

OSTEONECROZA MAXILARELOR INDUSĂ DE BISFOSFONAȚI LA PACIENȚII CU OSTEOPOROZĂ

Voloc Chiril¹,
student doctorand
Sirbu Dumitru¹,
dr.șt.med, conf. univ.
Voloc Alexandru²,
dr.hab.șt.med, prof. univ.
Eni Stanislav¹,
student doctorand
Sirbu Daniel¹,
medic rezident

1 Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan“

2 Departamentul de pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu“

Rezumat

Osteonecroza maxilarelor indusă de bisfosfonați reprezintă o patologie a cavității bucale, caracterizată prin prezența ulcerărilor, expunerea țesutului osos necrotic și a complicațiilor secundare. **Scopul:** Evaluarea eficacității măsurilor de prevenție și a planului de tratament al osteonecrozei maxilarelor indusă de bisfosfonați, la pacienții cu osteoporoză. **Material și metode:** În studiu sunt 3 paciente DE 65, LV85 și respectiv VM 73 de ani, cărora li s-au administrat bisfosfonați, dintre care la două dintre ele — pe cale orală și una — intravenos. Pacientele de sex feminin cu vârstele de DE-65 ani; LV-85 ani și VM- 73 ani. Au fost efectuate următoarele investigații: examenul clinic, radiologic (OPG și CBCT), osteodensitometria și analiza markerului osos beta cross-laps, precum și consultația medicului reumatolog. **Rezultate:** Examinarea și tratarea pacienților a fost în 2 cazuri, fiind sub supraveghere în medie timp de 1 an. Markerul osos beta-cross-laps a constituit respectiv: DE-0,26 ng/mL, LV-0,22 ng/mL, VM- 0,24 ng/mL. Examenul radiologic a scos în evidență semne de sinusită, margini osoase neregulate, porozitate sporită și într-un caz clinic — detașarea fragmentului osos. S-a realizat tratamentul medicamentos și chirurgical, asanându-se cavitatea bucală. **Concluzie:** Depistarea precoce a osteonecrozei indusă de bisfosfonați, precum și colaborarea interdisciplinară cu medicul reumatolog, determină o micșorare a apariției complicațiilor secundare.

Cuvinte cheie: osteonecroza maxilarelor, osteoporoză, bisfosfonați, sequestrectomie, tratament adjuvant.

BISPHOSPHONATE–INDUCED OSTEONECROSE OF THE JAWS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Voloc Chiril¹,
PhD student
Sirbu Dumitru¹,
MD, Ph.D., associate professor
Voloc Alexandru²,
MD, DS, university professor
Eni Stanislav¹,
PhD student
Sirbu Daniel¹,
resident physician

1 Department of oral–maxillo–facial surgery and oral implantology “Arsenie Guțan”

2 Department of Pediatrics USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Bisphosphonate–induced maxillary osteonecrosis represents a pathology of the oral cavity characterized by the presence of ulcerations, exposure of necrotic bone tissue and secondary complications. **Purpose:** to evaluate the effectiveness of preventive measures and treatment plan of bisphosphonate–induced maxillary osteonecrosis in patients with osteoporosis. **Material and methods:** In the study there are 3 female patients — DE — 65, LV — 85 and VM — 73 years of age respectively, to whom bisphosphonates were administered, two of them — orally and one — intravenously. The following investigations were performed: clinical, radiological examination (OPG and CBCT), osteodensitometry and beta–cross–laps bone marker analysis, and rheumatologist consultation. **Results:** Examination and treatment of patients was performed in 2 cases, with follow up for 1 year on average. The beta–cross–laps bone marker was respectively: DE–0.26 ng/mL, LV–0.22 ng/mL, VM–0.24 ng/mL. Radiological examination revealed signs of sinusitis, irregular bone margins, increased porosity and in one clinical case — bone fragment detachment. Medicinal and surgical treatment was carried out for issues in the oral cavity. **Conclusion:** Early detection of bisphosphonate–induced osteonecrosis, as well as interdisciplinary collaboration with the physician rheumatologist, results in a decrease in the occurrence of secondary complications.

Key words: maxillary osteonecrosis, osteoporosis, bisphosphonates, sequestrectomy, adjuvant therapy.

Introducere

Osteoporoza este o afecțiune sistemică a scheletului, caracterizată prin scăderea densității osoase și apariția dereglărilor în microarhitectura țesutului osos, ceea ce duce la creșterea fragilității osoase și în consecință, sporește riscul fracturilor [OMS, 1994]. Pentru a evita complicațiile ca fracturile osoase, în special la nivelul coloanei vertebrale sau colului femural, care pot duce la dizabilități și chiar la un risc crescut de deces în primul an după accidentare, savanții [1,2] recomandă prescrierea tratamentului antiresorbtiv cu bifosfonați ca terapie de elecție de prima intenție. Osteonecroza maxilarelor (ONM) indusă de bifosfonați reprezintă o patologie a cavității bucale caracterizată prin prezența ulcerărilor, expunerea țesutului osos necrotic și a complicațiilor secundare. Asociația Americană a chirurgilor oro-maxilo-faciali (AAOMS) a definit osteonecroza maxilarelor asociată terapiei antiresorbtive/antiangiogenice ca o complicație a utilizării medicamentelor antiresorbtive sau a unor agenți antiangiogenici, caracterizată prin apariția unei suprafețe osoase expuse la nivelul cavității orale, ce persistă mai mult de 8 săptămâni la un pacient care nu a urmat radioterapie în regiunea oro-maxilo-facială și nu prezintă leziuni metastatice la nivelul oaselor maxilare [3].

Cea mai frecventă manifestare clinică a osteonecrozei este expunerea osoasă; cu toate acestea, au fost descrise cazuri de ONM fără expunere osoasă [4,5]. Alte simptome pot include dureri osoase ale maxilarului, pierderea dinților, semne de infecție și inflamație, alterarea funcției neurosenzoriale și halitoză [5]. Incidența osteonecrozei maxilare cauzate de bifosfonați variază de la 0 la 12.222 per 100.000 pacienți/an, în funcție de tipul de medicament, doză și scopul tratamentului [6]. Agenții antiresorbtivi și antiangiogenici sunt printre cele mai prescrise medicamente pentru tratamentul sau prevenirea patologieilor osoase ca: mielomul multiplu, metastazele osoase în contextul cancerelor de prostată, sân și plămâni, osteoporoza primară și secundară, boala Paget și osteogeneza imperfectă [7-11]. Bifosfonații inhibă puternic activitatea osteoclastelor prin inducerea apoptozei osteoclaste. În consecință, formarea osoasă depășește resorbția osoasă, îmbunătățind densitatea osoasă și reducând semnificativ riscul fracturilor [12,13].

Deși unele rapoarte arată că ONM se poate dezvolta spontan, fără o cauză inițială clară, mulți factori de risc sunt asociați cu dezvoltarea ONM, cum ar fi administrarea intravenoasă (IV) de bifosfonați, frecvența administrării, doza mai mare per administrare și durata de aport a medicamentului [14,15].

În plus, utilizarea corticosteroizilor și bolile sistemice concomitente, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, insuficiența cronică renală și imunosupresia, sporesc vădit riscul de a dezvolta ONM [16-18]. Intervențiile chirurgicale invazive, inflamația parodontală preexistentă și leziunile mucoasei bucale legate de proteză reprezintă factori de risc major pentru ONM, așa cum a fost demonstrat și în cercetările preclinice pe modele de rozătoare [19,20].

Introduction

Osteoporosis is a systemic disease of the skeleton, characterized by a decrease in bone density and appearance of irregularities in bone tissue microarchitecture, which leads to an increase in bone fragility and consequently increases the risk of fractures [WHO, 1994]. To avoid complications like bone fractures, especially in the spine or femoral neck, which can lead to disability and even an increased risk of death in the first year after the injury, scientists [1,2] recommend prescribing antiresorptive treatment with bisphosphonates as the first-line therapy of choice. Bisphosphonate-induced maxillary osteonecrosis (MON) is a pathology of the oral cavity characterized by the presence of ulcerations, exposure of necrotic bone tissue and secondary complications. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) defined maxillary osteonecrosis associated with antiresorptive/antiangiogenic therapy as a complication of the use of antiresorptive drugs or antiangiogenic agents, characterized by the appearance of an exposed bone surface in the oral cavity that persists longer of 8 weeks in a patient who did not undergo radiotherapy in the oro-maxillo-facial region and does not present metastatic lesions in maxillary bones [3].

The most common clinical manifestation of osteonecrosis is bone exposure; however, cases of MON without bone exposure have been described [4,5]. Other symptoms may include maxillary bone pain, tooth loss, signs of infection and inflammation, impaired neurosensory function, and halitosis [5]. The incidence of maxillary osteonecrosis due to bisphosphonates ranges from 0 to 12,222 per 100,000 patients/year, depending on the type of drug, dose, and purpose of treatment [6]. Antiresorptive and antiangiogenic agents are among the most prescribed drugs for the treatment or prevention of bone pathologies such as: multiple myeloma, bone metastases of prostate, breast and lung cancers, primary and secondary osteoporosis, Paget's disease and osteogenesis imperfecta [7-11]. Bisphosphonates strongly inhibit osteoclast activity by inducing osteoclast apoptosis. Consequently, bone formation exceeds bone resorption, improving bone density and significantly reducing fracture risk [12,13].

Although some reports show that MON can develop spontaneously, without a clear initial cause, many risk factors are associated with the development of MON, such as intravenous (IV) administration of bisphosphonates, frequency of administration, higher dose per administration, and duration of drug intake [14,15].

In addition, the use of corticosteroids and concomitant systemic diseases, such as diabetes, hypertension, chronic renal insufficiency and immunosuppression, clearly increase the risk to develop MON [16-18]. Invasive surgical interventions, pre-existing periodontal inflammation and denture-related oral mucosal lesions are risk major factors for MON, as has also been demonstrated in preclinical research in rodent models [19,20].

Revizuirea literaturii medicale internaționale din ultimul deceniu semnaleză o creștere a incidenței osteonecrozei maxilarelor relaționată cu tratamentele cu bifosfonați, încercându-se o stadializare a leziunilor din această entitate clinică nouă, precum și schițarea unor protocoale adecvate de profilaxie și tratament [14,17,18]. În această lucrare, prin prisma trecerii în revistă a unor reprezentative raportări de cazuri sau serii de cazuri din literatura medicală accesibilă, sintetizăm principalele aspecte legate de structura, mecanismele de acțiune și indicațiile terapeutice ale bifosfonaților, dar și datele actuale privind managementul osteonecrozei maxilarelor asociată bifosfonaților care trebuie să fie cunoscute atât de medicii care indică bifosfonați (oncologi, reumatologi) cât și de către chirurgii oro-maxilo-faciali sau medicii stomatologi cărora li se adresează în cele din urmă pacienții cu astfel de complicații medicamentose induse [3,4,7].

Riscul de apariție a osteonecrozei poate fi apreciat cu ajutorul markerului osos Beta-Cross laps: mai puțin de 0,1 ng/ml — Risc înalt; 0,1-0,15 ng/ml — Risc mediu; 0,2-0,3 ng/ml — Risc jos; > 0,3 ng/ml — Fără risc [21]. Acest indicator necesită a fi luat în considerație la etapa preoperatorie pentru a minimaliza complicațiile eventual posibile [22].

AAOMS clasifică osteonecroza maxilarelor indusă de bifosfonați în 3 stadii [3,23]: **stadiul I** — la examenul clinic se observă suprafețe de os denudat sau arii de necroză osoasă, limitate la procesul alveolar, fără a fi prezente semne de infecție și/sau tulburări de sensibilitate fără etiologie dento-parodontală. Examenul radiologic atestă prezența lizei osoase la nivelul procesului alveolar sau resorbție osoasă fără legătură aparentă cu leziuni dento-parodontale. **Stadiul II** — clinic se observă suprafețe de os denudat sau arii de necroză osoasă, limitate la procesul alveolar; cu prezența semnelor clinice de infecție; fistule mucozale cu punct de plecare osos și/sau tegumentare, fără etiologie dentoparodontală; tulburări de sensibilitate fără etiologie dento-parodontală. Modificările radiologice sunt similare cu cele descrise în stadiul I. **Stadiul III** — la examenul clinic se obiectivează suprafețe de os denudat sau arii de necroză osoasă, ce se extind dincolo de procesul alveolar (ram mandibular, margine bazilară a mandibulei, sinus maxilar etc.); prezența semnelor clinice de infecție; fistule mucozale cu punct de plecare osos și/sau tegumentare, fără etiologie dentoparodontală; tulburări de sensibilitate fără etiologie dento-parodontală; mobilitate dentară fără etiologie ocluzală/parodontală; formarea de sechestre osoase; fractură de mandibulă în „os patologic“; comunicare oro-antrală/oro-nazală. Radiologic: liză osoasă extinsă dincolo de procesul alveolar (ram mandibular, margine bazilară a mandibulei, sinus maxilar); semne specifice fracturii de mandibulă; semne specifice sinuzitei maxilare.

Conform algoritmului terapeutic, pacienții care urmează să înceapă tratament antiresorbțiv cu bifosfonați pe cale orală/intravenoasă (perfuzii anuale/trimestriale), pentru osteoporoză sau alte afecțiuni non-maligne se recomandă:

The review of international medical literature for the last decade indicates an increase in the incidence of maxillary osteonecrosis related to bisphosphonate treatments, and an attempt to stage the lesions in this new clinical entity, as well as to outline appropriate prevention and treatment protocols [14, 17, 18]. In this paper, following the review of some representative case reports or case series from the accessible medical literature, we summarize the main aspects related to the structure, mechanisms of action and therapeutic indications of bisphosphonates, as well as current data regarding the management of maxillary osteonecrosis associated with bisphosphonates which must be known both by the physicians prescribing bisphosphonates (oncologists, rheumatologists) and by oral-maxillo-facial surgeons or dentists to whom patients with such medical complications are ultimately referred [3,4,7].

The risk of osteonecrosis can be assessed using the beta-cross-laps bone marker: less than 0.1 ng/ml — high risk; 0.1–0.15 ng/ml — medium risk; 0.2–0.3 ng/ml — low risk; > 0.3 ng/ml — no risk [21]. This indicator needs to be considered in the preoperative stage to minimize possible complications [22].

AAOMS classifies bisphosphonate-induced maxillary osteonecrosis into 3 stages [3,23]: stage I — during the clinical examination, denuded bone surfaces or areas of bone necrosis are observed, limited to the alveolar process, without signs of infection and/or sensitivity disorders without dento-periodontal etiology. Radiological examination shows the presence of bone lysis at the level of alveolar process or bone resorption with no apparent connection to periodontal lesions. Stage II — clinically, denuded bone surfaces or areas of bone necrosis, limited to the alveolar process, are observed; clinical signs of infection present; mucosal fistulas with bone and/or tegumentary starting point, without dento-periodontal etiology; sensitivity disorders without dento-periodontal etiology. Radiological changes are similar to those described in stage I. **Stage III** — during the clinical examination denuded bone surfaces or areas of bone necrosis, extending beyond the alveolar process (mandibular ramus, basilar edge of the mandible, maxillary sinus, etc.) are identified; clinical signs of infection present; mucosal fistulas with bone and/or tegumentary starting point, without dento-periodontal etiology; sensitivity disorders without dento-periodontal etiology; dental mobility without occlusal/periodontal etiology; formation of bone sequestrations; mandibular fracture in “pathological bone”; oro-antral/oro-nasal communication. Radiological: extensive bone lysis beyond the alveolar process (mandibular ramus, basilar margin of the mandible, maxillary sinus); signs specific to mandibular fracture; specific signs of maxillary sinusitis.

According to the therapeutic algorithm, in patients about to start antiresorptive treatment with oral/intravenous bisphosphonates (annual/quarterly

- informarea pacienților asupra riscului redus de apariție a osteonecrozei maxilarelor, precizându-se fără echivoc că această complicație reprezintă un efect secundar al medicației anti-resorbitive și nu rezultatul tratamentului medico-dentar; în cazul pacienților cărora urmează să li se administreze simultan și glucocorticoizi pe cale sistemică, aceștia vor fi informat asupra unui risc sporit de apariție a osteonecrozei maxilarelor; pacienților nu li se va recomanda temporizarea inițierii tratamentului medicamentos, în baza unui presupus beneficiu în reducerea riscului de osteonecroză a maxilarelor;

- efectuarea tratamentelor medico-dentare cu caracter conservativ (odontale, endodontice, parodontale, protetice, ortodontice), fără precauții speciale;

- efectuarea intervențiilor chirurgicale de mică amploare care interferează substratul osos, fără precauții speciale; nu se recomandă antibioprolaxie/antibioterapie, dacă nu există alte indicații locale/generale pentru instituirea acestora, în baza unui presupus beneficiu în reducerea riscului de osteonecroză a maxilarelor;

- instruirea pacientului pentru menținerea riguroasă/îmbunătățirea igienei orale și modificarea stilului de viață (abandonarea fumatului);

- efectuarea de controale medico-dentare periodice și optimizarea restaurărilor odontale/protetice, pentru a reduce riscul de producere a unor soluții de continuitate la nivelul mucoasei orale;

- pacienții vor fi informați să se prezinte la medicul dentist, sau la medicul curant care a prescris medicația anti-resorbitivă, în cazul în care observă apariția următoarelor semne: apariția unor zone de os expuse în cavitatea orală, semne inflamatorii, tulburări de sensibilitate, apărute spontan sau consecutiv unor intervenții chirurgicale de mică amploare care interferează substratul osos.

Obiectivele tratamentului pacienților cu osteonecroză a maxilarelor indusă de bisfosfonați sunt următoarele: ameliorarea simptomatologiei dureroase, prevenirea/controlul infecției și limitarea extensiei procesului necrotic osos. Conform clasificării AAOMS, abordarea terapeutică a osteonecrozei maxilarelor post-medicaționale este diferențiată în funcție de stadiul evolutiv al afecțiunii. Astfel am luat în considerație aceasta și am reflectat algoritmul dat în planul de tratament a pacienților incluși în studiul dat.

Tratamentul chirurgical combinat cu cel conservativ la pacienții cu osteonecroză a maxilarelor este convențional, iar în cazurile de recuperare incompletă se prescrie și tratamentul adjuvant (administrarea teriparatidei, utilizarea ozonului, oxigenului hiperbaric), care posedă caracteristici pozitive asupra țesuturilor, având efect antimicrobian, îmbunătățind oxigenarea țesuturilor implicate în procesul patologic, activând răspunsul umoral și celular imun, precum și formarea fibroblaștilor și agenților analgetici [24].

Conform datelor literaturii [25,26] științifice, acest preparat poate fi administrat după intervenția chirurgicală de sechestrrectomie pe o perioadă de minimum 1 lună. Acțiunea teriparatidei este dublă,

infusions), for osteoporosis or other non-malignant conditions it is recommended:

- informing patients about the reduced risk of maxillary osteonecrosis, stating unequivocally that this complication is a side effect of the antiresorptive medication and not the result of medical-dental treatment; in the case of patients who are to be simultaneously administered systemic glucocorticoids, they will be informed of a higher risk of maxillary osteonecrosis; patients will not be recommended to delay the initiation of medication based on a supposed benefit in reducing the risk of maxillary osteonecrosis;

- carrying out conservative medical and dental treatments (odontal, endodontic, periodontal, prosthetic, orthodontic), without special precautions;

- performing small-scale surgical interventions that interfere with the bone substrate, without special precautions; antibiotic prophylaxis/therapy is not recommended if there are no other local/general indications for such treatment, based on a supposed benefit in reducing the risk of maxillary osteonecrosis;

- patient training for rigorous maintenance/improvement of oral hygiene and lifestyle modification (smoking cessation);

- carrying out periodic medical-dental check ups and optimizing odontal/prosthetic restorations, to reduce the risk of producing continuity solutions at the level of the oral mucosa;

- patients will be informed to see the dentist, or the treating physician who prescribed the antiresorptive medication, if they notice the following signs: appearance of exposed bone areas in the oral cavity, inflammatory signs, sensitivity disorders occurring spontaneously or following minor surgical interventions that interfere with the bone substrate.

The goals of treatment for patients with bisphosphonate-induced maxillary osteonecrosis are the following: relief of pain symptoms, infection prevention and control, and limitation of the bone necrotic process. According to the AAOMS classification, the therapeutic approach to post-drug maxillary osteonecrosis is differentiated according to the evolutionary stage of the condition. Thus, we took this into consideration and reflected the algorithm given in the treatment plan of the patients included in our study.

Surgical treatment combined with conservative treatment in patients with maxillary osteonecrosis is conventional, and in cases of incomplete recovery adjuvant treatment (administration of teriparatide, use of ozone, hyperbaric oxygen) is also prescribed having a positive impact on tissues, having an antimicrobial effect, improving the oxygenation of tissues involved in the pathological process, activating the humoral and cellular immune response, as well as the formation of fibroblasts and analgesic agents [24].

According to the data in scientific literature [25,26] these medications can be administered after sequestrectomy surgery for a period of at least 1 month. The action of teriparatide is twofold, facilitating bone healing in maxillary osteonecrosis and increasing bone

facilitând vindecarea osoasă în osteonecroza maxilarelor și sporind densitatea osoasă. Un rol aparte în vindecarea cât mai rapidă a bolnavilor în perioada postoperatorie i se atribuie vitaminei D, deoarece s-a demonstrat că majoritatea pacienților prezintă carență sau insuficiență a ei și este important de a se monitoriza și corecta statusul precar al acestei vitamine în mod permanent. Unii autori sugerează necesitatea unei perioade de eliminare din organism a bisfosfonaților înainte de administrarea teriparatidei [27].

Luând în considerație mulții factori în apariția osteonecrozei și mecanismul complex de dezvoltare și evoluție a afecțiunilor, complicațiile și tratamentul anevoios, studiarea și elaborarea conduitei în depistarea precoce și tratamentul efectiv, rămân o provocare actuală pentru specialiștii în domeniu.

Scopul studiului: Evaluarea eficacității măsurilor de prevenție și a planului de tratament al osteonecrozei maxilarelor indusă de bisfosfonați, la pacienții cu osteoporoză.

Materiale și metode

În studiu sunt incluse 3 paciente de sex feminin cu vârstele DE-65 ani; LV-85 ani și VM- 73 ani cărora li s-au administrat bisfosfonați. O pacientă s-a adresat la IMSP Institutul de Medicină Urgentă și două la clinica stomatologică Omni Dent. S-a efectuat examenul clinic, examenul radiologic (OPG și CBCT), osteodensitometria, analiza markerului osos beta cross-laps, consultația medicului reumatolog.

Rezultate și discuții

Din istoricul bolii aflăm că pacienții s-au adresat inițial la medicul reumatolog pentru consultație, ca urmare li s-a efectuat osteodensitometria (DXA), astfel obținând următoarele rezultate a T-score-ului: la pacienta VM -4,0; la DE -2,5 și la LV -5,0. Aceste rezultate denotă că la toate 3 paciente s-a depistat osteoporoză severă, care a fost tratată ulterior cu preparate din grupul bisfosfonaților pe cale orală sau intravenoasă, în dependență de gravitate. La un an de tratament s-a reevaluat starea densității osoase rezultând următoarele: VM -0,5; DE -1,5; LV -1,8. Astfel se reflectă o ameliorare a stării clinice, dar care se complică cu apariția osteonecrozei maxilarelor.

β -CTx (Beta-CrossLaps) apare în faza incipientă a degradării colagenului de tip I, din acest motiv este un marker specific și stabil al resorbției osoase. Acest marker se utilizează în monitorizarea terapiei antiresorbtive, pentru a aprecia riscul de apariție a osteonecrozei. La momentul adresării pacienților la medicul chirurg oro-maxilo-facial cu complicația de osteonecroză a maxilarelor, acestora li s-a efectuat analiza markerului osos beta cross laps obținând următoarele rezultate: pacienta VM — 0,24 ng/mL; DE — 0,26 ng/mL; LV — 0,22 ng/mL. Conform rezultatelor există un risc jos de apariție a osteonecrozei, care poate fi explicat prin întreruperea administrării bisfosfonaților (tabel 1).

density. A special role in faster healing in patients after surgery is attributed to vitamin D, because it has been shown that most patients have a deficiency or insufficiency of vitamin D and it is important to monitor and correct the deficient status of vitamin D on a permanent basis. Some authors suggest the need in a period of elimination of bisphosphonates from the body before administering teriparatide [27].

Considering multiple factors in the occurrence of osteonecrosis and the complex mechanism of development and evolution of this condition, its complications and difficult treatment, studying and developing the algorithm for early detection and effective treatment in such patients remains a current challenge for the specialists in the field.

Purpose of the study: evaluation of effectiveness of preventive measures and the plan of treatment of bisphosphonate-induced maxillary osteonecrosis in patients with osteoporosis.

Materials and methods

The study includes 3 female patients aged DE — 65 years; LV — 85 years and VM — 73 years, who were administered bisphosphonates. One patient addressed to the IMSP Institute of Emergency Medicine and the other two — to the Omni Dent dental clinic. Clinical examination, radiological examination (OPG and CBCT), osteodensitometry, beta-cross-laps bone marker analysis, rheumatologist consultation were performed.

Results and discussion

From the history of the disease, we learn that the patients initially went to the rheumatologist for consultation, as a result they underwent osteodensitometry (DXA), thus obtaining the following T-score results: in the patient VM -4.0; DE -2.5 and LV -5.0. These results show that severe osteoporosis was detected in all 3 patients, subsequently treated with medicines from the group of bisphosphonates orally or intravenously, depending on the severity. After one year of treatment, the state of bone density was reevaluated, resulting in the following: VM -0.5; DE -1.5; LV -1.8. This reflects an improvement in the clinical condition, but complicated by the appearance of maxillary osteonecrosis.

β -CTx (Beta-Cross-Laps) appears in the early phase of type I collagen degradation, for this reason it is a specific and stable marker of bone resorption. This marker is used in monitoring antiresorptive therapy to assess the risk of osteonecrosis. At the time of the patients addressing to the oro-maxillo-facial surgeon with the complication of maxillary osteonecrosis, they were subjected to beta-cross-laps bone marker analysis, obtaining the following results: patient VM -0.24 ng/mL; DE — 0.26 ng/mL; LV — 0.22 ng/mL. According to the results, there is a low risk of osteonecrosis, which can be explained by discontinuation of bisphosphonates (table 1).

Tabel 1. Datele investigațiilor la pacienții din studiu.

Pacient/ Date	Sex	Vârsta (ani)	Bisfosfo- nați (calea)	Osteodensito- metria (DXA) pretratament cu bisfosfonați (T-score)	Osteodensito- metria (DXA) posttratament cu bisfosfonați (T-score)	Marker beta cross -laps (ng/ mL)
VM	F	73	i/v	-4,0	-0,5	0,24
DE	F	65	Per os	-2,5	-1,5	0,26
LV	F	85	Per os	-5,0	-1,8	0,22

Caz clinic nr. 1

Pacienta VM, în vârstă de 73 ani, diagnosticată cu osteonecroza maxilarului superior cadranul I, stadiul 3, avînd afecțiuni concomitente osteoporoză și cancer al glandei mamare, i s-a administrat bisfosfonați pe cale intravenoasă timp de 1 an. Pacienta la adresare acuză dureri la maxilarul superior pe stînga, în regiunea dinților 11-23, dereglări de masticatie în decurs de 1 an. Examenul endobucal reflectă prezența unui fragment osos mobil, expus la nivelul dinților 21-23, mucoasa hiperemiată cu dureri la palpate (figura 1). Examenul radiologic prezintă o zonă demarcată la nivelul dinților 21-23, semne de inflamație a sinusului maxilar pe stînga (figura 2).

S-a efectuat intervenția de sechestrctomie minimal invazivă, conform opiniei savanților [23,25], manipulațiile chirurgicale miniinvasive au o rată de succes mai mare de vindecare completă a pacienților cu osteonecroza maxilarelor. Sechestrctomia s-a efectuat după confirmarea radiologică a delimitării complete a sechestrului osos. Debridarea cu instrumentariu neagresiv (linguri de chiuretaj cu partea

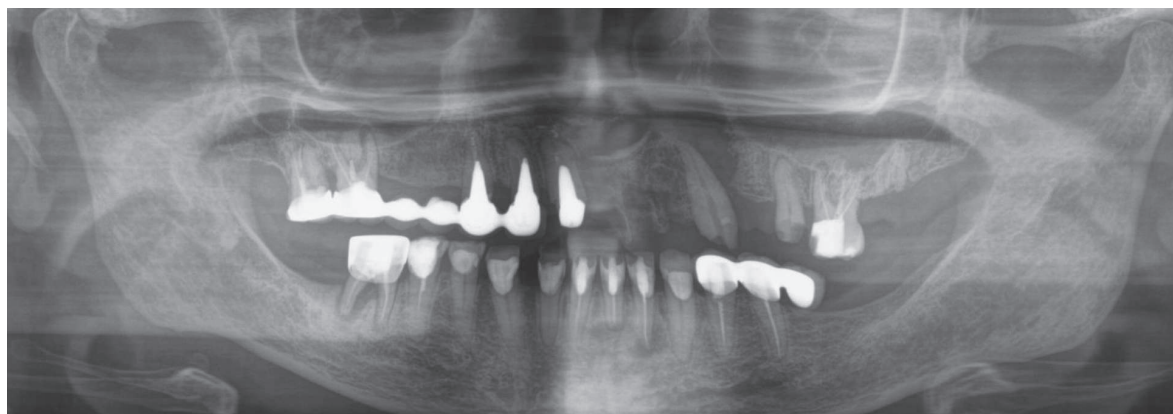
Table 1. Test results in study patients.

Patient/ data	Sex	Age (years)	Bisphos- pho- nates (path- way)	Osteodensito- metry (DXA) pre- treatment with bisphosphonates (T-score)	Osteodensito- metry (DXA) post- treatment with bisphospho- nates (T-score)	Beta cross-laps marker (ng/mL)
VM	F	73	i/v	-4,0	-0,5	0,24
DE	F	65	Oral	-2,5	-1,5	0,26
LV	F	85	Oral	-5,0	-1,8	0,22

Clinical case no. 1

Patient VM, aged 73, diagnosed with osteonecrosis of the upper maxilla quadrant I, stage 3, having concomitant conditions — osteoporosis and breast cancer, was administered bisphosphonates intravenously for 1 year. The patient complains of upper jaw pain on the left, in the region of teeth 11–23, mastication disorders within 1 year. The endobuccal examination reflects the presence of a mobile bone fragment, exposed at the level of teeth 21–23, hyperemic mucosa with pain on palpation (figure 1). The radiological examination shows a demarcated area at the level of teeth 21–23, signs of inflammation of the maxillary sinus on the left (figure 2).

A minimally invasive sequestrectomy was performed, according to the scientists' opinion [23,25], minimally invasive surgical manipulations have a higher success rate of complete healing in patients with maxillary osteonecrosis. The sequestrectomy was performed after radiological confirmation of the complete delimitation of the bone sequestration. Debridement with non-aggressive instruments (cu-

**Fig. 1** Examenul endobucal al pacientei VM: A – aspect frontal; B – aspect palatinal.**Fig. 1** Endobuccal examination in patient VM: A – front view; B – palate view.**Fig. 2** Ortopantomografie a pacientei VM.**Fig. 2** Orthopantomography of patient VM.

activă rotunjită), incizii mici, manipularea țesuturilor moi foarte minuțios, fără întindere excesivă, cât mai puțin traumatizantă. După debridare a urmat prelucrarea aniseptică și aplicarea meșei cu iodoform pentru a menține un mediu bactericid, pe o perioadă de 2 săptămâni, la fiecare 4-5 zile fiind schimbată. Postoperator s-a indicat tratament antimicrobian, amoxicilină cu acid clavulanic a câte 1 gram de 2 ori pe zi în decurs de 7 zile, preparate analgetice și antiinflamatorii cu substanța activă, flurbiprofen. S-a recomandat pacientei să efectueze băi bucale cu soluții antiseptice pe bază de clorhexidină, în special după mese (figura 3). Ca rezultat, prezentându-se la control peste o săptămână și o lună postoperator s-a observat o vindecare lentă a plăgii (figura 4). Totuși, ținând cont de riscul major în apariția repetată a osteonecrozei, pacienta este consultată cu o periodicitate de o dată la 6 luni. În prezent starea pacientei este satisfăcătoare. Necesită asanarea cavității bucale, prin înlăturarea focarelor inflamatorii, utilizând aceeași tactică minimal invazivă de tratament chirurgical și terapeutic subsupravegherea markerilor de remodelare osoasă.

Caz clinic nr. 2

Pacienta DE, în vîrstă de 65 ani, a fost diagnosticată cu edentație parțială cl. I după Kennedy la ma-

rettage spoons with rounded active part), small incisions, very thorough handling of soft tissues, without excessive stretching, as minimally traumatic as possible. Debridement followed by antiseptic processing and the application of dressing with iodophorm to maintain a bactericidal environment, for a period of 2 weeks, being changed every 4–5 days. Postoperative antimicrobial treatment was prescribed with amoxicillin with clavulanic acid — 1 g twice a day 7 days, analgesic and antiinflammatory medication with flurbiprofen as active substance. Recommended to perform rinsing of oral cavity with antiseptic solutions with chlorhexidine, especially after meals (figure 3). As a result, a slow healing of the wound was observed after one week and one month postoperatively (figure 4). However, considering the major risk of repeated occurrence of osteonecrosis, the patient is examined every 6 months. Currently, the patient's condition is satisfactory. Rehabilitation of the oral cavity is required by removing inflammatory foci, using the same minimally invasive tactic of surgical and therapeutic treatment under the supervision of bone remodeling markers.

Clinical case no. 2

Patient DE, aged 65, diagnosed with partial edentation cl. I according to Kennedy in maxilla. Osteo-

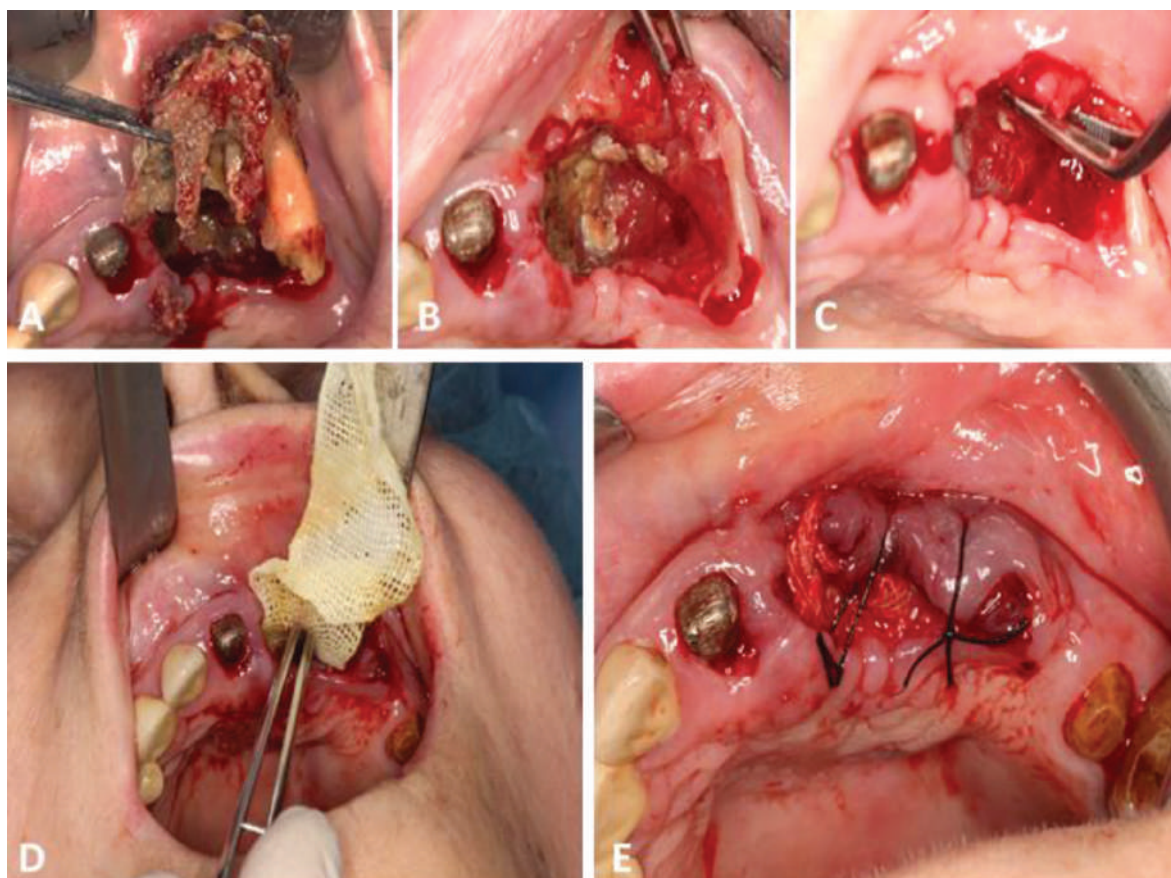


Fig. 3 Intervenția de sequestrectomie la pacienta VM: A — Înlăturarea fragmentului osos necrotic; B, C — debridarea minim invazivă; D — inserarea meșei iodoforme; E — suturarea.

Fig. 3 Sequestrectomy intervention in patient MV: A — Removal of necrotic bone fragment; B, C — minimally invasive debridement; D — insertion of the iodoform dressing; E — suturing.

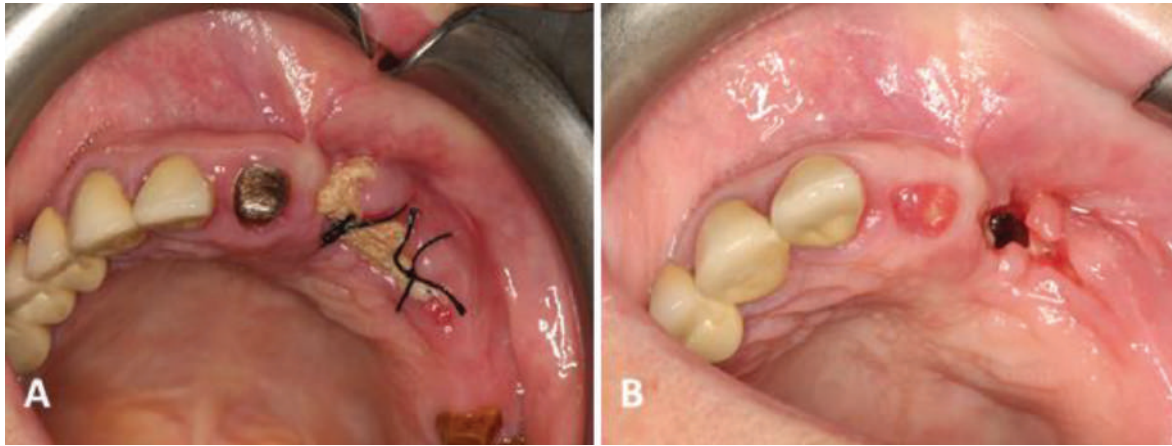


Fig. 4 Examenul endobucal a pacientei VM: A — 1 săptămână postoperator și B — 1 lună postoperator.

Fig. 4 Endooral examination of the patient VM: A — 1 week postoperatively, and B — 1 month postoperatively.

xilă. Osteonecroza maxilarului superior cadranul II, stadiul 1. Abces palatinal de la dinte 22 pe fundal de osteoporoză. I s-a administrat bisfosfonați pe cale orală timp de un an. Cu o lună înainte de a se prezenta la noi pentru consultație, pacienta a avut dureri în regiunea dinților 12-15, dereglări de masticatie. Examenul endobucal denotă o mucoasă hiperemiată, bombată la nivelul suturii palatine mediane și prezența unei eroziuni în regiunea mucoasei vestibulare la dinte 24 (figura 6). Examenul radiologic, CBCT, prezintă semne specifice sinuzitei maxilare unilaterale și o porozitate crescută a țesutului osos (figura 5).

S-a extras dinte 12 și s-a drenat colecția purulentă, indicându-se antibioticoterapia, similar cazului clinic nr. 1 (figura 6). Pacientei i s-au explicat toate riscurile posibile și i s-a recomandat să se prezinte o dată la 6 luni pentru control și tratament stomatologic în caz de necesitate.

Acest caz clinic la fel a fost la maxilarul superior, însă comparativ cu primul caz, în care osteonecroza a fost limitată în limita procesului alveolar, în cazul 2 procesul osteonecrotic s-a răspândit în regiunile învecinate, complicându-se cu abces palatinal și sinusită maxilară pe stînga. În pofida faptului că acest caz prezintă complicații, evoluția postoperatorie a fost mai favorabilă datorită, următorilor factori: vârsta pacientei (65 ani versus 73 ani), boli concomitente (fără patologii concomitente vs cancer al glandei mamară și tratament chimioterapeutic), stadiul I vs III, astfel evoluția bolii, precum și reabilitarea pacienților depinde de un șir de factori, care trebuie luați în considerație la etapa de examinare, diagnostic, tratament și supraveghere în dinamică.

Caz clinic nr. 3

Pacienta LV, în vîrstă de 85 ani, a fost diagnosticată cu osteonecroza mandibulei cadr. IV, stadiul 3, avînd osteoporoză severă, i s-a administrat bisfosfonați pe cale orală timp de un an. Primele semne ale osteonecrozei au apărut după extracția dintelui 47, efectuată cu 3 ani în urmă, caracterizate prin dureri postextractionale și vindecare lentă a plăgii cu dezgolire osoasă.

necrosis of the upper maxilla quadrant II, stage 1. Palatal abscess from tooth 22 on osteoporosis background. Received oral bisphosphonates for one year. One month before addressing us, the patient had pain in the region of teeth 12–15, chewing disorders. The endobuccal examination shows a hyperemic, bulging mucosa at the level of the median palatal suture and the presence of an erosion in the vestibular mucosa region of tooth 24 (figure 6). Radiological examination, CBCT, presents specific signs of unilateral maxillary sinusitis and an increased porosity of bone tissue (figure 5).

Tooth 12 was extracted and the purulent collection was drained, indicating antibiotic therapy, similar to clinical case no. 1 (figure 6). All the possible risks were explained to the patient, and she was advised to present herself once every 6 months for follow up and dental treatment if necessary.

This clinical case was also in the upper jaw, but compared to the first case, in which the osteonecrosis was limited within the alveolar process, in case 2 the osteonecrotic process spread to the neighboring regions, complicating with palatal abscess and maxillary sinusitis on the left. Despite the fact that this case presents complications, the postoperative evolution was more favorable due to the following factors: age of the patient (65 years versus 73 years), concomitant diseases (no concomitant pathologies vs breast cancer and chemotherapy treatment), stage I vs III, thus the evolution of the disease, as well as the rehabilitation of patients depends on a series of factors, which must be taken into account at the stage of examination, diagnosis, treatment and dynamic supervision.

Clinical case no. 3

Patient LV, aged 85, was diagnosed with osteonecrosis of the mandible, quadrant IV, stage 3, having severe osteoporosis, received oral bisphosphonates for one year. The first signs of osteonecrosis appeared after the extraction of tooth 47, performed 3 years ago, characterized by postextraction pain and slow healing of the wound with bone exposure. The pa-



Fig. 5 CBCT a pacientei DE: A- vedere panoramică; B-secțiune tangențială (zona de osteonecroză la nivelul procesului alveolar); C- secțiune transversal (modificări inflamatorii la nivelul sinusului maxilar stînga).

Fig. 5 CBCT of patient DE: A— panoramic view; B—tangential section (area of osteonecrosis at the level of the alveolar process); C— cross section (inflammatory changes at the level of the left maxillary sinus).

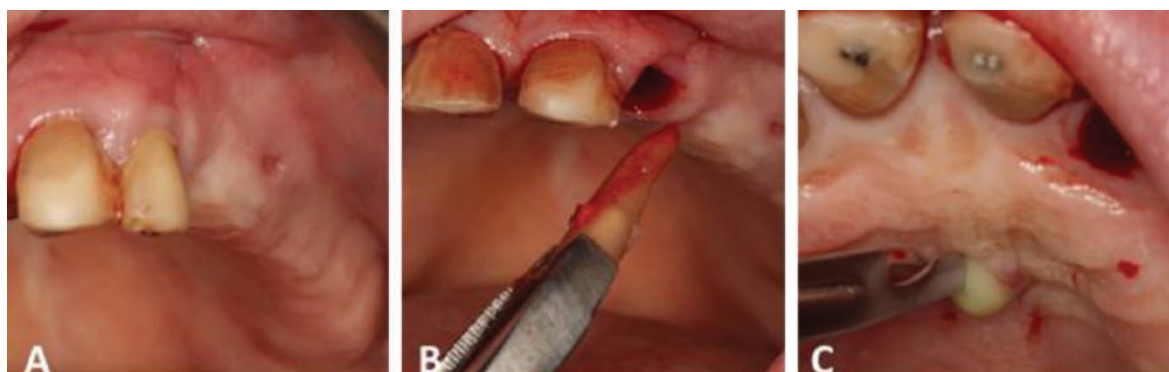


Fig. 6 Intervenția chirurgicală la pacienta DE: A — vedere frontală a maxilarului superior (prezența fistulei), B- extracția dintelui 22; C — incizia țesuturilor moi din palatinal pentru drenarea colecției purulente.

Fig. 6 Surgical intervention in patient DE: A — frontal view of the upper jaw (presence of fistula), B— extraction of tooth 22; C — incision of the soft tissues of the palate for drainage of the purulent collection.

Pacienta a urmat tratament în condiții de staționar la IMSP Institutul de Medicină Urgentă, în perioada a 2 ani de 3 ori repetîndu-se intervenția de **sechestrctomie**. Examenul radiologic (CBCT) (figura 7) marchează o distrucție osoasă și un sechestr în interiorul corpului mandibulei la nivelul dintelui 47, precum și o densitate **înalță în vecinătatea sechestrului format**. Spre deosebire de cazurile nr. 1 și 2, evoluția postoperatorie a fost complicată, cu apariția a 2 recidive pe parcursul a 2 ani, precum și recuperarea incompletă.

Probabil vârsta înaintată a pacientei a jucat un rol important în evoluția nesatisfăcătoare a proceselor de remodelare osoasă. Acest tratament complex, chirurgical și conservativ necesită a fi completat cu tratament adjuvant pentru ameliorarea stării pacientei.

Concluzii

1. Depistarea precoce a osteonecrozei indusă de bisfosfonați, precum și colaborarea interdisciplinară cu alți specialiști, permite o mai bună conduită de diagnostic și tratament al acestei categorii de pacienți și reducerea la maxim a unor eventuale complicații secundare.

2. Controlul cavității orale (prin examen clinic și radiologic) și restabilirea stării de sănătate optimă dento-parodontală înainte începerii terapiei cu bifosfonați reprezintă strategia cea mai apropiată, care reduce riscul apariției osteonecrozei maxilarelor.

tient underwent treatment in inpatient conditions at the IMSP Institute of Emergency Medicine, during 2 years, the sequestrectomy intervention was repeated 3 times. Radiological examination (CBCT) (figure 7) marks a bone destruction and sequestration inside the body of the mandible at the level of tooth 47, as well as a high density in the vicinity of the sequestration formed. Unlike cases 1 and 2, the postoperative evolution was complicated, with 2 recurrences in 2 years, and incomplete recovery.

Probably the advanced age of the patient played an important role in the unsatisfactory evolution of bone remodeling processes. This complex, surgical and conservative treatment needs to be supplemented with adjuvant treatment to improve the condition of the patient.

Conclusions

1. Early detection of bisphosphonates-induced osteonecrosis, as well as interdisciplinary collaboration with other specialists, allows a better diagnosis and treatment of this category of patients and maximal prevention of possible secondary complications.

2. Examination of the oral cavity (through clinical and radiological examination) and optimal restoration of dento-periodontal health before starting bisphosphonate therapy is the most appropriate strategy, which reduces the risk of maxillary osteonecrosis.

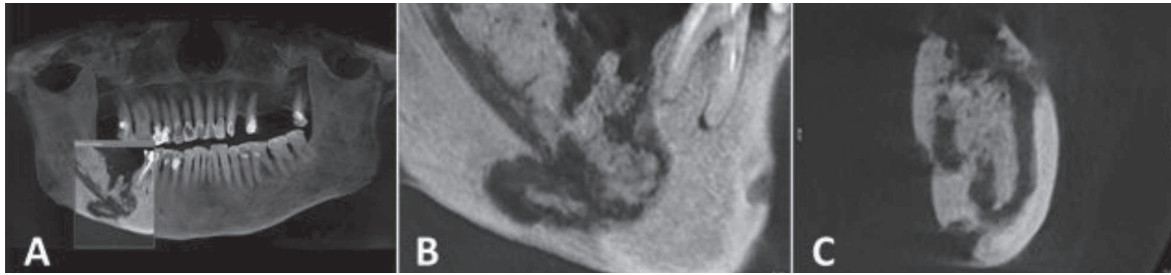


Fig. 7 CBCT a pacientei LV: A- vedere panoramică (la nivelul 47 se determină zona de osteonecroză); B-secțiune tangențială cu evidențierea sechestrului osos; C- secțiune transversal cu evidențierea zonei de osteonecroză.

Fig. 7 CBCT in patient LV: A — panoramic view (at level 47 the area of osteonecrosis is determined); B — tangential section highlighting bone sequestration; C— transverse section highlighting the area of osteonecrosis.

3. Tratamentul chirurgical combinat cu cel conservativ la pacienții cu osteonecroză a maxilarelor este convențional, iar în cazurile de recuperare incompletă se indică și tratament adjuvant.

3. Surgical treatment combined with conservative treatment in patients with maxillary osteonecrosis is conventional, and in cases of incomplete recovery, adjuvant treatment is also indicated.

Bibliografie/Bibliography:

- Sirbu D., Topalo V., Voloc A., Corcimari E., Voloc C. Studiul radiologic al osteoporozii la pacienții de sex feminin cu reabilitare implanto-protetică la mandibulă. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, 2018, nr. 1(15), p. 44-45.
- Voloc C., Sirbu D., Topalo V., ș.a. Corelarea datelor radiologice și osteodensitometrice de determinare a osteopeniei/osteoporozii la pacienții reabilitați implanto-protetic. Revista UNAS, 2018.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw — 2014 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;1(72):1938-56.
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. Int J Implant Dent. 2021; 7(1):47
- Srivichit B, Thonusin C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Impacts of bisphosphonates on the bone and its surrounding tissues: mechanistic insights into medication-related osteonecrosis of the jaw. Arch Toxicol. 2022 May;96(5):1227—1255.
- Calderaro, S.; Bausch, K.; Tourbier, C.; Wetterauer, C.; Thieringer, F.M.; Berg, B.-I. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Cross-Sectional Survey among Urologists in Switzerland, Germany, and Austria. J. Clin. Med. 2023, 12, 638.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2049—2102.,
- Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. Med Clin North Am. 2020 Sep;104(5):873-884.
- Song, Shasha et al. „Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis.” Pharmacology & therapeutics vol. 237 (2022)
- Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. Singapore Med J. 2021; 62(4):159-166.
- Kim JW, Tatad JCI, Landayan MEA, Kim SJ, Kim MR. Animal model for medication-related osteonecrosis of the jaw with precedent metabolic bone disease. Bone. 2015; 81:442-448.
- Yan, R., Jiang, R., Hu, L. et al. Establishment and assessment of rodent models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Int J Oral Sci 14, 41 (2022).
- Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Nov;5(11):908-923.
- Oryan A, Sahviev S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: Focus on zoledronate. Life Sci. 2021; 264:118681.
- He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Int J Oral Sci., 2020, No. 12(1), p. 30.
- Dincă O, Bucur MB, Bodnar D, Vlădan C, Bucur A. Extensive Osteonecrosis of the Mandible after Therapy with Denosumab Following Bisphosphonates Therapy. In: Acta Endo, 2014, No. 10(3), p. 457-462.
- Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. In: J Am Dent Assoc., 2019, No. 150(8), p. 664-675.
- Vlădan C, Dincă O, Bucur MB, Niță T, Bucur A. Acute maxillary sinusitis following bisphosphonate-associated osteonecrosis of the upper jaw: a case report. In: Romanian Journal of Rhinology, 2012, Vol. 2, No. 7, p. 149-152.
- Rodriguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez R. E. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other anti-resorptive agents. In: Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2016, No. 21(5), p. 595-600.
- Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. In: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014, No. 72(10), p. 1938—1956.
- Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hughes PJ, Basi DL, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Serum Markers of Bone Turnover and Angiogenesis in Patients With Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Discontinuation of Long-Term Intravenous Bisphosphonate Therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Apr; 74(4):738-46.
- Fleisher, Kenneth & Welch, Garrett & Kottal, Shailesh & Craig, Ronald & Saxena, Deepak & Glickman, Robert. (2010). Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 110. 509-16.
- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw.
- Sim IW, Borromeo GL, Tsao C.. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. J Clin Oncol. 2020 Sep 10;38(26):2971—2980.
- Dos Santos Ferreira L. Vasconcelos ACU. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int., 2021 ;32(12):2449-2459.
- Anabtawi M, Tweedale H, Mahmood H. The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Maxillofac Surg. 2021; 50(4):501-510.
- Kwon YD, Kim DY. Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). Dent J (Basel). 2016; 4(4):41.