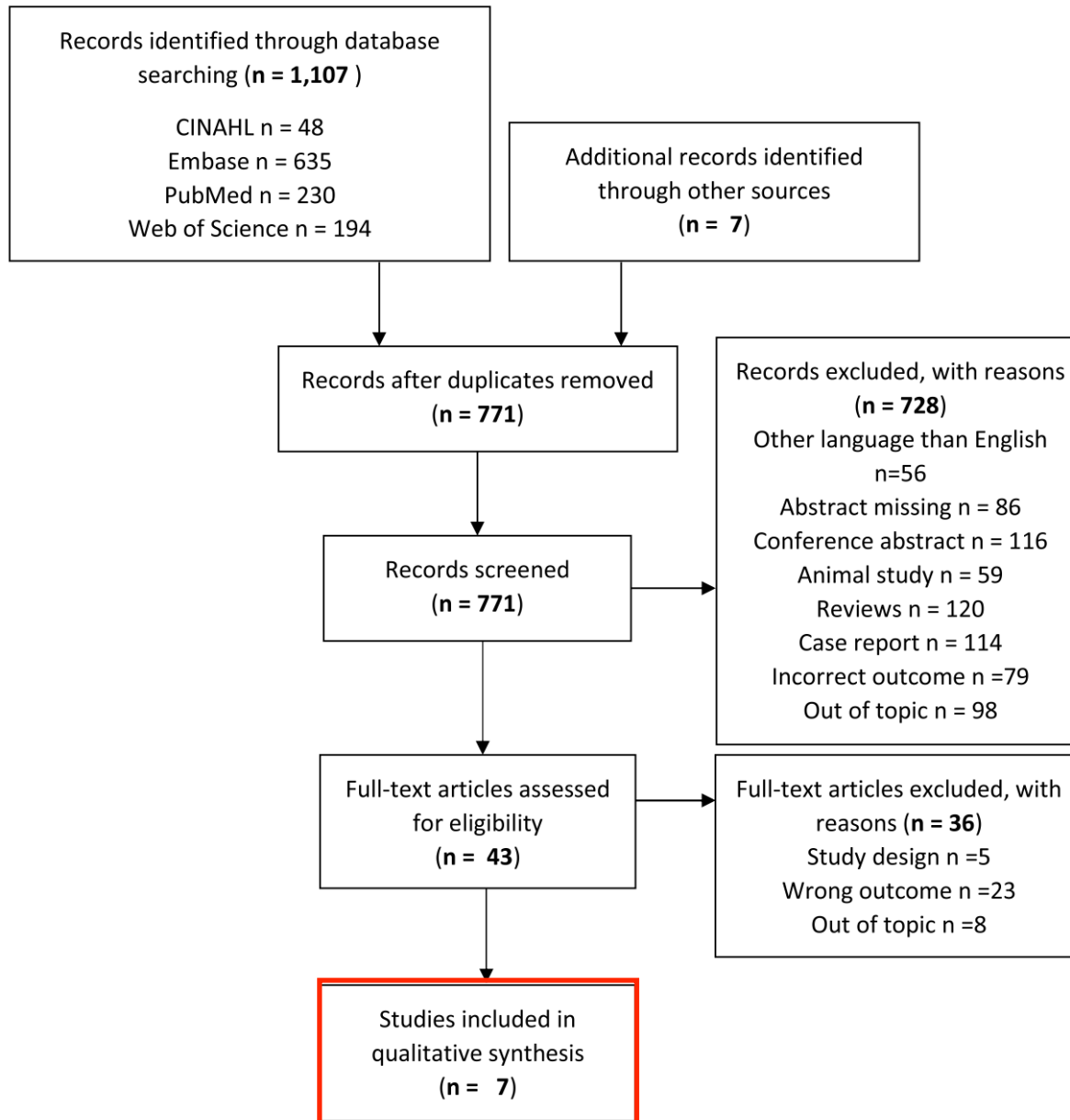
All studies reported *a high and consistent incidence of MRONJ* after tooth extractions.

The follow-up period varied widely, and long follow-up periods showed that *MRONJ may occur several years after the extraction was performed (3 years)*.

Regarding the incidence of MRONJ, the review shows *limited to moderately strong scientific evidence*.

Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 



Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 

Study	Risk of bias						Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	
Hasegawa 2019	+	+	-	+	+	-	+
Soutome 2018	+	-	X	+	+	+	-
Manfredi 2017	+	+	-	+	+	-	-
Bodem 2015	+	-	-	-	-	+	-
Yamazaki 2012	+	+	-	+	+	+	+
Saia 2010	-	-	-	-	-	-	-
Walter 2008	-	-	X	X	X	-	X

D1: Selection bias
 D2: Performance bias
 D3: Detection bias
 D4: Attrition bias
 D5: Reporting bias
 D6: Conflicts of interest

Judgement
 X High
 - Unclear
 + Low

FIGURE 2 Risk of bias summary: review of authors' judgment of risk bias items for each study in the review

Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 

TABLE 2 Investigated potential factors (marked with X) that could have affected the occurrence of MRONJ in included studies. Statistically significant differences in results marked with elevated letters a–m

Risk factors	Walter et al. (2008)	Saia et al. (2010)	Yamazaki et al. (2012)	Bodem et al. (2015)	Manfredi et al. (2017)	Soutome et al. (2018)	Hasegawa et al. (2019)
Age	X	X	X	X	X	X	X
Gender	X	X	X	X	X	X ^a	X
Tobacco use	-	-	X	-	X	X	X
Alcohol use	-	-	X	-	-	-	-
Antibiotics preoperative	-	X	X	X	X	-	X
Choice of medication	X	X	X	X	X	-	X
Duration	-	-	-	-	-	-	X ^b
Immunosuppr. therapy	-	-	-	-	-	-	X ^c
Corticosteroids	-	-	X	X	-	-	-
Chemotherapy	X	-	X	-	-	-	X
Diabetes	X	-	X	-	-	X	X
Type of cancer	-	X	-	X	X	-	-
Prevalence of inflammation	-	X ^d	X ^e	-	X ^f	X ^g	X ^h
Preventive measures	X	-	-	-	X ⁱ	X ^j	X
Extraction protocol	-	-	-	X ^k	-	-	X ^l
Extraction site	-	-	-	X	X	-	X ^m

Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 

were observational studies and four had control groups. A total of 550 patients treated with BP and DS were identified of whom 271 had received tooth extractions after medication onset. Due to significant heterogeneity in the collected data, only a qualitative analysis was performed. The MRONJ incidence after tooth extractions varied between 11% and 50% at the patient level. MRONJ occurred up to 3 years after the tooth extraction. Teeth affected by inflammation before the extraction and additional osteotomy during the surgical procedure were identified as risk factors.

Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients—A systematic review

Nurda Schwech^{1,2} | Johanna Nilsson^{2,3} | Pia Gabre^{1,2,4} 

- ◆ Η τοπική φλεγμονή που υπάρχει και πριν την εξαγωγή του δοντιού αυξάνει τον κίνδυνο της MRONJ.
- ◆ Η περιοδοντική φλεγμονή σε συνδυασμό με την αντικαταβολική αγωγή οδηγεί σε έναρξη της οστεονέκρωσης και όχι η εξαγωγή του δοντιού αυτή καθ' εαυτή.
- ◆ Η διαδοχική θεραπεία και η μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο MRONJ.
- ◆ Δόντια που μπορούν να αποκατασταθούν θα πρέπει να βγαίνουν άμεσα - πριν την ανάπτυξη φλεγμονής σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν high-dose BP και DS.
- ◆ Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής, η προσωρινή διακοπή του denosumab μπορεί να έχει κάποιο νόημα, ενώ δεν έχει νόημα η διακοπή των διφωσφονικών.

Συμπεράσματα

- Η επίπτωση της MRONJ σε οστεοπορωτικούς ασθενείς είναι τόσο χαμηλή που δεν πρέπει να αποθαρρύνει τη χορήγησή τους για μείωση του καταγματικού κινδύνου.
- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νεοπλασία και κυρίως όταν αυτοί υποβάλλονται σε χειρουργικές οδοντιατρικές επεμβάσεις (*in osteoporosis 2.7 % per person-year (95 % CI 1.6–4.6 %) (n = 13/126), and for the bone metastases cohort 26.4 % per person-year*) και προϋπάρχει φλεγμονή (*OR 22.77; 95 % CI 2.85–181.62; p = 0.003*).
- Στις περισσότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις σε ασθενείς με καρκίνο και BM, η επίπτωση της MRONJ ήταν υψηλότερη σε όσους έλαβαν Dmab σε σχέση με BP (ZOL-treated).
- Ο τύπος του BP επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης MRONJ : Η επίπτωση της MRONJ είναι σημαντικά υψηλότερη στη χορήγηση IV. BPs σε σχέση με τα per os BPs κυρίως λόγω του ότι τα per os χορηγούνται για καλοήθεις λόγους ενώ τα IV για κακοήθειες σε αρκετά υψηλότερες δόσεις και συχνότητα.

Συμπεράσματα

- Ο κίνδυνος για MRONJ μπορεί να είναι μικρότερος στα μη αζωτούχα-BPs σε σχέση με αζωτούχα-BPs λόγω της πιο ισχυρής αντι-οξειδωτικής και αντι-φλεγμονώδους δράσης (*in vitro*).
- Μεγαλύτερη επίπτωση MRONJ με Dmab και σε οστεοπορωτικούς ασθενείς.
- Η sequential θεραπεία (διφωσφονικό → denosumab / PAM → ZOL) αυξάνει τον κίνδυνο για ONJ.
- Γενετικοί παράγοντες κινδύνου δεν έχουν επιβεβαιωθεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ONJ.
- **Δεδομένης της έλλειψης high-quality δεδομένων**, η ποιότητα της επιστημονικής τεκμηρίωσης είναι για συστάσεις πρόληψης είναι χαμηλή.
- Awareness και καλύτερη συνεργασία με Οδοντιάτρους και Ογκολόγους

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας