

INTRODUZIONE

La terapia con i bisfosfonati (difosfonati) è stata introdotta negli anni '60 per la cura di varie patologie ossee quali osteoporosi, morbo di Paget, osteogenesi imperfetta, mieloma multiplo, e metastasi osteolitiche. L'utilizzo di questi farmaci è andato sempre più aumentando, tanto che, ad oggi, figurano tra i 20 farmaci più prescritti al mondo. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, contrastando pertanto la perdita della massa ossea. Essi non vengono metabolizzati, quindi permangono nell'osso a concentrazioni elevate, anche per molto tempo. Nuove molecole sempre più potenti sono state sintetizzate nel corso degli ultimi anni alcune delle quali vantano anche proprietà antinfiammatorie, preziose in ambito clinico. I bifosfonati sono farmaci in grado di modificare positivamente la storia naturale della malattia ossea determinando una riduzione degli eventi scheletrici e sono pertanto da considerarsi irrinunciabili nella gestione di un paziente con metastasi ossee. I più comuni bifosfonati utilizzati in terapia sono: l'alendronato, il risedronato, l'ibandronato, il pamidronato e lo zoledronato, composti dotati di elevata potenza e selettività. Generalmente i bifosfonati sono ben tollerati e raramente sono in grado di causare effetti collaterali rilevanti. Recenti segnalazioni hanno tuttavia

descritto l'osteonecrosi avascolare della mascella quale effetto avverso potenzialmente grave associato alla somministrazione cronica di tali farmaci. Sebbene l'osteonecrosi sia stata finora riportata soprattutto nei pazienti sottoposti alla somministrazione endovenosa di pamidronato e/o zoledronato, un numero sempre crescente di casi è riportato tra i pazienti soggetti all'assunzione di bifosfonati per uso orale (alendronato o risedronato) per il trattamento dell'osteoporosi o del morbo di Paget. I primi casi segnalati di osteonecrosi dei mascellari (ONJ osteonecrosis of the jaw) associati alla terapia con i bifosfonati (BF) risalgono, secondo l'American Dental Association, al 2003. I carenti dati epidemiologici di cui disponiamo ci dicono che, ad oggi, sono stati riportati in letteratura circa 1.000 casi di ONJ di questo tipo. Per semplicità la malattia sarà definita come osteonecrosi della mandibola associata a bifosfonati (ON-BP). La precisa sequenza patogenetica che associa l'utilizzo di bifosfonato e l'insorgenza di ONJ non è nota. Si è ipotizzato inizialmente un meccanismo ischemico/ipossico basato su un potenziale effetto antiangiogenetico dei bifosfonati, ma in realtà il quadro anatomopatologico tende ad escludere questa possibilità. Il meccanismo patogenetico più accreditato è legato ad un preferenziale accumulo di farmaco a livello delle ossa mascellari o mandibolari dovuto all'elevato turnover che le caratterizza. È quindi possibile che una volta

raggiunte concentrazioni significative di farmaco a livello di tali sedi, venga inibita l'attività osteoclastica deputata al mantenimento dell'integrità del tessuto osseo e soprattutto deputata ad innescare i processi riparativi in corso di patologia parodontale, estrazioni o interventi invasivi a livello dell'osso alveolare. Pertanto la compromessa riparazione esporrebbe alla contaminazione batterica. Una interessante possibilità è che il processo inizi come una mucosite legata proprio alla elevata concentrazione di bisfosfonato nell'interfaccia osso alveolare/mucosa gengivale, con successiva ulcerazione della gengiva ed esposizione del tessuto osseo sottostante, che sarebbe quindi esposto alla contaminazione con la flora batterica del cavo orale. Emerge inoltre che sicuramente, tra i fattori di rischio maggiormente associati alla ONJ, vi sono gli interventi di chirurgia orale odontoiatrica (estrazioni, parodontologia, all'implantologia), ma anche condizioni di parodontite e paradentosi, e in generale una scarsa igiene orale. Ciò si combina generalmente con una soggettiva suscettibilità alle infezioni, come nei pazienti immunocompromessi, nei neoplastici sottoposti a chemioterapia, o pazienti in trattamento cortisonico ad alte dosi e nei diabetici. Certo è che il fenomeno è in aumento ed è sempre più necessario per medici e odontoiatri avere a disposizione indicazioni precise su come rapportarsi a questa grave patologia, non semplice da diagnosticare tempestivamente e dai contorni

ancora piuttosto incerti, prognosi compresa. In questa tesi è riportato quanto attualmente emerge in letteratura, con particolare attenzione agli aspetti ancora non chiariti: il meccanismo patogenetico, l'efficacia dei protocolli terapeutici, i risultati delle misure preventive, le procedure odontoiatriche, e la necessaria distinzione, nella valutazione del rischio, tra l'uso di BF in campo oncologico e quello in patologie osteometaboliche benigne come l'osteoporosi e il morbo di Paget.

TESSUTO OSSEO

Il tessuto osseo fa parte dei tessuti connettivi specializzati per la funzione di sostegno, è costituito da vari tipi di cellule e da sostanza intercellulare composta di fibre collagene e sostanza fondamentale anista. La peculiarità del tessuto osseo è quella di essere mineralizzato: infatti, la sostanza intercellulare è per la maggior parte impregnata di cristalli minerali, in prevalenza fosfato di calcio. La presenza di minerali, come pure l'abbondanza e la particolare distribuzione delle componenti organiche della sostanza intercellulare, conferiscono a questo tessuto spiccate proprietà meccaniche di durezza e di resistenza. Inoltre, dato il notevole contenuto in sali di calcio, il tessuto osseo rappresenta il principale deposito di ione calcio per le necessità metaboliche dell'intero organismo. Conosciamo invece come il mantenimento della massa scheletrica sia dovuto al bilanciamento tra attività osteoblastica ed osteoclastica che sono a loro volta modulate da ormoni e da una serie di fattori locali e sistemici recentemente identificati¹. Alcuni di questi fattori potrebbero essere coinvolti nella patogenesi dei disordini del sistema scheletrico ed essere pertanto utili nella diagnostica e/o terapia delle malattie metaboliche dell'osso. Da un punto di vista macroscopico, si distinguono due varietà di osso: l'osso spugnoso e l'osso compatto.

Sostanza intercellulare del tessuto osseo

Essendo un tessuto connettivo, il tessuto osseo contiene una quota rilevante di sostanza intercellulare organica, composta di fibre connettivali e da sostanza fondamentale anista. Alla componente organica si aggiunge quella minerale.

1 - le fibre connettivali sono rappresentate per la quasi totalità da fibre collagene, composte da **collagene di tipo I** come nella maggior parte dei tessuti connettivi. Rispetto a questi, il collagene dell'osso possiede un maggior numero di legami crociati che tengono, unite le singole molecole di tropocollagene. Esse si aggregano a formare fibre collagene di spessore rilevante (5-10 μm) soltanto nel cosiddetto tessuto osseo fibroso, mentre nell'altra varietà di tessuto osseo, cosiddetto lamellare, le microfibrille collagene (spesse circa 60 nm) non tendono a riunirsi in fibrille ma formano un feltro omogeneo. Dallo strato di tessuto connettivo che avvolge esternamente l'osso, detto periostio, si dipartono spessi fasci di fibre collagene che penetrano all'interno del tessuto osseo corticale e si perdono nella sostanza intercellulare dell'osso: questi fasci costituiscono le fibre perforanti di Sharpey, che ancorano il periostio alla superficie dell'osso.

Le fibre elastiche sono virtualmente assenti nel tessuto osseo, ad eccezione

di una piccola quota di queste nelle fibre perforanti di Sharpey. Le fibre reticolari sono localizzate a livello della membrana basale che circonda i vasi sanguigni intraossei, ma non sono presenti nella sostanza intercellulare vera e propria dell'osso.

2 - la sostanza fondamentale anista ha una composizione peculiare e in buona misura diversa da quella degli altri tessuti connettivi. Di essa fanno parte varie classi di macromolecole.

a) Proteoglicani, composti da glicosaminoglicani acidi, solitamente solforati, uniti assieme da brevi catene proteiche. Quelli meglio conosciuti sono:

Proteoglicano di tipo I (PG-I), si ritrova sia nella sostanza intercellulare mineralizzata che in quella non mineralizzata adiacente alle cellule ossee e ai loro prolungamenti, il cosiddetto tessuto osteoide.

Proteoglicano di tipo II (PG-II), lo si ritrova nella sostanza intercellulare mineralizzata ma non nel tessuto osteoide, per cui si ipotizza che abbia un ruolo nell'orientare la deposizione dei cristalli minerali lungo le microfibrille collagene.

b) Glicoproteine, di solito fosforilate o solfatate, includono molecole diverse alcune delle quali sono ritenute giocare un ruolo fondamentale nel controllo

dei processi di mineralizzazione. Tra queste si annoverano:

Osteonectina, la glicoproteina più abbondante. È dotata di alta affinità per il calcio, sia come ione libero sia associato in complessi di tipo cristallino. Si ritiene che essa agisca come elemento di nucleazione dei cristalli minerali, in quanto ritenuta capace di concentrare il calcio nelle sue adiacenze creando così le condizioni per avviare la precipitazione del fosfato di calcio.

Fosfatasi alcalina, un enzima capace di idrolizzare gruppi fosfato legati a substrati organici (quali ad es. il piridossal-5-fosfato) attivo in ambiente alcalino (pH 8-10). Alcuni studiosi ritengono che essa potrebbe giocare un ruolo nei processi di mineralizzazione, mettendo a disposizione gli ioni fosfato per la formazione dei cristalli minerali. Secondo altri, sarebbe invece coinvolta nella sintesi della matrice organica dell'osso.

Fibronectina, una molecola di adesione localizzata prevalentemente nella matrice pericellulare e caratterizzata da una porzione capace di legarsi al collagene. Si ritiene che la fibronectina sia coinvolta nei processi di migrazione, adesione alla matrice e organizzazione delle cellule dell'osso.

c) Sialoproteine, o BSP (dall'acronimo inglese bone sialo-proteins, sialoproteine dell'osso), glicoproteine peculiari contenenti residui glicidici di

acido sialico. Queste proteine possiedono una sequenza aminoacidica particolare Arg-Gly-Asp (sequenza RGD) che in esperimenti in vitro è stata vista mediare l'adesione al substrato di svariati tipi cellulari, incluse le cellule dell'osso. Si ritiene pertanto che le sialoproteine ossee abbiano la funzione fisiologica di consentire l'adesione delle cellule alla matrice ossea. Se ne conoscono più tipi: l'osteopontina (o BSP-I), la BSP-II e glicoproteina acida dell'osso (o BAG-75).

d) Proteine contenenti l'acido g- carbossiglutammico (GLA), un aminoacido particolare derivato dall'acido glutammico con un ulteriore gruppo carbossilico legato al carbonio in posizione g. Le proteine dell'osso contenenti il GLA sono di due tipi.

Osteocalcina, o proteina GLA dell'osso, una piccola proteina contenente 3-5 residui di GLA. È stato ipotizzato che essa possa giocare un ruolo di inibizione della mineralizzazione in quanto ritenuta capace di legarsi allo ione calcio e di renderlo indisponibile per la combinazione con lo ione fosfato, inibendo così l'accrescimento dimensionale dei cristalli minerali. Questa ipotesi è avvalorata dalla constatazione che l'osteocalcina abbonda nel tessuto osseo maturo ed è invece scarsa nel tessuto osseo in via di formazione, nonché dal reperto che questa proteina inibisce la crescita di

cristalli di fosfato di calcio in vitro.

Proteina GLA della matrice, di peso molecolare maggiore dell'osteocalcina, è presente sia nell'osso maturo sia in quello in via di formazione, nonché nella cartilagine destinata a essere sostituita da tessuto osseo, come la cartilagine di accrescimento. Il suo ruolo biologico non è chiarito.

3 - la componente minerale è rappresentata da cristalli di sali di calcio, prevalentemente fosfato di calcio cui si aggiungono quantità minori di carbonato di calcio e tracce di altri sali (fluoruro di calcio, fosfato di magnesio). Il fosfato di calcio è presente sotto forma di cristalli di apatite, la cui cella elementare ha la forma di un prisma esagonale appiattito e formula chimica $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6^{++}$; le due cariche positive sono di norma neutralizzate dal legame con due ioni ossidrile (OH^-), formando così l'idrossiapatite, ma si possono ritrovare anche altri anioni (ione carbonato nella carbonatoapatite; ione fluoruro nella fluoroapatite). Il cristallo si origina dall'impilamento delle singole celle elementari ed ha la forma di un ago lungo e sottile, spesso circa 2 nm e lungo 20-40 nm.

Osservazioni condotte durante il processo di mineralizzazione dell'osso hanno consentito di precisare che il fosfato di calcio precipita inizialmente

sotto forma di minutissimi aggregati amorfi. Questi nuclei iniziali di concrezione minerale sono rapidamente rimpiazzati da sottilissimi cristalli aghiformi disposti parallelamente a molecole filamentose della sostanza fondamentale detti filamenti assili (o crystal ghosts), verosimilmente costituiti da decorina, in rapporto col periodo delle microfibrille collagene. Tali cristalli crescono assumendo l'aspetto tipico dei cristalli di apatite, occupando progressivamente gran parte dello spazio interposto tra le microfibrille collagene e permeando le microfibrille stesse. Una volta formati i cristalli di apatite, la deposizione di nuovo minerale può avvenire sia per formazione di nuovi cristalli che per apposizione sui cristalli preesistenti. Tale fenomeno è finemente regolato dalle cellule ossee tramite la produzione di specifiche molecole della matrice ossea, come già accennato in precedenza.

Cellule del tessuto osseo

Le cellule proprie del tessuto osseo sono morfologicamente distinguibili in 4 varietà: le cellule osteoprogenitrici (dette anche preosteoblasti), gli osteoblasti, gli osteociti e gli osteoclasti. Di queste, cellule osteoprogenitrici,

osteoblasti e osteociti sono in realtà fasi funzionali consecutive dello stesso tipo cellulare, a sua volta derivato dalla differenziazione in senso osteogenico della cellula mesenchimale pluripotente dei tessuti connettivi; sono pertanto considerabili come cellule autoctone dell'osso. Gli osteoclasti, per contro, derivano da precursori immigrati nel tessuto osseo dal sangue, i cosiddetti preosteoclasti, i quali a loro volta si differenziano da cellule staminali del midollo osseo ematopoietico.

1 - le cellule osteoprogenitrici, o preosteoblasti, hanno forma fusata od ovalare, con citoplasma scarso e basofilo e nucleo euromatico con grande nucleolo. Le cellule osteoprogenitrici si collocano sulle superfici libere delle ossa: si riconoscono a livello dello strato più interno del periostio apposto all'osso, il cosiddetto strato osteogenico di Ollier, riccamente vascolarizzato. Tali cellule sono altresì localizzate a livello del tessuto connettivo lasso che riveste le cavità interne dell'osso, il cosiddetto endostio, in vicinanza dei capillari sanguigni. Le cellule osteoprogenitrici sono dotate di capacità proliferativa, che si manifesta in modo particolare durante l'accrescimento corporeo ma che può manifestarsi anche durante la vita adulta. Esse sono in grado di produrre e secernere le bone morphogenetic proteins (BMP), fattori di crescita e di differenziamento autocrini. Quando imboccano la via del

differenziamento, le cellule osteoprogenitrici si trasformano in osteoblasti.

2 - gli osteoblasti sono le cellule primariamente responsabili della sintesi della sostanza intercellulare dell'osso e della sua mineralizzazione. Esse hanno forma globosa o poliedrica e tendono a giustapporsi le une alle altre a formare delle lamine epitelioidi a ridosso delle superfici ossee in via di formazione. Gli osteoblasti hanno dimensioni rilevanti (circa 20 μm), sono la sede di sintesi delle molecole organiche della sostanza intercellulare dell'osso, le quali vengono successivamente esocitate ed assemblate all'esterno della cellula. L'osteoblasto presiede anche alla mineralizzazione della sostanza intercellulare, secondo modalità che non sono del tutto chiarite.

La produzione della matrice ossea e la sua mineralizzazione avvengono secondo un orientamento ben preciso: inizialmente l'osteoblasto depone osso dal lato rivolto verso la superficie ossea preesistente; successivamente ne depone da ogni lato tutto attorno a sé, di modo che ciascuna cellula si allontana progressivamente dalle circostanti a causa dell'interposizione di sostanza intercellulare. A questo punto l'osteoblasto rallenta sostanzialmente la sua attività metabolica e si trasforma in un osteocita, mentre nuovi osteoblasti si differenziano via via dalle cellule osteoprogenitrici. Quando il processo di formazione di nuovo tessuto osseo si è esaurito, gli osteoblasti che

rimangono a ridosso della superficie ossea cessano la loro attività, riducono i loro organuli e si trasformano in una membrana di cellule appiattite, le cosiddette cellule di rivestimento dell'osso (bone lining cells), cui si attribuisce un ruolo nel mediare gli scambi tra vasi sanguigni e osteociti.

Gli osteoblasti producono e secernono fattori solubili, il più studiato dei quali è il fattore di crescita trasformante (transforming growth factor)- β (**TGF- β**) che è un potente stimolatore degli osteoblasti stessi. Esso fa parte della stessa famiglia cui appartengono le BMP; agendo in maniera paracrina e autocrina, è capace di modulare la proliferazione delle cellule osteoprogenitrici, di promuovere il loro differenziamento in osteoblasti e di incrementare il metabolismo e le sintesi macromolecolari degli osteoblasti maturi. Il TGF- β è secreto in forma di precursore inattivo, il quale è convertito nella forma attiva ad opera di proteasi presenti nell'ambiente extracellulare. Oltre al TGF- β , gli osteoblasti producono gli insulin-like growth factors (**IGF**), molecole proteiche strettamente apparentate tra loro con una spiccata azione di stimolo sulla crescita e sul metabolismo osteoblastico.

Gli osteoblasti sono coinvolti nei processi di rimaneggiamento dell'osso.

Infatti, queste cellule sono in grado di innescare il riassorbimento della matrice ossea sia indirettamente, poiché producono fattori solubili che

attivano gli osteoclasti, le cellule preposte al riassorbimento osseo, sia direttamente, poiché secernono enzimi proteolitici capaci di scindere i componenti della matrice organica dell'osso. Tra questi enzimi vi è la collagenasi, che è secreta sotto forma di procollagenasi inattiva. La sua attivazione avviene nell'ambiente extracellulare ad opera di un'altra proteasi, l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA), anch'esso prodotto dagli stessi osteoblasti. Il tPA attiva una proteasi ad ampio spettro, la plasmina, presente nel plasma sanguigno come precursore inattivo, detto plasminogeno. La plasmina opera il clivaggio proteolitico della procollagenasi trasformandola nella collagenasi attiva. La collagenasi osteoblastica agirebbe rimuovendo lo strato di tessuto osteoide non mineralizzato che riveste la superficie dell'osso, consentendo così agli osteoclasti di aderire alla matrice mineralizzata e dissolverla.

3 - gli osteociti sono le cellule tipiche dell'osso maturo, responsabili del suo mantenimento ed anche capaci di avviarne il rimaneggiamento. Sono cellule terminali, con un'autonomia di vita finita, finemente regolata da meccanismi endocrini.

Quando l'osteocita giunge al termine del suo ciclo vitale, esso ritrae i propri prolungamenti e degenera. Per molto tempo si è ritenuto che la morte degli

osteociti fosse alla base del cosiddetto minirimaneggiamento, che avviene a livello di singoli osteociti e che nel suo insieme era ritenuto, essere coinvolto nel mantenimento dei livelli circolanti di ione calcio (calcemia). In epoca recente, tuttavia, il ruolo dell'osteolisi osteocitica è stato ridimensionato: la mobilizzazione di ioni calcio dalla matrice ossea stimolata dal paratormone è ritenuta dipendere principalmente dall'azione combinata di osteoblasti e osteoclasti. Vi sono dati a favore dell'ipotesi che, nelle zone di riassorbimento della matrice ossea da parte degli osteoclasti, gli osteociti non muoiano affatto ma vadano ad arricchire il patrimonio di cellule di rivestimento dell'osso, anche se non è chiaro se esse siano ancora capaci di trasformarsi nuovamente in osteoblasti attivi.

4 - Gli osteoclasti sono le cellule preposte al riassorbimento osseo. Come già accennato, essi non sono cellule autoctone del tessuto osseo, in quanto non appartengono alla linea che deriva dalle cellule osteoprogenitrici. I precursori degli osteoclasti, detti preosteoclasti, originano nel midollo osseo ematopoietico e sono apparentati con la linea differenziativa di una categoria di globuli bianchi, i monociti. I preosteoclasti sono trasportati dal torrente circolatorio fino alle sedi in cui devono avvenire processi di riassorbimento osseo; qui giunti, essi migrano nel tessuto osseo e si fondono insieme

originando gli osteoclasti attivi, elementi sinciziali capaci di dissolvere la componente minerale e di digerire enzimaticamente le componenti organiche del tessuto osseo.

Gli osteoclasti maturi sono cellule giganti (100-200 μm), plurinucleate poiché originate dalla fusione dei singoli precursori mononucleati: in un singolo osteoclasto possono, infatti, essere presenti fino a 50 nuclei, con cromatina lassa e nucleolo ben evidente. L'osteoclasto attivato è aderente alla matrice mineralizzata in via di riassorbimento ed è solitamente accolto in una cavità, detta lacuna di Howship, che si forma a seguito dell'azione erosiva della cellula sull'osso. Sul versante della cellula che si appone all'osso, è visibile il cosiddetto orletto increspato dove si può rivelare la presenza dell'enzima anidrasi carbonica e di pompe a protoni. Ai margini dell'orletto increspato vi è una porzione di citoplasma di aspetto astrutturato, detta zona chiara. Il riassorbimento della matrice ossea inizia con la dissoluzione della componente minerale dovuta all'acidificazione del microambiente della zona sigillata. A questo livello l'anidrasi carbonica, sita sul versante ialoplasmatico del plasmalemma dell'orletto increspato, genera acido carbonico a partire da CO_2 e H_2O ; le pompe di membrana localizzate sul plasmalemma dell'orletto increspato trasportano attivamente protoni, derivati

dalla dissociazione dell'acido carbonico e di altri acidi organici di origine metabolica (es. acido citrico, acido lattico), nell'ambiente extracellulare. L'abbassamento del pH che ne consegue porta alla dissoluzione dei cristalli di apatite. Nel contempo l'osteoclasto esocita il contenuto degli enzimi lisosomiali all'esterno: a basso pH le idrolasi lisosomiali si attivano e digeriscono i componenti organici della matrice ossea. Inoltre, l'osteoclasto libera l'attivatore tissutale del plasminogeno, il quale a sua volta attiva la plasmina e, per suo tramite, la collagenasi latente prodotta dagli osteoblasti. Quest'ultimo enzima contribuisce con la sua azione litica alla digestione della sostanza intercellulare organica dell'osso. Nel loro insieme, più osteoclasti attivati riescono in un tempo relativamente breve a riassorbire porzioni anche cospicue di osso.

La funzione osteoclastica è finemente regolata da fattori ormonali e locali. In particolare, gli osteoclasti sono le uniche cellule dell'osso che possiedono i recettori per l'ormone calcitonina, prodotto dalle cellule parafollicolari (o cellule C) della tiroide, con azione antagonista al paratormone. La calcitonina è un inibitore del riassorbimento dell'osso, essendo capace di indurre il distacco degli osteoclasti dall'osso, la scomparsa dell'orletto increspato e la riduzione del metabolismo cellulare. Il recettore per la calcitonina è già

espresso dai precursori circolanti degli osteoclasti, e la sua evidenziazione può essere un valido metodo per l'identificazione di queste cellule. Per contro, gli osteoclasti non esprimono il recettore per il paratormone, che non ha alcun effetto diretto su di essi. L'azione osteolitica del paratormone sembra esplicarsi per il tramite degli osteoblasti: questi, sotto stimolo dell'ormone, libererebbero fattori solubili detti OAF (osteoclast activating factors), che agirebbero sugli osteoclasti attivandoli e promuovendo così il riassorbimento osseo. La natura chimica degli OAF non è nota: probabilmente alcuni di questi fanno parte della categoria delle BMP (ad es. la BMP-2 è un potente stimolatore del differenziamento osteoclastico in vitro). Questa ipotesi sembra avvalorata dai risultati di esperimenti condotti in vitro, che hanno dimostrato come fattori di stimolo del riassorbimento osseo, come il paratormone, la vitamina D e alcune citochine, siano incapaci di stimolare gli osteoclasti a riassorbire l'osso, a meno che questi non siano mantenuti in coltura insieme con osteoblasti

Interazioni funzionali tra cellule del tessuto osseo

Da quanto detto nel paragrafo precedente, emerge che vi è una stretta correlazione funzionale tra osteoblasti e osteoclasti. L'induzione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti richiede, infatti, la presenza

degli osteoblasti, i quali liberano gli OAF. Gli osteoblasti sono anche coinvolti nel differenziamento dei preosteoclasti in osteoclasti maturi. Ricerche recenti hanno, infatti, dimostrato che la migrazione di preosteoclasti avviene laddove sono presenti osteoblasti: la differenziazione dei preosteoclasti sembra inoltre richiedere sia la produzione di fattori solubili, quali il GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), da parte degli osteoblasti, sia un contatto diretto tra questi e i preosteoclasti, tale da consentire il passaggio di molecole segnale attraverso giunzioni serrate.

Le cellule endoteliali sono anch'esse coinvolte nella funzione delle cellule proprie dell'osso. È stato, infatti, dimostrato in esperimenti in coltura in vitro che le cellule endoteliali ossee producono fattori solubili, quali gli IGF, che promuovono la crescita delle cellule osteoprogenitrici e il loro differenziamento in osteoblasti. Le cellule endoteliali rilasciano inoltre fattori chemiotattici per i precursori circolanti degli osteoclasti, tra cui gli stessi IGF, ed esprimono molecole di adesione che consentono ai precursori osteoclastici di arrestarsi e di migrare nel tessuto osseo ove sia richiesta la loro presenza.

Vari tipi di leucociti e di cellule da essi derivate, tra cui i macrofagi e i linfociti T, producono fattori capaci di influenzare le cellule dell'osso. Tra

questi si annoverano: **l'interleuchina 1 (IL-1)** e **l'interleuchina 6 (IL-6)**, che attivano gli osteoclasti, probabilmente non in via diretta ma per il tramite degli osteoblasti; **l'interleuchina 3 (IL-3)**, che promuove la differenziazione dei preosteoclasti in osteoclasti maturi; il **tumor necrosis factor (TNF)** e le **prostaglandine (PG)**, anch'essi ritenuti essere induttori del riassorbimento osseo.

È stato dimostrato che nella matrice ossea mineralizzata rimangono incarcerati numerosi fattori di crescita prodotti dalle cellule ossee o di provenienza plasmatica, tra cui il TGF- β e gli IGF osteoblastici, il platelet-derived growth factor (PDGF), l'epidermal growth factor (EGF), il fibroblast growth factor (FGF), etc. Questi fattori si liberano quando gli osteoclasti riassorbono la matrice ossea e agiscono a livello locale sulle cellule dell'osso, promuovendo attività biologiche diverse, quali ad esempio proliferazione e differenziamento degli osteoblasti e angiogenesi.

Modificazioni morfo-funzionali del tessuto osseo

Il tessuto osseo è metabolicamente molto attivo. In esso coesistono continui processi di **riassorbimento** e di **deposizione** ossea, mirati ad adeguarne la

struttura alle diverse e variabili sollecitazioni meccaniche cui l'osso è sottoposto. Inoltre, ciò contribuisce alla regolazione dell'omeostasi del calcio, essendo il tessuto osseo la principale riserva di calcio dell'organismo, in equilibrio continuo con il calcio ione libero nel plasma. Le modificazioni morfo-funzionali del tessuto osseo sono indicate con il termine di rimaneggiamento osseo, inteso come il risultato di fenomeni di riassorbimento e deposizione di osso rivelabili microscopicamente e che non comportano cambiamenti macroscopici della forma del segmento osseo coinvolto. Il rimaneggiamento osseo inizia con il reclutamento di preosteoclasti, indotti a differenziarsi in osteoclasti nelle sedi dove deve avvenire il riassorbimento di osso. Gli osteoclasti attivati disgregano la matrice ossea, aprendovi lunghe gallerie cilindriche dette cavità di riassorbimento. Questi eventi, come già detto in precedenza, richiedono la presenza e la partecipazione attiva degli osteoblasti e delle cellule endoteliali ossee. A loro volta, nuovi osteoblasti si differenziano dalle cellule osteoprogenitrici o dalle cellule di rivestimento quiescenti, aderiscono alle pareti delle cavità di riassorbimento e depongono strati successivi di osso, che formeranno le lamelle concentriche di un nuovo osteone. Si è potuto calcolare che la velocità media di formazione è di circa 1 μm al giorno. Nel suo complesso, la genesi di un nuovo osteone richiede circa 4-5 settimane. E

stato calcolato che, nell'uomo, il turn-over totale del tessuto osseo che forma lo scheletro avviene in media ogni 10 anni, con tempi più brevi nel giovane e tempi più lunghi nell'anziano. Pertanto, col progredire dell'età, si assiste ad una perdita progressiva di tessuto osseo, con riduzione della massa ossea totale, condizione conosciuta in medicina come osteoporosi, che comporta una maggiore fragilità delle ossa le quali divengono suscettibili alle fratture, spontanee o per traumi di modesta entità.

Istogenesi dell'osso

L'osso si sviluppa sempre per sostituzione di un preesistente tessuto, sia esso il mesenchima oppure un tessuto connettivo differenziato. I processi che portano alla genesi di tessuto osseo nel contesto di un altro tessuto prendono il nome, nel loro insieme, di ossificazione, o osteogenesi. Questi processi sono massimi durante la vita prenatale e rimangono sostenuti per tutto il periodo dello sviluppo somatico. Si distinguono tre tipi fondamentali di ossificazione, e cioè:

1) ossificazione diretta, o membranosa 2) ossificazione mantellare 3) ossificazione indiretta, o condrale.

L'ossificazione mantellare avviene a livello del corpo della mandibola.

Essa può essere considerata una variante di ossificazione diretta, poiché avviene in un mesenchima e poi di un tessuto connettivo, seguendo le stesse tappe dell'ossificazione diretta.

Fattori che influenzano la formazione dell'osso

Svariati fattori, prevalentemente di natura endocrina e metabolica, sono in grado di influenzare la formazione dell'osso.

- **Il paratormone (PTH)**, prodotto dalle ghiandole paratiroidi, agisce sugli osteoblasti stimolandone la proliferazione e promuovendone la differenziazione e le sintesi macromolecolari. Per il tramite degli OAF (osteoclast activating factors) osteoblastici, il paratormone promuove l'attivazione degli osteoclasti, e quindi il riassorbimento della matrice ossea e l'innalzamento della calcemia. Inoltre, il paratormone promuove il riassorbimento di ione calcio a livello renale, il che contribuisce **all'effetto ipercalcemizzante** dell'ormone.

- **La calcitonina**, prodotta dalle cellule C, o parafollicolari, della tiroide,

agisce sugli osteoclasti inibendone la funzione; ha azione ipocalcemizzante.

- **L'ormone della crescita** (growth hormone, o GH), prodotto dalla ghiandola ipofisi, agisce sul fegato inducendovi la produzione di fattori di crescita detti somatomedine, i quali stimolano la crescita e il metabolismo dei condrociti della cartilagine proliferante, promuovendo così l'accrescimento dimensionale delle ossa. Difetti congeniti di produzione di ormone della crescita provocano il cosiddetto nanismo ipofisario, mentre l'eccesso di produzione di quest'ormone durante lo sviluppo porta alla condizione opposta, nota come gigantismo. L'ormone della crescita agisce anche promuovendo il riassorbimento di calcio a livello renale, contribuendo pertanto all'omeostasi plasmatica di questo ione.

- **Gli ormoni tiroidei** (tri- e tetraiodotironina, T3 e T4), prodotti dalle cellule follicolari della tiroide, sono capaci di promuovere il metabolismo cellulare e pertanto giocano un ruolo importante per stimolare la deposizione e la maturazione dell'osso. Anomalie di produzione di ormoni tiroidei durante lo sviluppo portano a malformazioni ossee di vario grado, fino al cosiddetto nanismo tiroideo.

- **Gli ormoni sessuali** (estrogeni, testosterone), che iniziano a prodursi dalle

gonadi al momento della pubertà, hanno un'azione positiva sulla differenziazione e sull'attività funzionale degli osteoblasti, promuovendo il turn-over dell'osso. Al termine dell'accrescimento, essi esercitano altresì un'azione inibitoria sulla crescita dei condrociti della cartilagine proliferante, promuovendo la chiusura delle epifisi e l'arresto dell'accrescimento osseo. È peraltro noto che tra i fattori che condizionano la statura di un individuo, vi è anche il momento di avvio dello sviluppo puberale. Gli estrogeni in particolare sembrano essere coinvolti nei processi di deposizione ossea: tra l'altro, essi controllano l'espressione renale dell'enzima che attiva la vitamina D (vedi di seguito) e sarebbero in grado di stimolare la proliferazione degli osteoblasti e di promuovere la morte cellulare programmata degli osteoclasti, come emerge da esperimenti in vitro. Questi reperti potrebbero contribuire a spiegare la ragione per cui dopo la menopausa, venendo meno l'azione di stimolo sugli osteoblasti e di freno sugli osteoclasti esercitata dagli estrogeni, si ha una progressiva riduzione della massa ossea con l'eventuale affermazione di un quadro clinico di osteoporosi.

- **La vitamina D** è una vitamina liposolubile che viene in parte assunta con la dieta (vitamina D₂, o ergocalciferolo) e in parte sintetizzata endogenamente da un precursore steroideo, il 7-deidrocolesterolo, che è

convertito a vitamina D3 (o colecalciferolo) ad opera dell'azione fotochimica delle radiazioni UVB che impattano sulla cute.. Le azioni della vitamina D si manifestano a vari livelli: sull'osso, essa promuove la differenziazione degli osteoblasti, che possiedono specifici recettori, stimolando la produzione di matrice ossea e la deposizione di calcio nelle ossa; a livello intestinale, essa promuove l'assorbimento di calcio, mentre a livello renale inibisce l'escrezione di questo ione. Una carenza di vitamina D porta a una difettosa mineralizzazione delle ossa che tendono a deformarsi sotto il carico meccanico: questa condizione clinica è nota come rachitismo quando insorge durante l'accrescimento e come osteomalacia quando insorge durante la vita adulta.

- **La vitamina C** è una vitamina idrosolubile che agisce come importante coenzima per la sintesi del collagene. Essa è un cofattore per gli osteoblasti impegnati nella biosintesi del collagene della matrice ossea. Deficit gravi di vitamina C, come avviene nello scorbuto, portano a produzione insufficiente di collagene con conseguente ritardo nella crescita e difficoltà nella riparazione delle fratture.

- **La vitamina A** è una vitamina liposolubile capace di agire sugli osteoblasti riducendone la proliferazione e incrementando l'espressione dei recettori per

la vitamina D. Essa agisce pertanto come fattore differenziante per gli osteoblasti. La carenza di questa vitamina provoca ritardo nella crescita delle ossa. Per contro, un suo eccesso causa la precoce chiusura delle epifisi con arresto prematuro della crescita.

- **L'ossigeno molecolare** sembra giocare un ruolo importante per la formazione dell'osso non solo poiché indispensabile per la fosforilazione ossidativa, ma anche come fattore di stimolo sulle cellule ossee. È degno di nota che, in ogni tipo di ossificazione, la differenziazione delle cellule mesenchimali in cellule osteoprogenitrici e poi in osteoblasti avviene in stretta concomitanza con la genesi di nuovi vasi sanguigni, che possono assicurare un'elevata pressione parziale di ossigeno nelle sedi dove avviene formazione di osso. Questo può spiegare l'effetto benefico sull'osteogenesi prodotto dall'ossigenoterapia iperbarica, che vede tra le sue indicazioni d'uso i ritardi di consolidamento delle fratture e l'osteoporosi.

- **L'ossido nitrico (NO)** è un radicale gassoso prodotto da molte cellule, incluse le cellule endoteliali. Recentemente, è stato dimostrato che esso è capace di indurre la differenziazione degli osteoblasti. È pertanto verosimile che il ruolo dell'endotelio vasale nei processi di osteogenesi possa essere almeno in parte mediato tramite la liberazione di ossido nitrico².

I BISFOSFONATI

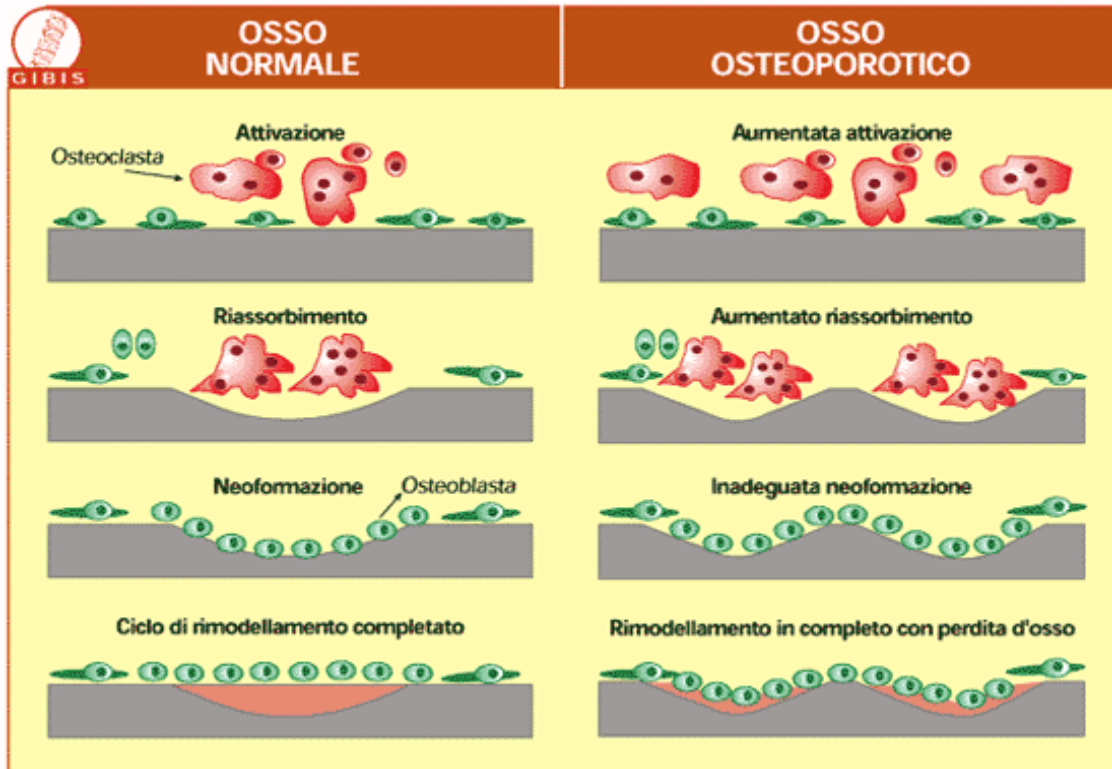
Storia

I bisfosfonati prima chiamati difosfonati, furono sintetizzati nel tardo 1800, ma è solo negli anni 60 del secolo successivo che furono messi in relazione con le patologie del metabolismo osseo. L'impulso chiave di ricercatori universitari ha portato all'uso medico del primo bifosfonato, il di sodio etidonato, nel 1968 per curare un giovane paziente con miosite ossificante progressiva. Ulteriori ricerche cliniche hanno portato a una diffusa applicazione medica. Lo sviluppo storico dei bisfosfonati fornisce un esempio eccellente di come le osservazioni e le conoscenze ottenute a livello di scienza di base siano state applicate e testate con successo in clinica.

Il razionale per l'uso sugli esseri umani era costituito dalla loro capacità di impedire la dissoluzione dell'osso, negli anni 90 tale meccanismo d'azione fu facilmente dimostrato. Rappresenta a tutt'oggi la terapia di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie del metabolismo osseo quali il morbo di Paget l'osteogenesi imperfetta, le metastasi osee o l'osteolisi da mieloma multiplo.

Il farmaco

I BF sono potenti inibitori del riassorbimento osseo. E' una classe di farmaci in grado di inibire l'attività degli osteoclasti e la decostruzione scheletrica. Il riassorbimento osseo è uno dei processi alla base del continuo ricambio e rinnovamento del tessuto osseo: il rimodellamento. In particolare il rimodellamento è oggi considerato un processo di fondamentale importanza nell'organismo umano. Esso è il risultato di due distinti processi: riassorbimento da parte degli osteoclasti e neoformazione da parte degli osteoblasti che coopera alla sostituzione del vecchio tessuto osseo sano.

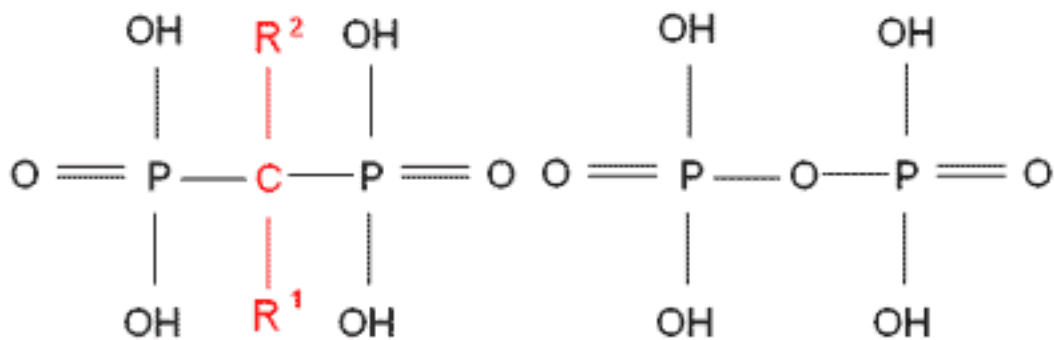


Struttura e meccanismo d'azione

I bisfosfonati sono analoghi strutturali del pirofosfato inorganico, sostanza presente nei liquidi biologici capace di inibire l'aggregazione e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio in vitro e la calcificazione ectopica in vivo. Il pirofosfato previene la calcificazione dei tessuti molli e la calcificazione indotta sperimentalmente delle arterie, del rene, della cute e di molti altri tessuti; impedisce la formazione di calcoli renali indotti da dosi tossiche di vitamina D e del tartaro orale quando somministrato localmente, tanto che in alcuni paesi è il principale agente utilizzato come antitartaro per dentifrici e svolge un ruolo di regolazione nei processi di mineralizzazione ossea. Esso conserva le sue proprietà farmacologiche solo se somministrato per via parenterale, mentre se somministrato per via orale, è degradato dalle pirofosfatasi contenute nell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali di rivestimento del tratto gastrointestinale. I BF si differenziano dall'acido pirofosforico per la sostituzione dell'atomo di ossigeno tra i due gruppi fosfato (P-O-P), con un atomo di carbonio (P-C-P). Questa modifica rende i bisfosfonati resistenti alla degradazione biologica operata dalla pirofosfatasi endogena e quindi utilizzabili in clinica. Tutti i BF utilizzati oggi condividono le seguenti proprietà farmacologiche: si depositano prevalentemente nel

tessuto scheletrico, si legano in maniera tenace ai cristalli di idrossiapatite, sopprimono (seppure con potere d'azione ed efficacia differente) il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, restano legati per lungo tempo allo scheletro e, infine, sono escreti senza subire alterazioni strutturali metaboliche nelle urine. Sono composti caratterizzati dalla presenza di 2 legami carbonio-fosforo e da due catene laterali R1 R2. La catena R1 partecipa al legame con la matrice ossea mineralizzata, mentre la catena R2 è responsabile dell'attività antiriassorbitiva ed è differente nei diversi BF. I BF si legano ai cristalli di idrossiapatite nelle aree in cui gli osteoclasti erodono l'osso formando veri e propri buchi. Durante la fase di riassorbimento, l'osteoclasta acidifica la matrice ossea provocando la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite con conseguente liberazione del bisfosfonato. Una volta liberato, il bisfosfonato può venire a contatto con gli osteoclasti e inibire il loro potere di riassorbimento. L'inibizione dell'attività degli osteoclasti maturi è prodotta da alterazioni metaboliche, morfologiche e funzionali che portano alla perdita della capacità di dissolvere i cristalli di idrossiapatite e di fagocitare il tessuto. Un aspetto importante riguarda la ritenzione e il rilascio dei diversi BF: L'emivita è assolutamente prolungata e l'eliminazione della porzione di BF trattenuta nell'osso si produce nel lungo termine. Infatti, dopo aver svolto la loro azione scheletrica, i BF si depositano nell'osso e ivi

rimangono per lungo tempo anche quando il rimodellamento in quel sito non è più presente. Quando un sito osseo in cui un BF è stato trattenuto si riattiva anche dopo mesi o anni di quiescenza, il farmaco è liberato dai cristalli di idrossiapatite, rientra in circolo e riappare nelle urine. Possiedono inoltre spiccate proprietà antiangiogenetiche. Recentemente è stata descritta l'azione antineoplastica e antitumorale dello zolendronato operata mediante l'inibizione del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), uno dei fattori coinvolti nella diffusione delle lesioni secondarie nelle neoplasie. I BF agirebbero inoltre sugli osteoblasti attraverso l'inibizione del reclutamento e della formazione di nuovi osteoclasti (osteoclastogenesi.)



Due differenti meccanismi d'azione

Sulla base della loro struttura chimica oggi i BF sono classificati in 2 grandi gruppi con differente meccanismo d'azione:

-**amino-BF**, molecole contenenti un gruppo amminico (aledronato, pamidronato) l'effetto finale è la morte programmata degli osteoclasti

-**non-ammino-BF** molecole sintetizzate per prime, come etidronato e tiludronato. Questa classe causa la morte immediata dell'osteoclasta.

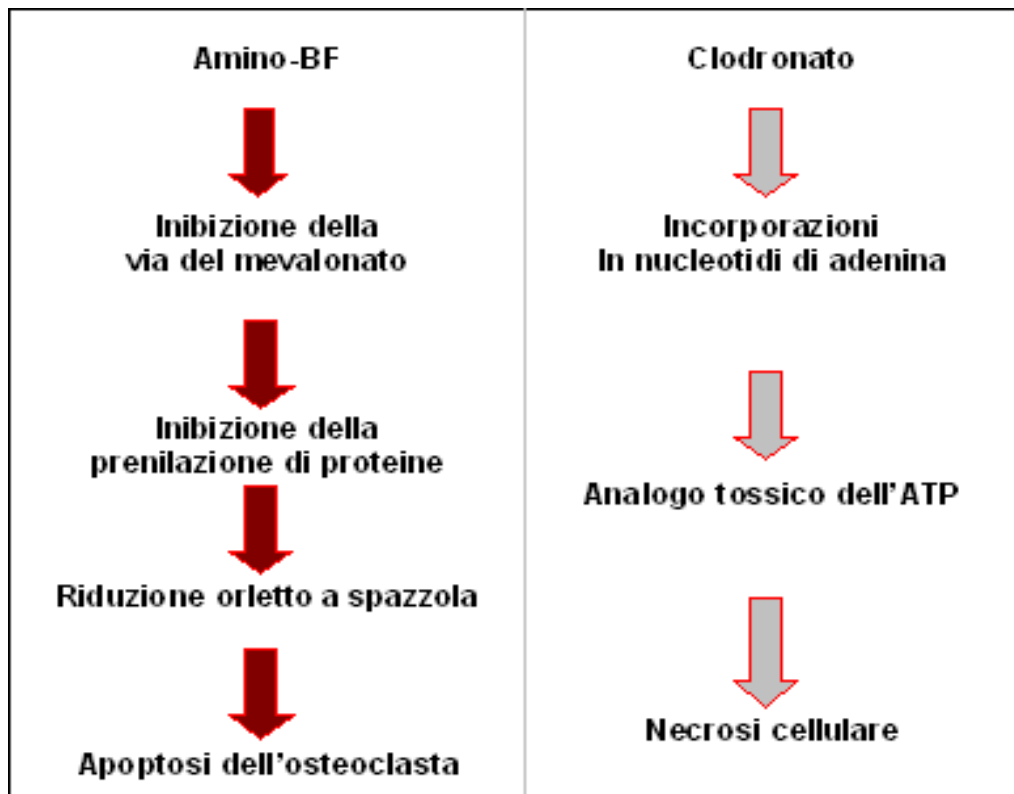
Non ammino Bisfosfonati:

Bisfosfonati di prima generazione: **etidronato** e **clodronato** molto simili al pirofosfato, sono metabolizzati all'interno degli osteoclasti e della linea cellulare da cui derivano (monociti, macrofagi) in un analogo non idrolizzabile dell'ATP. Queste molecole sono metabolicamente incorporate negli osteoclasti come analoghi dell'ATP provocando un deficit energetico della cellula. Questa classe di BF causa la morte immediata dell'osteoclasta.

Amino Bisfosfonati

Gli amino-BF **Alendronato**, **Neridronato**, **Pamidronato** inibiscono un enzima che catalizza la biosintesi degli steroli (colesterolo) dal mevalonato e

in particolare la formazione di questi gruppi isoprenilici comporta la mancata prenilazione di diverse classi di proteine che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento del ciclo vitale cellulare (morfologia cellulare, proliferazione cellulare, trasduzione di segnali ecc.). Le modificazioni biochimico-funzionali e morfologiche che ne conseguono comportano per gli osteoclasti l'impossibilità di formare vescicole e di organizzare i ruffled border (orletto a spazzola) e, come effetto finale, una più rapida morte cellulare programmata (apoptosi cellulare). Queste importanti differenze sul meccanismo d'azione fra i BF di prima generazione e gli amino-BF di seconda e terza generazione possono comportare, in ultima analisi, una differente efficacia anti-riassorbitiva fra le due diverse classi di farmaci, efficacia superiore negli amino-BF.



Pratica Clinica: indicazioni

I BF sono oggetto di trial clinici per la terapia di patologie come **osteoporosi, metastasi ossee, ipercalcemie maligne**. In seguito a questi numerosi studi, **alendronato** è stato registrato per il **trattamento dell'osteoporosi**. Uno studio per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta ha condotto allo sviluppo di un nuovo bisfosfonato neridronato e alla prima registrazione medica per questa grave malattia genetica. Inoltre, i BF sono considerati il trattamento d'elezione nella cura del morbo di Paget. Recentemente, è stata segnalata l'efficacia dei BF nel trattamento palliativo delle metastasi ossee e delle algodistrofie.

In Italia, le indicazioni ufficialmente registrate per l'impiego clinico dei principali BF sono le seguenti:

Prima generazione

Clodronato IM/EV

Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primitivo.

Osteoporosi post-menopausale.

Etidronato OS

Morbo di Paget

Seconda generazione Amino Bisfosfonati

Alendronato OS

Osteoporosi post-menopausale. Osteoporosi maschile. Osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

Neridronato EV/IM

Osteogenesi Imperfetta. Morbo di Paget

Pamidronato EV

Metastasi ossee. Mieloma multiplo. Ipercalcemia provocata da Osteolisi neoplastica.

Ibandronato OS

Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee. Osteoporosi post-menopausale. Fratture vertebrali.

Risedronato OS

Osteoporosi post-menopausale manifesta. Osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

Zoledronato EV

Ipercalcemia neoplastica

Molecola e nome commerciale dei più comuni bisfosfonati (elenco aggiornato a Febbraio 2008)

Acido alendronico sale sodico

ACIDO ALENDRONICO FIDIA (FIDIA) 4 cpr 70 mg

ADRONAT (NEOPHARMED) 14 cpr 10 mg

ADRONAT (NEOPHARMED) 4 cpr 70 mg

ADROVANCE 70 (ADDENDA PHARMA) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO EG (EG) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO M.G (MERCK) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO PLIVA (PLIVA PHARMA) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO RANBAXY (RANBAXY ITALIA) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO RATIO (RATIOPHARM) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO SANDOZ (SANDOZ) 4 cpr 70 mg

ALENDRONATO TEVA (TEVA PHARMA ITALIA) 4 cpr 70 mg

ALENDROS (ABIOTEN PHARMA) 14 cpr 10 mg

ALENDROS (ABIOTEN PHARMA) 4 cpr 70 mg

ALENIC (EPIPHARMA) 4 cpr 70 mg

DRONAL (SIGMATAU) 4 cpr 70 mg

DRONAL (SIGMATAU) 14 cpr 10 mg

DARYX (BONISCONTRO E GAZZONE) 4 cpr 70 mg

FOSAMAX (MERCK SHARP E DOHME spa) 14 cpr 10 mg

FOSAMAX (MERCK SHARP E DOHME spa) 4 cpr 70 mg

FOSAMAX PLUS (MERCK SHARP E DOHME spa) 4 cpr 70 mg + Colecalciferolo

FOSAVANCE (MERCK SHARP E DOHME spa) 4 cpr 70 mg

GENALEN (GENTILI) 14 cpr 10 mg

GENALEN (GENTILI) 4 cpr 70 mg

OSAMAX (MERCK SHARP) 4 cpr 70 mg

Acido clodronico

ACIDO CLODRONICO SANDOZ (SANDOZ) 6 f. 300 mg

ACIDO CLODRONICO SANDOZ (SANDOZ) 6 f. 100 mg

ACIDO CLODRONICO EG (EG) 6 f. 100 mg

ACIDO CLODRONICO UNION (MERCCK) 6 f. 100 mg

CLASTEON (ABIOGEN PHARMA) 10 cps 400 mg

CLASTEON (ABIOGEN PHARMA) 6 f. 100 mg soluz. iniett. im

CLASTEON (ABIOGEN PHARMA) 6 f. 300 mg soluz. iniett. im

CLASTEON (ABIOGEN PHARMA) 6 f. 100 mg + 33 mg lidocaina

CLIMACLOD (MASTELLI) 6 f. 100 mg

CLODEOSTON (BONISCONTRO E GAZZONE) 6 f. 100 mg

CLODRON (FIDIA) 10 cps 400 mg

CLODRON (FIDIA) 6 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

CLODRONATO ABC (ABC FARMACEUTICI) 6 f. 300 mg

CLODRONATO ABC (ABC FARMACEUTICI) 12 f. 100 mg

CLODRONATO ABC (ABC FARMACEUTICI) 6 f. 100 mg

CLODRONATO TEVA (TEVA PHARMA ITALIA) 6 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

CLODY (PROMEDICA) 6 f. 100 mg

CLODY (PROMEDICA) 6 f. 300 mg

DIFOSFONAL (SPA) 10 cps 400 mg

DIFOSFONAL (SPA) 6 f. 300 mg/10 ml

DIFOSFONAL (SPA) 6 f. 100 mg soluz. iniett.

DIFOSFONAL (SPA) 6 f. 100 mg + 33 mg lidocaina

DISODIO CLODRONATO (LABORATORI ALTER) 6 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

DISODIO CLODRONATO (EG) 6 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

MOTICLOD (LISAPHARMA) 6 f. 300 mg/10 ml soluz. inf. ev

MOTICLOD (LISAPHARMA) 12 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

MOTICLOD (LISAPHARMA) 16 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

NIKLOD (IBN SAVIO) 6 f. 300 mg

NIKLOD (IBN SAVIO) 6 f. 100 mg

CLASTEON (ABIOTEN) 6 f. 300 mg

OSTEONORM (FARMACEUTICI CABER) 6 f. 300 mg

OSTEONORM (VECCHI E PIANI) 6 f. 300 mg s

OSTEOSTAB (ROTTAPHARM) 12 f. 100 mg/3,3 ml soluz. iniett.

OSSITEN (ROCHE) 6 f. 300 mg

OSSITEN (ROCHE) 10 cps 400 mg

SOCLONAT (FEDERFARMACO) 6 f. 100 mg

Acido etidronico sale disodico

ETIDRON (ABIOTEN PHARMA) 30 cps 300 mg

DIDROCAL (PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS) 76 cps 200 mg

DIDRONEL (PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS) 30 cps 300 mg

Acido ibandronico

BONVIVA (ROCHE spa) 1 cpr 150 mg

BONDRONAT (ROCHE spa) 28 cpr 50 mg

Acido neridronico sale sodico

NERIXIA (ABIOGEN) 1 f. 25 mg

NERIXIA (ABIOGEN) 2 f. 100 mg

Acido pamidronico

AREZIA (NOVARTIS PHARMA spa) 1 f. 15 mg/5 ml

AREZIA (NOVARTIS PHARMA spa) 1 f. 30 mg/10 ml

AREZIA (NOVARTIS PHARMA spa) 1 f. 60 mg/10 ml

AREZIA (NOVARTIS PHARMA spa) 1 f. 90 mg/10 ml

AMIDROX (CRINOS) 1 f. 15 mg

AMIDROX (CRINOS) 1 f. 30 mg

AMIDROX (CRINOS) 1 f. 60 mg

AMIDROX (CRINOS) 1 f. 90 mg

Acido risedronico sale sodico

ACTONEL (PROCTER & GAMBLE) 28 cpr (2x14) 5 mg

OPTINATE (LEPETIT) 28 cpr (2x14) 5 mg

ACTONEL (PROCTER & GAMBLE) 14 cpr 30 mg

Acido tiludronico

SKELID (SANOFI AVENTIS) 56 cpr 200 mg

Acido zolendronico

ZOMETA (NOVARTIS PHARMA spa) 1 f. 4 mg

ACLASTA (NOVARTIS PHARMA spa) 1 f. 5 mg

Farmacocinetica

I bisfosfonati somministrati per OS sono caratterizzati da uno scarso assorbimento intestinale, non superiore al 10%. Per l'alendronato, ad esempio, uno dei bisfosfonati più studiati, tale percentuale è dello 0,5-0.7%. L'assorbimento è inoltre fortemente ostacolato sia da bevande (ad esclusione dell'acqua) che dai cibi, in particolare quelli contenenti calcio (latte e derivati). Studi eseguiti sull'alendronato suggeriscono che l'assorbimento è ostacolato anche 2 ore dopo un pasto e che inoltre è ridotto del 50% se il farmaco è assunto assieme a caffè o succo di arancia. Per tale motivo è consigliato di assumere il farmaco solo con acqua, almeno 30 minuti prima di colazione. L'emivita dei bisfosfonati nel plasma è breve (da 20 minuti a 2-3 ore), mentre l'emivita a livello osseo è molto lunga, fino a 10 anni. L'inibizione del riassorbimento osseo è mantenuta per almeno 5 anni dopo cessazione della terapia. Una percentuale compresa tra il 20 e il 50% della quota assorbita è captata dall'osso entro 12-24 ore, il resto viene rapidamente escreto con le urine. I bisfosfonati si depositano nello scheletro, nei siti di rimodellamento, in misura variabile, dipendente dal turnover osseo.

Tossicità

I bisfosfonati hanno dimostrato una scarsa tossicità sia clinica sia negli animali da laboratorio. In particolare i test di teratogenicità, mitogenicità e carcinogenicità in genere sono risultati negativi. Tuttavia non essendoci dati adeguati sull'uso dei bisfosfonati in gravidanza e durante l'allattamento, se ne sconsiglia l'uso. Disturbi gastroenterici (pirosi, dolore, dispepsia) compaiono in una piccola percentuale di pazienti che assumono tali farmaci per via orale, soprattutto se affetti da ernia iatale con esofagite da reflusso³.

Effetti biologici scheletrici

Meccanismo d'azione tissutale e cellulare

Si riteneva in passato che l'effetto inibente il riassorbimento osseo esercitato dai BF fosse correlato esclusivamente alle loro proprietà fisico-chimiche. L'ipotesi più accreditata sosteneva che l'etidronato, il primo dei BF ad essere stato studiato ampiamente in vivo, legandosi alla superficie dei cristalli di idrossiapatite dell'osso ne determinasse la resistenza alla dissoluzione chimica ed enzimatica. Studi successivi su composti più potenti hanno smentito questa ipotesi. I dosaggi di BF capaci di determinare l'inibizione in vivo del riassorbimento osseo sono anche milioni di volte inferiori rispetto a

quelli necessari per bloccare, sia in vitro sia in vivo, la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. Si ritiene pertanto che l'effetto chimico-fisico dei BF non giochi alcun ruolo nella loro attività di blocco dell'attività osteoclastica di riassorbimento osseo. I meccanismi d'azione dei BF in realtà non sono a tutt'oggi completamente conosciuti e chiariti, anche se sin dai primi studi effettuati è apparso evidente che il principale bersaglio cellulare di questi composti è rappresentato dall'osteoclasta. È stato ampiamente dimostrato che i BF agiscono sugli osteoclasti, determinandone alterazioni morfologiche e funzionali, espresse dalla perdita dell'orletto a spazzola e dei vacuoli citoplasmatici tipici della fase attiva di riassorbimento osseo⁴⁻⁵, dalla riduzione della produzione di acido lattico, dell'accumulo protonico, della sintesi di enzimi lisosomiali e di prostaglandine, di pirofosfatasi e della fosfatasi acida, fondamentali per l'attività fagocitaria dell'osteoclasta. Non è stato ancora definitivamente chiarito se i BF agiscano direttamente o indirettamente tramite cellule che regolano il reclutamento e l'attività degli osteoclasti. Sono stati ipotizzati vari meccanismi d'azione capaci di spiegare l'effetto inibente dei BF sull'osteoclasta.

Inibizione dell'attività degli osteoclasti maturi

L'inibizione diretta sull'attività osteoclastica è suggerita, in vivo, dalla scomparsa dell'orletto a spazzola (ruffled border) che è espressione delle cellule in fase di attività. L'alendronato induce in vitro alterazioni morfologiche e funzionali sugli osteoclasti che perdono la capacità di estrudere protoni (probabilmente per blocco di una pompa protonica ATP dipendente) e la capacità di acidificare il mezzo circostante, condizione essenziale per la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite e quindi per la funzione di riassorbimento osseo. Per alcuni BF è necessaria l'internalizzazione del farmaco nella cellula; è stato dimostrato che il tiludronato distrugge la struttura ad anello di actina, e che per tale azione è necessaria la captazione intracellulare del farmaco (che avviene per mezzo di un meccanismo di transitosi). In cellule osteoclastiche alterate, che sono prive della capacità di fagocitare, il contatto con BF non altera l'anello di actina⁶.

Incremento dei processi di apoptosi degli osteoclasti

L'apoptosi è il meccanismo fisiologico di morte degli osteoclasti, la cui durata di vita è di 2-4 settimane *in vivo* e 2 settimane circa *in vitro*. Si tratta di

un meccanismo di morte cellulare programmata. Segni evidenti di apoptosi sono stati osservati in cellule murine simil macrofagiche (J774 e RAW 264) dopo trattamento con aminobisfosfonati (pamidronato, alendronato e ibandronato)⁷; il clodronato si è rivelato meno potente, mentre l'etidronato sembra non indurre apoptosi. Ciò suggerisce un differente meccanismo d'azione tra amino e non amino-BF.

Inibizione del reclutamento e della formazione di nuovi osteoclasti

I BF possono esplicare il loro effetto antiriassorbitivo agendo non solo sugli osteoclasti già maturi, ma anche sui precursori osteoclastici di origine midollare. Riguardo a tale possibile meccanismo d'azione esistono evidenze sperimentali, sia *in vivo* sia *in vitro*, alquanto controverse. In alcuni studi è stato verificato che il trattamento con BF stimola il reclutamento osteoclastico⁸⁻⁹, ma tale dato non è stato confermato; in numerosi modelli sperimentali, infatti, i BF inibiscono la formazione di osteoclasti da precursori midollari¹⁰⁻¹¹. Tale ipotesi è ulteriormente sostenuta dall'osservazione che dopo somministrazione endovenosa di BF in casi di ipercalcemia maligna, la captazione scheletrica del farmaco è completa in 6 ore, ma l'effetto farmacologico massimo sul tessuto osseo si osserva solo dopo 2 giorni¹². Tale

tipo di farmacocinetica si spiega con un'inibizione del reclutamento di nuovi osteoclasti, meccanismo che richiede più tempo per determinare l'effetto biologico antiriassorbitivo. In diversi studi è stato dimostrato che l'inibizione del reclutamento di nuovi osteoclasti si osserva solo in presenza di osteoblasti¹³⁻¹⁴, suggerendo l'ipotesi che le cellule bersaglio dei BF siano proprio gli osteoblasti.

Effetti sugli osteoblasti

Recentemente è emerso un numero sempre maggiore di dati a favore dell'ipotesi che in realtà sia l'osteoblasto la reale cellula bersaglio dei BF, tramite la quale questi composti produrrebbero il loro effetto sugli osteoclasti. I BF influenzano il metabolismo osteoblastico¹⁵⁻¹⁶, pur con effetti variabili, a volte anche contrastanti, secondo il tipo di farmaco utilizzato e dei diversi modelli sperimentali. Essi impediscono la proliferazione degli osteoblasti e riducono la secrezione osteoblastica di svariati fattori solubili¹⁷⁻¹⁸, alcuni dei quali capaci di regolare sia l'osteoclastogenesi sia l'attività osteoclastica, come per esempio l'IL-6, citochina con attività osteoclastogenica e proinfiammatoria¹⁹. In seguito è stato confermato che alcuni BF (pamidronato e zoledronato) inibiscono anche la proliferazione di altri tipi cellulari, come

linfociti, macrofagi, cellule mielomatose e cellule derivanti da carcinoma polmonare; nonostante ciò, essi incrementano, negli osteoblasti, la sintesi proteica totale cellulare, la secrezione di collagene di tipo I e l'attività della fosfatasi alcalina. Queste osservazioni suggeriscono un'azione favorente la differenziazione osteoblastica, con passaggio dallo stadio proliferativo allo stadio maturativo, tipico della fase di deposizione della matrice. Anche l'etidronato inibisce in vitro la proliferazione osteoblastica, a concentrazioni tuttavia molto più alte rispetto a pamidronato e zoledronato, probabilmente a causa di un differente meccanismo d'azione mentre l'etidronato agisce chelando gli ioni bivalenti nel mezzo di coltura, per il pamidronato e la zoledronato intervengono altri meccanismi che coinvolgono direttamente il metabolismo cellulare²⁰. Alcuni BF stimolano la proliferazione di cellule progenitrici osteoblastiche di derivazione midollare²¹ e inibiscono l'apoptosi di osteociti e osteoblasti. Tali contrastanti effetti sulla proliferazione cellulare possono essere spiegati dalle differenze chimico-strutturali dei vari BF utilizzati, dalle differenti concentrazioni utilizzate, dalla durata del trattamento e dai differenti tipi cellulari su cui ne vengono valutati gli effetti. Nonostante vi sia una chiara evidenza in vitro degli effetti che i BF esercitano sulla cellula osteoblastica, la loro reale importanza in vivo è ancora incerta. Infatti, non è ben chiaro quale dei due meccanismi (quello diretto, sugli

osteoclasti, e quello indiretto, sugli osteoblasti) sia presente in vivo o, se presenti entrambi, quale dei due sia prevalente.

Meccanismo d'azione molecolare

Studi più recenti sembrano aver chiarito, in gran parte, il modo con cui i BF agiscono a livello molecolare; in particolare sono stati individuati due distinti meccanismi d'azione a livello intracellulare, che sembrano dipendere dalle caratteristiche chimiche dei composti in esame.

Il clodronato, l'etidronato e altri BF, che hanno una struttura chimica più simile al pirofosfato, sono incorporati in analoghi tossici dell'ATP, non idrolizzabili e quindi metabolicamente inutilizzabili. L'effetto finale di tale sostituzione è, da una parte, l'accumulo intracellulare di analoghi dell'ATP non utilizzabili, che esercitano un effetto potenzialmente tossico, dall'altra il depauperamento dei depositi di ATP, l'inibizione della sintesi proteica e di altre reazioni ATP dipendenti, con conseguente morte cellulare. I BF che agiscono con questo meccanismo hanno corte catene laterali R1 e R2 (ad eccezione del tiludronato) e presentano un'attività anti-osteoclastica relativamente minore rispetto ad altri composti²².

I BF con attività antiriassorbitiva più potente sono quelli contenenti un gruppo

aminico nella catena laterale R2 (come l'alendronato) e non sono metabolizzati dall'aminoaciltransferasi a causa della conformazione sterica della stessa catena laterale, che essendo più grande rispetto al sito attivo dell'enzima, ne impedisce il legame. Di conseguenza questi composti hanno un meccanismo molecolare d'azione diverso. Da studi preliminari era già emerso che questi BF potessero inibire una o più tappe della catena metabolica che porta alla sintesi del colesterolo e in seguito è stato chiarito che effettivamente i BF contenenti gruppi aminici interferiscono con il metabolismo del mevalonato, un composto intermedio della catena biosintetica del colesterolo, che è trasformato in lipidi isoprenoidi. Tali lipidi sono essenziali per le modificazioni post traduzionali, dette di prenilazione, di alcune proteine, in particolare delle GTP binding protein (GTPasi) tra cui Ras, Rho e Rac²³. Le GTPasi sono importanti proteine di segnale che regolano una grande varietà di processi cellulari, fondamentali per la funzione degli osteoclasti, la cui modificazione postraduzionale è essenziale per la loro localizzazione nelle membrane cellulari e in definitiva per la loro funzione biologica²⁴⁻²⁵. L'inibizione della prenilazione causa profonde modifiche della morfologia cellulare, altera i processi di proliferazione e di trasduzione dei segnali, determinando come effetto finale la morte cellulare per apoptosi.

Effetti biologici extrascheletrici

I BF, oltre a prevenire e a ridurre la perdita di massa ossea in diverse condizioni patologiche, possiedono effetti antinfiammatori e antiartritici, evidenziati sperimentalmente in modelli animali e umani²⁶⁻²⁷. In realtà, gli effetti biologici dei BF sono estremamente variabili e spesso discordanti, differendo in base al modello sperimentale, alla modalità di somministrazione, alla struttura chimica del composto in esame e alla concentrazione impiegata, con differenze notevoli tra amino e non aminobisfosfonati, probabilmente a causa del differente meccanismo d'azione, come dimostrato in numerosi modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo*.

Effetti anti-infiammatori

Diversi BF, come il pamidronato, inducono in acuto la generazione di citochine pro-infiammatorie da parte di alcune linee cellulari che si traduce clinicamente con una reazione di fase acuta a carattere temporaneo; in realtà l'effetto dell'utilizzo a lungo termine dei BF provoca una serie di effetti di tipo prevalentemente anti-infiammatorio, potenzialmente sfruttabili nella pratica clinica.

Oltre agli osteoclasti, anche i macrofagi sono sensibili all'azione dei BF,

probabilmente a causa della loro origine comune: ciò è importante se si considera la regolazione locale e sistemica svolta dalle cellule della linea monocito-macrofagica sui processi infiammatori, mediante la produzione di citochine.

Pamidronato e clodronato interferiscono con la funzione dei macrofagi inibendo la produzione di monossido di azoto (NO), in maniera dosedipendente, con conseguente effetto anti-infiammatorio. Come detto in precedenza, i non amino-bisfosfonati, come il clodronato e l'etidronato, sono incorporati in analoghi tossici, non idrolizzabili, dell'ATP. In vitro, l'analogo non idrolizzabile dell'ATP derivante dal clodronato è l'AppcCl12p²⁸, che riduce la produzione macrofagica di TNF- α , IL-1 β e NO e induce l'apoptosi delle cellule derivanti dalla linea monocito-macrofagica *in vitro* e *in vivo*²⁹. Tali effetti sono in parte dipendenti dall'inibizione del legame tra il fattore di trascrizione Nuclear Factor κ B (NF κ B) e il DNA macrofagico e in parte da eventi citoplasmatici che coinvolgono la proteina-kinasi C³⁰ e gli ioni ferro. Oltre ai macrofagi, i BF influenzano l'attività di altre cellule infiammatorie; per esempio, il clodronato inibisce in vitro la produzione di radicali liberi dell'ossigeno prodotti dai polimorfonucleati, implicati nell'induzione e nel potenziamento della risposta infiammatoria che si osserva nei pazienti con artrite reumatoide³¹ e riduce la produzione di diversi mediatori pro-

infiammatori e l'espressione delle molecole di adesione nelle cellule del lining sinoviale³².

Da qualche anno è divenuto oggetto di numerosi studi l'effetto dei BF sull'angiogenesi, anche questo potenzialmente sfruttabile nella pratica clinica per il ruolo svolto dai processi neoangiogenetici nell'infiammazione e nella crescita tumorale. È stato dimostrato, infatti, che alcuni BF possiedono spiccate attività anti-neoangiogenetiche *in vivo* e *in vitro* i cui meccanismi non sono stati ancora del tutto chiariti e che implicano l'inibizione diretta dell'attività proliferativa delle cellule endoteliali, l'inibizione di fattori di crescita endoteliali (Endotelial Growth Factor) e delle metalloproteinasi (MMP-2 e MMP-14), che stimolano la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali³³. L'attività anti-neoangiogenetica posseduta da alcuni BF sembra essere strettamente correlata ad un'attività di tipo anti-tumorale che si esplica attraverso la modulazione dell'apoptosi cellulare e dell'espressione di alcune molecole di adesione.³⁴

Effetti antinfiammatori in vivo

Gli effetti positivi esercitati da alcuni amino-BF sui mediatori dell'infiammazione e sul metabolismo osseo hanno suggerito la possibilità del loro impiego ai fini della soppressione dell'infiammazione e della prevenzione del danno osteo-articolare nelle malattie infiammatorie croniche articolari, quali l'artrite reumatoide. Le proprietà antinfiammatorie di diversi BF sono state valutate *in vivo* sia in differenti tipi di modelli animali che nell'uomo. I BF riducono la tumefazione articolare e gli indici umorali di flogosi in diversi modelli animali di artrite. L'induzione dell'apoptosi nei macrofagi della membrana sinoviale è stata indicata come uno dei più importanti meccanismi degli effetti anti-artritici dei BF; per veicolare i BF direttamente all'interno dei macrofagi sono utilizzate molecole liposomiali che sfruttano le proprietà fagocitiche dei macrofagi stessi³⁵. Con questa tecnica i BF sono fagocitati dai macrofagi del lining sinoviale, ma non si può escludere che essi vengano internalizzati anche dai fibroblasti, dai condrociti e dalle cellule presentanti l'antigene dei linfonodi regionali. La capacità di diversi BF di inibire i processi infiammatori in modelli animali di artrite sperimentale e l'importanza del ruolo che le cellule di derivazione midollare dell'osso sub-condrale e i monocito-macrofagi circolanti giocano nella patogenesi delle lesioni ossee e nel determinismo del danno sinoviale nelle

malattie infiammatorie croniche articolari³⁶, rappresentano le basi teoriche per la loro potenziale utilità nella patologia umana, ma anche nell'uomo gli studi sugli effetti dei BF sull'artrite sono poco chiari e spesso contraddittori. In seguito, un numero abbastanza considerevole di studi terapeutici ha confermato la possibile indicazione all'uso dei BF nelle artriti croniche, per il loro effetto antinfiammatorio indipendente dall'effetto antirassorbitivo sull'osso. Tuttavia, nonostante le proprietà antinfiammatorie siano notevolmente più marcate per gli amino-BF, anche alcuni composti non contenenti gruppi amminici hanno mostrato attività anti-flogistica. In particolare il clodronato, determina un miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio³⁷ e riduce i livelli circolanti di alcune citochine proinfiammatorie, in particolare IL-1, TNF, β 2micro-globulina³⁸. Una singola somministrazione intrarticolare di clodronato in pazienti con artrite reumatoide induce una significativa riduzione numerica dei macrofagi del lining sinoviale, con un effetto selettivo sui sinoviociti di tipo A macrofago-like, che sono una delle più importanti fonti di sintesi di citochine, con conseguente riduzione della produzione locale di diversi fattori proinfiammatori, quali IL-1, TNF e fattori chemiotattici³⁹⁻⁴⁰, senza alcun effetto sui linfociti B, plasmacellule e sinoviociti di tipo B fibroblasto-like. La riduzione dei macrofagi indotta dal clodronato è temporanea e reversibile,

poiché la completa ripopolazione macrofagica dopo il trattamento richiede da 2 a 4 settimane.

Effetti pro-infiammatori

In seguito alla somministrazione di amino-BF si possono manifestare effetti collaterali, rappresentati da rialzo transitorio della temperatura corporea, mialgie e cefalea, associate o meno ad alcune modificazioni bioumorali (aumento degli indici di flogosi, riduzione della conta leucocitaria, linfocitopenia)⁴¹ che possono essere considerati espressione di una reazione di fase acuta⁴². Gli amino BF causano l'insorgenza di una reazione di fase acuta solo dopo la prima somministrazione, mentre le somministrazioni successive sono scevre da tale complicanza. Tale reazione è dosedipendente, insorge nelle 10-12 ore seguenti alla somministrazione del farmaco, raggiunge il picco di intensità dopo 28-36 ore e scompare dopo 3-4 giorni nonostante il trattamento sia protrato; non è legata al tipo e alla severità della malattia ossea di base⁴³, anche se la risposta dei soggetti sani può essere diversa rispetto ai pazienti con elevata attività osteoclastica. La reazione di fase acuta provocata dagli amino-BF è probabilmente attribuibile ad un aumento temporaneo della produzione di IL-1, IL-6 e TNF dai monociti-macrofagi o

dagli osteoclasti⁴⁴, ma i risultati degli studi *in vitro* e *in vivo* a tal proposito sono ampiamente discordanti. Studi *in vivo* hanno dimostrato che una singola somministrazione di pamidronato (60 mg) non modifica i livelli sierici di IL-1; al contrario è stato confermato un incremento dei livelli di IL-6 e TNF indotti dal pamidronato e dal dimetilaminoidrossipropilidene.

Nessuna delle suddette alterazioni è stata osservata in seguito a somministrazione di clodronato, che al contrario sembrerebbe avere effetti opposti⁴⁵. È stato dimostrato⁴⁶ che gli amino-bisfosfonati incrementano l'attività dell'istidina-decarbossilasi, un enzima che catalizza la formazione dell'istamina, potente mediatore della flogosi, e alcuni di questi composti possono incrementare il numero di macrofagi e granulociti. La linfopenia che si può osservare nelle infusioni endovenose di amino-BF potrebbe essere la conseguenza di una disregolazione dell'espressione di molecole di adesione, con conseguente redistribuzione dei linfociti ad alcuni distretti vascolari, come per esempio il piccolo intestino.

L'OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA ASSOCIATA ALLA TERAPIA CON BISFOSFONATI

Origini

L'aspetto clinico dell'ONJ (osteonecrosis of the jaw) osservata in pazienti in terapia con BF ricorda un quadro clinico osservato nella prima metà del XIX secolo nei lavoratori di fabbriche londinesi di fiammiferi. L'attività di queste fabbriche iniziò nel 1831 e coincise con il palesarsi di gravi patologie negli operai a contatto con i fumi tossici di fosforo giallo o bianco; in particolare, fu osservata la comparsa di strane manifestazioni flogistiche e infettive a carico della bocca e delle ossa mascellari. In questi soggetti si verificavano esposizioni ossee, dolore intenso e deformità permanenti e un tasso di mortalità, per complicanze settiche e meningite, che superava il 20%. L'esordio dei sintomi si limitava ad indolenzimento con arrossamento e tumefazione gengivale in corrispondenza dei denti ò infetti: per evidente ridotta possibilità per gli operai dell'epoca protoindustriale di accedere alle cure odontoiatriche e alla prevenzione delle odontopatie, la terapia si riduceva nella maggior parte dei casi nell'estrazione del dente. L'intervento aggravava il quadro clinico, conducendo alla necrosi ossea con coinvolgimento globale delle basi ossee mascellari e mandibolari, ascessi del volto con fistole orali e

cutanee e perdita di parti dell'osso sequestrato. Il periodo medio di comparsa della necrosi ossea dal momento dell'esposizione professionale ai vapori di fosforo era di circa 5 anni e, nel 60% dei casi, era colpita la mandibola. Tale quadro era definito *phosphorus necrosis*, o più comunemente, *phossy jaw*⁴⁷. Oggigiorno, pur essendo un tema molto attuale, si rileva quanto la non concordanza di vedute su approccio clinico e linee guida siano confermate anche dalla discordanza tassonomica cioè dalla assenza di omogeneità nel definire universalmente questo quadro clinico. Il termine *osteonecrosis* venne impiegato nel 2004, insieme al più descrittivo quadro clinico, anatomopatologico ed etiologico *bisphosphonate osteonecrosis of the jaws*, quando cominciarono ad essere riportati un certo numero di casi di necrosi ossea nei pazienti trattati con questi farmaci. Qualche autore impiegò il termine di *Bis-Phossy jaw* proprio per indicare la comune appartenenza etiopatogenetica della nuova entità clinica osservata con la storica complicanza ottocentesca. Nei diversi lavori scientifici, questa patologia fu poi descritta con i più svariati acronimi relativi a termini differenti: ONJ-BP (*osteonecrosis of the jaw and Bisphosphonate*), BON (*Bisphosphonate associated Osteonecrosis*), BAJO (*Bisphosphonate associated jaw osteonecrosis*), BRON (*Bisphosphonate associated osteonecrosis*), BONJ (*bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw*)⁴⁸



Dal 2003, data di segnalazione del primo caso, si è verificato un crescente numero di segnalazioni in letteratura di una condizione definita variamente come osteonecrosi della mandibola, osteomielite, õbi-phossy jawõ, associata alla terapia con bisfosfonati (BP), principalmente con gli aminobisfosfonati e in particolare nei pazienti trattati per malattia metastatica dello scheletro. Attualmente sono stati segnalati pi di 800 casi in letteratura, anche se vi è la possibilit che alcuni siano stati riportati pi volte nelle casistiche.

In Italia si è registrato un crescente numero di casi, come riportato nel database del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza, che raccoglie le segnalazioni spontanee (31 casi nel 2004, 57 nel 2005 e 94 nel 2006; report

del novembre 2006). Tuttavia, nonostante il numero di casi segnalati aumenti, l'esatta prevalenza e incidenza non sono note, così come non hanno ancora una precisa definizione, il quadro anatomo-patologico e clinico, non è chiarita la patogenesi e il rapporto causale con l'utilizzo dei bisfosfonati (non a caso oggi si ritiene più corretto definirla associata alla terapia con BFö piuttosto che indotta dai BFö) e non vi è accordo riguardo al trattamento, al follow-up e all'impatto sulla prognosi⁴⁹⁻⁵⁰.

Quadro clinico e anatomo-patologico

L'osteonecrosi della mandibola o della mascella è una patologia invalidante a carattere progressivo e con scarsa tendenza alla guarigione, descritta in associazione all'uso del fosforo bianco, alla radioterapia, alla chemioterapia e recentemente alla terapia con BP. Due casi di osteonecrosi sono stati descritti nel gruppo placebo di un trial randomizzato controllato che valutava l'efficacia antifratturativa dell'acido zoledronico nell'osteoporosi post-menopausale⁵¹. I segni di esordio dell'ON-BP sono molto subdoli ed estremamente variabili e vanno da un'infiammazione gengivale che non guarisce, alla perdita di un dente, alla lenta o mancata guarigione di un'estrusione, a un quadro di periodontite, alla presenza di ascessi dentari o

fistole in cavo orale o all'esterno, sulla cute. I segni e i sintomi più frequenti sono riportati nella Tabella.

TABELLA 1. PRINCIPALI SEGNI E SINTOMI DELLA ON-BP	
Segni e sintomi	Frequenza di presentazione
Dolore	69%
Aree di osso esposto senza dolore	31%
Mobilizzazione del dente/perdita del dente	24%
Fistola	17%



Oltre a quelli che più tipicamente conducono ad una patologia dentaria, vi sono talvolta parestesie e disestesie alla lingua e alla mandibola/mascella, alitosi, trisma e disfagia⁵². La lesione viene generalmente descritta come un'area nel cavo orale di tessuto osseo esposto di colore bianco-giallastro, talvolta suppurante, non sanguinante, a volte fistolizzata verso la cute. La mucosa gengivale risulta ulcerata, arrossata e edematosa. La lesione è generalmente dolorosa, ma in circa un terzo dei casi può essere, almeno per un lungo periodo, completamente asintomatica⁵³⁻⁵⁴. Marx definisce l'osteonecrosi come: "condizione caratterizzata da esposizione di osso necrotico e avascolare mandibolare o mascellare che persiste per più di sei settimane resistente al trattamento e tendente all'espansione in pazienti che hanno assunto o assumono bisfosfonati e che non hanno storia di radioterapia dei mascellari". È possibile riscontrare la presenza di un solo focolaio o più aree di osso esposto nello stesso paziente in sedi diversi durante il primo esame clinico, o di assistere, nel corso del follow up del paziente dopo un periodo di guarigione clinica delle lesioni (per terapia mediche o chirurgiche), a recidive di ONJ nella stessa area e/o alla comparsa di nuove lesioni in sedi differenti. Proprio per questi motivi e per la possibile evoluzione e complicazione delle lesioni, il quadro clinico può essere assolutamente mutevole e non ne è facile una semplice classificazione. Ruggiero et al, hanno

proposto di classificare i pazienti affetti da ONJ in tre differenti stadi in base ad alcuni elementi clinici e in ragione delle opportunità terapeutiche:

Stadio 1: lesioni asintomatiche caratterizzate dalla presenza di osso esposto senza un importante interessamento clinicamente rilevabile di aree adiacenti con infiammazioni, tumefazioni o segni di infezione. Questi pazienti possono lamentare sintomatologia prima di sviluppare segni radiografici indicativi di ONJ o esposizione ossea;

Stadio 2: lesioni caratterizzate da osso esposto con dolore, infiammazione dei tessuti circostanti, tumefazioni o infiammazioni secondarie;

Stadio 3: lesioni caratterizzate dalla presenza di osso esposto con dolore, infiammazione dei tessuti circostanti, tumefazioni o infezioni secondarie che sono difficili da gestire con terapia antibiotica per via orale o per e.v. È spesso possibile osservare in questi pazienti presenza di fistolizzazioni cutanee extraorali secondarie a ONJ o fratture patologiche delle ossa mascellari. A causa dell'ampio processo di diffusione della necrosi ossea questi pazienti possono richiedere terapie chirurgiche per contenere, almeno in parte, la necrosi.

Attualmente questa di Ruggiero è l'unica stadiazione accettata e impiegata dalla maggior parte degli autori in letteratura. Un'altra stadiazione ritenuta valida è quella formulata da Marx, che prende in considerazione anche le

dimensioni della lesione:

Stadio 0: danno subclinico, microscopicamente rappresentato da iniziale ipocellularità e apoptosi degli osteoclasti, riduzione degli osteoblasti endostali e riduzione della loro produzione di tessuto osteoide.

Stadio 1: esposizione ossea non dolente. *Stadio 1a* se l'esposizione è inferiore a 1 cm, *stadio 1b* se l'area esposta misura più di 1 cm.

Stadio 2: singola esposizione ossea accompagnata da dolore e/o segni clinici d'infezione. *Stadio 2a* se l'esposizione è inferiore ai 2 cm, *stadio 2b* se superiore.

Stadio 3a: aree di esposizione ossea multiple senza segni clinici di osteolisi, fistole orocutanee o fratture patologiche

Stadio 3b: area di esposizione ossea superiore ai 3 cm o con segni clinici di osteolisi o di fistola orocutanea o frattura patologica. In letteratura circa il 31% dei casi di osteonecrosi da bifosfonati presenta esposizione ossea asintomatica, mentre il restante 69% dei casi accusa dolore.

Stadio 0 in pazienti trattati con BF orali per osteoporosi



Foto A



Foto B

Foto A: paziente di sesso femminile di 57 anni, sottoposto a terapia con acido clodronico per os dal 2000 al 2007. Estrazioni dentarie degli elementi 3.5 3.6 effettuate tra il 2006 e il 2007 in seguito alle quali si riferisce comparsa di dolore e positività all'indagine rx.

Foto B: paziente di sesso femminile di 70 anni in terapia con acido aledronico per os dal 2002 al 2008. Si presenta una fistola intraorale in sede di 3.4 3.5 (estratti durante la terapia con BF) assenza di sintomatologia algica e positività all'immagine rx.

Stadio 0 in paziente in trattamento con BF ev



Genere	M
Anni	66
Sede	Mandibola
Tipo di BF	Zoledronato
Indicazione	Cancro prostatico metastasi osee
Durata Terapia	Circa 18 mesi

Stadio 1 in pazienti in cura con BF ev ed orali



FotoA - BF ev per cancro



FotoB - BF orali per osteoporosi

	FOTO A	FOTO B
Genere	M	F
Anni	66	70
Sede	Mascellare superiore	Mascellare superiore
Tipo di BF	Zoledronato	Alendronato
Indicazione	Mieloma multiplo	Osteoporosi
Durata terapia	Circa 20 mesi	Circa 6 anni

Stadio 2 in pazienti in cura con BF ev ed orali



FotoA - BF ev per cancro



FotoB - BF orali per osteoporosi

	FOTO A	FOTO B
Genere	M	F
Anni	62	70
Sede	Mandibola	Mascellare superiore
Tipo di BF	Zoledronato	Alendronato
Indicazione	Cancro prostatico metastasi ossee	osteoporosi
Durata terapia	Circa 9 mesi	Circa 5 anni

Stadio 3 pazienti in cura con Bf ev



Genere	F
Anni	68
Sede	Mascellare + mandibolare
Tipo di BF	Zoledronato
Indicazione	Mieloma multiplo
Durata terapia	Circa 4 anni

⁵⁵Una volta esposto l'osso può rimanere tale permanentemente, anche se la somministrazione di bifosfonati è interrotta e si esegue uno sbrigliamento chirurgico locale. Un curettage chirurgico può anzi spesso indurre una maggiore esposizione ossea e un peggioramento dei sintomi. Un peggioramento locale può anche essere indotto da bonifica dentaria in osso con danno subclinico (Stadio 0). Ancora oggi, gruppi di studi sull'osteonecrosi associata a bifosfonati, stanno cercando di sviluppare una stadiazione che sia completa e che prenda in considerazione i vari aspetti non solo clinici ma anche radiologici e strumentali complessi che molto spesso rivelano un coinvolgimento ben più ampio indipendentemente dalle dimensioni dell'esposizione ossea o dalla sintomatologia.



Figura 1.

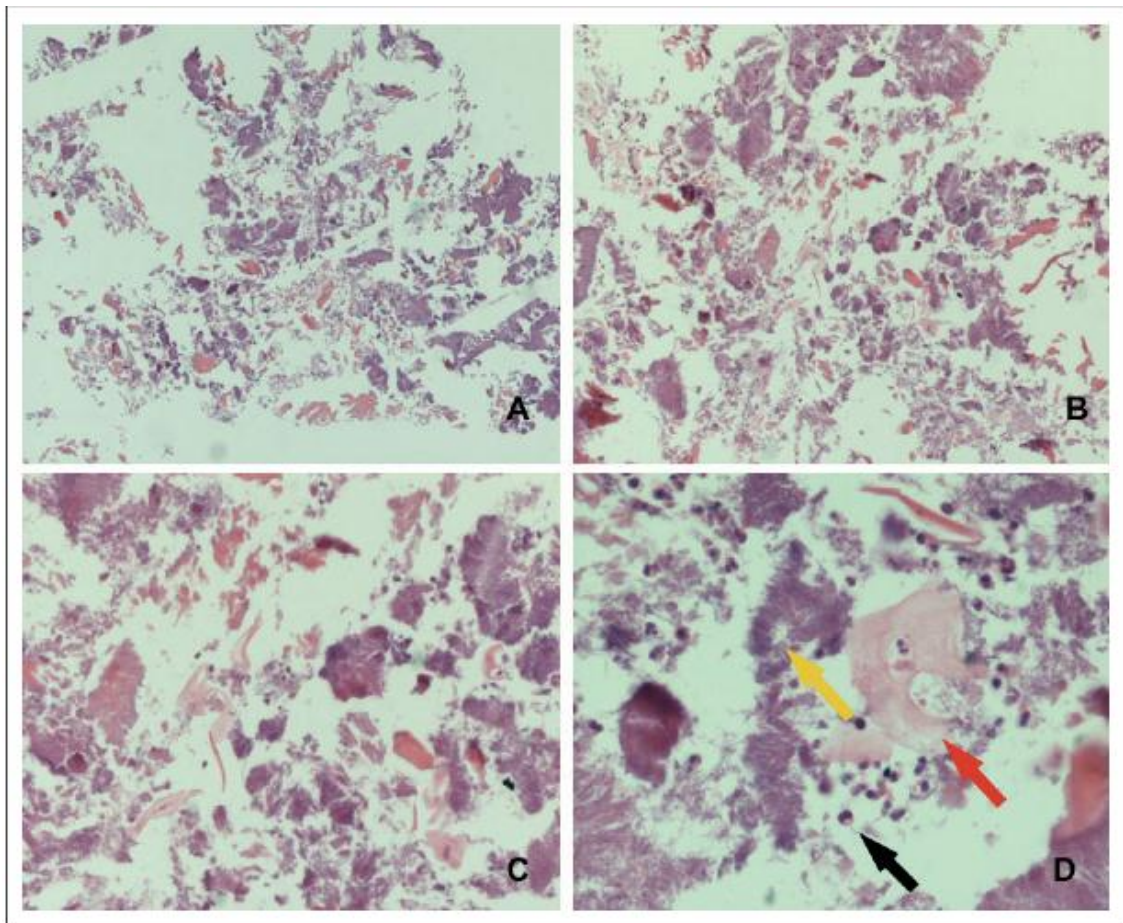
Studio di imaging mediante RMN di ON-BP dell'osso mandibolare. L'interpretazione delle intensità di segnale T1 e T2 pesate e delle sequenze STIR permette di differenziare il tessuto sano dalla zona di attiva osteomielite e dalla zona di osteonecrosi. Questo tipo di studio è particolarmente utile per valutare i margini di resezione chirurgica (Nocini PF, Bedogni A,)

Il quadro radiologico può essere negativo nelle forme iniziali o simulare un quadro di infezione periodontale cronica. Nei casi conclamati la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area mal definita di osteorarefazione, talvolta con aree radiopache corrispondenti a sequestri ossei. La TAC e la RMN possono essere utilmente impiegate per la diagnosi

(Figura 1). La scintigrafia ossea con Tc-99m MDP mostra un'area di intensa ipercaptazione nella regione della ON-BP, indicativa di un intenso processo di rimodellamento osseo.

La lesione è stata spesso accomunata con l'osteonecrosi associata a radioterapia (ONR). Anche in questo caso la lesione è spesso asintomatica e il dolore deriva generalmente dall'infiammazione dei tessuti molli circostanti all'area esposta.

La descrizione anatomico-patologica dell'ON-BP è piuttosto scarsa e aneddotica. Tuttavia vi sono differenze abbastanza sostanziali tra il quadro di ONR e quello di ON-BP. L'area di necrosi nella forma da radioterapia è compatta e uniforme, mentre in quella associata a BP è costituita da aree confluenti di tessuto necrotico alternate ad aree di tessuto vitale. Nella forma associata a bisfosfonati, vi è una notevole infiltrazione di cellule infiammatorie (Figura 2). Contrariamente alla forma da radioterapia (e a quanto postulato inizialmente come momento patogenetico), nella forma associata a BP, il microcircolo capillare è conservato, anzi in molti casi è aumentato, probabilmente per effetto dell'infiammazione. Gli osteoclasti sono molto numerosi, anche se non sempre sono attivi e adesi al tessuto osseo sano al confine con la lesione⁵⁶.



Quadro anatomo-patologico di un caso di ON-BP (ingrandimenti: A 40x; B 100x; C 200x; D 400x). La presenza di numerosi granulociti e colonie batteriche lo rende molto simile a quello dell'osteomielite. ← granulociti ← spicole ossee ← colonie batteriche

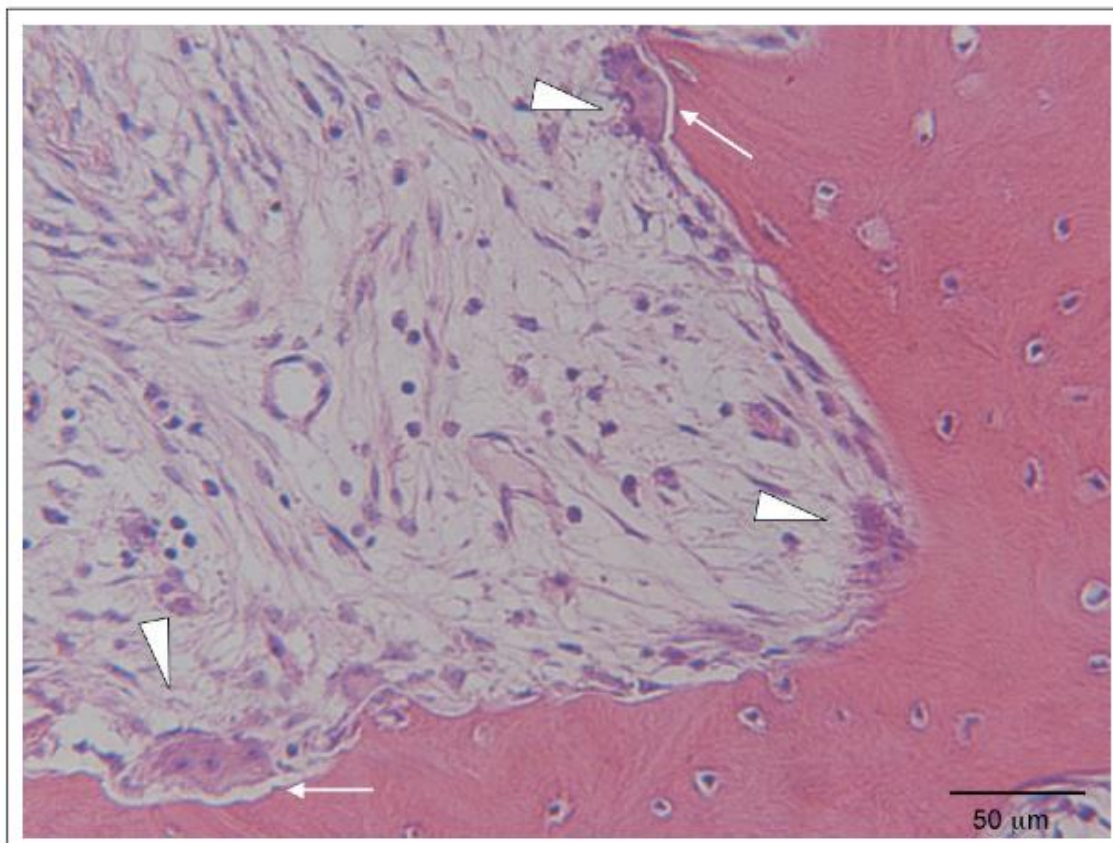


Figura 3.

Immagine di una sezione di tessuto osseo mandibolare in paziente con ON-BP; il campione è stato prelevato al confine con il tessuto osseo sano. Le frecce indicano osteoclasti, tuttavia staccati dal tessuto osseo (Bedogni A, dati personali.)

Nella ON-BP sono stati isolati diversi tipi di batteri generalmente appartenenti.

alla flora residente del cavo orale, nonché germi comunemente isolati nelle malattie periodontali e negli ascessi dentari. Tra questi, quello più comunemente isolato è *Actinomyces*. Nell'insieme il quadro è più simile ad un'osteomielite che a quello della necrosi da radioterapia (Figura 2).

Perché la BRONJ si localizza nei mascellari: etiopatogenesi

Il quadro di ON-BP è stato descritto prevalentemente nella mandibola (nel 65% dei casi segnalati in letteratura), meno frequentemente nell'osso mascellare (26%) e piuttosto raramente in entrambe le sedi contemporaneamente (9%). È stato recentemente segnalato un singolo caso di ON-BP a livello del canale uditivo esterno verificatosi a seguito di un intervento chirurgico⁵⁷. La necrosi di tessuto osseo può potenzialmente coinvolgere qualsiasi distretto scheletrico, ma la forma di gran lunga più frequente è quella che si riscontra alla testa femorale. Generalmente definita come necrosi avascolare o asettica, si verifica a seguito di un trauma o di coagulopatie. Il quadro è generalmente sostenuto da un deficit di vascolarizzazione e, contrariamente a quanto si verifica nella ON-BP, non vi è contaminazione batterica. Per analogia, anche nella ON-BP si è ipotizzato che un deficit della componente vascolare, per effetto dell'inibizione di fattori neoangiogenetici da parte dei bisfosfonati, potesse dare inizio alla necrosi⁵⁸. In realtà i dati anatomo-patologici non confermano nella ON-BP un deficit di vascolarizzazione. La facile contaminazione con la flora batterica in un intervento odontoiatrico, o attraverso l'alveolo dentario nelle malattie periodontali, la trasformerebbe successivamente in osteomielite. L'altra forma più comune di osteonecrosi è quella da corticosteroidi. Anch'essa si localizza

esclusivamente al femore ed è associata all'apoptosi di osteociti e lining cell per effetto dei corticosteroidi, con conseguente accumulo di microfratture. Anche in questo caso la lesione è sterile e tra l'altro i bisfosfonati sono risultati utili nella sua prevenzione e trattamento, poiché sembrano in grado di proteggere osteociti e osteoblasti dall'effetto apoptotico degli steroidi⁵⁹⁻⁶⁰. Una spiegazione certa dell'esclusiva localizzazione a livello delle ossa mandibolari e mascellari della ON-BP oggi non è possibile. Si può solo ipotizzare che vi sia un particolare accumulo del farmaco a livello di queste ossa rispetto ai restanti distretti scheletrici. I bisfosfonati si accumulano infatti nelle aree sottoposte ad attivo rimodellamento. La quantità di farmaco che si accumula e che viene trattenuta dallo scheletro è legata alle caratteristiche farmacodinamiche dello specifico bisfosfonato, in particolare alla sua affinità per l'idrossiapatite, e all'entità del turnover osseo⁶¹. Le aree ad elevato turnover come le metastasi ossee e quelle dove si manifesta il morbo di Paget sono aree di accumulo preferenziale rispetto al resto dello scheletro. La mandibola e l'osso mascellare sono esempi di tessuto osseo ad alto turnover, particolarmente l'osso alveolare e quello periodontale, per il continuo e intenso stress meccanico cui sono sottoposti durante la masticazione e il movimento dei denti. L'elevato turnover permette la riparazione dei microdanni e il mantenimento della competenza meccanica. In risposta a

stimoli meccanici gli osteociti e gli osteoblasti dell'osso alveolare attivano, mediante liberazione di varie citochine, tra cui quelle dell'asse RANK/RANKL/OPG, il reclutamento di numerosi osteoclasti. Le cellule del ligamento periodontale e i fibroblasti gengivali sono in grado di esprimere RANKL se stimolati meccanicamente e di attivare direttamente il turnover osseo. L'attività osteoclastica è fondamentale per il processo riparativo e il rimodellamento attivo consente una riparazione rapida in caso di perdita o di asportazione di un dente⁶². Con l'età il turnover osseo della mandibola e della mascella aumenta per diversi motivi, i più importanti dei quali sono la malattia periodontale e l'aumento generale del turnover osseo età-dipendente. Il 5-20% della popolazione presenta una forma severa di malattia periodontale generalizzata, mentre la maggioranza ne è affetta in forma lieve-moderata⁶³ (Figura 4). La malattia periodontale determina un'attivazione locale del turnover osseo con perdita di osso alveolare e conseguente mobilizzazione e caduta di denti. Nei soggetti con periodontite sono stati rilevati alti livelli di RANKL in corrispondenza del colletto gengivale⁶⁴ (Figura 5). L'*Actinobacillus*, frequentemente coinvolto nella malattia periodontale e nell'ON-BP, è in grado di attivare l'osteoclastogenesi attraverso la liberazione di lipopolisaccaridi che a loro volta attivano l'espressione di RANKL da parte delle cellule del periodonto⁶⁵ (Figura 5).

Circa il 50% dei soggetti sopra i 50 anni ha una perdita di osso alveolare superiore a 4-6 mm e tra le donne in post-menopausa il 3-11% perde almeno un dente l'anno per tale motivo⁶⁶.



Figura 4.
Quadro di periodontite in paziente diabetico

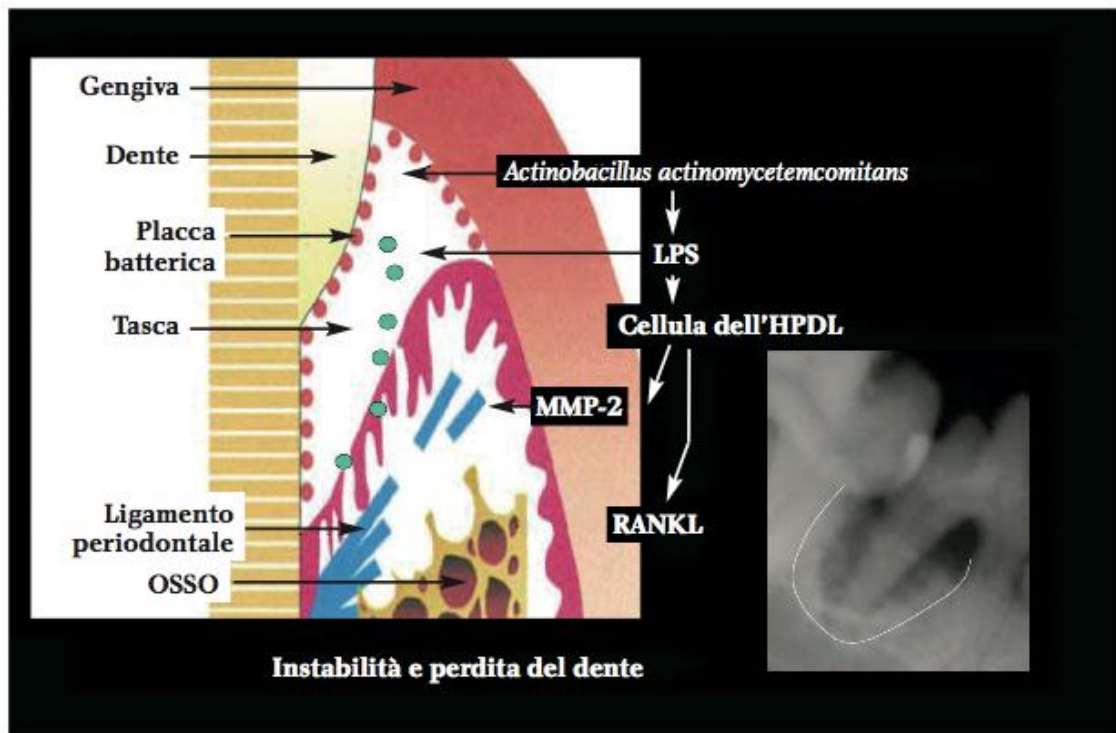


Figura 5.

Rappresentazione schematica del processo di attivazione del turnover osseo in corso di infezione periodontale. Il lipopolisaccaride (LPS) liberato dall'*Actinobacillus* induce l'espressione di RANKL da parte delle cellule del ligamento periodontale (HPDL). Vengono inoltre attivate le metalloproteasi (MMP-2). Conseguenza del processo è la digestione del ligamento periodontale e la perdita di osso alveolare con mobilizzazione e successiva caduta del dente

Come conseguenza della perdita o dell'estrazione di un dente, si riattiva il turnover osseo a livello dell'alveolo, e anche dopo la riparazione dell'estrazione l'osso alveolare va incontro a un prolungato riassorbimento osteoclastico⁶⁷. Questo continuo rimaneggiamento dell'osso mascellare e mandibolare può predisporre ad un particolare accumulo del farmaco in queste sedi competendo con altri siti scheletrici soprattutto in soggetti con

metastasi ossee, che sono sottoposti a trattamento con bisfosfonati ad alte dosi e molto potenti e che presentano frequentemente una patologia odontoiatrica. È noto che i bisfosfonati somministrati per via sistemica possono influenzare l'attività osteoclastica a livello dell'alveolo dentario, per esempio dopo un'estrazione⁶⁸. Anche se oggi non vi sono dati diretti che documentino questo preferenziale accumulo rispetto ad altre sedi scheletriche, l'insorgenza della ON-BP è tempo e dose-dipendente, facendo supporre che sia necessario raggiungere una dose cumulativa per creare le potenziali condizioni per sviluppare osteonecrosi. Sebbene siano stati segnalati casi di ON-BP dopo solo 4 mesi di terapia, la media di insorgenza è tra 22 e 39 mesi di trattamento, con tempi significativamente più brevi per zoledronato rispetto a pamidronato⁶⁹. Ovviamente altri fattori concorrono allo sviluppo della ON-BP e possono influenzarne il tempo di insorgenza.

Il bisfosfonato depositato in queste sedi verrebbe mobilizzato dagli osteoclasti in concentrazioni sufficienti a inibirne l'attività, peraltro centrale nel processo riparativo e di guarigione⁷⁰. Il rallentamento del processo riparativo osteoclasto-mediato, accompagnato dalla sovrainfezione batterica, potrebbe dare inizio al processo osteomielitico/osteonecrotico (figura 6) inoltre le ossa mascellari, sono separate dall'ambiente del cavo orale ricco di flora batterica solo da una mucosa molto sottile e dal periostio, qualunque microlesione è in

grado di propagare materiale settico al piano osseo. Anche i denti possono essere sede d'infezione batteriche in grado di diffondersi ai tessuti parodontali.

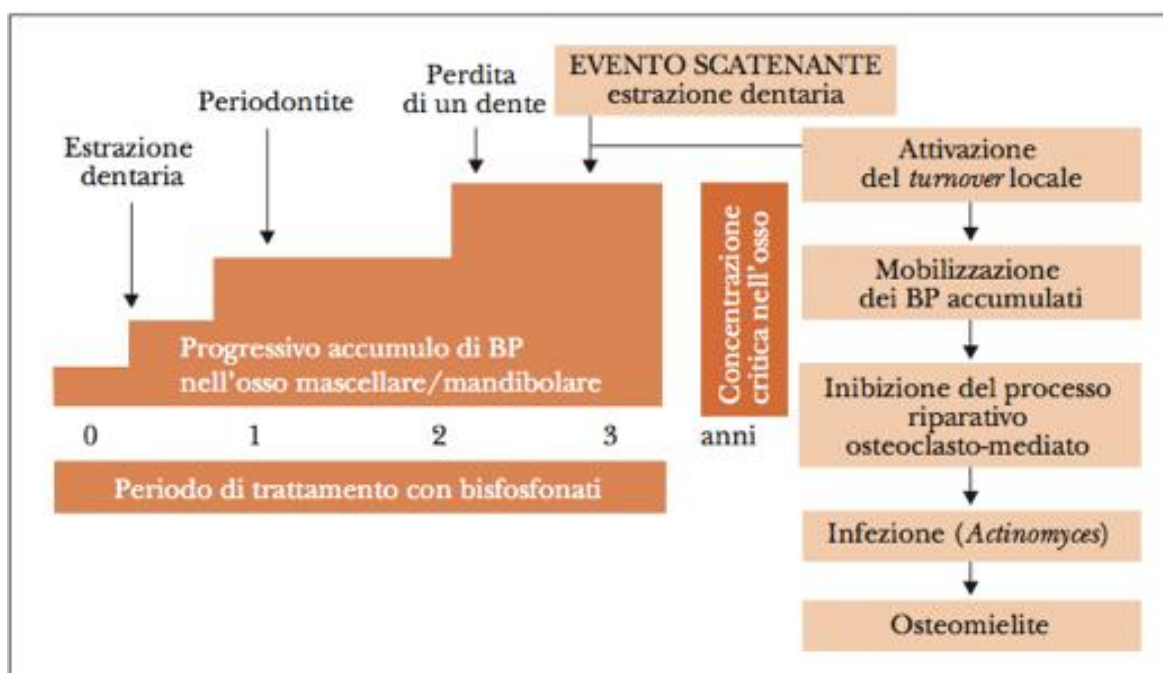


Figura 6.

Ipotesi patogenetica per lo sviluppo della ON-BP. L'accumulo di bisfosfonati all'interno dell'osso mascellare/mandibolare è favorito dal turnover elevato indotto tra l'altro da interventi odontoiatrici o infezioni periodontali. La mobilizzazione del bisfosfonato dal tessuto osseo in concentrazioni adeguate a seguito di un nuovo evento traumatico blocca il processo riparativo osteoclasto-mediato, favorendo l'instaurarsi di osteomielite

Numerosi studi hanno dimostrato che i bisfosfonati non alterano i processi riparativi in corso di frattura e che il loro utilizzo in forme sperimentali di periodontite o mobilizzazione dentaria non provoca osteonecrosi o deficit di

guarigione⁷¹. Tuttavia ciò è stato riportato in modelli animali, utilizzando dosi nettamente superiori a quelle impiegate nell'uomo nella pratica clinica⁷². È possibile che la concentrazione locale a livello mandibolare di bisfosfonati a elevata potenza apoptotica per gli osteoclasti, come è il caso dell'acido zoledronico, raggiunga livelli tali da creare una situazione simile a quella riportata in modelli animali.

Altri possibili meccanismi fisiopatologici di ONJ (Novince et al, Reid et al. Silverman et al., 2009)

Immunomodulazione: Le variazioni delle risposte immunitarie e infiammatorie, hanno un ruolo importante nella patogenesi della ONJ. Il rilascio dei BF dovuti al trauma dell'osso potrebbe portare alla soppressione del reclutamento dei linfociti T e dell'espressione di specifici segnali funzionali delle cellule dendritiche calcio-dipendenti.

Tossicità diretta ai tessuti molli: La tossicità per i tessuti molli può comportare la riduzione della proliferazione cellulare, l'assottigliamento della mucosa e la ridotta guarigione della mucosa orale.

Tossicità diretta all'osso: ad alte concentrazioni i BF possono essere tossici per altre cellule dell'osso oltre che per gli osteoclasti. Inibendo l'enzima FPP sintetasi possono provocare l'apoptosi di ogni cellula.

Fattori di rischio

Tra i vari fattori di rischio riportati, i due principali sono l'utilizzo di bisfosfonati per un lungo periodo e/o ad alte dosi e un traumatismo iatrogeno o spontaneo della cavità orale. Le evidenze a disposizione per quanto riguarda il ruolo dei BP verranno descritte in un paragrafo specifico. Nella maggioranza dei casi riportati in letteratura (60-85%) lo sviluppo di ON-BP è avvenuto a seguito di un intervento odontoiatrico, generalmente l'estrazione o l'impianto di un dente e in tutte le casistiche l'intervento odontoiatrico aumenta la frequenza di ON-BP, (Figura 7). Il tempo medio di comparsa della ON-BP a seguito di un intervento odontoiatrico è di circa 7 mesi (range 3-12). Tuttavia nel 22-38% dei casi segnalati non viene riportato alcun trauma o intervento odontoiatrico e taluni casi di ON-BP si verificano in sedi anatomicamente non correlate all'intervento⁷³.

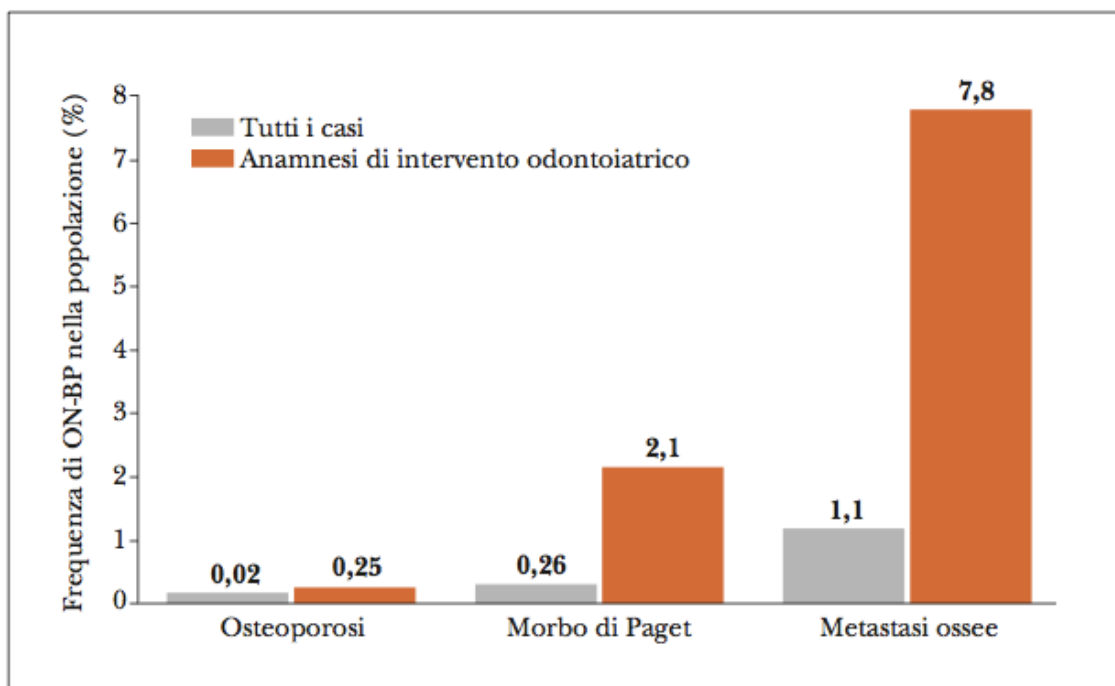


Figura 7.

Frequenza di ON-BP rilevata dall'Osservatorio di farmacovigilanza in Australia negli anni 2005-2006. È riportata anche l'incidenza di ON-BP della sottopopolazione in cui vi era associazione tra insorgenza di ON-BP e intervento odontoiatrico

(Da: Mavrokokki T et al *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:415-423)

Marx e collaboratori hanno descritto che i casi riportati come spontanei in realtà erano riconducibili a traumatismi da protesi mobili e che nel 39% dei casi non associati ad intervento odontoiatrico erano presenti esostosi ossee facilmente traumatizzabili⁷⁴. L'associazione tra ON-BP e intervento odontoiatrico/trauma buccale, sebbene forte, non ha tuttavia un sicuro nesso causale ed è possibile che una preesistente ON-BP in forma subclinica si manifesti come patologia dentaria o, in alternativa, che l'estrazione o l'intervento odontoiatrico sveli una sottostante osteonecrosi.

In condizioni normali l'esito di un intervento odontoiatrico semplice come un'estrazione è una guarigione rapida senza sequele infettive, anche se il cavo orale non è un ambiente sterile. L'aspetto più caratteristico nei soggetti che sviluppano ON-BP è la lenta e difficoltosa guarigione delle lesioni della cavità alveolare, con tendenza della lesione ossea a contaminarsi con germi della flora batterica del cavo orale. Condizioni di rischio per ON-BP sono ovviamente tutte le forme di patologia dentale e periodontale sia acuta sia cronica, condizioni che predispongono da un lato alla penetrazione nella cavità alveolare di germi e alla formazione di ascessi e dall'altro alla necessità di interventi di bonifica dentaria. La presenza di una patologia periodontale è stata descritta nell'84% dei casi di ON-BP; nel 29% erano presenti carie dentarie destruenti e nel 13% ascessi dentari. I pazienti con compromissione del sistema immunitario e predisposizione alle infezioni, come i soggetti con neoplasie, diabetici, in terapia con immunosoppressori o steroidi, o in corso di chemioterapia (che rappresentano pertanto altrettanti cofattori di rischio nell'ON-BP) sono particolarmente predisposti alla patologia dentaria o periodontale e non a caso sono quelli più a rischio di sviluppare ON-BP (Figura 4). In soggetti con una qualche forma di deficit immunitario spesso la malattia periodontale è particolarmente frequente e non dà vistosi segni di infiammazione gengivale. La periodontite si sviluppa invece in profondità

verso la radice del dente. In alcuni casi il quadro evolve in periodontite acuta necrotizzante che può sfociare in osteonecrosi, giustificando una parte delle forme definite spontanee⁷⁵.

Il rischio di osteonecrosi è uguale per tutti i bisfosfonati?

In letteratura l'associazione di ON con i bisfosfonati è pressoché esclusiva per gli aminobisfosfonati rispetto ai meno potenti e meno efficaci non aminobisfosfonati (clodronato ed etidronato). Tra gli aminobisfosfonati l'associazione è particolarmente forte per zoledronato e pamidronato, anche se vi sono segnalazioni di casi con alendronato, risedronato e ibandronato (Tabella 2). In molti casi di ON-BP vi è stato il passaggio da un bisfosfonato a un altro più potente, come zoledronato, per cui l'associazione a un singolo farmaco è di difficile definizione. Nel complesso il 94% dei casi di ON-BP è risultato associato a zoledronato, pamidronato e alla combinazione dei due (Tabella 2). È stato stimato che l'incidenza di ON-BP con l'uso di bisfosfonati orali per osteoporosi sia circa 0,7-1 casi per 100.000 persone/anno contro un'incidenza che arriva al 10% nei pazienti in terapia per metastasi ossee⁷⁶.

TABELLA 2. DIAGNOSI PRIMARIA E TIPO DI BISFOSFONATI UTILIZZATI IN CASI SEGNALATI DI OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA	
Variabile	Pazienti, n (%)*
Diagnosi primaria	
Mieloma multiplo	171 (46,5)
Carcinoma mammario metastatico	143 (38,8)
Carcinoma della prostata metastatico	23 (6,2)
Osteoporosi	15 (4,1)
Altre neoplasie metastatiche [†]	13 (3,5)
Morbo di Paget dell'osso	3 (0,8)
Totale	368 (100)
Tipo di bisfosfonati	
Acido zoledronico	124 (35)
Pamidronato	110 (31)
Pamidronato e acido zoledronico	100 (28)
Alendronato per via orale	15 (4,2)
Alendronato e acido zoledronico	2 (0,6)
Risedronato per via orale	1 (0,3)
Ibandronato per via orale	1 (0,3)
Ibandronato e acido zoledronico	1 (0,3)
Pamidronato, acido zoledronico e alendronato	1 (0,3)
Totale	355 (100)
Bisfosfonati per via endovenosa, non specificati	13
Pazienti con osteoporosi	15
In terapia con alendronato	13 (87) [‡]
In terapia con risedronato	1 (7) [§]
In terapia con alendronato e acido zoledronico	1 (7) [§]

*La somma delle percentuali può non portare a un totale di 100% a causa degli arrotondamenti
 †Cinque pazienti erano affetti da neoplasia polmonare. Le altre neoplasie erano: leiomiomasarcoma, leucemia, carcinoma di ovaio e mammella, carcinoma ovarico, carcinoma renale, linfoma, mesotelioma
 ‡Nove casi su 11 erano localizzati nella mandibola, due casi su undici nel mascellare. I due casi rimanenti non erano specificati
 §Tutti i casi erano a livello della mandibola (Tabella modificata da: Woo S et al Ann Intern Med 2006; 144:753-761)

Ciò è dovuto fondamentalmente a due ordini di fattori: il primo legato strettamente alle diverse caratteristiche farmacologiche/farmacodinamiche dei

vari BP, il secondo alla patologia in cui è stato utilizzato, che a sua volta comporta dosi, vie di somministrazione e caratteristiche del paziente fondamentalmente diverse (Tabella 3). Gli aminobisfosfonati oggi utilizzati nella pratica clinica differiscono sostanzialmente per potenza. Questa, intesa come capacità di indurre un'adeguata soppressione del riassorbimento osseo in vivo, è la risultante di due fondamentali caratteristiche del bisfosfonato quali la capacità di inibire il ciclo del mevalonato e quindi di indurre il blocco dell'attività osteoclastica, e l'affinità per l'idrossiapatite. Entrambe le attività sono condizionate dalla struttura della molecola di bisfosfonato: più precisamente, la catena in posizione R1 ne determina l'affinità e quella in R2 la capacità di inibire l'enzima farnesilpirofosfato sintetasi nel ciclo del mevalonato (oltre a contribuire all'affinità)⁷⁷.

TABELLA 3. GLI AMINOBISFOSFONATI OGGI UTILIZZATI NELLA PRATICA CLINICA: PRINCIPALI INDICAZIONI, VIA DI SOMMINISTRAZIONE E.V. E I.M. (BIODISPONIBILITÀ 100%), PER OS (BIODISPONIBILITÀ 0,5-2%), DOSI CUMULATIVE (ESPRESSE COME DOSE/ANNO)			
Tipo di BP	Indicazione	Via di somministrazione	Dose/anno
Zoledronato	Metastasi ossea	e.v.	48 mg
Pamidronato	Metastasi ossea	e.v.	1080 mg
Ibandronato	Metastasi ossea	e.v.	72 mg
Ibandronato	Metastasi ossea	os	18.250 mg
Alendronato	Osteoporosi	os	3360 mg
Risedronato	Osteoporosi	os	1680 mg
Ibandronato	Osteoporosi	os	1800 mg
Zoledronato*	Osteoporosi	e.v.	5 mg
Ibandronato*	Osteoporosi	e.v.	12 mg
Neridronato*	Osteoporosi	i.m.	300 mg
Neridronato	Osteogenesi imperfetta	e.v.	400 mg
Risedronato	Morbo di Paget	os	30 mg/ <i>die</i> a cicli
Zoledronato*	Morbo di Paget	e.v.	5 mg a cicli

* Non ancora registrato in Italia con questa indicazione

Nel complesso lo zoledronato ha la maggiore affinità per l'idrossiapatite, seguito dall'alendronato, l'ibandronato, il risedronato e il pamidronato. La catena R2 responsabile dell'attività apoptotica sugli osteoclasti condiziona la potenza dei bisfosfonati: nei test in vitro lo zoledronato risulta ancora il più potente, seguito dal risedronato, l'ibandronato, l'alendronato e il pamidronato (Figure 8, 9).

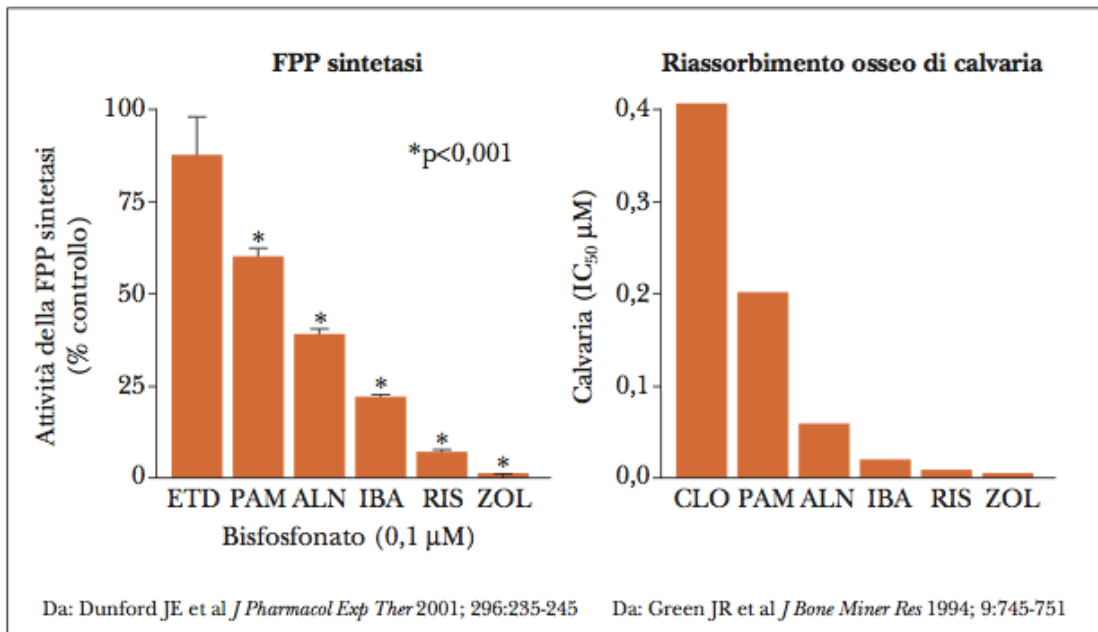


Figura 9.
Rapporti di potenza per l'inibizione dell'enzima farnesilpirofosfato sintetasi (FPP sintetasi) e per l'inibizione dell'attività osteoclastica degli aminobisfosfonati

Lo insieme di queste due caratteristiche determina la vera potenza antiassorbitiva in vivo, per cui risulta che alendronato è più potente di risedronato nell'inibire il turnover osseo, contrariamente a quanto atteso dai dati in vitro⁷⁸. Le differenze in affinità condizionano non solo la quantità di farmaco che si accumula, ma anche la sua persistenza nel tessuto osseo e quindi la durata di azione. Una quota di bisfosfonato, una volta rimosso dalla sede di deposito per azione degli osteoclasti, tenderà a ridepositarsi in misura maggiore quanto più alta è l'affinità, determinando una sorta di ricircolo nel microambiente e garantendo una lunga persistenza dell'effetto (Figura 10). Lo Zoledronato presenta la più elevata persistenza nello scheletro e la più

prolungata durata d'azione, seguito da alendronato, ibandronato e risedronato e ciò giustifica come una singola somministrazione di 5 mg di zoledronato equivalga alla somministrazione di 70 mg/settimana di alendronato per un anno nell'osteoporosi post-menopausale o a 30 mg/die di risedronato per 60 giorni nel morbo di Paget⁷⁹. A completamento di queste considerazioni di farmacologia/farmacodinamica occorre anche ricordare che, oltre alla dose somministrata (circa 12-20 volte superiore su base annua nel trattamento di metastasi rispetto a quello dell'osteoporosi), la via di somministrazione ha una fondamentale influenza sulla dose cui è effettivamente esposto lo scheletro. La somministrazione endovenosa, come quella intramuscolare, garantisce una biodisponibilità del 100%, per cui si possono raggiungere rapidamente a livello scheletrico dosi elevate. La somministrazione orale è invece gravata da una bassa biodisponibilità, con notevole variabilità interindividuale; comunque viene assorbito solo circa lo 0,5-2% del farmaco assunto. Per questo motivo è la via utilizzata nell'osteoporosi post-menopausale, dove sono sufficienti dosi veramente ridotte per controllare il turnover osseo⁸⁰.

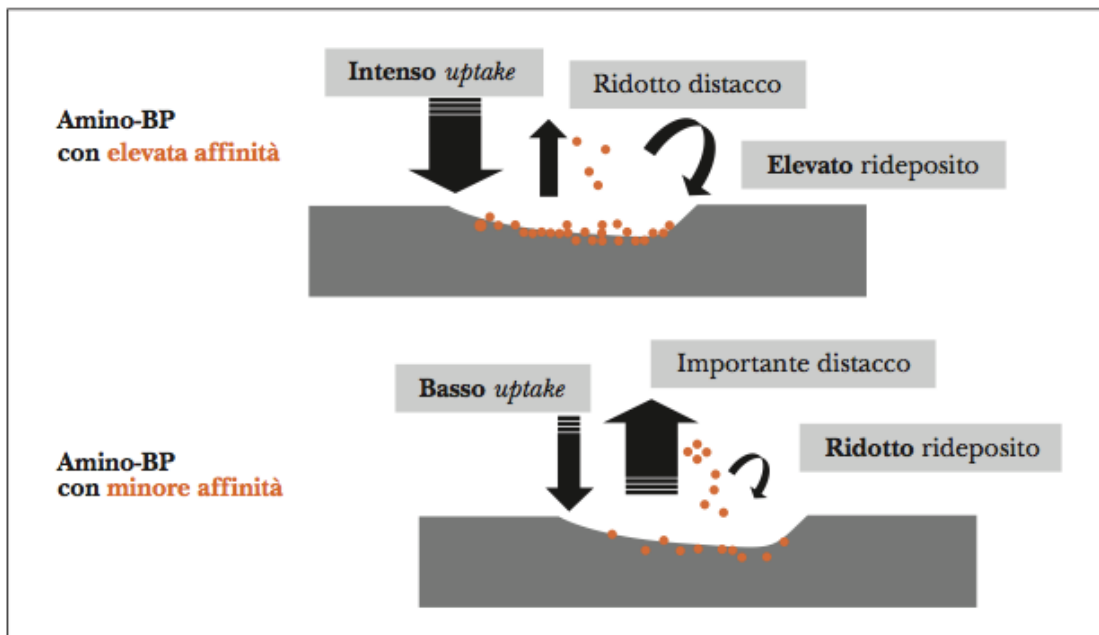


Figura 10.

Lo schema rappresenta la possibilità di riattivazione e "ricircolo" locale, per opera della riattivazione del turnover osseo, che è alla base della persistenza di effetto degli amino-bisfosfonati

(Modificata da: Nancollas GH et al *Bone* 2006; 38:617-627)

È stato riportato in un recente studio effettuato dall'ADRAC (Adverse Drug Reactions Advisory Committee) che al momento dell'insorgenza di ON-BP la dose cumulativa media era di 62 mg per zoledronato, di 3285 mg per pamidronato e di 9060 mg per alendronato (Tabella 4), corrispondente, in base allo schema tipico di somministrazione, a circa 15 mesi di terapia con zoledronato, 36 con pamidronato e 32 con alendronato anche se, come sopra riportato, altri fattori concorrono allo sviluppo della ON-BP⁸¹. Tenendo conto di queste considerazioni relative alla farmacologia/farmacodinamica dei

diversi bisfosfonati e alla via di somministrazione, è chiaro perché zoledronato e pamidronato, alle dosi e con lo schema per il trattamento delle metastasi ossee, siano associati alla quasi totalità di casi di ON-BP.

Rapporto tra assunzione di bifosfonati e rischio di osteonecrosi

Sono state pubblicate varie raccomandazioni promosse da panel di esperti soprattutto nel campo odontoiatrico/maxillo-facciale, in cui i soggetti trattati con bisfosfonati sono stati considerati come un'unica popolazione con il medesimo profilo di rischio.

TABELLA 4. DOSE CUMULATIVA MEDIA DI BISFOSFONATI ALL'INSORGENZA DELL'OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA		
Farmaco	Dose media (range) (mg)	Pazienti (n)
Zoledronato	62 (4-240)	26
Alendronato	9060 (900-26.100)	19
Pamidronato	3285 (630-8640)	14

(Modificata da: Mavrokokki T et al *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:415-423)

Queste raccomandazioni in realtà non tengono conto delle profonde differenze di rischio per ON-BP che esiste tra pazienti affetti da neoplasia con metastasi ossee e pazienti affetti da malattie scheletriche benigne come l'osteoporosi e il morbo di Paget. I soggetti con neoplasia sembrano essere a rischio relativamente elevato di ON-BP, anche se la reale prevalenza e

incidenza non sono ancora completamente definite per mancanza di studi prospettici e di studi caso-controllo adeguati. La prevalenza varia dallo 0,8 al 10%. In uno dei pochissimi studi che descrive una corretta prevalenza di ON-BP, questa risulta dell'1,5%⁸². È stata riportata in Australia una frequenza media di ON-BP dell'1,15%, che saliva al 7,8% nei soggetti che avevano subito un intervento odontoiatrico (Figura 7). È stato recentemente disegnato uno studio a opera del gruppo GIBIS per la istituzione di un registro di ON-BP e la valutazione di prevalenza e incidenza sia nei pazienti con neoplasia sia in quelli con osteoporosi in Italia. Anche nell'ambito dei pazienti oncologici vi sono sostanziali differenze di rischio di ON-BP. Per esempio, in quasi tutte le casistiche i soggetti con mieloma presentano una prevalenza quasi doppia (55,9%) rispetto a quelli con carcinoma della mammella (33,4%), mentre per i soggetti con carcinoma della prostata il rischio è piuttosto basso (4,6%) (Figura 11). Lo studio retrospettivo dell'MD Anderson Cancer Center condotto su 4026 pazienti trattati ha identificato una prevalenza del 2,7% nel mieloma rispetto all'1,8% nel carcinoma della mammella⁸³. Eppure il trattamento per le complicanze scheletriche nel mieloma e nel carcinoma della mammella o della prostata prevede il medesimo schema sia con zoledronato sia con pamidronato.

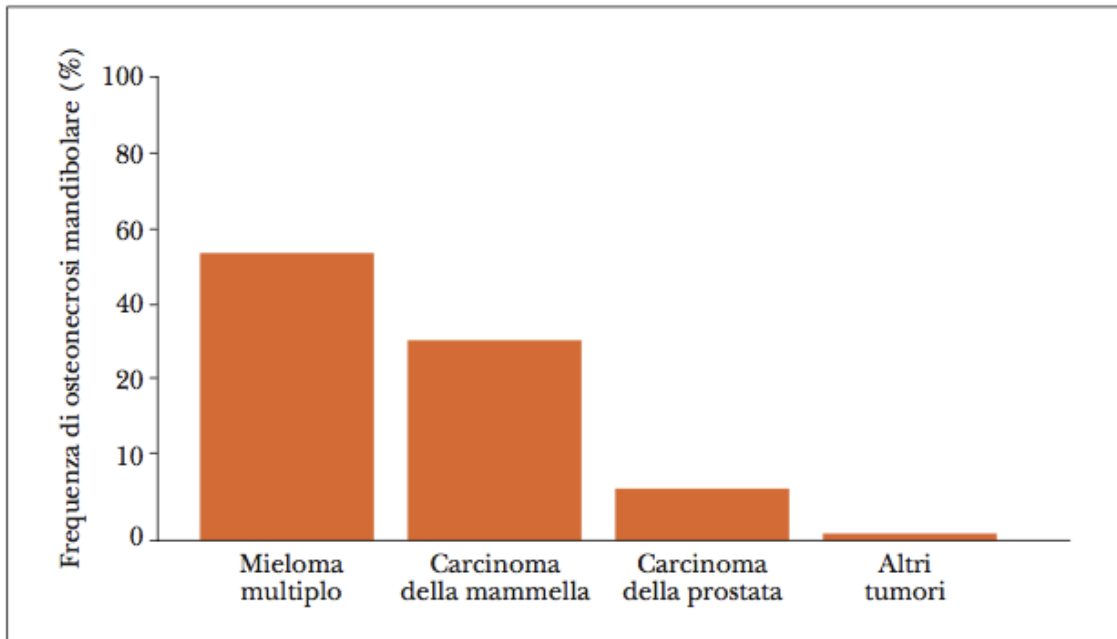


Figura 11.

Frequenza di distribuzione per tipo di neoplasia dei casi di osteonecrosi mandibolare riportati in letteratura

(Da: Dunstan C et al *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:42-55)

Questo rappresenta un interessante esempio che dimostra come l'insieme di più cofattori di rischio possa influenzare il rischio di ON-BP a prescindere dal bisfosfonato utilizzato. Il paziente con mieloma, a differenza di altre tipologie di neoplasia, è maggiormente a rischio di processi infettivi anche a livello dentario, e fa un uso frequente di steroidi, immunosoppressori e talidomide che può influenzare il riassorbimento osseo, l'angiogenesi e la funzione linfocitaria. Se la stima di rischio per i soggetti con neoplasie non è precisamente definita, per quelli con osteoporosi essa è assolutamente incerta. Nessun caso è stato segnalato tra gli eventi avversi nei grandi trial clinici di

registrazione degli amino-bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato) in cui sono stati trattati più di 20.000 pazienti/anno per oltre due anni. Il profilo di sicurezza in pazienti osteoporotici trattati con risedronato e alendronato è stato studiato rispettivamente per 7 e 10 anni senza segnalazione di casi⁸⁴. Recentemente sono stati segnalati circa 180 casi di ON-BP in pazienti con osteoporosi trattati prevalentemente con aminobisfosfonati orali. Una stima accettabile di incidenza potrebbe essere di 0,7-1 caso su 100.000 pazienti/anno. In uno studio ad hoc è stata riportata una frequenza pari a 0,02%, che arriva a 0,25% nei soggetti sottoposti a interventi odontoiatrici; la frequenza riscontrata nei soggetti oncologici sottoposti a interventi odontoiatrici è circa 30 volte più elevata (Figura 7). Recentemente, in un trial randomizzato per valutare l'efficacia di zoledronato nell'osteoporosi su 7000 donne trattate per 3 anni, è stato riportato un caso di ON-BP nel gruppo zoledronato e due casi nel gruppo placebo. Ciò indica chiaramente quanto sia necessaria una stima precisa della prevalenza di osteonecrosi anche nella popolazione generale, alla quale appartengono in realtà i soggetti con osteoporosi. Emerge quindi con evidenza che l'ON-BP nei soggetti con osteoporosi è un evento estremamente raro. Va tuttavia ricordato che la presenza simultanea di alcuni fattori di rischio ben identificati, come per esempio il diabete o la terapia steroidea o un'importante

patologia endorale, può incidere sul rischio di ON-BP e va sempre tenuta presente anche se il paziente non ha neoplasie.

Riassumendo:

Possibili fattori di rischio per l'insorgenza della ONM in pazienti in terapia con BF
<i>FATTORI DI RISCHIO FARMACO-CORRELATI</i> Potenza del bifosfonato (zoledronato > pamidronato > alendronato > clodronato) Modalità di somministrazione (<i>e.v.</i> > <i>per os</i>) Durata del trattamento
<i>FATTORI DI RISCHIO LOCALI</i> Chirurgia dento-alveolare (e.g. estrazioni, impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) Traumi alle ossa mascellari Scarsa igiene orale Parodontopatia Infezioni odontogene (e.g. ascessi parodontali, ascesso dento-alveolare) Tori mandibolari e/o mascellari, esostosi ossee, spine ossee, cresta miloioidea eccessivamente rappresentata Trauma dovuto a protesi incongrue Eccessivo consumo di alcolici e sigarette Precedenti episodi di osteonecrosi/osteomielite delle ossa mascellari Pregressa irradiazione alle ossa mascellari (?)
<i>FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI</i> Età avanzata (>65 anni) Sesso: femminile > maschile (?) Razza caucasica (?) Assunzione cronica di corticosteroidi Assunzione di chemioterapici o talidomide Assunzione di estrogeni Eccessivo consumo di alcolici e sigarette Diagnosi di cancro (rischio maggiore: mieloma multiplo > Ca mammario > Ca prostatico > Ca in altre sedi) Diagnosi di osteopenia/osteoporosi concomitante alla diagnosi di cancro Malnutrizione Diabete Stati di immuno-compromissione, predisponenti il rischio di infezione Anemie e talassemia Coagulopatie, discrasie ematiche e disordini vascolari Iperlipidemie Patologie del connettivo Malattia di <i>Gaucher</i> Lupus Eritematoso Sistemico Ipotiroidismo

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

Anamnesi

La prima fase dell'iter diagnostico prevede un'anamnesi accurata basata su diversi dati anamnestici sia medici sia odontoiatrici e sull'osservazione clinica, allo scopo di separare questa entità clinica da altre patologie dell'osso, di simile natura, ma di etiologia differente e di identificare i pazienti a rischio per tale patologia con fine preventivo. Lo specialista dovrà accertarsi se il paziente sia in cura con bifosfonati per osteopenia o tumori, informarsi sul tipo di bifosfonato, da quanto tempo lo assume se la terapia è concomitante all'assunzione di cortisone, se il paziente ha avuto un cancro negli ultimi 5 anni e se è stato sottoposto a chemioterapia. Dopo un'anamnesi odontoiatrica nella quale verrà chiesto il motivo che ha spinto il paziente a rivolgersi al dentista si potrà passare alla fase successiva.

Esame obiettivo

Si compone di due parti: un esame extraorale, nel quale si riscontra la presenza di fistole o lesioni, gonfiori e asimmetrie, importante per identificare eventuali diffusioni dell'infezione nei distretti anatomici limitrofi e un esame

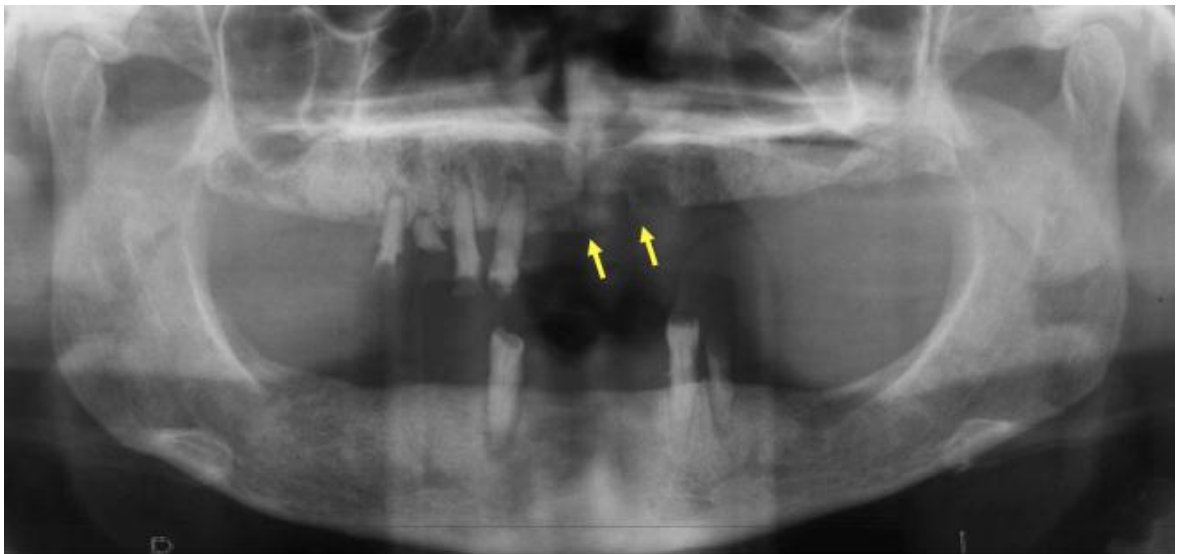
intraorale, attraverso il quale si ricercano i segni più frequenti di questa patologia come fistole e tumefazioni delle mucose, gonfiore, rossore, mobilità dentale fino alla perdita degli elementi. Al sondaggio si possono presentare tasche diffuse o localizzate, forcazioni, sanguinamento e fuoriuscita di pus fino alla tipica manifestazione clinica delle ONJ caratterizzata dalla presenza di osso necrotico avascolare di colore giallo grigiastro esposto nella cavità orale attraverso deiscenze mucose di varia entità. In seguito si potranno verificare le risposte ai test di palpazione, percussione, pulpale (elettrico e termico) di masticazione e il cavity test, per escludere patologie di natura odontoiatrica⁸⁵.

Molti autori sono concordi nel definire i criteri minimi diagnostici:

- Assenza di altre cause correlabili (es: radioterapia di testa-collo);
- Presenza di una o più ulcerazioni mucose con esposizione dell'osso mascellare o mandibolare;
- Osso esposto di apparenza necrotico avascolare;
- Insorgenza apparentemente spontanea della lesione o successiva a intervento odontoiatrico invasivo
- Assenza di cicatrizzazione dopo un periodo minimo di 6 settimane, refrattarietà al trattamento, estensione del processo.

Esami radiologici

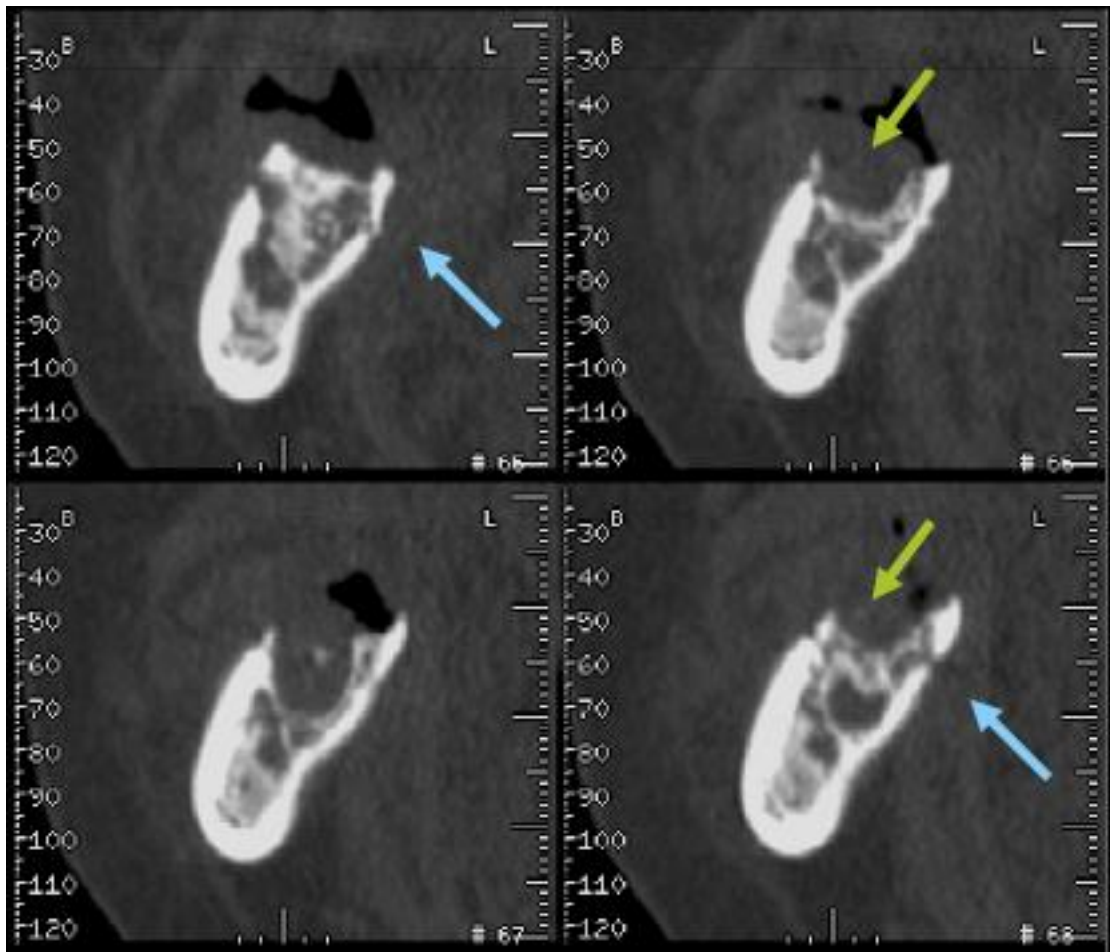
Nel caso si sospetti la presenza di ONJ è imperativo eseguire esami radiografici adeguati. La panoramica sicuramente è l'indagine di prima istanza, nelle regioni colpite può mostrare aree di distruzione ossea, a margini irregolari, associate ad aree di osteosclerosi e sequestri di osso necrotico negli stadi più avanzati della malattia. Negli stadi iniziali possono osservarsi lievi o insignificanti modificazioni dell'architettura dell'osso.



Opt non ancora positiva mentre segni e sintomi clinici sono già presenti

Due importanti elementi di diagnosi radiografica precoce, che, se positivi, dovrebbero allertare l'odontoiatra nei confronti di un crescente rischio di osteonecrosi non ancora riscontrabile clinicamente, sono il reperto di un

alveolo che in seguito ad estrazione dentale non si riempie di osso nei tempi previsti e di un'evidente lamina dura residua. La panoramica ha però un evidente limite che è quello di rappresentare una struttura tridimensionale su un piano bidimensionale impedendo di comprendere la reale estensione della lesione, ciò viene superato sia dalla TC sia dalla RM. *La TC viene considerata il gold standard* per la dimostrazione e la caratterizzazione del sequestro osseo, da informazioni dettagliate sull'osso corticale e su quello trabecolare. Il segno iniziale di interessamento mascellare da ONJ è generalmente un'irregolarità corticale che evolve in interruzione franca, con sottostante distruzione dell'osso trabecolare e circostante vallo di osteosclerosi. In casi selezionati la TC viene integrata con RM, in questo caso il sequestro si presenta come un'area scura a contorni ben definiti. L'uso del contrasto permette di differenziare tra sequestro ed eventuali aree di iperemia. I vantaggi della RM consistono nella valutazione dei tessuti limitrofi e nella possibilità di diagnosticare l'osteomielite in fase iniziale. Un ulteriore esame è la scintigrafia con ⁹⁹Tc MDP in grado di documentare il metabolismo osteoblastico ed è molto più sensibile delle altre metodiche nell'evidenziare i segni di ONJ precoci o subclinici⁸⁶.



TC di frattura o erosione corticale

Segni precoci:

- alterazione strutturale dell'osso trasecolare
- erosione corticale (dd con sequele di estrazione)
- osteosclerosi (dd con sequele di flogosi pregressa)

Segni tardivi:

- sequestro osseo (riconoscibile prima in TC)
- reazione periostale (evidenziabile quasi esclusivamente in TC)

Diagnosi differenziale

- Osteomieliti croniche (non circoscritte)

microgeodiche

sclerogeodiche

sclerosanti diffuse

sequestranti

- Osteoradionecrosi

- Metastasi

Le osteomieliti croniche non correlate ai BF hanno queste caratteristiche radiologiche: un'osteosclerosi più diffusamente intensa e omogenea, un riassorbimento osseo più regolare, un'usura corticale meno estesa, un sequestro più tardivo, un'evoluzione più lenta.

Esami microbiologici

Gli esami microbiologici, rilevati da tamponi o pus, prelevato dalle deiscenze mucose o nel corso di drenaggio chirurgico di ascessi, possono essere utili per individuare situazioni di comorbidità con altre infezioni orali e/o per facilitare l'identificazione del microrganismo patogeno responsabile di un'infezione

secondaria al fine di stabilire una terapia antibiotico mirata. Generalmente, i microrganismi responsabili delle superinfezioni appartengono alle diverse specie di Actinomyces, sebbene siano stati riportati casi con presenza di streptococchi e Candida spp. Risulta dibattuto il ruolo dei microorganismi in queste lesioni: o superinfezioni oppure elementi promuoventi la malattia.

Esame bioptico

La biopsia delle lesioni deve essere eseguita solo in caso di necessità e di dubbio di patologia metastatica, per non incrementare l'estensione della necrosi ossea è comunque sconsigliata soprattutto in presenza di un quadro clinico e radiologico suggestivo. All'esame istologico l'osso necrotico si presenta privo di osteociti e di osteoclasti circondato da tessuto di granulazione con o senza raccolte ascessuali. Non sono mai state ritrovate metastasi in corrispondenza dell'osso osteonecrotico e dei tessuti molli circostanti ad eccezione del mieloma multiplo che però è considerato un tumore maligno primitivo dell'osso e non una lesione metastatica.

Test di laboratorio

Lo studio dei marker biochimici del turnover osseo consente di valutare con un metodo non invasivo sia le alterazioni del metabolismo osseo e la risposta del

paziente alla terapia farmacologica che la variazione di concentrazione dei marker stessi in caso di sospensione del farmaco. Essi consistono in:

1) Markers di attività osteoblastica (indicano l'entità dell'apposizione ossea):

- Osteocalcina sierica (sintetizzata da osteoblasti e odontoblasti)
- Fosfatasi alcalina sierica dell'osso (isoenzima presente sulla membrana degli osteoblasti)
- Sialoproteina ossea sierica

2) Markers di attività osteoclastica (indicano il riassorbimento osseo)

- C-telopeptide del collagene tipo I CTX (prodotto di degradazione del collagene ad opera degli osteoclasti) sierico e prelevato dalle urine
- N-telopeptide del collagene tipo I NTX sierico e prelevato dalle urine
- Deossipiridinolina urica

Altri markers del riassorbimento osseo, come la piridinolina urica, l'idrossiprolina urinaria, la fosfatasi acida tartrato-resistente del siero, non sono osso-specifici in quanto reperibili in tessuti diversi dall'osso e pertanto considerati indicatori poco attendibili del metabolismo osseo. I markers del riassorbimento osseo vanno impiegati con grande interesse nel monitoraggio dei pazienti sottoposti alla terapia con aminobifosfonati in quanto validi

indicatori sia dell'efficacia della terapia sia del rischio di osteonecrosi dei mascellari. Tra i marker il CTX sierico è senza dubbio quello più utilizzato, è stato introdotto la prima volta da Marx nel 2007 come marker di rischio per l'osteonecrosi. In seguito a vari studi si è dimostrato essere un test in grado di identificare i pazienti all'interno della zona di rischio per lo sviluppo dell'osteonecrosi. Marx ha suddiviso le classi di rischio in base ai valori del CTX in: classe ad elevato rischio per valori inferiori ai 100pg/ml, a rischio moderato per valori tra 101-149 pg/ml classi con minimo o nessun rischio con valori 150-299pg/ml mentre per valori compresi tra 300-600pg/ml corrisponde una classe con nessun rischio.

**VALORI DI CTX
(C-terminal cross-linking telopeptide)
espressi in pg/ml (USA)**

**RISCHIO PER ONM
(Marx 2007)**

300-600 pg/mL(normal)

Nessun rischio

150-299 pg/mL

Nessuno o minimo rischio

101-149 pg/mL

Moderato rischio

In uno studio del 2010 condotto da Lee e Suzuki nel quale l'obiettivo era determinare se il test potesse predire il rischio di sviluppare ONJ associata a BF sono stati studiati 163 pazienti con un'età media di 75,9, sottoposti a vari

procedure di chirurgia orale. I 163 pazienti sono stati divisi in 2 gruppi il primo era un gruppo di controllo costituito da 109 pazienti in terapia con BF orali che non hanno effettuato il test del CTX in fase preoperatoria, il gruppo due formato da 54 pazienti che assumevano BF e che hanno scelto di fare il test per valutare il loro livello di rischio. Entrambi I gruppi sono stati studiati per un periodo di 8 settimane facendo particolare attenzione a tutti i segni e sintomi tipici dell'ONJ. In nessun paziente c'erano evidenze di osteonecrosi ed è stato dedotto che il CTX sierico non è un test preoperatorio valido per valutare con esattezza il livello di rischio nello sviluppare ONJ da BF e non è indicato nel paziente in chirurgia orale in una relazione dell'ADA del 2007 si afferma che alcuni studi suggeriscono che le decisioni del trattamento odontoiatrico deve essere basata sui livelli di CTX sierico. Tuttavia anche se un gruppo di esperti ha riconosciuto il valore predittivo, fino a quando non ci saranno studi oggettivi sulla predicibilità specificità e affidabilità del test l'ADA non può fare nessuna raccomandazione. Concludendo si può affermare che siano necessari ulteriori studi a riguardo, spetta all'interpretazione individuale dello specialista come utilizzare i valori del CTX in determinate situazioni della sua pratica⁸⁷.

PREVENZIONE

Management Odontoiatrico

A causa del susseguirsi di numerose segnalazioni comparse in letteratura, prevalentemente su riviste di odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale, si è creata una forte sensibilizzazione verso questo raro, ma severo evento avverso associato alla terapia con bisfosfonati. Tuttavia, come descritto sopra, vi sono più incertezze che evidenze, in particolar modo per i soggetti trattati per osteoporosi. Ciò ha indubbiamente creato allarmismo e confusione, anche per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento. L'approccio odontoiatrico è basato fundamentalmente sulla prevenzione e sicuramente sul diretto rapporto con gli altri specialisti coinvolti nella gestione del paziente in trattamento con i BF. Se si tratta di paziente oncologico sarà necessario il contatto con l'oncologo ed ematologo, se invece il paziente è in cura per osteoporosi è importante il confronto con il medico di base, e infine in caso di ONJ conclamata risulta inevitabile il rapporto con il chirurgo maxillo facciale.

È stata pubblicata una serie di raccomandazioni, rivolte allo specialista odontoiatra e maxillo-facciale, per la gestione dei pazienti in trattamento con bisfosfonati, i quale vengono distinti in tre gruppi: il 1° gruppo comprende i pazienti candidati alla terapia, il 2° gruppo comprende i pazienti in terapia

con BF in assenza di lesioni, diviso in 2 sottogruppi in base alla via di somministrazione e durata del trattamento, e 3° gruppo comprende pazienti in terapia con BF con presenza di lesioni conclamate.

Pazienti candidati alla terapia con bifosfonati

A questi pazienti viene consigliata una visita odontoiatrica, prima della terapia con BF, da parte dello specialista consapevole delle possibili complicanze associate a tale terapia. In questo modo viene realizzata una **prevenzione** di tipo **primario**.

Attenta valutazione dei tessuti duri e molli intraorali

Visita odontostomatologica

Ortopantomografia per valutare lo stato dento-parodontale

Compilazione della cartella clinica dedicata

Raggiungimento/mantenimento di un ottimo stato di salute dento-parodontale

-Estrazione di denti in inclusione parziale (e.g. inclusione mucosa) o con scarsa prognosi (e.g. denti con malattia parodontale severa o non recuperabili)

con procedure protesiche o conservative). I denti inclusi, completamente ricoperti da tessuto osseo, non rappresentano siti a rischio e non necessitano di rimozione chirurgica.

-Rimozione di tori mandibolari/mascellari, soprattutto se multilobati e/o di grandi dimensioni

-Estrazione, nei bambini, di denti decidui con un certo grado di mobilità

Terapia parodontale eziologica

-Splintaggio dei denti con indice di mobilità 1 o 2, se si ottiene una buona compliance all'igiene orale; in caso contrario, è auspicabile l'estrazione dentaria

-Terapia endodontica delle lesioni periapicali croniche, se con buona prognosi

-Terapie conservative e/o protesiche, se necessarie

-Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasamento delle protesi amovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta mioepiteliale) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari

-Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui).

-Implantologia. Gli impianti dentali possono essere posizionati solo se è possibile posticipare l'inizio della terapia con BF fino a osteointegrazione avvenuta. La terapia implantare è sconsigliata quando il paziente deve sottoporsi a terapia con BF EV a causa di patologie oncologiche

Raggiungimento di un adeguato stato di igiene orale

- Sedute di igiene orale professionale (Scaling e root planning)
- Sedute di Fisioterapia orale
- Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12%
- Eventuali applicazioni topiche di fluoro
- Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale

Valutare i rischi/benefici di posticipare l'inizio della terapia con BF

- L'inizio della terapia con BF dovrebbe essere posticipata, quando possibile, fino al raggiungimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale. Per garantire una completa guarigione clinica e radiografica dei tessuti, tutte le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere eseguite almeno 3-4 settimane prima dell'inizio della terapia
- Stretta collaborazione tra l'oncologo o il medico internista e il medico orale o altro specialista coinvolto nella cura del paziente

Sensibilizzazione del paziente nei confronti del problema

- Consegna di materiale informativo (e.g. lettera per l'odontoiatra, informazioni per il paziente)
- Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti delle ossa mascellari durante il trattamento con BF e per almeno i primi 5 anni successivi al termine della terapia con BF
- Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore)
- Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base alla via di somministrazione del BF (orale vs I.V.), al numero di fattori di rischio concomitanti, e allo stato di salute del cavo orale

Pazienti in terapia con BF senza lesioni

Questi pazienti giungono all'osservazione dell'odontoiatra per vari motivi: per controlli periodici, problematiche funzionali od estetiche e in alcuni casi per dolore in un'area specifica che può essere dovuto a patologie odontoiatriche o probabilmente ad una ONJ non ancora clinicamente evidente. È chiaro, che un approfondito esame ispettivo associato ad adeguati

trattamenti odontoiatrici, hanno un ruolo determinante nell'ambito della **prevenzione secondaria** tesa all'eliminazione dei fattori di rischio locali, e nel effettuare una diagnosi precoce di ONJ, fondamentali per la qualità di vita del paziente.

Pazienti in terapia (in atto o pregressa) con BF orali (se la durata della terapia < 3 anni e in assenza di fattori di rischio loc-sist)

In assenza di lesioni clinicamente obiettivabili

Diagnosi precoce e tempestiva di "early stage" ONM

Segni:

Eventuale esposizione ossea

Esposizione delle forcazioni dentali

Presenza di fistole orali/cutanee

Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intraorali

Mobilità dentaria accentuata o perdita precoce di elementi dentari stabili al precedente controllo Improvviso cambiamento nella salute parodontale o mucosale

Sintomi:

Dolenzia/dolorabilità al cavo orale non ben documentata

Disestesie/parestesie (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)

Raggiungimento/mantenimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale e di igiene orale

Conservativa, Endodonzia, Protesi:

-Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12%

-Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale

-In caso di denti non restaurabili, potrebbe essere utile eseguire un'amputazione coronale associata a terapia canalare per evitare l'estrazione dentaria

-Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui)

-Eventuali applicazioni topiche di fluoro

-Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche

-Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo

le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso periapicale/periradicolare

-Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura delle protesi amovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari.

-È preferibile evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale.

PRIMA DI OGNI PROCEDURA CHIRURGICA NON URGENTE (E.G. IMPLANTOLOGIA, CHIRURGIA PARODONTALE, ESTRAZIONI DENTARIE, CHIRURGIA ENDODONTICA) È CONSIGLIABILE EFFETTUARE UNA CONSULENZA SPECIALISTICA CON IL MEDICO PRESCRITTORE DEL BF ORALE, PER VALUTARE LA SOSPENSIONE DEL BF (3 MESI SECONDO MARX, 2007) E/O LA PRESCRIZIONE DI TERAPIA SOSTITUTIVA. È ALTRESÌ RACCOMANDABILE, SEBBENE IN ASSENZA DI DEFINITIVA EVIDENZA, PRIMA DI OGNI PROCEDURA INVASIVA PROGRAMMATA, LA VALUTAZIONE DEL CTX SIERICO COME MARKER DI VALUTAZIONE DEL TURN-OVER OSSEO. LA TERAPIA CON BF ORALE POTRÀ ESSERE RIPRESA AD AVVENUTA GUARIGIONE CLINICA E RADIOGRAFICA.

Parodontologia, implantologia, chirurgia minore:

-Sedute di igiene orale professionale (Scaling e root planning)

- Sedute di fisioterapia orale
- Splintaggio dei denti con indice di mobilità 1 o 2, se si ottiene una buona compliance all'igiene orale; in caso contrario, è auspicabile l'estrazione dentaria.
- Estrazione dei denti con mobilità 3 e/o con lesioni acute endo-parodontali
 - Se la patologia parodontale non regredisce o non si stabilizza, valutare la necessità di un trattamento parodontale chirurgico per ottenere un adeguato accesso alle superfici radicolari (effettuando il minimo rimodellamento dei contorni ossei, se ritenuto necessario).
- Considerare attentamente la necessità di GBR o GTR a causa dell'effetto antiangiogenetico posseduto dai BF che potrebbe determinare una cattiva guarigione degli innesti tissutali
 - Nel caso di perimplantiti la terapia non chirurgica è da preferirsi a quella chirurgica. Se dovesse essere necessario un approccio chirurgico può essere eseguita una rivedizione chirurgica dei tessuti molli perimplantari (effettuando un minimo rimodellamento dei contorni ossei, se ritenuto necessario)
- Gli interventi di piccola chirurgia (e.g. chirurgia parodontale, estrazioni dentarie, chirurgia endodontica) se urgenti possono essere sempre eseguiti, ma preferibilmente sotto copertura antibiotica e comunque cercando sempre

di provocare il minor stress all'osso.

-E' preferibile evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale.

Sensibilizzazione del paziente nei confronti del problema

-Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale

-Consegna di materiale informativo (e.g. lettera per l'odontoiatra, informazioni per il paziente)

-Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore)

-Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base al numero di fattori di rischio concomitanti e allo stato di salute del cavo orale

-Prima di essere sottoposti a procedure invasive che comportano la manipolazione dell'osso e del periostio, i pazienti dovrebbero essere informati circa le possibili complicazioni della terapia con BF e il rischio di ONM

Ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente, dopo la comunicazione del rischio di sviluppo di ONM

Pazienti in terapia (in atto o pregressa) con BF E.V. e per OS (se la durata della terapia > 3 anni o < 3 anni e in presenza di fattori di rischio loc-sist)

In assenza di lesioni clinicamente obiettivabili

Diagnosi precoce e tempestiva di early stage ONM

Programma di follow-up con visite periodiche (3-4 mesi)

Ortopantomografia di controllo ogni 6 mesi

Prescrizione di Dentalscan, se OPT dubbia

Compilazione della cartella clinica dedicata

Attenta valutazione clinica dei tessuti orali

Segni

Eventuale esposizione ossea

Esposizione delle forcazioni dentali

Presenza di fistole orali/cutanee

Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intraorali

Mobilità dentaria accentuata o perdita precoce di elementi dentari stabili al precedente controllo

Improvviso cambiamento nella salute parodontale o mucosale

Sintomi

Dolenzia/dolorabilità al cavo orale non ben documentata

Disestesie/parestesie (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)

Raggiungimento/mantenimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale e di igiene orale

Conservativa, endodonzia, protesi:

-Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12%

-Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale (non implantologica)

-In caso di denti non restaurabili, potrebbe essere utile eseguire un'amputazione coronale associata a terapia canalare (previa terapia antibiotica a largo spettro) per evitare l'estrazione dentaria

-Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche

-Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso periapicale/periradicolare e previa assunzione di antibiotico.

- Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui)
- Eventuali applicazioni topiche di fluoro
- Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasamento delle protesi amovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta mioepiteliale) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari.
- Evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale

Parodontologia, implantologia, chirurgia minore

- Nessuna procedura odontoiatrica invasiva chirurgica e/o implantologica è indicata, se sostituibile con terapie conservative, durante la terapia con BF e per almeno i primi 5 aa dalla sospensione della stessa.
- Sedute di igiene orale professionale (Scaling sovra-gengivale previa terapia antibiotica)
- Sedute di Fisioterapia orale
- Splintaggio dei denti con indice di mobilità 1 o 2
- Estrazione dei denti con mobilità 3 e/o con lesioni acute endo-parodontali, sotto copertura antibiotica e cercando di provocare il minore stress all'osso

-Nel caso di perimplantiti la terapia non chirurgica è da preferirsi a quella chirurgica.

-Se dovesse essere necessario un approccio chirurgico può essere eseguita una rivedizione chirurgica dei tessuti molli perimplantari sotto copertura antibiotica (effettuando un minimo rimodellamento dei contorni ossei, se ritenuto necessario)

-BF ORALI: Prima di ogni procedura chirurgica non urgente (e.g. implantologia, chirurgia parodontale, estrazioni dentarie, chirurgia endodontica) che comporti manipolazione delle ossa mascellari, è opportuno effettuare una consulenza specialistica con il medico prescrittore del BF orale, per valutare la sospensione del BF (3 mesi secondo Marx, 2007) e/o la prescrizione di terapia sostitutiva. È altresì raccomandabile, soprattutto nel caso di manovre urgenti, la valutazione del CTX serico come marker di valutazione del turn-over osseo, prima di ogni procedura invasiva. La terapia con BF orale potrà essere ripresa ad avvenuta guarigione clinica e radiografica.

Sensibilizzazione del paziente nei confronti del problema

-Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale

- Consegna di materiale informativo (e.g. lettera per l'odontoiatra, informazioni per il paziente)
- Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti dell'osso durante e/o dopo il trattamento con BF
- Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore)
- Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, da proseguire almeno 5 anni dopo il termine della terapia con BF e la cui frequenza sarà stabilita in base al numero di fattori di rischio concomitanti e allo stato di salute del cavo orale
- Prima di essere sottoposti a qualsiasi procedura odontoiatrica che comporti manipolazione delle ossa mascellari i pazienti dovrebbero essere informati circa le possibili complicazioni della terapia con BF e il rischio di ONM.
- Ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente, dopo la comunicazione del rischio di sviluppo di ONM associato alle diverse terapie odontoiatriche

Paziente in terapia (in atto o pregressa) con BF E.V. e per os

In presenza di lesioni clinicamente obiettivabili (ONM)

In questo caso non si presenta il problema diagnostico, sarà sufficiente constatare la presenza di una forma conclamata di ONJ e compilare l'apposito modulo di segnalazione di sospetta reazione avversa. La problematica invece riguarda la **prevenzione terziaria**, ovvero la scelta del tipo di trattamento conservativo medico odontoiatrico e chirurgico maxillo-facciale che permetta una riduzione della gravità e delle complicanze della patologia.

-Compilazione ADR AIFA e relativo invio

Valutazione di ONM

Follow-up clinico con visite periodiche ravvicinate (2-3 mesi)

Ortopantomografia di controllo ogni 6 mesi

DentalScan di controllo ogni 12 mesi Radiografie intraorali per valutare le minime alterazioni della trabecolatura ossea

Registrazioni fotografiche ad ogni visita di controllo

Attenta valutazione dei tessuti orali

Segni valutazione di:

Grado di esposizione ossea Eventuali fistole orali/cutanee

Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intra-orali

Grado di mobilità dentale

Sintomi valutazione di:

Dolore Anestesia/disestesia (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)

Indagini specialistiche (tutti gli stadi)

Esami microbiologici per ricerca batteri e miceti con relativi antibiogramma e antimicogramma

Terapia non chirurgica (tutti gli stadi)

Conservativa, endodonzia, protesi:

-Evitare qualsiasi procedura odontoiatrica invasiva sull'osso allo scopo di prevenire il peggioramento della lesione in atto e/o all'esposizione di altro osso

-Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12%

-Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale (non implantologica)

-In caso di denti non restaurabili, potrebbe essere utile eseguire un'amputazione coronale associata a terapia canalare (previa terapia antibiotica a largo spettro) per evitare l'estrazione dentaria

- Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche
- Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso periapicale/periradicolare e sotto copertura antibiotica
- Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui)
- Eventuali applicazioni topiche di fluoro
- Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasamento delle protesi amovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari.
- Utilizzo di trays individuali per la copertura delle aree di osso esposto, per la protezione delle deiscenze mucose e per il mantenimento di sostanze medicamentose in loco
- Evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale

Parodontologia, implantologia, chirurgia minore:

- Nessuna procedura odontoiatrica invasiva chirurgica è indicata, se sostituibile con terapie conservative
- Terapia impiantare è altamente sconsigliata
- Sedute di igiene orale professionale (Scaling sovra-gengivale previa terapia antibiotica)
- Sedute di Fisioterapia orale
- Splintaggio dei denti con indice di mobilità 1 o 2
- Estrazione dei denti con mobilità 3 e/o con lesioni acute endo-parodontali, sotto copertura antibiotica e cercando di provocare il minore stress all'osso
- Nel caso di perimplantiti la terapia non chirurgica è da preferirsi a quella chirurgica. Se dovesse essere necessario un approccio chirurgico può essere eseguita una rivedizione chirurgica dei tessuti molli perimplantari sotto copertura antibiotica (effettuando un minimo rimodellamento dei contorni ossei, se ritenuto necessario)
- BF ORALI: Prima di ogni procedura chirurgica (e.g. chirurgia parodontale, estrazioni dentarie, chirurgia endodontica) che comporti manipolazione delle ossa mascellari, è consigliabile effettuare una consulenza specialistica con il medico prescrittore del BF orale, per valutare la sospensione del BF (3 mesi secondo Marx, 2007) e/o la prescrizione di terapia sostitutiva. È altresì

raccomandabile, sebbene in assenza di definitiva evidenza, la valutazione del CTX serico come marker di valutazione del turn-over osseo, prima di ogni procedura invasiva.⁸⁸

Valutazioni sulle attuali raccomandazioni per i pazienti in trattamento con bisfosfonati

Queste raccomandazioni presentano alcuni sostanziali limiti. Il primo è quello di accomunare tutti i pazienti che per diverse indicazioni sono in terapia con bisfosfonati; il secondo è la totale assenza di evidenze (studi ad hoc longitudinali, trial randomizzati) alla base delle raccomandazioni, basate invece sull'opinione di un panel di esperti. Mancano completamente studi riguardanti l'efficacia delle misure preventive e terapeutiche dell'osteonecrosi della mandibola e l'impatto della ON e delle misure adottate sulla prognosi del paziente. Per esempio, viene sconsigliato l'approccio chirurgico della ON-BP, considerato anzi pericoloso per un possibile peggioramento del quadro, mentre viene consigliata, in assenza di evidenze, una terapia conservativa con antibiotici e disinfettanti e la sospensione dei bisfosfonati. È possibile che il problema risieda nella precisa identificazione del confine di malattia, che non coincide necessariamente con l'area di necrosi. La mancanza di consenso sui criteri diagnostici e di studio mediante imaging pesa ovviamente sulle

decisioni terapeutiche.

Un problema piuttosto rilevante è legato alla sospensione della terapia con bifosfonati. Ciò ha ovviamente un peso diverso per i soggetti con metastasi ossee o con ipercalcemia rispetto a quelli con morbo di Paget o con osteoporosi. Innanzitutto è auspicabile che l'eventuale decisione di modificare la terapia con BP vada comunque sempre presa in accordo tra l'odontoiatra e lo specialista che ha prescritto i bisfosfonati, dopo un'adeguata informazione del paziente. Nel caso che il paziente presenti un'ON-BP, non vi sono evidenze, se non segnalazioni aneddotiche, che la sospensione dei bisfosfonati comporti un qualche vantaggio ai fini della guarigione, anche in considerazione della loro lunga durata d'azione dopo sospensione⁸⁹⁻⁹⁰. Bisogna inoltre considerare sempre, sulla base delle evidenze di efficacia di questi farmaci, il peso della sospensione della terapia sulla prognosi del paziente. Spesso, dopo un episodio di ON-BP, i bisfosfonati non vengono più ripresi. L'impatto sulla prognosi del paziente, soprattutto se neoplastico, non è stato valutato. La sospensione è stata consigliata anche nel caso il paziente debba sottoporsi a intervento odontoiatrico, pur ammettendo che non vi sono evidenze dell'utilità di questa misura sulla prognosi. Non viene suggerito quanto tempo prima e per quanto tempo dopo l'intervento vada attuata la sospensione. È chiaro che la decisione peggiore è quella di rinunciare a

un'adeguata terapia odontoiatrica. Per quanto riguarda il soggetto oncologico in terapia con bisfosfonati, considerando l'enorme sproporzione tra i benefici della terapia e la relativa rarità dell'evento, nonché la possibile durata dell'effetto dei BP, non sembra che la sospensione debba rientrare tra le cautele consigliate per l'approccio odontoiatrico. Sono in corso studi per valutare la possibilità di personalizzare lo schema di somministrazione dei bisfosfonati (attualmente standard) in base a parametri surrogati di efficacia come il turnover osseo, e ciò potrebbe permettere di creare finestre libere dal farmaco⁹¹. Per quanto riguarda i pazienti con osteoporosi, è stato proposto prima del trattamento con bisfosfonati orali un completo screening odontoiatrico, come pure la sospensione della terapia in occasione di una procedura odontoiatrica. Qualora queste misure fossero efficaci al 100%, stimando un'incidenza di 1 caso su 100.000/anno, dovrebbero essere valutati 100.000 soggetti per prevenire 1 caso di ON-BP; ma, se le misure prudenziali fossero efficaci al 50%, il numero di soggetti da valutare salirebbe a 200.000. Ovviamente ciò non è proponibile, razionale, né basato su alcuna evidenza, mentre sembra più ragionevole consigliare, come peraltro dovrebbe fare la popolazione generale, un'adeguata attenzione all'igiene orale e il ricorso a cure odontoiatriche quando è necessario.

Protocollo estrazioni dentarie/chirurgia minore in pazienti con anamnesi positiva per assunzione di BF

BF ORALI assunti < 3 anni, in assenza di fattori di rischio loc-sist NO ONM

Ottenimento del **consenso informato scritto** da parte del paziente, dopo la comunicazione del rischio, sebbene molto basso, di sviluppo di ONM associato alla procedura odontoiatrica.

E' possibile **effettuare tutte le procedure odontoiatriche** (anche estrazioni, chirurgia orale). È consigliabile valutare la necessità dalle tecniche implantologiche e, comunque, ottenere un **consenso informato scritto *ad hoc* per implantologia** da parte del paziente che assume BF.

Nel caso di estrazione/intervento non urgente (intervento programmato, ad es. impianto dentale): valutare insieme al medico prescrittore del BF l' eventuale **SOSPENSIONE PRECAUZIONALE DEL FARMACO (BF ORALI)**1 per 2 - 4 mesi (Marx, 2007) e/o la prescrizione di terapia sostitutiva Di ausilio, sebbene in assenza di definitiva evidenza, **dosaggio del CTX serico come marker di valutazione del turn-over osseo.**

Amoxicillina ed ac. Clavulanico 1 gr ogni 12 ore da 3 gg prima dell'intervento odontoiatrico a 6 gg dopo guarigione clinica

Meticolosa toelette alveolare con **manipolazione ossea minima**
piezosurgery

Irrigazioni intralveolari/intralesionali con **antibiotico per uso locale** (e.g. Rifocin)

Guarigione per prima intenzione (**sutura** se possibile cercando di evitare eccessive trazioni ai tessuti molli)

Sciacqui con **clorexidina** 0,12% (senza alcol) per 60' ' 3 volte al dì e applicazioni in **gel** (clorexidina 0,5%-senza alcol)

Gel coadiuvante la rigenerazione dei tessuti

BF E.V. (terapia in atto o pregressa) BF ORALI assunti < 3 anni, in presenza di fattori di rischio LOC-SIST BF ORALI assunti > 3 anni NO ONM

Ottenimento del **consenso informato scritto** da parte del paziente, dopo la comunicazione del rischio di sviluppo di ONM associato alla procedura odontoiatrica

Se estrazione/intervento non urgente ma considerato necessario: Valutare insieme al medico prescrittore del BF l' eventuale **SOSPENSIONE PRECAUZIONALE DEL FARMACO (BF ORALI)**1 per 2 - 4 mesi (Marx, 2007) e/o la prescrizione di terapia sostitutiva.

Di ausilio, soprattutto per interventi urgenti, sebbene in assenza di definitiva evidenza, il **dosaggio del CTX serico come marker di valutazione del turn-over osseo.**

Piperacillina/tazobactam i.m. (e.g. Tazocin) o Ampicillina/sulbactam i.m. (e.g. Unasyn) ó 1 fl ogni 12 ore da 4 gg prima dell'operazione a 8 gg dopo guarigione clinica.

Evitare l'uso di vasocostrittore associato all'anestetico locale.

Meticolosa toelette alveolare con **manipolazione ossea minima-piezosurgery.**

Irrigazioni intralveolari/intralesionali con **antibiotico per uso locale** (e.g. Rifocin).

Guarigione per prima intenzione (**sutura** se possibile, cercando di evitare eccessive trazioni ai tessuti molli).

Sciacqui con clorexidina 0,12% (senza alcol) per 60' 3 volte al dì e applicazioni in **gel** (clorexidina 0,5%-senza alcol)

Gel coadiuvante la rigenerazione dei tessuti

SE DISPONIBILE: Sedute di **biostimolazione laser**, sia nell'immediato post-operatorio, che a distanza di una settimana dall'intervento. Si effettuano 5 applicazioni di un minuto ogni seduta per un totale di minimo tre sedute.

L'applicazione di LLLT stimola la rigenerazione tissutale e abbassa la carica batterica nella zona dell'intervento.

BF ORALI /E.V. (terapia in atto o pregressa) SI ONM

Ottenimento del **consenso informato scritto** da parte del paziente, dopo la comunicazione del rischio di sviluppo di ONM associato alla procedura odontoiatrica.

Estrazione/intervento orale se strettamente necessario: Valutare insieme al medico prescrittore del BF l'eventuale **SOSPENSIONE PRECAUZIONALE DEL FARMACO (BF ORALI)** per 2 - 4 mesi (Marx, 2007) e/o la prescrizione di terapia sostitutiva.

Di ausilio, sebbene in assenza di definitiva evidenza, **dosaggio del CTX serico come marker di valutazione del turn-over osseo.**

Piperacillina/tazobactam i.m. (e.g. Tazocin) o Ampicillina/sulbactam i.m. (e.g. Unasyn) ó 1 fl ogni 12 ore da 4 gg prima dell'estrazione a 8 gg dopo guarigione clinica.

Evitare l'utilizzo di **vasocostrittore** associato all'anestetico locale.

Meticolosa toelette alveolare con **manipolazione ossea minima** piezosurgery.

Irrigazioni intralveolari/intralesionali con **antibiotico per uso locale** (e.g. Rifocin).

Guarigione per prima intenzione (**sutura**, se possibile, cercando di evitare eccessive trazioni ai tessuti molli).

Sciacqui con **clorexidina** 0,12% (senza alcol) per 60ø 3 volte al dì e applicazioni in **gel** (clorexidina 0,5%-senza alcol).

Gel coadiuvante la rigenerazione dei tessuti

Sedute di **biostimolazione laser**⁹²

Protocollo di Marx in caso di chirurgia in pazienti trattati con Bs per os

Uso di Bs > 3anni

Contattare il prescrittore per concordare drug holiday pre e post-chirurgica di 3 mesi pre e post (meglio sospensione per un anno dopo la chirurgia orale)
dosaggio Ctx a momento della prima valutazione e nell'immediato preoperatorio operare per valori > o uguali a 150 pg/ml stilare un consenso informato dettagliato sui rischi di BON.

Uso di Bs < 3 anni

In assenza di fattori clinici e radiografici aggravanti il rischio di BON, operare per valori di Ctx > 150pg/ml previo dettaglio consenso chirurgico.

Contattare il prescrittore per concordare una drug holiday post-operatoria

Uso di Bs < 3anni in presenza di altri fattori di rischio (terapia steroidea, sclerosi ossea)

Concordare drug holiday pre-operatoria di tre mesi Se Ctx < 150pg/ml ritardare la chirurgia altri tre mesi e ridosare Ctx Se Ctx > 150pg/ml procedere all'intervento.

Concordare sospensione farmacologica dei Bs nel postoperatorio sino a segni certi di guarigione.

Mozzatti et al nel loro studio (gennaio 2008 aprile 2009) hanno preso in considerazione 114 pazienti: 98 donne e 16 uomini, in corso di terapia o post terapia con bifosfonati orali ed endovena che sono stati sottoposti ad un totale di 359 estrazioni delle quali 166 mandibolari e 193 mascellari. Al termine dello studio soltanto 1 paziente ha sviluppato ONJ a breve distanza dalle estrazioni (circa 60 giorni). Da tale studio si evince che è possibile effettuare estrazioni dentarie in pazienti in terapia con BF senza che questo implichi alti rischi di comparsa di ONJ, a patto che si impieghino tecniche estrattive delicate e metodiche che assicurino una veloce guarigione e chiusura dei tessuti molli. È fondamentale, per scongiurare eventuali complicanze, seguire il paziente nel periodo successivo alle estrazioni attraverso esami clinici, radiografici e controlli frequenti⁹³.

os im	Totale pazienti	Totale estrazioni	CTR 1 MESE	CTR 3 MESI	CTR 6 MESI	CTR 12 MESI	CTR 18 MESI	COMPLICANZE
	79	249	82	45	89	33	0	0
ev	Totale pazienti	Totale estrazioni	CTR 1 MESE	CTR 3 MESI	CTR 6 MESI	CTR 12 MESI	CTR 18 MESI	COMPLICANZE
	35	110	26	48	33	3	0	1
TOT	Totale pazienti	Totale estrazioni	CTR 1 MESE	CTR 3 MESI	CTR 6 MESI	CTR 12 MESI	CTR 18 MESI	COMPLICANZE
	114	359	108	93	122	36	0	1

Consenso informato chirurgico per i pazienti in terapia con bifosfonati

Io sottoscritto Sig./ra..... Dichiaro che

in seguito alla mia patologia di base neoplasia mammaria

prostatica polmonare renale tiroidea

mieloma multiplo linfoma altro

osteopenia/osteoporosi sono sono stato in terapia con:

pamidronato (Aredia) zoledronato (Zometa) neridronato (Nerixia..)

clodronato (Difosfonal, Clody, Clasteon, Ossiten...) alendronato

(Dronal, Fosamax, Fosavance, Adronat....) residronato (Actonel..)

ibandronato (Bonviva, Bondronat...) dal.....

al..... assumo ho assunto cortisonici

Tipo..... dal.....al.....

Essendo attualmente affetto da.....e

dovendo per questo subire intervento chirurgico

di.....sono stato reso edotto in modo esauriente

dei rischi aggiuntivi di complicanze post-operatorie quali:

OSTEONECROSI OSSEA NELLA REGIONE D_oINTERVENTO

ALGIE A CARICO DELLA ZONA TRATTATA

FETOR ORALIS

RISCHIO DI FRATTURA PATOLOGICA DELL_oOSSO

ESTENSIONE DELL_oAREA DI NECROSI OSSEA

PROLUNGAMENTO DELLE TERAPIE MEDICHE

ASCESSUALIZZAZIONE E DRENAGGIO DI MATERIALE

PURULENTO

FISTOLIZZAZIONE CUTANEA

SEPSI

o MEDIASTINITE

Dichiaro di essere stato informato verbalmente, di aver letto e compreso quanto sopra riportato, di essere stato edotto delle alternative terapeutiche in modo esauriente. Dichiaro nel pieno delle mie facoltà di essere concorde a sottopormi all'intervento chirurgico proposto.

Data..... Firma del medico..... Firma del paziente.....

TERAPIA DELLA BRONJ

Le linee guida relative alla terapia delle necrosi ossee , una volta che si sono instaurate sono ancora incerte. È comunque molto difficile applicare rigidamente qualsiasi modello terapeutico: la tipologia dei pazienti è assolutamente eterogenea in quanto presenta necrosi ossee di varia entità e patologie di base, problemi sistemici e aspettative di vita molto differenti. Una volta inquadrata e stadiata la malattia di base del paziente, il punto di partenza deve essere quello di non standardizzare la terapia bensì l'analisi clinica e strumentale, identificando le diverse categorie di gravità e successivamente individuare l'obiettivo dell'intervento terapeutico. Nella letteratura viene dato ampio spazio alle opzioni chirurgiche definendo la necessità di eliminare per quanto possibile le porzioni di osso devitale e di raggiungere la copertura delle deiscenze mucose. In ogni caso le cure mediche e le terapie alternative possono precedere o comunque devono accompagnare la terapia chirurgica per un migliore risultato. In generale il principale obiettivo di ogni soluzione terapeutica dovrebbe essere quello di stabilizzare la progressione della malattia, alleviare il dolore, ridurre l'infezione, ma attualmente non c'è nella letteratura un sistema univoco della stadiazione del risultato terapeutico. A tal proposito viene riportata la

stadiazione del "successo clinico" nel management delle BRONJ proposta da Vescovi.

LIVELLO A

Stadio 0 completa guarigione mucosa, assenza di segni clinici o sintomi di infezione

LIVELLO B

Stadio1 presenza di esposizione ossea, regressione dei segni e dei sintomi di infezione

Stadio2 presenza di esposizione ossea, presenza dei sintomi, regressione delle fistole cutanee o di impegno del seno mascellare, riparazione delle fratture

Stadio3 presenza di esposizione ossea, dolore infiammazione, infiammazione, infezione diffuse al seno mascellare, fistole cutanee e fratture patologiche. Per essere giudicato un successo clinico entrambi i livelli devono essere mantenuti per almeno 6 mesi.

La Società Americana dei Chirurghi Orali e Maxillo Facciali (AAOMS) ha recentemente stilato dei suggerimenti di comportamento clinico in virtù della stadiazione clinica della ONJ.

<i>STADIO BRONJ</i>	<i>DESCRIZIONE</i>	<i>STRATEGIE DI TRATTAMENTO</i>
CATEGORIA A RISCHIO	Pazienti trattati con BF per os o per ev	Informazione e motivazione del paziente (igiene orale astensione da fumo e alcool)
STADIO 0	Assenza di evidenza clinica di osso esposto, ma presenza di segni (clinici o radiologici) e sintomi non specifici per patologia dentaria	Terapia sistemica compresa terapia antinfiammatoria e antibiotica
STADIO 1	Osso esposto in assenza di sintomatologia o segni d'infezione	Terapia antisettica topica Follow-up
STADIO 2	Osso esposto con sintomi (dolore, tumefazione) e segni clinici d'infezione	Terapia antisettica antisettici topici controllo del dolore debridement superficiale per eliminare l'irritazione sui tessuti molli
STADIO 3	Osso esposto con sintomi e segni di infezione estesa, fistole cutanee, fratture patologiche e coinvolgimento del seno mascellare	Terapia antibiotica. Antisettici topici. Controllo dolore. Debridement chirurgico resezione ossea per alleviare sintomi e segni clinici

Tab 6 Classificazione clinica delle BRONJ da Ruggiero et al. (2006) e successivamente modificata da AAOMS 2009

Sospensione del farmaco

Dall'analisi della letteratura emerge che non ci sono evidenze cliniche di miglioramento o di mancata progressione dell'ONJ in seguito a sospensione di BF anche per lunghi periodi, questo è associato alla caratteristica del farmaco di persistere nell'osso fino a 12 anni, se si tratta di BF parenterali e fino a 5 anni per i BF orali. Tuttavia viene consigliata la sospensione dei BF per un certo periodo prima e dopo la terapia chirurgica rimuovendo così gli effetti antiangiogenetici, facilitando la guarigione delle deiscenze mucose e la rigenerazione di tessuti molli e periostio.

Terapia medica

Rappresenta il primo approccio alla malattia soprattutto negli stadi iniziali. diversi autori segnalano un'equivalenza dell'efficacia della terapia chirurgica rispetto la sola terapia medica.

Terapia farmacologica nei pazienti con ONM (per pazienti adulti)

Antisettici

Clorexidina collutorio sciacqui 3-4 volte al giorno

Perossido di idrogeno sciacqui 3-4 volte al giorno

Iodopovidone lavaggi

Minociclina utilizzo topico in presenza di malattie parodontali

Antibiotici

Trattamento di prima scelta :

Penicillina 500 mg 3-4 volte/die per 10 gg da ripetere 1 settimana al mese come dose di mantenimento, anche in assenza di sintomatologia algica.

Amoxicillina + ac. Clavulanico 500 mg 3-4 volte/die per 10 gg da ripetere 1 settimana al mese come dose di mantenimento, anche in assenza di sintomatologia algica.

In caso di allergie alle penicilline

Clindamicina 150-300 mg 4 volte/die per 10 gg

Eritromicina 400 mg 4 volte/die per 10 gg

Azitromicina 400 mg 4 volte/die per 10 gg

Vibramicina 100 mg 4 volte al giorno

Per casi refrattari o con severa infezione e sintomatologia importante (in aggiunta ai precedenti)

Amoxicillina + ac. Clavulanico 1 g 2 volte/die per 15 gg

(in associazione a) Metronidazolo 250-500 mg 2 volte/die per 15 gg

Ampicillina I.M. (*Unasyn*) 1 g 2 volte/die per 15 gg

Piperacillina I.M. (*Tazocin*) 2 g 2 volte/die per 15 gg

In caso di allergie alle penicilline

Ciprofloxacina + Metronidazolo 500 mg 2-3 volte/die per 15 gg

Eritromicina + Metronidazolo 400-500 mg 3 volte/die per 15 gg

Antimicotici (se richiesti)

In base all' antimicogramma

Nistatina sospensione orale 5-15 ml 4 volte al giorno o 100000 UI/ml

Clotrimazolo 10 mg 5 volte al giorno per 7-10 giorni

Fluconazolo 200mg inizialmente, quindi 100mg 4 volte al giorno

Antivirali (se richiesti)

Acyclovir 400 mg 2 volte/die per 15 gg

Valacyclovir 500 mg-2 g 2 volte/die per 15 gg

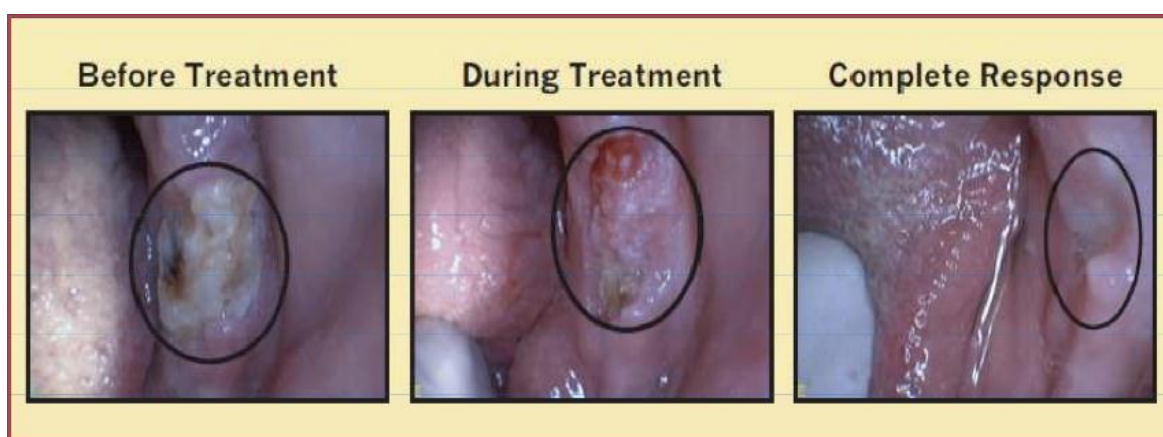
Ossigeno terapia iberbarica

L'OTI (HBO₂) viene descritta dalla maggioranza degli autori come una metodica inefficace, bisogna comunque prendere in considerazione che solo una piccola parte dei pazienti affetti da ONJ potrebbe accedervi: per una larga fascia di pazienti oncologici, affetti da metastasi multidistrettuali, rappresenta una controindicazione. Freiberg in uno studio recente del 2007 segnala una percentuale di successo del 65% in 16 pazienti sottoposti ad OTI in combinazione con terapia chirurgica e medica. In questo caso può essere necessaria la sospensione della somministrazione del BF⁹⁴.

Ozonoterapia

L'ozono determina degli effetti benefici nella circolazione ematica, aumenta la concentrazione degli eritrociti e del tasso di emoglobina, favorisce la diapedesi e la fagocitosi. Questi effetti sono riscontrabili soprattutto sui vasi di piccolo calibro, particolarmente presenti nei tessuti orali e nelle ossa mascellari. Nello studio condotto da Agrillo e Ungari su 58 pazienti con ONJ trattati secondo un approccio terapeutico, che ha incluso la chirurgia non invasiva associata a cicli di pre e post-chirurgica della terapia ozono composto da otto sessioni della durata di 3 minuti ciascuno, oltre a terapie antibiotiche e antifungine, i risultati hanno dimostrato come l'ozonoterapia aumenti i benefici dei trattamenti chirurgici e farmacologici, facilitando la guarigione completa delle lesioni con la scomparsa dei sintomi⁹⁵. A questo proposito è molto interessante osservare altri risultati soddisfacenti riportati da Ripamonti et al, riguardo l'applicazione di una sospensione gelificata di ozono medicale O3 OIL (Sanipan) refrigerata stabile e saturata con ozono medicale di sintesi, a livello del cavo orale per le differenti tipologie di lesioni. I 10 pazienti selezionati avevano le seguenti caratteristiche: Diagnosi di malattia neoplastica, presenza di metastasi scheletriche, diagnosi di ONJ in corso (per comparsa spontanea o successiva a manovre odontoiatriche), dimensioni della lesione ONJ inferiori ai 2,5 cm con particolare attenzione

alla profondità della lesione, pazienti in buone condizioni cliniche generali, Nei dieci giorni precedenti all'inizio del trattamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antibiotica per controllare al meglio la situazione di sovrainfezione batterica presente sulle aree osteonecrotiche. Il trattamento è consistito in 10 applicazioni di O3OIL sull'area osteonecrotica, a un intervallo di 3 giorni. Dopo il trattamento di 10 pazienti, con un follow up di 4 mesi, tutti i pazienti presentavano scomparsa dell'area di necrosi e riepitelizzazione mucosa, senza la necessità di dover ricorrere a trattamenti chirurgici di asportazione dell'area necrotica, che si era mobilizzata a fronte di una contemporanea riepitelizzazione mucosa dell'osso sottostante. In conclusione, la terapia con l'ozono è un presidio sicuro nel trattamento della ONJ, i suoi benefici sono notevoli tra i quali un significativo miglioramento dei risultati del metodo chirurgico. Per la sola applicazione dell'ozonoterapia abbiamo bisogno di maggiori conferme⁹⁶.



Terapia laser

LLLT

L'applicazione della Low Level Laser Therapy, definita anche biostimolazione, è stata riportata con successo nella gestione della BRONJ. L'effetto biostimolante migliora i processi riparativi, aumenta la matrice ossea inorganica e l'indice mitotico degli osteoblasti nonché stimola la crescita dei vasi sanguigni e linfatici. Questa tecnologia viene utilizzata come ausilio alla terapia medica o chirurgica delle ONJ. L'effetto biologico è stato correlato a variabili quali la lunghezza d'onda, power density e fluncee anche alla fase del ciclo cellulare. Le lunghezze d'onda maggiormente stimolanti sono il laser a diodi, He-Ne(helium-neon), Nd:YAG (neodimio), Er:YAG(erbio). La biostimolazione con le sue caratteristiche può essere un valido aiuto in caso di estrazioni dentali, argomento abbastanza controverso in tutti pazienti che assumono BF. Presso l'Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Orale Laser Assistita dell'Università di Parma, da giugno 2007 ad aprile 2009, sono state eseguite 329 estrazioni dentarie in 102 pazienti in trattamento con BP Di questi, 17 erano già affetti da ONJ in sedi diverse da quella dell'estrazione. A tutti i pazienti è stata somministrata terapia antibiotica (1 gr amoxicillina + ac. clavulanico ogni 12 ore) da 3 giorni prima

e per almeno due settimane dopo l'intervento chirurgico. Inoltre è stata eseguita LLLT intra-operatoria (5 applicazioni successive di un minuto e sedute post-operatorie settimanali per almeno 6 settimane). A tale scopo è stato impiegato un laser Nd:Yag (1064 nm, Fidelis Plus-Fotona Slovenia) con i seguenti parametri: 1,25 W, 15 Hz e diametro della fibra di 320 μ m. Le applicazioni sono state praticate in modo defocalizzato a 2 mm di distanza con una power density di Power density 268,57 W/ cm² ed una fluence di 2.0175 J/cm²). I pazienti sono stati seguiti per un follow-up medio di 17 mesi e solo in quattro siti post-estrattivi su 329 totali (1,2%), si è evidenziata un'esposizione ossea asintomatica.

Laser ad Erblio

Il Laser ad Erblio può essere utilizzato chirurgicamente per vaporizzare l'osso necrotico fino al raggiungimento dell'osso sano. Possiede un'affinità per l'acqua e l'idrossiapatite, e permette di trattare efficacemente i tessuti molli come i tessuti duri. Il fascio laser penetra molto superficialmente nel tessuto e garantisce un trattamento minimamente invasivo caratterizzato da un'incisione precisa con un rialzo termico osseo molto contenuto rispetto agli strumenti rotanti convenzionali. La porzione ossea colpita da fascio laser si dissolve rapidamente prima che il calore raggiunga tessuti limitrofi. Un

ulteriore vantaggio rispetto alle tecniche chirurgiche convenzionali è l'effetto battericida e la possibile azione biostimolante che accelera la riparazione sia dell'osso sia dei tessuti di rivestimento. Importante è anche l'azione del laser verso i biofilm di *Candida Albicans*, *Streptococco Sanguis* e, in particolare, nei confronti dell'*Actinomyces* e di altre specie coinvolte nelle ONJ⁹⁷.



Piccola osteotomia mediante laser Er:YAG



Biostimolazione intraoperatoria (LLLT) mediante laser Nd:YAG



Guarigione completa mucosa (stadio 0) a 7 mesi dall'intervento

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica, in accordo con le linee guida della Società Americana dei Chirurghi Orali e Maxillo Facciali (AAOMS Position Paper), sarebbe indicata nei pazienti affetti dalle BRONJ in Stadio III anche se nell'ultima versione del documento (2009) viene suggerito un debridement superficiale per eliminare sintomi ed irritazione mucosa anche per quelle lesioni in Stadio II non rispondenti alla terapia antibiotica. La terapia chirurgica comprende la chirurgia conservativa e la chirurgia resettiva.

Chirurgia conservativa

Il trattamento chirurgico conservativo è quello più ampiamente praticato, variando dal semplice curettage o debridement della zona necrotica, alla sequestrectomia, alla resezione di sequestri ossei più ampi. L'obiettivo è di eliminare l'osso necrotico e sequestrato spingendosi per quanto sia possibile in tessuto macroscopicamente non alterato, presumibilmente irrorato, senza interrompere la continuità del corpo mandibolare e senza estensione ai seni paranasali. L'intento è di ottenere una copertura dell'osso residuo attraverso la riposizione dei lembi mucosi provvisti di una buona vascolarizzazione e la chiusura di prima intensione mediante sutura.

Alcuni autori hanno segnalato un successo chirurgico in 10 pazienti su 12 con

corticotomie abbinate all'applicazione di fattori di crescita piastrinici di derivazione autologa (PDGF).

Chirurgia resettiva

La resezione parziale o totale della mandibola si rende necessaria in caso di frattura spontanea e consiste nella resezione del segmento osseo interessato dalla necrosi, mantenendo margini di sicurezza più o meno ampi. Secondo Ruggero, la resezione del mascellare superiore si accompagna ad un più favorevole decorso post-operatorio rispetto alle resezioni marginali o segmentarie. Altri autori credono che la chirurgia resettiva dei mascellari in pazienti con BRONJ non sarebbe indicata, se non a scopo palliativo, perché da un lato troppo invasiva, dall'altro esporrebbe ad un elevato rischio di recidiva. La presenza degli aminobisfosfonati in tutta la matrice ossea dei mascellari, determinando l'insorgenza di un processo diffuso, rende difficile l'individuazione di margini di resezione sani; sono inoltre controindicate le ricostruzioni ossee in quanto la presenza del farmaco nei monconi residui esporrebbe al rischio di sviluppo del processo osteomielitico anche a carico dell'osso trapiantato⁹⁸. Da Dicembre 2004 a Maggio 2009 la Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale ed Odontostomatologia - Policlinico G.B. Rossi, Università degli studi di Verona ha valutato 138 pazienti affetti da BRONJ in

stadio avanzato. Trentaquattro sono stati sottoposti al seguente protocollo: sospensione temporanea dell'aminobisfosfonato; 25 sedute preoperatorie di ossigeno terapia iperbarica (OTI); resezione a tutto spessore dell'osso coinvolto e ricostruzione ove necessaria; 10 giorni di antibiotico terapia e.v. postoperatoria, 25 sedute post-operatorie di OTI. Le conclusioni dello studio sono state che nonostante il numero limitato di pazienti, il protocollo sembra essere efficace nel trattamento degli stadi avanzati di BRONJ. La chirurgia resettiva non deve essere considerata uno strumento palliativo, ma un'opzione terapeutica efficace nei casi di BRONJ refrattaria ai trattamenti conservativi. Inoltre la presenza istologica di osso sano ai margini di resezione si correla con la guarigione clinica e radiologica a lungo termine⁹⁹.

Dati a confronto

Dal gennaio 2004 a giugno 2010 sono stati osservati, presso l'Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Orale dell'Università di Parma, 151 pazienti affetti da BRONJ, che sono stati divisi in 5 gruppi in base alla terapia. Il gruppo 1 è stato trattato con sola terapia medica, nel gruppo 2 la terapia medica è stata associata a LLLT, gruppo 3 terapia chirurgica tradizionale, gruppo 4 terapia chirurgica più LLLT e infine il gruppo 5 trattato con laser Er:YAG associato a sedute di LLLT. In base ai risultati emersi da questo studio si può affermare

che la chirurgia in generale offre una migliore risposta rispetto alla terapia medica. Il laser concede un aiuto in più alla sola terapia medica e rappresenta una valida alternativa per quei pazienti che non possono essere sottoposti a chirurgia. La terapia chirurgica associata a terapia laser offre un miglioramento. Il risultato più confortante deriva dalla chirurgia laser mediante Er:YAG che permette di intervenire con un trattamento minimamente invasivo negli stadi iniziali della necrosi e in pazienti gravemente compromessi che non potrebbero essere sottoposti ad interventi più gravosi¹⁰⁰.

TERAPIA	MIGLIORAMENTO CLINICO	GUARIGIONE MUCOSA (STADIO 0)
MEDICA (G1)	73.7%	15.8%
MEDICA + LLLT (G2)	66.67%	30.30%
CHIRURGICA (G3)	72.72%	72.72%
CHIRURGICA + LLLT (G4)	83.87%	67.74%
CHIRURGICA Er:YAG LASER (G5)	96.55%	89.65%

Risoluzione dell'osteonecrosi associata ai BF: possibili applicazioni di basse dosi intermittenti di ormone paratiroideo

In uno studio pubblicato da Harper e Fung, viene proposta la possibilità di un trattamento con ormone paratiroideo, che possa portare un beneficio a tutti quei pazienti con osteonecrosi associata a terapia con BF orali per osteoporosi. L'ormone paratiroideo è un ormone anabolico dell'osso che è stato dimostrato essere efficace nel trattamento dell'osteoporosi da menopausa, aumentando indirettamente l'attività metabolica degli osteoclasti, così da influenzare direttamente la funzione degli osteoblasti, può quindi stimolare la crescita ossea senza compromettere la funzione degli osteoclasti. L'ormone paratiroideo umano ricombinante (teriparatide) rhPTH è approvato dalla FDA per il trattamento dell'osteoporosi, determinando ad un aumento della massa dell'osso, un ripristino della microarchitettura e un aumento del diametro. Ci sono evidenze che suggeriscono che la somministrazione intermittente dell'ormone possa avere effetti terapeutici per la ristrutturazione dell'osso nella cavità orale. Per quanto riguarda le indicazioni e le controindicazioni, si deve sottolineare che in questo momento l'indicazione principale per il trattamento con rhPTH a basse dosi è per i pazienti con osteoporosi, quindi sono candidati al trattamento con teriparatide quei

pazienti che sono stati trattati con bifosfonati per la gestione o la prevenzione dell'osteoporosi e che presentino osteonecrosi mascellare. La terapia con ormone paratiroideo è controindicata per il trattamento di pazienti affetti da patologie osteolitiche dovute a tumore primario o metastatico. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare se i pazienti con una precedente storia di tumore primario o metastatico che si presentano con osteonecrosi associata a bifosfonati possano essere trattati con ormone paratiroideo. Il Teriparatide è somministrato per via sottocutanea alla dose giornaliera di 20 g per non più di 2 anni. Questa limitazione della durata è dovuta ad un'induzione di osteosarcoma nei ratti anche se non è stato osservato in altri animali. Black et al hanno riportato uno studio su 238 donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea a livello dell'anca o della colonna vertebrale. Sia il gruppo in cura con PTH sia il gruppo in trattamento con alendronato sono stati efficaci per aumentare la densità minerale ossea. Tuttavia la formazione dell'osso era maggiormente aumentata nel gruppo in trattamento con l'ormone. Questi report forniscono una base clinica per il trattamento discontinuo di BF, prima di iniziare il trattamento con PTH nei pazienti con osteonecrosi della mandibola o della mascella. Si prevede che la risposta dell'osso a seguito di interruzione dei farmaci bifosfonati e avvio di rhPTH avvenga con una latenza da 6 mesi ad 1 anno¹⁰¹.

CONCLUSIONI

I BF sono farmaci ampiamente utilizzati in tutto il mondo, sia nel campo oncologico come nel caso di pazienti trattati per mieloma multiplo o per metastasi osse secondarie a tumori, sia in campo non oncologico per la cura dell'osteoporosi. La loro grande efficacia li rende difficilmente sostituibili e in alcuni casi indispensabili per una migliore qualità della vita. A causa delle crescenti segnalazioni in letteratura di casi di osteonecrosi dei mascellari si è creata una forte sensibilizzazione nei confronti di questa problematica e soprattutto la consapevolezza che esistono effetti avversi a lungo termine e che quindi la natura della patologia deve ancora essere chiarita affinché si possa evitare un'estensione del problema negli anni a venire. Da una revisione della letteratura più recente emerge che il rischio di BRONJ è correlata al tipo di BF, aumenta con l'aumentare del dosaggio e della durata del trattamento, studi futuri sono perciò necessari per determinare la dose, la frequenza e la durata ottimale della terapia con bifosfonati allo scopo di massimizzare i benefici e ridurre gli effetti avversi della terapia. Altri fattori di rischio sono sicuramente legati alla patologia di base del paziente, un paziente oncologico in uno stato di immunodepressione è sicuramente più a rischio rispetto ad un paziente con osteoporosi. Importante la correlazione

apparsa con procedure odontoiatriche invasive. Le conoscenze attuali non consentono ancora di approntare sistemi di valutazione in grado di indicare a priori la possibilità che si verifichi una necrosi o la predicibilità delle terapie odontoiatriche. Per quanto riguarda il trattamento delle ONJ conclamate, questo rappresenta un'altra grande incertezza nel quadro della patologia, lo scenario delle possibilità terapeutiche appare a tutt'oggi inadeguato a fronteggiare le necessità dei pazienti, nonostante siano state introdotte terapie additive alla terapia medica e chirurgica. Infatti non c'è alcuna terapia che porti ad una *restitutio ad integrum*, il successo terapeutico è rappresentato dalla scomparsa dei sintomi mantenuta per un periodo di almeno 3 mesi. Alla luce di ciò, appare evidente quanto sia indispensabile da parte dell'odontoiatra un approccio preventivo, che può essere ottenuto attraverso una collaborazione interdisciplinare tra medici di famiglia, specialisti oncologi ed ematologi, facendo particolare attenzione all'informazione del paziente e all'individuazione precoce.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Biologia cellulare e molecolare del tessuto osseo di M.L.Brandi e A Fedini esemplificazioni scientifiche, Osteofix library.
- 2) Daniele Bani Dip. Anatomia istologia e medicina legale Università di Firenze Il tessuto osseo <http://e-learning.med.unifi.it/didonline/anno-I/istologia/osso/osso.htm>
- 3) www.gibis.org
- 4) Jung A, Mermillod B, Schenk R, Courvoisier B, Burkhardt P, Epiney J, et al. [Treatment of 10 cases of symptomatic Paget's disease with etidronate (EHDP)]. Schweiz Med Wochenschr 1976; 106:1667-73.
- 5) Flanagan AM, Chambers TJ. Dichloromethylenebisphosphonate (Cl₂MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl₂MBP-coated bone. Bone Miner 1989; 6: 33-43.
- 6) Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S. A possible mechanism of specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. Bone 1995; 17: 137-44.
- 7) Makkonen N, Hirvonen MR, Teravainen T, Savolainen K, Monkkonen J. Different effects of three bisphosphonates on nitric oxide production by RAW 264 macrophage-like cells in vitro. J Pharmacol Exp Ther 1996; 277: 1097-102.

8 Muchlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res* 1991; 9: 1003-11.

9 Marshall MJ, Holt I, Davie MV. Osteoclast recruitment in mice is stimulated by 83-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 21-5.

10 Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonate induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 2324-33.

11 Murakami N, Takahashi N, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, et al. Tiludronate affects polarized osteoclasts but not unpolarized one. *Bone Miner* 1994; 25: S67.

12 Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, et al. Dose response study of zoledronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1993; 14: 268-76.

13 Takahashi N, Yamana H, Yoshiki S, Roodman GD, Mundy GR, Jones SJ, et al. Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse marrow cultures. *Endocrinology* 1988; 122: 1373-82.

14 Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin TJ. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 2004- 11.

15 Khokher MA, Dandona P. Diphosphonates inhibit human osteoblast secretion and proliferation. *Metabolism* 1989; 38: 184-7.

16 Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Robertson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-74.

17 Ohya K, Yamada S, Felix R, Fleisch H. Effect of bisphosphonates on prostaglandin synthesis by rat bone cells and mouse calvaria in culture. *Clin Sci* 1985; 69: 403-11.

18 Stronski SA, Bettscheu-camin L, Wetterwald A, Felix R, Trechsel U, Fleisch H. Bisphosphonates inhibit 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced increase of osteocalcin in plasma of rats *in vivo* and in culture medium. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 248-54.

19 Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 38-41.

20 Rehinolz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60: 6001-7.

21 Klein B, Ben-Bassat H, Breuer E, Solomon V, Golomb G. Structurally different bisphosphonates exert opposing effects on alkaline phosphatase and mineralization in marrow osteoprogenitors. *J Cell Biochem* 1998; 68:

186-94.

22 Russel RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 97: 97-106.

23 Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Monkkonen J, et al. Molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Bone* 1999; 24: S73-S79

24 Zallone A, Faccio R, Zambonin G. I bisfosfonati: gruppi di molecole con diversi effetti intracellulari e applicazioni cliniche. *Update on Bisfosfonati* 1999; 6: 3-5.

25 Zhang F, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Ann Rev Biochem* 1996; 65: 241-69.

26 Flora L. Comparative antiinflammatory and bone protective effects of two bisphosphonates on rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 240-6.

27 Dunn CJ, Galinet LA, Wu H, Nugent RA, Schlachter ST, Strait ND, et al. Demonstration of novel anti-arthritis and anti-inflammatory effects of disphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 226: 1691-8.

28 Ceponis A, Waris A, Mönkönnen J, Laasonen L, Hyttinen M, Solovieva SA, et al. Effects of low-dose, non cytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbit. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1908-916.

29 Van Rooijen N, Sanders A, van den Berg TK. Apoptosis of macrophages induced by liposome-mediated intracellular delivery of clodronate and propamidime. *J Immunol Methods* 1996; 193: 93-9

30 Selander KS, Monkkonen J, Karhukorpi EK, Harkonen P, Hannuniemi R, Väänänen HK. Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 1127-38.

31 Serretti R, Core P, Muti S, Salaffi F. Influence of dichloromethylene diphosphonate on reactive oxygen species production by human neutrophils. *Rheumatol Int* 1993; 13: 135-8.

32 van Lent PL, Holthuysen AE vRN, van de Putte LB, van der Berg WB. Role of macrophage-like synovial lining cells in localization and expression of inflammation in type II collagen induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 101(Suppl): 83-9.

33 Hamma-koutbali Y, Di Benedetto M, Ledoux D, Oudar O, Leroux Y, Lecouvey M, et al. A novel non containing nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. *Biochem Biophys Res Comm* 2003; 24: 816-23.

34 Heikkilä P, Teronen O, Hirn MY, Sorsa T, Tervahartia- la T, Salo T, et al. Inhibition of matrix-metalloproteinase -14 in osteosarcoma cells by clodronate. *J Surg Res* 2003; 1: 45-52.

35 Storm G, Crommelin DJA. Liposomes: quo vadis? *Pharm Sci Tech Today* 1998;1: 115-24

36 Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- and RANK-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-31.

37 Ferraccioli GF, Salaffi F, Carotti M, Cervini C, Baroli E. Cl² MDP improves rheumatoid inflammation. In: 5th INWIN, Interscience World Conference of Inflammation, Antirheumatics, Analgesics, Immunomodulators, Geneva, Switzerland 1993; 25-28 April 1993: abstract 208.

38 Cantatore FP, Ingrosso AM, Carozzo M. Effects of bisphosphonates on interleukin-1, tumor necrosis factor α and β 2 microglobulin in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1117-8.

39 van Lent PL, Holthuysen AE, van den Bersselaar LA, van Rooijen N, Joosten LA, van de Loo FA, et al. Phagocytic lining cells determine local expression of inflammation in type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1545-55.

40 Barrera P, Blom A, van Lent PLEM, van Bloois L, Beijnen JH, Van Rooijen N, et al. Synovial macrophage depletion with clodronate-containing liposomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1951-9.

41 Thiebaud D, Sauty A, Burkhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, et al. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase

response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 386-92.

42 Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini F, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 326-31.

43 Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, van der Pluijm G, Löwik CWGM, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute-phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J bone Min Res* 1995; 10: 956-62.

44 Pioli G, Hughes DE, Milan A, Aarden L, Meager A, Chapman K, et al. Bisphosphonate stimulate the production of cytokines by human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1990; 46 (suppl 2): A54.

45 Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93

46 Endo Y, Nakamura M, Kikuchi T, Shinoda H, Takeda Y, Nitta Y, et al. Aminoalkylbisphosphonates, potent inhibitors of bone resorption, induce a prolonged stimulation of histamine synthesis and increase macrophages, granulocytes and osteoclasts *in vivo*. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 248-54

47 Hellestein JW, Marek CL: Bisphosphonate Osteonecrosis (Bisphosphonate Jaw): is this Phossy Jaw of the 21st century? J Oral Maxillofac Surg 2003; 63:682-9

48 Vescovi P. Osteonecrosi dei mascellari e bisfosfonati, terapia odontoiatrica e prevenzione, 2008 tecniche nuove

49 Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB (2006) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol 17:1197-1204

50 Bilezikian JP (2006) Osteonecrosis of the jaw - Do bisphosphonates pose a risk? N Engl J Med 355:2278-2281

51 Black DM, Boonen S, Cauley JM et al (2006) Effect of once-yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: the HORIZON pivotal fracture trial. ASBMR 2006, Philadelphia: Abst. 1054

52 Dunstan C, Felsenberg D, Seibel MJ (2007) Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. Nat Clin Pract Oncol 4:42-55

53 Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB (2006) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol 17:1197-1204

54 Woo S, Hellestein JW, Kalmar JR (2006) Narrative [corrected] review:

bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144:753-761

55 PROMaB ó settore Medicina Orale Università Palermo. www.sipmo.it

56 Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ (2006) Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35:155-160

57 Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP (2006) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 132:114

58 Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Petal (2002) Pamidronate induces modification of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 8:1080-1084

59 Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC (2000) Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2907-2912

60 Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM et al (1999) Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 104:1363-1374

61 Cremers S C, 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

62 Rody WJJr ,King GJ, GuG (2001) Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 120:477-489

63 Tezal M, Wactawski WendeJ,Grossi S Getal (2005) Periodontal disease and the incidence of toothloss in post menopausal women. J Periodontol 76:1123-1128

64 Crotti T, Smith MD, Hirsch R et al (2003) Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. J Periodontal Res 38:380-387

65 Tiranathanagul S, Yongchaitrakul T, Pattamapun K, Pavasant P (2004) Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide activates matrix metalloproteinase-2 and increases receptor activator of nuclear factor- kappaB ligand expression in human periodontal ligament cells. J Periodontol 75:1647-1654

66 Muller HP, Ulbrich M (2005) Alveolar bone level in adults as assessed on panoramic radiographs.(I)Prevalence, extent, and severity of even and angular bone loss. Clin Oral Investig 9:98-104

67 Jahangiri L, Devlin H, Ting K, Nishimura I (1998) Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications: a review. J Prosthet Dent 80:234-237

68 Altundal H, Guvener O (2004) The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following to orthoextraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33:286-293

25. Bamias A, Kastiris E, Bamia C et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580-8587

69 Shoji K, Horiuchi H, Shinoda H (1995) Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 30:277-284

70 Schell H, Lienau J, Epari DR et al (2006) Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing. *Bone* 38:547-554

71 Cao Y, Mori S, Mashiba T et al (2002) Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 17:2237-2241

72 Goodship AE, Walzer PC, McNally Detal (1994) Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone. *Ann Oncol* 5[Suppl. 7]:53-55

73 Ficarra G, Beninati F, Rubino I et al (2006) Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 32:1123-1128

74 Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005) Bisphosphonate induce exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-1575

-
- 75 Narani N, Epstein JB (2001) Classifications of oral lesions in HIV infection. *J Clin Periodonto* 128:137-145
- 76 American Dental Association Council on Scientific Affairs (2006) Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 137:1144-1150
- 77 Papapoulos SE (2006) Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone*38:613-616
- 78 Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al; Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators (2005) Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 20:141-151
- 79 Reid IR, Brown JP, Burckhardt Petal (2002) Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Eng J Med* 346:653-661 39. Reid IR, Miller P, Lyles K et al (2005) Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Eng J Med* 353:898-908
- 80 Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE (2005) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:551-570

81 Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A (2007) Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65:415-423

82 Kut V, Mehta J, Tariman J (2004) Osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving pamidronate or zoledronate. Blood 104:4933

83 Hoff AO, Toth B, Altundag Ketal. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. J Bone Miner Res 20[Suppl. 1]:1218

84 Bone HG, Hosking D, Devogelaer J Petal(2004)Tenyearsøexperience with alendronate for osteoporosis in post-menopausal women. N Engl J Med 350:1189-1199

85 www.aio.it protocollo odontoiatrico per il trattamento con i bifosfonati

86 Vescovi P, Osteonecrosi dei Mascellari e bisfosfonati, terapia odontoiatrica e prevenzione .tecniche nuove 2008. Pag 53-60

87 Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. Implant Dent. 2010 Feb;19(1):29-38.

88 American Dental Association Council on Scientific Affairs (2006) Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 137:1144-1150

89 Reid IR, Miller P, Lyles K et al (2005) Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Eng J Med 353:898-908

90 Landman JO, Hamdy NA, Pauwels EK, Papapoulos SE (1995) Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. J Clin Endocrinol Metab 80:3465-3468

91 Coleman RE, Major P, Lipton A et al (2005) Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. J Clin Oncol 23:4925-4935

92 PROMab università di palermo, management odontoiatrico 2008, www.sipmo.it.

93 M. Mozzati, M. Scoletta, E. Lerda, S. Silvestri protocolli di estrazione dentaria in pazienti che assumono bifosfonati

94 Vescovi P Osteonecrosi dei mascellari e bifosfonati, terapia odontoiatrica e prevenzione. Tecniche nuove 2008 pgg 95-102

95 Agrillo A, C Ungari, Filiaci F, Priori P, Iannetti G. Ozono terapia nel trattamento di osteonecrosi avascolare della mandibola bisfosfonati-related. J Surg Craniofac 2007 Sep; 18 (5) :1071-5.

96 Ripamonti C, Maniezzo M, Ghiringhelli R Fagnoni E, Campa T, Cislighi E, Mariani L, Palliative Care Unit,; Dental Team; Unit of Medical Statistics and Biometry IRCCS Foundation, National Cancer Institute of Milano, Sanipan, Varese, Italy Medical ozone oil suspension applications heal osteonecrosis of the jaws (ONJs) in patients treated with bisfosfonates (BPs). Preliminary results of a single institution protocol.

97 Vescovi P, Merigo E. Manfredi M., Meleti M., Guidotti R., Fornari C., Serraj A., Mergoni G., Bonanini M., Pizzi S., Rocca J. P., Nammour S. Terapia chirurgica laser della Osteonecrosi Mascellare Associata ai Bisfosfonati.

98 Vescovi P, Osteonecrosi dei mascellari e bisfosfonati, Terapia odontoiatrica e prevenzione. Tecniche nuove 2008. Pgg 110- 119

99 A. Bedogni, PF Nocini

Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale ed Odontostomatologia - Policlinico G.B. Rossi, Università degli studi di Verona: trattamento della ONJ terapia chirurgica estesa

100 Vescovi P, Merigo E. Manfredi M., Meleti M., Guidotti R., Fornari C., Serraj A., Mergoni G., Bonanini M., Pizzi S., Rocca J. P., Nammour S.

Terapia chirurgica laser della Osteonecrosi Mascellare Associata ai Bisfosfonati. Dental tribune italy 2010, vol. 6 no.9

101 Richard P. Harper, DDS, PhD, FRCD(C), and Eugene Fung, MD, FRCP(C), Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)] J Oral Maxillofac Surg 65:573-580, 2007