



Servizio Sanitario Nazionale - Regione Liguria
Azienda Sanitaria Locale n. 5 "Spezzino"

Presidio Ospedaliero del Levante Ligure

Dipartimento Chirurgico
Struttura Complessa di Odontoiatria
Direttore: Dott. Roberto Rendo

OSTEONECROSI MASCELLARE CORRELATA ALL'ASSUNZIONE DI BIFOSFONATI

L'**osteonecrosi**, detta anche *necrosi avascolare*, è la morte del tessuto osseo causata da una mancata diffusione di sangue nell'area ossea interessata (infarto del midollo e del tessuto osseo).

Questo fenomeno può avere diverse cause quali fratture, uso di corticosteroidi, trombosi ed embolia, radioterapia, pancreatiti, abuso di alcol, ecc. ecc.

I **bifosfonati** sono un gruppo di farmaci ampiamente raccomandati ed utilizzati come trattamento di elezione per l'ipercalcemia e per le lesioni osteolitiche metastatiche associate ad alcune forme di tumore spesso in combinazione con altri agenti chemioterapici. Sono inoltre impiegati per ridurre il rischio di osteoporosi in menopausa, nella terapia del morbo di Paget, negli ipertiroidismi ed in corso di terapie corticosteroidi prolungate.

Dal 2003 sono riportate le prime segnalazioni che hanno descritto l'osteonecrosi avascolare della mascella quale effetto avverso potenzialmente grave associato alla somministrazione cronica di farmaci appartenenti alla classe dei bifosfonati contenenti azoto (aminobifosfonati) ⁽¹⁻²⁻³⁾.

Si tratta di una necrosi avascolare delle ossa mascellari caratterizzata da esposizione di osso necrotico e associata a sovrainfezione batterica e infiammazione dei tessuti molli circostanti, definita **BRONJ** (biphosphonate related osteonecrosis of the jaws).

Il numero dei casi è aumentata consistentemente nel giro di pochi anni compatibilmente con la crescita esponenziale delle prescrizioni.

Eziopatogenesi

Nell'osteonecrosi mascellare da assunzione di bifosfonati si individuano cause scatenanti e fattori predisponenti.

Cause scatenanti

La causa scatenante è data da un trauma o un insulto cui l'osso non è in grado di rispondere, in quanto la sua capacità rigenerativa e riparatoria risulta alterata dai bifosfonati. ⁽²³⁻²⁶⁾

Le principali cause scatenanti sono:

- estrazioni dentarie nel 40%-86% dei casi ⁽²³⁻²⁵⁾
- inserimento di impianti (23)
- parodontopatie ed ascessi parodontali ⁽²⁶⁾
- trauma da protesi incongrue ⁽²³⁾

Nel 25-40% dei casi l'osteonecrosi della mascella insorge spontaneamente senza alcuna correlazione a particolari traumi ed indipendentemente da manovre odontoiatriche.

Tuttavia è presumibile che ove non sia evidente una causa scatenante possano esserci stati traumi o infezioni croniche latenti. ⁽²³⁾

Fattori predisponenti

FATTORI DI RISCHIO DIPENDENTI DAL FARMACO

- **Potenza del farmaco** ⁽²⁸⁾

Nome commerciale	Principio attivo	Potenza relativa
Fosamax	Alendronato	1.000
Actonel	Risendronato	5.000
Boniva	Ibandronato	10.000
Aredia	Pamindronato	100
Zometa	Acido zolendrico	100.000
Reclast	Acido zolendrico	100.000

- **Terapia endovenosa rispetto a quella per os** ⁽²⁸⁾
- **Durata della terapia** ⁽²²⁾

Una maggiore durata della terapia è associata ad un aumento del rischio, in particolare nel caso in cui essa superi i tre anni. Tuttavia si possono avere lesioni anche dopo pochissime somministrazioni.

- **Associazione di due o più aminobifosfonati**

FATTORI DI RISCHIO LOCALI

- **Anatomia locale** (tori mandibolari, linea miloioidea, tori palatini). ⁽²²⁾
- **Concomitanza di patologie orali** (ascessi dentali e parodontali) ⁽²⁶⁾
- **Scarsa igiene orale** ⁽²⁶⁾

FATTORI DI RISCHIO DEMOGRAFICI E SISTEMICI

- **Età**
- **Malattie sistemiche** (diabete, obesità, insufficienza renale, anemia) ⁽³⁵⁾
- **Terapie farmacologiche associate** (chemioterapici, cortisonici) ⁽³⁵⁾

- **Tabagismo**

Manifestazioni cliniche

Nel 70-80% dei casi, l'osteonecrosi della mascella da bifosfonati si manifesta inizialmente con una mancata guarigione o con un ritardo nel processo di guarigione della mascella o della mandibola dopo un'estrazione dentaria o in seguito ad un qualsiasi altro intervento di chirurgia orale. ⁽⁵⁻⁷⁻¹³⁻¹⁴⁾

L'osso esposto si presenta inizialmente di colore giallo-biancastro e liscio, circondato da mucose fortemente edematose ed arrossate, mentre con il progredire della necrosi assume una colorazione grigio-giallastra fino al bruno e di consistenza duro-gessosa. Il paziente riferisce una sintomatologia algica e conseguente difficoltà all'alimentazione. Sono riportate anche parestesie cutanee e talora il focolaio necrotico può accompagnarsi ad ascessi ricorrenti con fistole muco-cutanee.



Sede di presentazione

- mandibola 65%
- mascella 26%
- mandibola + mascella 9% ⁽¹³⁾

Perché l'osteonecrosi si manifesta solo nelle ossa mascellari?

Ci si è a lungo interrogati sul perché l'osteonecrosi associata a bifosfonati colpisca solo le ossa mascellari, dal momento che il farmaco agisce su tutte le ossa.

Le spiegazioni più plausibili sono due:

- nessun osso dell'organismo è così facilmente comunicante con un ambiente molto settico come la bocca.
- l'elevato rimodellamento osseo a cui i mascellari sono costantemente sottoposti più di ogni altro osso a causa delle continue sollecitazioni meccaniche dovute alla masticazione.

Diagnosi

La diagnosi è prevalentemente **clinico-anamnestica** specialmente nelle fasi iniziali della malattia.

Sono indispensabili l'ausilio di esami radiografici come:

- **Ortopantomografia:** è un esame molto utile, che tuttavia non è in grado di identificare le lesioni in fase iniziale.
- **Tac:** è in grado di identificare le lesioni in fase iniziale e di stabilire con precisione i confini della necrosi. ⁽²⁹⁾
- **Pet con FDG:** è in grado di identificare le aree osteomielitiche. ⁽³⁰⁾

Prevenzione e trattamento dell'osteonecrosi

L'approccio odontoiatrico ai pazienti in terapia con bifosfonati è riconducibile a tre distinti protocolli:

1) PAZIENTI PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

-Un'accurata visita odontoiatrica prima dell'inizio della terapia con bifosfonati permette di ridurre l'incidenza dell'osteonecrosi, **anche se non è possibile escluderne con certezza la sua insorgenza.** ⁽³³⁻³⁴⁾

Visita e ortopantomografia

-Piano di cura: almeno trenta giorni prima della somministrazione di bifosfonati è necessario eseguire bonifica del cavo orale mediante estrazione di elementi dentari persi o dalla prognosi incerta. Esecuzione di cure conservative, endodontiche e protesiche necessarie. ⁽³⁴⁾

-Motivazione ad un'accurata igiene orale domiciliare

-Interruzione del tabagismo

- Riduzione di alcolici
- Programmare una visita di controllo ogni tre mesi

2) PAZIENTI GIA' IN TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI

- Una volta iniziata la terapia con bifosfonati risulta necessario mantenere sotto controllo i pazienti per valutarne periodicamente lo stato di salute del cavo orale ed intercettarne precocemente eventuali lesioni osteonecrotiche. ⁽³⁴⁾
- Visita semestrale e ortopantomografia annuale
- Esecuzione di cure conservative, endodontiche, parodontali e protesiche necessarie a ridurre il più possibile la necessità di ricorrere ad estrazioni. E' consigliabile effettuare terapie endodontiche anche in presenza di residui radicolari. ⁽²⁵⁾
- Evitare le estrazioni dentarie se non indispensabili: eseguire estrazioni solo nel caso in cui il mantenimento di un elemento dentario compromesso e infetto comporti un rischio troppo elevato di sviluppare osteonecrosi. ⁽²⁵⁾ In questo caso l'intervento dovrà essere effettuato sotto copertura antibiotica da iniziare almeno 1 giorno prima fino a 10 giorni dopo. La terapia antibiotica dovrà essere mirata su gram- e anaerobi che costituiscono la tipica flora della lesione osteonecrotica:
 - Amoxicillina +Ac. Clavulanico 1gx2
 - Eritromicina (o altro macrolide per pazienti allergici alle penicilline) 500mgx2 per 5gg e 250mg per i giorni successivi. ⁽³⁰⁻³¹⁻³²⁾
- La tecnica dell'intervento dovrà essere mininvasiva con copertura a lembo del sito estrattivo.
- Motivazione ad una accurata igiene orale domiciliare
- Interruzione del tabagismo
- Riduzione di alcolici

3) PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI E LESIONE OSTEONECROTICA

- Sebbene ad oggi non esista ancora un trattamento definitivo e risolutivo per la cura delle lesioni osteonecrotiche da bifosfonati sono stati formulati differenti protocolli terapeutici, con maggior percentuale di successo clinico e una minore percentuale di recidive. ⁽²⁴⁾
- L'approccio primario, comune a tutte le lesioni osteonecrotiche da bifosfonati, ha come obiettivo quello di ridurre la sintomatologia e l'infezione al fine di assicurare ai pazienti una migliore qualità di vita.
 - Lavaggi locali della lesione:** metronidazolo al 5% o clorexidina allo 0,12% ⁽¹⁴⁾ o minociclina cloridrato. ⁽²⁵⁾ Tali lavaggi devono essere eseguiti quotidianamente.
 - Terapia antibiotica sistemica (cicli di 10 giorni):**

PROTOCOLLO ANTIBIOTICO STANDARD:

AMOXICILLINA + AC.CLAVULANICO 1gr X 2 /die

METRONIDAZOLO 1000-1500 mg/die

TERAPIA ANTIMICOTICA

PROTOCOLLO ANTIBIOTICO PER ALLERGICI ALLE PENICILLINE:

ERITROMICINA (o altro macrolide) 500 mg /die per 5 gg poi 250 mg/die

METRONIDAZOLO 1500-2000 mg/die

TERAPIA ANTIMICOTICA ⁽³⁰⁻³¹⁻³²⁾

c) Intervento chirurgico: spazia dalla semplice asportazione superficiale di osso necrotico, alla rimozione di sequestri ossei e delle zone di osso francamente necrotico fino alla resezione di ampi segmenti coinvolti. ⁽³¹⁻³²⁾

Bibliografia

1. Shaw NJ, Bishop NJ: Bisphosphonate treatment of bone disease. Arch Dis Child 2005, 90:494-499.
2. Hillner BE, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol 2000, 18:1378-1391.
3. Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002, 20:3719-3736.
4. Hillner BE, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol 2000, 18:1378-1391.
5. Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002, 20:3719-3736.
6. Conte P, Guarneri V: Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. Oncologist 2004, Suppl 4:28-37.
7. Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004, 62:527-534.
8. Cheng A, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. Aust Dent J 2005, Suppl 2:4-13.
9. Marx RE, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005, 63:1567-1575.

10. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005, 104:83-93
11. Shaw NJ, Bishop NJ: Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005, 90:494-499.
12. Hillner BE, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000, 18:1378-1391
13. Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR (2006) Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144:753-761
14. Marx RE, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:1567-1575.
15. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005, 104:83-93.
16. Carter G, et al. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005, 182:413-415.
17. Farrugia MC, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006, 116:115-120.
18. Purcell PM, Boyd IW: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005, 182:417-418.
19. Capsoni F, Longhi M, Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis in the jaw: the resumatologist's role. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8:219-25.
20. Badros A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006, 24:945-952.
21. Bagan JV, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006, 42:327-329.
22. AAOMS. Position paper on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Sept, 25 2006
23. Marx RE. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a challenge, a responsibility, and an opportunity. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:5-6
24. Migliorati CA, Casiglia et al. Managing and care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Jada* 2005;136:1658-68
25. Ruggiero SI et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patient with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14
26. Ficarra G, Beninati F et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with history of Bisphosphonates treatment. *J Clin Period* 2005 32:1123-8

27. Cremers SC, Papapoulos SE, Gelderblom H et al (2005) Skeletal retention of bisphosphonate (pamidronate) and its relation to the rate of bone resorption in patients with breast cancer and bone metastases. *J Bone Miner Res* 20:1543-1547)
28. Bamias A.,Kastritis E., et al.Osteonecrosis of the jaw in Cancer After treatment with Bisphosphonates:incidence and Risk factors.*J Clin Onc* 2005;23:8580-7.
29. Bianchi SD,SCOletta M et al.Computerized tomography findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaww in patient with cancer.*Oral Surg.Oral Med.Oral Path.Oral Radiol Endod* 2007;104;249-58
30. Biasotto M,Chaindussi S,Dore F et al.Clinical aspects and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.*Dentomaxillofac.Radiol* 2006;35:236-43
31. Ruggiero SL,Mehorotra B,Rosember TJ et al.Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates:a review 63 cases.*J Oral Maxillofac.Surg* 2004;62:527-34
32. Migliorati CA,Siegel MA et al.Bisphosphonates-associated osteonecrosis:a long term complicationof bisphosphonates treatment.*Lancet Oncol* 2006;7:508-14
33. Dimopoulos Ma,Kastritis E et al.Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates:evidence ofincreased risk after treatment with zoledronic acid.*Haematologica* 2006;91:968-71
34. Khan AA,Sandor GK,Dore E,et al.Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw.*J Rheumatol* 2008;35:1391-7
35. Hirbe A,Morgan EA et al.Skeletal complications of breast cancer therapies.*Clin Cancer Res* 2006;12:6309-314

DICHIARAZIONE DI RICEVUTA INFORMAZIONE E CONSENSO ALL'ATTO MEDICO

Io sottoscritto/a:.....dichiaro di essere stato/a informato/a dal Dott.....in modo chiaro ed a me comprensibile riguardo:

- lo scopo e la natura dell'intervento,
- i rischi e gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per la mia persona,
- i benefici previsti,
- le modalità di intervento,
- le conseguenze del mancato trattamento.

Dichiaro inoltre di aver **ricevuto nota informativa specifica** per il trattamento proposto, che prima di esprimere il mio consenso al trattamento proposto ho avuto **il tempo necessario** per decidere e l'opportunità di chiedere eventualmente informazioni ad un medico di mia fiducia, che tutte le domande poste al medico proponente il trattamento hanno avuto una risposta sufficientemente **chiara ed a me comprensibile**.

Firmando il presente consenso autorizzo il trattamento sanitario di cui alle premesse.

Confermo di essere a conoscenza della possibilità di REVOCARE PER ISCRITTO il presente consenso in qualsiasi momento prima dell'intervento.

DATA.....FIRMA DEL PAZIENTE.....

Dal colloquio avuto è risultato che il paziente ha ricevuto le informazioni necessarie, avvalendosi del modulo informativo ed ha espresso liberamente il suo consenso.

DATA.....IL MEDICO DR.....