

Giuseppina Campisi Alberto Bedogni Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione



Versione 2.0 / 2020

SICMF - Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale
SIPMO - Società di Patologia e Medicina Orale



PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

Giuseppina Campisi
Alberto Bedogni
Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche
sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)
farmaco-relata e sua prevenzione

ISBN 9788855091473



9 788855 091473



PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF)

Presidenza 2009-2011, dott. Paolo Ronchi
 2011-2013, prof. Giuseppe Ferronato
 2013-2015, dott. Angelo Campobassi
 2015-2017, prof. Pier Francesco Nocini
 2017-2019, dott. Nicola Mannucci
 2019-2021, *prof. Alberto Bozzetti*

Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)

Presidenza 2009-2011, prof. Lorenzo Lo Muzio
 2011-2013, prof. Giuseppina Campisi
 2013-2019, prof. Lorenzo Lo Muzio
 2019-2021, *prof. Davide Michele Mignogna*

Giuseppina Campisi

Alberto Bedogni

Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione



Società Italiana
di Chirurgia Maxillo-Facciale



Società Italiana
di Patologia e Medicina Orale

Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione

Versione 2.0 - Marzo 2020

(aggiornamento delle Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione - versione 1.1. - Marzo 2013 - ISBN 978886787004 by SICMF-SIPMO)

Pubblicazione eseguita per conto di

- Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF)
- Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)

Con il patrocinio di



Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)



Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia (CINBO)



Collegio dei Docenti Universitari di Discipline Odontostomatologiche (CDUO)



Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)



Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche (DiChirOnS)
Università degli Studi di Palermo



FNOMCeO - Commissione Albo Odontoiatri (CAO)



Società Italiana Osteoncologia (ISO)



Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)



Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)

ISBN: 978-88-5509-148-0



PALERMO
UNIVERSITY
PRESS



© Copyright 2020 New Digital Frontiers srl
Viale delle Scienze, Edificio 16 (c/o ARCA)
90128 Palermo
www.newdigitalfrontiers.com

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione e adattamento, totale o parziale, con qualsiasi mezzo (comprese le copie fotostatiche e i microfilm) sono riservati. La proprietà intellettuale è degli Autori.

In copertina: particolare del gruppo scultoreo di Fontana Pretoria a Palermo, opera di Francesco Camilliani

Citare pubblicazione come segue:

Campisi G, Bedogni A, Fusco V. “Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione” (Versione 2.0; Luglio 2020)

Autori-commissione di esperti SICMF e SIPMO

- prof. Giuseppina Campisi, UO di Medicina Orale e Odontoiatria per pazienti fragili, Centro per la Prevenzione e cura della Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Farmaci, AOUP "P. Giaccone" di Palermo; Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo
 - dott. Alberto Bedogni, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova; Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie radio-farmaco indotte del distretto testa-collo
 - dott. Vittorio Fusco, Unità di Oncologia, Dipartimento di Oncologia e Ematologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria
- Con la collaborazione di*
- prof. Francesco Bertoldo, UOC di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università di Verona
 - dott. Giordana Bettini, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova; Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie radio-farmaco indotte del distretto testa-collo
 - prof. Olga Di Fede, Settore di Medicina Orale "V. Margiotta", Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo
 - prof. Antonio Lo Casto, Sezione di Scienze Radiologiche, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo
 - prof. Claudio Marchetti, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna
 - dott. Rodolfo Mauceri, Settore di Medicina Orale "V. Margiotta", Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo
 - dott. Vera Panzarella, Settore di Medicina Orale "V. Margiotta", Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo
 - dott. Giorgia Saia, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova; Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie radio-farmaco indotte del distretto testa-collo
 - prof. Paolo Vescovi, Sezione di Odontostomatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

Prefazione

Cari colleghi, cari lettori,

la riedizione di una monografia è segno tangibile della nostra necessità di aggiornare costantemente conoscenza e competenza nel campo medico-odontoiatrico.

Quale parametro può essere, quindi, più significativo di quello del cambio del titolo di questo testo? In soli 6 anni da “osteonecrosi associata ai bisfosfonati - BRONJ” gli autori hanno rititolato “osteonecrosi farmaco-relata”. Era e rimane la più severa tra le patologie odontoiatriche emergenti: nel corso di 14 anni siamo passati da isolati report a migliaia di casi descritti in letteratura internazionale, associati anche a farmaci diversi dai bisfosfonati. Quindi, abbiamo tutti dovuto aggiornare il nostro bagaglio tassonomico, includere nuove categorie di pazienti a rischio, oncologici e non, cercare di ridisegnare le raccomandazioni per la tutela del diritto alla salute del paziente, nell'interesse dell'intera collettività.

Con queste premesse, nel 2010 le Società Scientifiche Italiane SICMF (pres. Ronchi) e SIPMO (pres. Lo Muzio) avevano deciso di investire professionalità e risorse in un progetto che prevedeva come atto conclusivo la stesura nel 2013 di Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione; adesso nel 2020 le stesse Società rilasciano alla Comunità medico-odontoiatrica italiana una versione aggiornata (2.0) su ONJ da farmaci, grazie al lavoro collettivo e costante dei colleghi Giuseppina Campisi, Alberto Bedogni e Vittorio Fusco, ma anche grazie alla collaborazione di esperti italiani che si sono impegnati nella revisione dei singoli capitoli. Vogliamo sottolineare che abbiamo voluto e sostenuto in questi 6 anni di nuovo intenso lavoro il gruppo di ricercatori delle nostre Società che hanno formato il Panel di esperti sulla ONJ, medici e odontoiatri selezionati esclusivamente sulla base delle loro riconosciute competenze cliniche e in base alla loro pregressa attività di ricerca nel campo delle ONJ da farmaci.

Il primo grande obiettivo di questo panel, crediamo ampiamente raggiunto, è stato di continuare, dopo la riuscita analisi del problema BRONJ, a ordinare tutte le esperienze in base al principio della robustezza dell'informazione anche su ONJ associate a farmaci diversi dai bisfosfonati. Questo lungo e difficile percorso ha portato gli autori e i collaboratori a riscrivere la storia delle malattie e, quindi, non di una sola malattia, ad occuparsi di diagnosi, prevenzione e terapia con una declinazione plurima, anche verso denosumab e farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica.

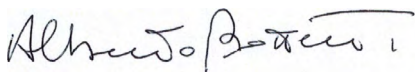
Il secondo grande obiettivo che le Società scientifiche si erano prefisse era quello di dare massima divulgazione nazionale tra gli odontoiatri dei temi legati all' osteonecrosi e, questo, grazie all'appoggio della Commissione Albo Odontoiatri (CAO) Nazionale e la regia scientifica della prof.ssa Giuseppina Campisi, è avvenuto attraverso un Corso ECM monotematico itinerante, tenuto da esperti della disciplina. Speriamo che con la pubblicazione on-line sia del materiale didattico del Corso che della versione 2.0 della monografia possa migliorare la conoscenza e la curva di apprendimento clinico dei colleghi su tutto il territorio italiano. Tutte queste azioni intercettano in pieno la missione delle nostre Società.

Vogliamo esprimere la nostra soddisfazione per il lavoro svolto insieme all'auspicio che queste Raccomandazioni clinico-terapeutiche possano rappresentare Buone Pratiche Cliniche, un valido strumento per la comunità degli operatori sanitari, coinvolti nella gestione del soggetto a rischio e nel trattamento del paziente affetto da tutte le forme di ONJ da farmaci.

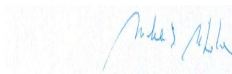
Il nostro ringraziamento va a tutte le Società Scientifiche, al Collegio dei Docenti di Odontostomatologia e alla CAO che hanno patrocinato l'opera e a tutti i valenti colleghi che hanno collaborato alla riedizione della monografia.

31 Gennaio 2020

Alberto Bozzetti
Presidente SICMF
Soc. Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale



Michele Davide Mignona
Presidente SIPMO
Soc. Italiana di Patologia e Medicina Orale



Indice

Acronimi	12
Introduzione	15
CAPITOLO I. OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO-RELATA (ONJ)	19
<i>(redatto con la collaborazione di Antonio Lo Casto-UNIPA; Rodolfo Mauceri-UNIPA, Vera Panzarella-UNIPA)</i>	
Definizione	19
Inquadramento storico di ONJ farmaco-relata	20
<i>BRONJ</i>	20
<i>non-BRONJ</i>	21
Evoluzione Tassonomica di ONJ farmaco-relata	23
Farmaci coinvolti nell'eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata	25
<i>Farmaci anti-riassorbitivi: bisfosfonati e denosumab</i>	25
<i>Altri farmaci ONJ-relati (anti-angiogenetici, immuno-modulatori)</i>	29
Epidemiologia	31
<i>Epidemiologia di BRONJ: note generali</i>	32
<i>Epidemiologia di BRONJ nei pazienti oncologici</i>	34
<i>Epidemiologia di BRONJ nei pazienti non oncologici</i>	37
<i>Epidemiologia di non-BRONJ: ONJ da denosumab nei pazienti oncologici</i>	39
<i>Epidemiologia di non-BRONJ: ONJ da denosumab nei pazienti non oncologici</i>	40
<i>Epidemiologia di non-BRONJ: ONJ da anti-angiogeneti- ci ed altri farmaci</i>	41
Criteri diagnostici di ONJ farmaco-relata	42
<i>Criteri clinici</i>	43
<i>Criteri strumentali</i>	46

Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata	53
Work-up diagnostico di ONJ farmaco-relata	59
Valutazione del rischio di ONJ farmaco-relata	61
<i>Fattori di rischio farmaco-correlati</i>	61
<i>Fattori di rischio sistemici</i>	66
<i>Fattori di rischio locali</i>	69
<i>Categorie di pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata</i>	72

CAPITOLO II. LA GESTIONE ODONTOIATRICA DEL PAZIENTE CHE ASSUMERÀ O ASSUME FARMACI ONJ-RELATI 107

(redatto con la collaborazione di Francesco Bertoldo-UNIVR, Olga Di Fede-UNIPA, Rodolfo Mauceri-UNIPA, Vera Panzarella-UNIPA; Paolo Vescovi-UNIPR)

Approccio preventivo	107
<i>Tipologia di farmaco ONJ-relato</i>	108
<i>Indicazione alla terapia con farmaco ONJ-relato</i>	109
<i>Timing dell'azione odontoiatrica rispetto all'assunzione di farmaci ONJ-relati</i>	113
Sospensione di farmaci ONJ-relati prima di procedure invasive odontoiatriche	117
Procedure odontoiatriche	121
Prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata	121
<i>Conservativa ed Endodonzia</i>	124
<i>Terapia parodontale non chirurgica</i>	125
<i>Riabilitazione protesica</i>	126
<i>Ortodonzia</i>	128
<i>Chirurgia dento-alveolare</i>	129
<i>Implantologia</i>	135
<i>Chirurgia parodontale e chirurgia endodontica</i>	137
Prevenzione secondaria di ONJ farmaco-relata	139

CAPITOLO III. TRATTAMENTO DELLA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO-RELATA (ONJ) 155

(redatto con la collaborazione di Claudio Marchetti-UNIBO, Rodolfo Mauceri-UNIPA, Giorgia Saia-UNIPD, Paolo Vescovi-UNIPR)

Introduzione	155
Terapia Medica	157
<i>Terapia antisettica</i>	157
<i>Terapia antibiotica</i>	158
<i>Terapia antidolorifica</i>	161
<i>Sospensione della terapia farmacologica in atto</i>	162
Sospensione della terapia farmacologica in atto per BRONJ	163
Sospensione della terapia farmacologica in atto per non-BRONJ	164
<i>Denosumab</i>	164
<i>Altri farmaci ONJ-relati</i>	165
<i>Teriparatide</i>	166
<i>Biostimolazione</i>	167
<i>Biostimolazione mediante Ozonoterapia</i>	167
<i>Biostimolazione mediante Laser-terapia</i>	168
<i>Biostimolazione mediante Ossigenoterapia iperbarica</i>	169
Terapia chirurgica	172
<i>Considerazioni generali</i>	172
<i>Finalità chirurgica</i>	173
<i>Valutazione del coinvolgimento osseo</i>	175
<i>Valutazione dei risultati</i>	178
<i>Tecniche chirurgiche</i>	180
Osteoplastica di superficie	180
Curettage dento-alveolare	181
Sequestrectomia	184
Chirurgia resettiva	184
<i>Utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale nel trattamento di ONJ farmaco-relata</i>	194
<i>Protocollo di trattamento SICMF-SIPMO delle ONJ farmaco-relate</i>	195
Protocollo di trattamento delle forme di BRONJ	195
Protocollo di trattamento delle forme di non-BRONJ	197

Acronimi

(secondo l'ordine di comparsa nel testo)

ONJ, OsteoNecrosis of the Jaw o Osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata;

MRONJ, Medication-Related ONJ;

BRONJ, Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw o osteonecrosi delle ossa mascellari da bisfosfonati;

non-BRONJ, non Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw o osteonecrosi delle ossa mascellari non associata a bisfosfonati;

BP, bisfosfonati;

SICMF, Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale;

SIPMO, Società Italiana di Patologia e Medicina Orale;

VEGFR, Receptors for Vascular Endothelial Growth Factor;

AAOMS, Association of Oral and Maxillofacial Surgery;

CAO, Commissioni Odontoiatriche degli Ordini dei Medici, Chirurghi ed Odontoiatri);

NBP, aminobisfosfonati;

RANK-L, Receptor Activator of Nuclear Factor κ B-Ligand o recettore del ligando del fattore nucleare kappa;

GIST, tumori stromali gastrointestinali;

IME, Important Medical Event;

EMA, European Medicines Agency o Agenzia Europea per i Medicinali;

Target Therapy, farmaci biologici a bersaglio molecolare;

AIFA, Agenzia italiana del Farmaco;

VAS, Visual Analogue Scale o scala analogica visiva graduata;

TC, tomografia computerizzata;

OPT, ortopantomografia;

CBCT, Cone Beam Computed Tomography o tomografia computerizzata a fascio conico;

RM, risonanza magnetica;

PET, Positron Emission Tomography o Tomografia a emissione di positroni;

SPECT, Single Photon Emission Computerized Tomography o Tomografia ad emissione di singolo fotone;

MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer;

ISOO, International Society of Oral Oncology;

ASCO, American Society of Clinical Oncology;

CTX, telopeptide C-Terminale del collagene di tipo 1;

AR, anti-riassorbitivo;

AA, anti-angiogenetico;

VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor o fattore di crescita endoteliale vascolare;

TK, Tyrosine Kinase o tirosin chinasi;

mTOR – mammalian Target of Rapamycin o bersaglio della rapamicina nei mammiferi;

LHRH, Luteinizing Hormone Releasing Hormone o ormone stimolante il rilascio dell'ormone luteinizzante;

GnRH, Gonadotrophin Releasing Hormone o ormone di rilascio delle gonadotropine;

BMD, Bone Mineral Density o. densità minerale ossea;

CTIBL, Cancer Treatment-Induced Bone Loss o perdita ossea da terapia ormonale in oncologia;

PTH, paratormone;

DM, diabete mellito;

AGE, prodotti finali di glicazione;

LES, Lupus Eritematoso Sistemico;

ISTO, Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis o ONJ associata all'atto chirurgico implantare;

IPTO, Implant Presence-Triggered Osteonecrosis o ONJ secondaria alla presenza dell'impianto.

MTS, metastasi ossee;

MM, mieloma multiplo;

Onc, pazienti oncologici affetti da MTS o MM;

Ost, pazienti affetti da patologia osteometabolica;

CHX, clorexidina;

APC, emocomponenti per uso non trasfusionale;

RCT, studi sperimentali randomizzati controllati;

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei;

LLLT, Low Level Laser Therapy o applicazione di laser a bassa intensità;

OTI, ossigenoterapia iperbarica;

SNC, sistema nervoso centrale;

PRP, Platelet-Rich Plasma o plasma ricco di piastrine;

PRGF, Platelet-rich Growth Factor o plasma ricco in fattori di crescita;

L-PRF, Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin o fibrina ricca di piastrine e leucociti;

PDGF, Platelet-Derived Growth Factor o fattore di crescita derivato dalle piastrine;

TGF- β , Transforming Growth Factor- β o fattore di crescita trasformante beta;

EGF, Epidermal Growth Factor o fattore di crescita dell'epidermide.

Introduzione

L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (**ONJ**, **OsteoNecrosis of the Jaw**) associata al trattamento con farmaci (molto spesso definita nella letteratura più recente **MRONJ**, **Medication-Related ONJ**) è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Alla luce della recente letteratura internazionale¹⁻⁸, l'ONJ farmaco-relata verrà suddivisa in questo documento in due categorie:

- a) **BRONJ** (**Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw**), dall'acronimo inglese più utilizzato in letteratura, riferita alla ONJ associata ai bisfosfonati (BP, comunemente indicati anche come bifosfonati o difosfonati);
- b) **non-BRONJ** (non **Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw**), che includono tutte le forme di ONJ associate a farmaci diversi dai bisfosfonati (BP).

E' utile ricordare che in ambito scientifico è possibile reperire altri acronimi quali:

- 1. DRONJ (Denosumab Related ONJ)
- 2. ARONJ (Antiresorptive Related ONJ)

mentre, altri sono stati più raramente usati in passato:

- 1. DRONJ (Drug Related ONJ)
- 2. BONJ o BIONJ (Bisphosphonate-Induced ONJ)

Il presente documento è stato sviluppato da una Commissione di esperti in Chirurgia maxillo-facciale, Chirurgia orale, Medicina e Patologia orale, Oncologia medica, attivamente impegnati nella ricerca clinica e nella gestione clinica del paziente affetto da ONJ farmaco-relata.

La Commissione è stata selezionata dai direttivi della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO). Questo documento rappresenta pertanto la posizione delle due società sul tema ONJ farmaco-relata al momento della pubblicazione di tale riedizione (Marzo 2020, versione 2.0).

Il documento, in lingua Italiana, si rivolge agli specialisti delle discipline odontostomatologiche, alla comunità degli odontoiatri, degli esperti in Medicina e Patologia orale, degli specialisti in Chirurgia orale e dei chirurghi oro-maxillo-facciali.

La Commissione si è avvalsa delle più recenti conoscenze riportate in letteratura internazionale sull'argomento, pur tenendo presente l'impossibilità, allo stato attuale, di definire linee guida basate sull'evidenza scientifica, a causa della recente identificazione della malattia ONJ e per la difficoltà nella realizzazione di studi appropriati. Pertanto, sarebbe consigliabile utilizzare questo documento di *Buone Pratiche*, come strumento di orientamento nel percorso diagnostico-terapeutico della malattia, lasciando ampio spazio al giudizio clinico in ogni singolo caso trattato e consigliando l'aggiornamento medico continuo.

La Commissione ha analizzato e utilizzato tutte le informazioni pertinenti e contenute in articoli accettati/pubblicati a partire dal 2003 fino a Febbraio 2020 (i.e. position paper, report di serie cliniche, lettere ed editoriali).

La revisione della letteratura internazionale attinente è stata effettuata utilizzando i motori di ricerca Medline, Embase, Scopus e Cochrane Library. Le parole chiave, in lingua inglese, sono state: "osteonecrosis", "avascular osteonecrosis", "osteomyelitis", ONJ, BRONJ, DRONJ, BONJ, BIONJ, MRONJ, "bisphosphonate", "diphosphonate", "zoledronic acid", "pamidronate", "alendronate", "ibandronate", "risedronate", "neridronate", "denosumab", "mandible", "maxilla", "jaw", "jaws".

Gli obiettivi primari del presente documento sono:

- fornire una definizione di ONJ farmaco-relata coerente con lo stato delle conoscenze consolidate;
- proporre un percorso diagnostico che guidi il clinico al sospetto e alla corretta diagnosi di ONJ;
- definire i fattori di rischio e le classi di rischio di ONJ;
- fornire buone pratiche per la prevenzione odontoiatrica primaria del paziente (sia prima dell'inizio sia in corso di terapia con i farmaci a rischio di ONJ);
- proporre protocolli per il trattamento del paziente affetto da ONJ farmaco-relata.

Gli Autori ringraziano tutti coloro che hanno permesso la stesura e l'aggiornamento del testo, e in modo particolare i colleghi dell'Università degli Studi di Palermo Rodolfo Mauceri e Vera Panzarella che hanno profuso energie, con sacrificio e passione, per il completamento dell'opera.

CAPITOLO I

OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ) FARMACO-RELATA

(redatto con la collaborazione* di Antonio Lo Casto – UNIPA; Rodolfo Mauceri – UNIPA, Vera Panzarella – UNIPA)

* in ordine alfabetico

Definizione

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e/o altri farmaci una **“reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell’osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante”**.

In Tabella. 1.1 sono riportati i relativi criteri di inclusione, di esclusione e di dubbio.

Tabella 1.1 Criteri diagnostici di ONJ farmaco-relata

Criteri di inclusione
Terapia in atto o pregressa con
• BP (orali/endovenosi/intramuscolo; sia aminobisfosfonati che non aminobisfosfonati) • Denosumab e/o • Agenti con attività anti-angiogenetica
Diagnosi clinica e radiologica di progressiva distruzione e necrosi ossea
Criteri di esclusione
• Pregressa o coesistente radioterapia del distretto testa-collo
Criteri di dubbio
• Neoplasia ossea primitiva e/o metastasi a carico delle ossa mascellari

L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (**ONJ**, **OsteoNecrosis of the Jaw**) associata al trattamento con farmaci (molto spesso definita nella letteratura più recente **MRONJ**, **Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw**) può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Alla luce della recente letteratura internazionale¹⁻⁸, l'ONJ farmaco-relata verrà suddivisa in questo documento in due categorie:

a) **BRONJ** (**Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw**) dall'acronimo inglese più utilizzato in letteratura, riferito alla ONJ associata ai bisfosfonati (comunemente detti anche bifosfonati o difosfonati);

b) non-BRONJ (non Bisphosphonate Related OsteoNecrosis of the Jaw), che include tutte le forme di ONJ associate a farmaci diversi dai bisfosfonati.

Inquadramento storico di ONJ farmaco-relata

BRONJ

L'esposizione di osso necrotico in cavo orale è stato associato per la prima volta in pazienti oncologici esposti al trattamento con bisfosfonati da Marx e coll. nel 2003⁹. Da allora, nel giro di pochi anni, sono stati riportati nel mondo più di 2400 casi di BRONJ¹⁰ tra case report e serie cliniche retrospettive, e sono stati anche presentati sistemi classificativi della patologia¹¹ con successive proposte di integrazione e modificazione a seguito delle scoperte scientifiche a riguardo^{1,2,12,13}. In realtà, il numero di casi accertati nella pratica clinica sembrerebbe decisamente superiore a quanto inizialmente stimato e tale fenomeno sarebbe da ricondurre alla mancata uniformità di definizione e di segnalazione della patologia, tutt'oggi pesantemente insistente sulla comunità scientifica internazionale, e anche sul territorio italiano^{12,14–19}. Contestualmente, è stato pubblicato un imponente numero di review, position paper, raccomandazioni, linee guida, articoli su ipotesi patogenetiche e potenziali modelli sperimentali di BRONJ su animali.

I bisfosfonati (BP), indicati anche come bifosfonati, sono un gruppo di farmaci impiegati nel trattamento di patologie che coinvolgono il sistema scheletrico. In particolare, essi si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di eventi scheletrici in pazienti affetti da patologia oncologica ed ematologica (i.e. metastasi ossee da tumori solidi di varia origine – carcinoma mammario, prostatico, renale; mieloma multiplo; ipercalcemia maligna)^{20,21}. I BP sono anche largamente utilizzati sia per il trattamento di patologie osteometaboliche benigne come l'osteoporosi ed il malattia ossea di Paget, condizioni caratterizzate da un'elevata fragilità scheletrica per l'alterato turnover osseo; sia per la prevenzione dell'osteoporosi (i.e. osteopenia post-menopausale; osteopenia iatrogena da farmaci)²². Pertanto, i BP sono farmaci largamente impiegati con differenti dosaggi (milioni di prescrizioni ogni anno, nel mondo), vie di somministrazione (principalmente orale o endovenosa, talvolta intramuscolare) e durata (spesso prolungata negli anni)²³.

Lo studio della patologia su modelli animali, il riconoscimento di un maggiore contributo eziopatogenetico dell'attività anti-angiogenetica dei BP², possibilmente mediato da alterazioni genetiche (e.g. il polimorfismo di VEGFR - Receptors for Vascular Endothelial Growth Factor), e l'indagine sistematica e prospettica dei fattori di rischio sistemici e locali potenzialmente associati hanno reso le conoscenze relative a questa patologia sempre più definite e hanno progressivamente contribuito alla formulazione di strategie preventive e terapeutiche sempre più efficaci.

Relativamente all'eziopatogenesi di BRONJ, si ritiene che sia un processo multifattoriale (ancora non del tutto chiarito) con la partecipazione (parziale o totale, anche in momenti successivi) di più meccanismi e/o eventi, quali:

- attività anti-riassorbitiva dei BP, mediante inibizione osteoclastica e conseguente alterazione del turnover osseo;
- presenza di focolai infettivo-infiammatori;
- possibile effetto anti-angiogenetico di alcuni BP (zoledronato);
- effetto tossico dei BP su altre cellule diverse dagli osteoclasti (e.g. barriera mucosale);
- alterazione dell'immunità a livello del microambiente osseo;
- effetto amplificativo legato al deposito e successivo rilascio di molecole di BP a livello del tessuto osseo;
- altri possibili fattori (non del tutto dimostrati), come microtraumi ripetuti o stati carenziali (e.g. ipovitaminosi D).

non-BRONJ

A partire dal 2008 compaiono le prime segnalazioni di osteonecrosi con caratteristiche cliniche simili a BRONJ, ma in pazienti in terapia con altre categorie di farmaci:

- **denosumab**, farmaco con attività anti-riassorbitiva alternativo ai BP, somministrato per il trattamento sia dell'osteoporosi primaria o secondaria sia delle metastasi ossee da tumori solidi²⁴⁻²⁷;
- **agenti definiti a bersaglio molecolare** (in particolare con attività anti-angiogenetica), quali per esempio: bevacizumab, suni-

tinib, sorafenib, aflibercept, da soli o congiuntamente a BP e/o denosumab^{3,19,28-30}.

Studi prospettici mirati hanno rilevato che la doppia somministrazione (anti-riassorbitivo e anti-angiogenetico) sembrerebbe scatenare la comparsa dell'evento avverso in tempi più precoci rispetto a quelli osservati in pazienti in terapia esclusiva con anti-riassorbitivo (BP o denosumab), suggerendo un ruolo indipendente di questi nuovi farmaci nell'eziopatogenesi della patologia¹⁴.

Le agenzie regolatorie hanno pertanto divulgato nuovi "alert" sul rischio di ONJ correlata all'uso di farmaci diversi da BP e, in particolare, bevacizumab, sunitinib, denosumab e aflibercept. Di conseguenza, in letteratura è stato introdotto il concetto (più inclusivo di BRONJ) di "ONJ farmaco-relata", cioè in inglese Drug Related Osteonecrosis of the Jaw³¹ oppure, secondo più numerosi autori, Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)¹, per definire l'insieme di tutti i processi osteonecrotici associati all'uso di farmaci, indipendentemente dal loro meccanismo di azione³².

Le forme di ONJ non legate ai BP (non-BRONJ) sono ad oggi numericamente inferiori, ma in crescita^{3,5,28,29,33}. Esse condividono con la forma BRONJ la probabile multi-fattorialità eziopatogenetica, con coinvolgimento dell'elemento infettivo e del sistema immunitario, assieme all'importanza dei principali fattori:

1. effetto principale sul turnover osseo da parte del denosumab (inibitore di RANK-L);
2. effetto principale anti-angiogenetico da parte dei farmaci anti-neoplastici "biologici" o "target".

Una delle peculiarità di ONJ (sia BRONJ sia non-BRONJ) è la localizzazione quasi esclusiva alle ossa mascellari (sono stati segnalati sporadici casi a livello del canale uditivo). Le possibili cause della localizzazione a livello di osso mascellare e mandibola non sono ancora del tutto conosciute, ma sono state ipotizzate ad oggi una serie di motivazioni, di seguito riportate:

1. turnover osseo delle ossa mascellari fisiologicamente più elevato rispetto al restante scheletro^{9,34};
2. vascolarizzazione terminale della mandibola³⁵;

3. presenza di un esile rivestimento muco-periosteo a protezione del sottostante tessuto osseo, facilmente soggetto a traumatismo⁹;
4. peculiare microflora/biofilm della cavità orale³⁶;
5. caratteristica interfaccia dento-alveolare che predisporrebbe, in caso di malattia dento-parodontale (e.g. lesioni e ascessi periapicali, parodontopatia) o chirurgia oro-dentale, all'esposizione del tessuto osseo sottostante³⁷.

Evoluzione tassonomica di ONJ farmaco-relata

L'evoluzione storica e il progressivo riconoscimento di specifiche caratteristiche eziopatogenetiche e cliniche di ONJ farmaco-relata hanno condotto alla formulazione di differenti definizioni e sistemi classificativi, a partire dalle prime segnalazioni fino ad oggi.

La prima (e più diffusa) definizione per BRONJ fu formulata nel 2007 da parte dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS): "presenza di osso necrotico esposto in cavo orale per più di otto settimane in pazienti in terapia con bisfosfonati e mai sottoposti a radioterapia di testa e collo"¹⁴. Tale definizione identificava come criterio diagnostico, in pazienti esposti a BP, l'esclusivo riconoscimento, puramente clinico, della più tipica manifestazione della malattia (osso necrotico esposto nel cavo orale), persistente da più di 8 settimane, con la tassativa esclusione dei pazienti radio-trattati nella regione testa-collo.

In riferimento a questa prima definizione, nel 2009 è stato successivamente inserita una condizione, potenzialmente correlabile a BRONJ, ma in assenza di esposizione di osso necrotico, definita "stadio 0"¹². Tale sistema tassonomico fu ampiamente adottato dalle società scientifiche internazionali.

A seguito dell'accertato ruolo eziologico di altri farmaci (e.g. denosumab) e dell'assodata esistenza di quadri clinici correlabili a ONJ anche se non clinicamente evidenti (come l'osso necrotico esposto), la AAOMS ha rimodulato nel 2014 il nome della patologia in MRONJ, e la precedente definizione in favore della seguente: "presenza di osso necrotico o di fistola intra/extra orale nel distretto maxillo-facciale per più di 8 settimane in pazienti in terapia con farmaci anti-riassorbitivi e/o anti-angiogenetici, mai sottoposti a radioterapia di testa e collo" lasciando la presenza dello "stadio 0", come precedentemente definito¹. Tuttavia, alla luce delle progressive conoscenze diagnostiche acquisite

negli anni, già a partire dalla prima definizione di BRONJ cominciarono ad essere formulate critiche sulla sua reale efficacia e applicazione clinico-terapeutica e di farmacovigilanza³⁸, di seguito sintetizzate:

- l'accertata esistenza di numerosi e vari segni clinici precoci, seppure aspecifici di ONJ (e.g. tumefazioni, ascessi, mobilità dentale, alitosi) anche in assenza di esposizione di osso necrotico (*conditio sine qua non* delle definizioni dell'AAOMS) e/o di fistola intra/extra orale;
- la necessità di un inquadramento radiologico della patologia a mezzo di indagini specifiche, non contemplate dalle definizioni dell'AAOMS^{18,32,38-41};
- la possibilità di eseguire il trattamento chirurgico di ONJ anche negli stadi precoci della patologia, e non riservare la chirurgia agli stadi avanzati^{16,42-47}.

A livello nazionale, tali osservazioni avevano indotto a partire dal 2011 una Commissione di esperti, selezionata dai Direttivi della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), ad avvalersi delle più recenti conoscenze della letteratura internazionale sull'argomento e di assumere posizioni differenti dalla Società Americana, in materia di inquadramento diagnostico e di approccio clinico-terapeutico della malattia correlata ai BP. La definizione di tale patologia, formulata dalla Commissione nel 2013 era: "l'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ) è una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con amino-bisfosfonati, in assenza di un pregresso trattamento radiante"^{32,48,49}.

L'inquadramento nosologico di ONJ, così definito, ha consentito di superare le seguenti criticità emerse, nel corso degli anni, dall'utilizzo della definizione dell'AAOMS:

- la presenza di osso necrotico esposto o di fistola intra/extra orale sono solo possibili segni (spesso tardivi) di malattia; pertanto considerare indispensabile il loro reperimento nei soggetti con sospetta ONJ impedisce e/o ritarda la diagnosi in un numero imprecisato di pazienti;
- la necessità di persistenza di tali segni clinici per almeno 8 settimane potrebbe comportare anche un accesso tardivo alle terapie, limitando in modo considerevole la loro potenziale efficacia;

- la presenza di un cosiddetto “stadio 0” di malattia, di per sé contraddittorio rispetto alla definizione americana (con segni clinici e radiologici suggestivi di ONJ, talvolta potenzialmente associati anche a stati avanzati della patologia, ma senza rispondere ai criteri della definizione stessa) pone dei seri problemi di inquadramento diagnostico della stessa;
- la continua evoluzione delle conoscenze scientifiche (in riferimento al ruolo eziopatogenetico sia di altri farmaci che di fattori di rischio locali e sistemici) impone la necessità di una definizione progressivamente inclusiva, rispetto a quelle fortemente esclusive e limitanti della AAOMS.

È da sottolineare come la definizione di MRONJ del 2014 da parte dell'AAOMS con il relativo sistema di stadiazione (mantenente lo “stadio 0”) non risulti, a parere dell' attuale Commissione, sufficiente a rispondere all'esigenze di clinici e pazienti, come sottolineato non solo da autori italiani ma anche di svariate nazionalità^{3,4,7,50-53}. Per tutte queste ragioni, la definizione SICMF/SIPMO, contenuta nella prima edizione delle Raccomandazioni e oggetto di alcune pubblicazioni^{32,48,49}, è stata accolta da [raccomandazioni ministeriali](#)⁵⁴ e oggetto di incontri formativi, diffusi capillarmente in Italia dalle CAO (Commissioni Odontoiatriche degli Ordini dei Medici, Chirurghi ed Odontoiatri), il cui [materiale informativo](#) è disponibile per tutti gli operatori sanitari⁵⁵.

Farmaci coinvolti nell'eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata

Farmaci anti-riassorbitivi: bisfosfonati e denosumab

I bisfosfonati (BP) sono analoghi dei pirofosfati e legano fortemente la componente minerale dell'osso, l'idrossiapatite. I bisfosfonati sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale costituito da un atomo di carbonio a sua volta legato a due catene R1 e R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco per l'idrossiapatite, la seconda responsabile della potenza dello stesso.

In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i bisfosfonati vengono distinti in due classi farmacologiche, gli aminobisfosfonati (NBP), tra cui segnaliamo zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, neridronato, e i non aminobisfosfonati, come clodronato, tiludronato ed etidronato. Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 vol-

te maggiore rispetto ai BP non contenenti gruppi amminici. Gli NBP sono ad oggi la categoria principale tra i bisfosfonati per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ⁵⁶; lo stesso non può essere affermato per i bisfosfonati non contenenti gruppi amminici, ad eccezione di sporadici case reports⁵⁷⁻⁵⁹ e dell'uso del clodronato orale ad alte dosi nel mieloma multiplo⁶⁰.

In commercio esistono formulazioni orali (e.g. alendronato, risedronato, ibandronato) e parenterali per via endovenosa (e.g. pamidronato, ibandronato, zoledronato, neridronato). L'iniezione intramuscolare di bisfosfonati è limitata in Italia principalmente al clodronato, che non è un NBP, e in limitati casi al neridronato (Tabella 1.2).

Secondo le indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a oggi la prescrizione di NBP è autorizzata in Italia – con riferimento al solo uso prolungato e non per il trattamento dell'ipercalcemia acuta – per la cura delle seguenti condizioni:

- patologie oncologiche oematologiche (metastasi scheletriche da neoplasie solide o mieloma multiplo):
 - ✓ via endovenosa: pamidronato; ibandronato (fl 6 mg/ogni ogni 4 settimane); zoledronato (fl 4 mg, ogni 3-4 settimane);
 - ✓ via orale: ibandronato (cpr 50mg, 1 cpr/die);
- patologie osteometaboliche:
 - ✓ per via orale: alendronato; risedronato; ibandronato (cpr 150mg/ ogni 4 settimane);
 - ✓ per via endovenosa o intramuscolare: neridronato (2 mg/kg ogni 3 mesi);
 - ✓ per via endovenosa: zoledronato (fl 5 mg/ ogni 12 mesi), ibandronato (fl 3 mg/ ogni 3 mesi).

Gli NBP vengono comunemente prescritti per os (soprattutto alendronato e risedronato) e per via endovenosa (soprattutto zoledronato 5 mg ogni 12 mesi) anche in pazienti oncologici, in assenza di metastasi ossee, per la prevenzione o il trattamento della osteoporosi farmaco-indotta, ad esempio dopo ormonoterapia per carcinoma mammario (pre- e post-menopausa) e per carcinoma prostatico⁶¹⁻⁶³. L'utilizzo di NBP al di fuori delle indicazioni ministeriali (off-label), quali l'infusione di pamidronato (fl 15-30-60-90 mg) o zoledronato (fl 4 mg) in pazienti con patologia osteometabolica, è stato segnalato in

letteratura⁶⁴ e vi sono conferme indirette di tale pratica anche in Italia, da casistiche pubblicate¹⁹.

Tabella 1.2 Farmaci anti-rassorbitivi associati a ONJ (OS= via orale; EV=via endovenosa; IM=via intramuscolare, SC=sottocutanea)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	INDICAZIONI E POSOLOGIA*	FORMULAZIONE	VIA SOMMINISTRAZIONE
Acido alendronico (alendronato)	A. ALENDRONICO ALTER; A. ALENDRONICO FG; A. ALENDRONICO GERMED; A. ALENDRONICO TECNIGEN; A. ALENDRONICO ZENTIVA; ADRONAT; ALENDRONATO AHCL; ALENDRONATO ALMUS; ALENDRONATO DOC GENERICI; ALENDRONATO EG; ALENDRONATO MYLAN GENERICS; ALENDRONATO (RANBAXY-RATIO); ALENDROS; BINOSTO; BONASOL; DORYX; ALENIC; ASTON; DRALENOS; DRONAL; FOSAMAX; GENALEN; GLAMOR, LOSS, NEADRALE, TEVABONE; DRANELOS; OSTEUM, NOFRATIL, PORODRON, REALEN	✓ Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale ✓ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture ✓ Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi *70 mg / settimana	• cpr 70mg • cpr 10mg	OS
Acido alendronico (alendronato) + colecalciferolo (Vit D)	ADROVANCE, FOSAVANCE, VANTAVO, ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO EG-MYLAN-TEVA-ZENTIVA	✓ Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in pazienti che sono carenti di vitamina D e non assumono già terapia specifica *70 mg / settimana	• cpr 70mg	OS
Acido ibandronico (ibandronato)	A. IBANDRONICO ACCORD; A. IBANDRONICO AUROBINDO PHARMA ITALIA; A. IBANDRONICO EG; A. IBANDRONICO SANDOZ; A. IBANDRONICO TEVA; BONDRONAT	✓ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee Trattamento dell' ipercalcemia maligna *50 mg /die (OS) oppure 6 mg/mese (ogni 21-28 gg) (EV)	• cpr 50mg • fl 6mg/6ml	OS EV
Acido ibandronico (ibandronato)	A. IBANDRONICO ALTER; A. IBANDRONICO AUROBINDO; A. IBANDRONICO DOC GENERICI; A. IBANDRONICO GERMED; A. IBANDRONICO MYLAN; A. IBANDRONICO PENSA; A. IBANDRONICO TECNIGEN; A. IBANDRONICO ZENTIVA; BONVIVA; IBOSTOFAR, BAXOGAR	✓ Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in soggetti ad elevato rischio di frattura *150 mg/mese (OS) o 3 mg ogni 3 mesi (EV)	• cpr 150mg • fl 3mg/3ml	OS EV
Acido neridronico (neridronato)	NERIXIA	✓ Trattamento dell'osteogenesi imperfetta ✓ Trattamento del morbo di Paget osseo ✓ Trattamento della algodistrofia *varia a seconda dei protocolli di terapia	• fl 25mg/2ml • fl 100mg/8ml	EV/IM EV
Acido pamidronico (pamidronato)	PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA LIM; PAMIDRONATO DISODICO HIKMA; PAMIDRONATO DISODICO PFIZER; TEXPAMI; AREDIA	✓ Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee / mieloma multiplo con lesioni ossee ✓ Trattamento dell' ipercalcemia maligna *60-90 mg/mese (ogni 21-28 gg)	• fl 15 mg/5ml • fl 30 mg/10 ml • fl 60 mg/10ml • fl 90 mg/10 ml	EV
Acido risedronico (risedronato)	ACTIONEL; OPTINATE, ACRIDON, BENCOMIN, FODREN, MEDEOROS, RILOVANS, RISECTOL, RISEDONATO ALTER; RISEDONATO AUROBINDO; RISEDONATO BLUEFUSH; RISEDONATO DOC; RISEDONATO EUROGENERICI; RISEDONATO GERMED;	✓ Prevenzione degli eventi scheletrici nell'osteoporosi post-menopausale ✓ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture ✓ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti in terapia corticosteroidica prolungata sistemica post-menopausale	• cpr 30mg • cpr 35mg • cpr 5mg • cpr 75mg	OS

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	INDICAZIONI E POSOLOGIA*	FORMULAZIONE	VIA SOMMINISTRAZIONE
	RISEDRONATO MYLAN GENERIC; RISEDRONATO RANBAXY; RISEDRONATO CIPA; RISEDRONATO DOC GENERIC; RISEDRONATO EG; RISEDRONATO GENETIC; RISEDRONATO MYLAN; RISEDRONATO MYLAN PHARMA; RISEDRONATO SANDOZ; RISEDRONATO TECNIGEN; RISEDRONATO SIMEDRAL; RISEDRONATO VESNAR; RISEDRONATO SANDOZ GMBH; RISEDRONATO TEVA; RISEDRONATO TEVA PHARMA; CEDRAVIS, RISECEUS; RISENCAL; TRIMMER	*35 mg/settimana o 150 mg (75 mg per 2 giorni)/mese		
Acido zoledronico (zoledronato)	A. ZOLEDRONICO ACCORD; A. ZOLEDRONICO CLARIS; A. ZOLEDRONICO FRESENIUS KABI; A. ZOLEDRONICO HOSPIRA; A. ZOLEDRONICO INJENICS; A. ZOLEDRONICO ACTAVIS; A. ZOLEDRONICO GEDEON RICHTER; A. ZOLEDRONICO HIKMA; A. ZOLEDRONICO IBIGEN; A. ZOLEDRONICO MEDAC; A. ZOLEDRONICO MYLAN; A. ZOLEDRONICO NTC; A. ZOLEDRONICO SANDOZ; A. ZOLEDRONICO TILLOMED; A. ZOLEDRONICO TEVA; STEOZOL; ZINIFUL; ZOLEK; ZOMETA	✓ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori solidi con metastasi ossee e da mieloma ✓ Trattamento dell'ipercalemia neoplastica *4 mg/mese (ogni 21-28 gg)	• fl 4 mg/5 ml • fl 4 mg/100 ml	EV
Acido zoledronico (zoledronato)	ACLASTA; A. ZOLEDRONICO MYLAN GENERIC; A. ZOLEDRONICO TILLOMED ITALIA.	✓ Trattamento dell'osteoporosi post- menopausale ✓ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve ✓ Trattamento dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi ✓ Trattamento del morbo di Paget osseo *5 mg/anno (una sola infusione ogni 12 mesi)	• fl 5 mg/100 ml	EV
Acido clodronico	ACIDO CLODRONICO (DOC GENERIC); CLASTEON; CLIMACLOD; CLODEOSTEN; DRONICIT; CLODRON; CLODRONATO ABC; CLODY; DIFOSFONAL; LILCLORACT; MOTICLOD; NIKLOD; OSTEONORM	✓ Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale ✓ Trattamento del mieloma multiplo ✓ Trattamento dell'osteolisi neoplastica ✓ Trattamento dell'iperparatiroidismo primario *varia in relazione a patologia	• fl 300 mg/10 ml • fl da 100mg/3,3 ml • fl 200 mg/4ml • cps 400 mg	EV/IM OS
Denosumab	PROLIA	✓ Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. ✓ Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture *60 mg ogni 6 mesi (2 somministrazioni/anno)	• fl 60 mg/ml	SC
Denosumab	XGEVA	✓ Prevenzione di complicazioni scheletriche in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa *120 mg/mese (ogni 28 gg)	• fl 120 mg 1.7 ml	SC

Il denosumab è un anticorpo monoclonale che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor kB-Ligand) inibendo il reclutamento e l'attivazione degli osteoclasti in maniera temporanea e reversibile, con conseguente riduzione del turnover osseo. Il denosumab ha due diversi nomi commerciali e due diverse modalità d'uso:

- a) Xgeva® (fl 120 mg, iniezioni sottocutanee ogni 28 giorni) per il trattamento delle metastasi ossee e per i tumori gigantomucinosi; allo stato attuale, per il trattamento del mieloma multiplo vi è l'autorizzazione di EMA ed è stata richiesta quella di AIFA;
- b) Prolia® (fl 60 mg, iniezioni sottocutanee ogni sei mesi) per trattare l'osteoporosi (primaria e secondaria), per aumentare la massa ossea in donne che ricevono ormonoterapia adiuvante per il tumore della mammella non metastatico e in uomini sottoposti ad ormonoterapia per carcinoma prostatico.

Altri farmaci ONJ-relati (anti-angiogenetici, immuno-modulatori)

Vari altri farmaci, di diverse categorie, sono stati segnalati come possibili agenti induttori di ONJ: sia in quanto associati a casi di ONJ in pazienti mai trattati con BP o denosumab (farmaci per i quali vi è già evidenza) sia in quanto hanno dimostrato di aumentare il rischio di ONJ in pazienti trattati con farmaci anti-riassorbitivi (BP o denosumab) (Tabella 1.3).

Questi farmaci vengono spesso definiti come farmaci anti-neoplastici "biologici" (in quanto non chemioterapici) o "target" (in quanto hanno un bersaglio molecolare identificato). La maggior parte di essi è dotata di attività anti-angiogenetica, e devono quindi essere monitorati per il rischio di ONJ.

Ogni mese sono introdotti in commercio nuovi farmaci, e vengono pubblicati paper e report su casi di ONJ in pazienti trattati con "targeted agents", con o senza BP o denosumab in associazione.

Ad Agosto 2019, sono stati accumulati reports sufficienti per indicare un accertato (seppure difficilmente quantificabile) rischio di ONJ correlato a una parte di questi farmaci:

- a) *farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica* (bevacizumab e aflibercept)
- b) *inibitori di Tirosin-Kinasi* (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib)
- c) *inibitori di m-TOR* (temsirolimus, everolimus).

Per tutta una serie di farmaci esistono segnalazioni isolate che attendono conferme, ad esempio per:

- ipilimumab (molecola ad azione immunitaria, capostipite di farmaci regolatori di check-point immunitari, che sta avendo un grande sviluppo in oncologia ed ematologia);
- adalimumab, etanercept, methotrexate (molecole utilizzate per il trattamento di malattie reumatiche);
- rituximab (utilizzato sia per malattie onco-ematologiche che reumatiche e autoimmuni);
- imatinib (utilizzato per leucemia mieloide cronica e GIST)
3,5,28,29,33,65–67,
- lenvatinib⁶⁸ (indicato per il trattamento del carcinoma differenziale della tiroide progressivo, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo) e per il trattamento del carcinoma epatocellulare avanzato o non operabile⁶⁹.

Tabella 1.3 Farmaci anti-angiogenetici associati a ONJ (OS= via orale; EV=via endovenosa; IM=via intramuscolare)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	INDICAZIONI	FORMULAZIONE	VIA SOMMINISTRAZIONE
INIBITORI di TIROSIN KINASI (TKI)				
Sunitinib	SUNITINIB TEVA, SUTENT	✓ Trattamento del carcinoma renale metastatico (MRCC) ✓ Trattamento dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) ✓ Trattamento del tumore neuroendocrino pancreatico (pNET)	• cps 12,5 mg • cps 25 mg • cps 37,5 mg • cps 50 mg	OS
Sorafenib	NEXAVAR	✓ Trattamento dell'epatocarcinoma (HCC) ✓ Trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) ✓ Trattamento del carcinoma differenziale della tiroide	• cps 200 mg	OS
Cabozantinib	CABOMETYX, COMETRIQ	✓ Trattamento del carcinoma midollare della tiroide ✓ Trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC)	• cps 20mg • cps 40mg • cps 60mg • cps 80mg	OS
INIBITORI di VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)				
Bevacizumab	AVASTIN, MVASI	✓ Trattamento del carcinoma mammario metastatico ✓ Trattamento del carcinoma colon-rettile metastatico (mCRC) ✓ Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ✓ Trattamento del carcinoma ovarico epiteliale ✓ Trattamento del carcinoma renale metastatico (mRCC)	• fl 25 mg/ml	EV
Aflibercept	ZALTRAP	✓ Trattamento del carcinoma colo-rettile metastatico (MCR)	• fl 25mg/ml	EV
INIBITORI di mammalian TARGET OF RAPAMYCIN (mTOR)				
Everolimus	AFINITOR, EVEROLIMUS EG, VOTUBIA, CERTICAN	✓ Trattamento del carcinoma mammario metastatico ✓ Trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC) ✓ Trattamento di tumori neuroendocrini che originano da stomaco, intestino, polmone o pancreas	• cps 0,1 mg • cps 0,25 mg • cps 0,5 mg • cps 0,75 mg • cps 1 mg • cps 2 mg • cps 2,5 mg • cps 5 mg • cps 10 mg	OS
Tensirolimus	TORISEL	✓ Trattamento del carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) ✓ Trattamento del linfoma a cellule mantellari	• fl 30 mg/1,8 ml	EV

Epidemiologia

Non sono al momento disponibili dati epidemiologici sufficientemente robusti su ONJ farmaco-relata. La reale incidenza della malattia è indeterminata e le stime di frequenza disponibili nelle diverse popolazioni e sottopopolazioni a rischio presentano una grande variabilità; tuttora mancano in letteratura dati prospettici definitivi.

Sono stati descritti casi di ONJ in tutte le categorie di pazienti trattati con farmaci anti-riassorbitivi (BP e denosumab) e, con minore incidenza, pazienti oncologici trattati con alcuni farmaci biologici (principalmente ad attività anti-angiogenetica).

Le fonti di dati epidemiologici per determinare l'incidenza di ONJ, la correlazione con i farmaci, l'individuazione di popolazioni a maggiore e minore rischio, l'eventuale livello di rischio del singolo soggetto sono :

- 1) studi randomizzati** (i.e. includenti bracci con/senza farmaci in studio)
- 2) studi osservazionali, case series** (con possibili bias di selezione)
- 3) studi sistematici di popolazione** (e.g. registro tumori, registri di patologia)
- 4) studi retrospettivi su database** (e.g. assicurazioni, dimissioni ospedaliere, utenti di sistema sanitario)
- 5) surveys di specialisti o unità specialistiche** (e.g. odontoiatriche/maxillofacciali) **o di centri/gruppi oncologici** (e.g. Rete Oncologica Piemonte –Valle d'Aosta)

In linea di principio gli studi randomizzati sono i più affidabili. Tuttavia, nel caso di ONJ farmaco-relata tale supremazia è messa in discussione: casi di ONJ farmaco-relata non erano stati né riconosciuti né segnalati nei grandi trial randomizzati che hanno condotto alla registrazione dei bisfosfonati (sia in campo oncologico che nei pazienti osteoporotici); anche negli studi più recenti vi è una possibile sottostima del rischio di ONJ, verosimilmente legata alla definizione restrittiva utilizzata, al ridotto follow-up, all'assenza di valutazione attuariale, selezione dei pazienti inseriti in studio⁷⁰. La malattia ONJ farmaco-relata è stata portata ad esempio del valore delle segnalazioni spontanee di effetto collaterale dei farmaci da parte degli operatori sanitari e dell'importanza dei sistemi di sorveglianza post-marketing⁷¹.

Epidemiologia di BRONJ: note generali

Sono stati descritti casi di BRONJ in tutte le categorie di pazienti trattati con NBP, sebbene con frequenze diverse; pochi ma esistenti sono i casi di ONJ da non amino-BP.

Sono da ritenersi quindi a potenziale rischio di BRONJ:

- A **pazienti oncologici ed ematologici trattati con somministrazioni mensili di BP per via endovenosa per lesioni scheletriche (e.g. pamidronato, zoledronato, ibandronato):** è questa la categoria cui appartiene il maggior numero di casi di BRONJ riportati⁵⁶;
- B **pazienti non oncologici e con patologia osteometabolica trattati con BP per os** (prevalentemente per osteopenia/osteoporosi): sottoposti a trattamenti prolungati (in genere maggiori di 2-3 anni) e con possibili fattori di rischio locali e/o sistemici concomitanti (e.g. artrite reumatoide)⁷²⁻⁷⁶;
- C **pazienti non oncologici e con patologia osteometabolica trattati con BP per via endovenosa** (e.g. zoledronato 5 mg ogni 12 mesi, ibandronato 3 mg ogni 3 mesi)^{77,78};
- D **pazienti oncologici trattati con zoledronato mensile in assenza di lesioni scheletriche:** utilizzo *off label*, in quanto mancante di indicazione riconosciuta, casi documentati in corso di studi sperimentali e in reports di letteratura⁷⁹;
- E **pazienti oncologici trattati con BP per os**, per la prevenzione e terapia di patologia osteometabolica (i.e. osteoporosi indotta da ormonoterapia).

Nonostante siano trascorsi oltre 13 anni dalle prime segnalazioni, non esistono ancora dati definitivi e univoci sulla reale incidenza di BRONJ e le stime di frequenza disponibili nelle diverse popolazioni e sottopopolazioni a rischio presentano una grande variabilità.

L'attuale carenza di dati epidemiologici trae origine da diversi fattori, tra cui il relativamente recente riconoscimento della malattia e la ridotta consapevolezza dell'esistenza della stessa da parte di molti operatori; a questi fattori, in Italia ma anche in altri Paesi, si è aggiunta la limitata segnalazione di casi ai registri di farmacovigilanza.

Sul versante della farmacovigilanza, è da notare che recentemente l'osteonecrosi delle ossa mascellari (come quella del canale uditivo) è stata inserita nella [lista IME](#) (Important Medical Event terms Med-DRA version 20.1) aggiornata al 22 settembre 2017 e pertanto la segnalazione va sempre considerata come *reazione avversa grave*.

La mancanza di codici specifici nel sistema ICD-O per la segnalazione di BRONJ come malattia a sé stante ha rappresentato e rappresenta ancora il limite principale alla raccolta di dati epidemiologici. Negli Stati Uniti è stato introdotto solo in un secondo tempo un codice specifico di segnalazione ICD-O per ONJ (ICD-10-CM: M87.180, osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaci). In Italia, i codici di segnalazione specifici per la ONJ ad oggi non sono stati ancora recepiti e resi operativi. In alternativa, in Italia, è possibile utilizzare ancora i seguenti codici: 733.45 (necrosi asettica dei mascellari) da utilizzare al posto dei codici 733.1 (frattura patologica) e 733.49 (necrosi asettica di altri segmenti scheletrici), da associare a codici specifici per il farmaco BP (ove adottato) e sua via di somministrazione orale (E933.6) o endovenosa (E933.7); laddove i casi di osteoradionecrosi (526.89) e di osteomielite delle ossa mascellari (526.4 e 526.5) vengono segnalati con i rispettivi codici univoci.

Sono pochi i dati riguardanti l'incidenza di BRONJ (numero di nuovi casi/anno in una determinata popolazione) e mancano del tutto stime di *prevalenza* (numero di casi presenti e osservati/anno in una popolazione); più numerosi, sebbene poco uniformi, sono i dati riguardanti la frequenza (intesa come la percentuale di pazienti affetti da BRONJ in una determinata popolazione di pazienti "a rischio"). I dati sarebbero, peraltro, inficiati dal fatto che in molti casi è ben definito il solo numeratore (casi riportati di BRONJ), mentre è mal definito il denominatore (totale dei pazienti trattati con NBP). Molti studi di frequenza, inoltre, non specificano né il tipo né la durata dei trattamenti con NBP, la malattia di base, i fattori di rischio ed altre importanti informazioni. Recenti studi epidemiologici volti alla ricerca di casi "probabili" o "possibili" di BRONJ sulla base di codici utilizzati, schede di dimissione e/o di database assicurativi⁸⁰⁻⁸² non hanno fornito dati sicuri di incidenza nelle varie sottopopolazioni, ma hanno comunque fornito dati suggestivi per la conferma del ruolo dei BP nella patogenesi di BRONJ. Alla luce di queste considerazioni, i dati epidemiologici disponibili dovrebbero essere letti e interpretati con cautela, sia nella direzione di una sottostima che di una sovrastima del rischio per il singolo paziente.

Epidemiologia di BRONJ nei pazienti oncologici

Con riferimento a tali pazienti, al momento non sono disponibili stime d'incidenza di BRONJ nella popolazione generale. Nei diversi articoli pubblicati (studi di coorte, serie di casi) è stata stimata una frequenza di BRONJ che varia da meno dell'1% a più del 12% dei pazienti a rischio (cioè trattati con BP), con sporadici picchi superiori. Sono pochissimi i dati di incidenza basati su dati raccolti sistematicamente in più ampie misure campionarie^{73,83}.

Alla luce dei dati di letteratura si può valutare che il rischio mediano di BRONJ dopo trattamento prolungato con NBP endovenoso in pazienti onco-ematologici possa oscillare tra 1% e 10% a 2 anni dall'inizio del trattamento⁸⁴⁻⁸⁶:

- il rischio risulta più elevato quanto più alta è la dose cumulativa di farmaco somministrato^{87,88}; tuttavia sono riportati anche casi di BRONJ a esordio precoce, dopo poche somministrazioni²³;
- non è noto di quanto e se si riduca il rischio di sviluppare BRONJ dopo sospensione della terapia; in alcuni casi di pazienti lungo sopravvissuti è stato infatti segnalato lo sviluppo tardivo di BRONJ, anche se il trattamento era terminato da anni⁸⁹;
- il rischio sembra più alto, pur in assenza di studi randomizzati, per lo zoledronato rispetto al pamidronato, mentre non sono disponibili dati sufficientemente robusti per l'ibandronato endovenoso^{88,90};
- il rischio sembrava inizialmente più elevato per i pazienti affetti da mieloma multiplo rispetto a quelli trattati per metastasi ossee da carcinoma prostatico e carcinoma mammario^{89,90}, mentre risultavano sporadici i casi segnalati in pazienti affetti da altri tumori (e.g. polmone, rene, pancreas)^{86,91}: tali dati sembrano ora in continua evoluzione per vari fenomeni più sotto elencati;
- il rischio sembra essersi ridotto (non annullato) nel tempo, grazie all'adozione di misure di prevenzione primaria pre-terapia mirate alla riduzione del rischio⁹²⁻⁹⁵, particolarmente diffuse nei pazienti con mieloma, carcinoma mammario e carcinoma prostatico;
- sono state modificate molte Linee Guida sull'uso dei BP, con riduzione della durata "ottimale" del trattamento (1-2 anni e successiva valutazione individuale, anziché trattamento indefinito nel tempo in tutti i casi)⁹⁶⁻⁹⁸;

- il rischio è aumentato dall'associazione di BP con altri farmaci anti-neoplastici (anti-angiogenetici o “target”);
- il rischio appare aumentato dalle più lunghe sopravvivenze ottenute da nuove strategie terapeutiche, specie in alcune categorie di pazienti precedentemente a prognosi severa a breve termine (e.g. carcinoma metastatico a partenza renale, polmonare, colon rettale).

In alcuni recenti studi randomizzati il rischio individuale di ONJ a breve termine dopo trattamento con zoledronato sembra oscillare tra 1% e 2%^{26,99,100}.

In Italia, in assenza di dati epidemiologici sull'intera popolazione, si possono estrapolare alcune informazioni dall'esperienza delle Regioni Piemonte e Valle D'Aosta negli anni 2004-2008¹⁰³. Tra i pazienti con tumore metastatico alle ossa e mieloma multiplo, osservati presso i Centri oncologici ed ematologici della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta e trattati con NBP, sono stati registrati in quegli anni 221 casi di BRONJ in una popolazione generale di riferimento pari a 4.3 milioni di abitanti. La numerosità dei casi di BRONJ riscontrati in questa area geografica è risultata superiore all'atteso, in riferimento ai dati riportati in Australia (114 casi/20.3 milioni di abitanti tra il 2003 e il 2005)⁷³. Assumendo che nell'area territoriale italiana citata, l'incidenza di casi di mieloma e di tumori metastatici all'osso, il tasso di prescrizione di NBP per ev e l'incidenza di possibili fattori di rischio locali (vedi paragrafo successivo) siano simili a quelle dell'intera popolazione italiana (circa 58 milioni), si potrebbe formulare una proiezione su base nazionale, secondo la quale in Italia nel periodo 2003-2008 si sarebbero dovuti osservare tra i 2000 e i 3000 casi di BRONJ in pazienti oncologici ed ematologici.

Un supporto indiretto a tale proiezione è dato dalla segnalazione di più di 1000 casi di BRONJ osservati sul territorio Italiano e presentati nel corso di congressi nazionali tenuti tra il 2007 e il 2009, a fronte di un numero di casi di BRONJ registrati dal sistema nazionale di farmacovigilanza (AIFA) nettamente inferiore (425 casi al Giugno 2009). Una limitazione fondamentale dello studio piemontese, qui riportato, è l'impossibilità di fornire un tasso d'incidenza tra i pazienti esposti, in quanto manca il denominatore (l'intera popolazione trattata con NBP endovena), non registrato uniformemente nei diversi ambiti (regime di ricovero, day hospital, attività ambulatoriali) dei vari ospedali; di

nota, non esiste nel sistema italiano di DRG un codice specifico per il trattamento con NBP endovenoso.

L'osservazione del numero dei nuovi casi nella popolazione di Piemonte e Valle d'Aosta ha rilevato alcune variazioni nel tempo (meno casi di ONJ), legate in via teorica a diversi fattori:

- a) un aumento della consapevolezza e della capacità di riconoscere i possibili casi di BRONJ: dal 2004-2005 centinaia di lavori sono apparsi nella letteratura medica e odontoiatrica, inoltre sono stati modificati foglietti illustrativi e schede tecniche dei BP; pertanto è aumentata la probabilità che i nuovi casi di BRONJ siano stati riconosciuti come tali, e non identificati erroneamente come metastasi alle ossa mascellari, localizzazioni di mieloma, osteomieliti, come accadeva inizialmente^{9,12};
- b) un possibile effetto di "harvesting", cioè l'inclusione di alcuni casi prevalenti tra i casi incidenti: in altre parole, una parte dei pazienti diagnosticati con BRONJ nel primo triennio 2003-2006 sarebbe stato erroneamente inserito nelle statistiche epidemiologiche di quegli anni, in quanto l'insorgenza della malattia risalirebbe agli anni precedenti; in questo modo, il ritardo diagnostico avrebbe prodotto un aumento dei casi riportati negli anni 2003-2006 (presso centri di riferimento, spesso dopo varie visite di specialisti non ancora allertati in merito alla nuova patologia)¹⁰⁴;
- c) dalla sua introduzione nel 2002 lo zoledronato ha rapidamente sostituito il pamidronato come farmaco di prima scelta nel trattamento delle lesioni scheletriche da neoplasia maligna e mieloma multiplo, sia in Nord America che in Europa; inoltre, un numero considerevole di pazienti già in trattamento con pamidronato è stato indirizzato in quegli anni verso lo zoledronato, per le più confortevoli modalità di somministrazione (tempi ridotti di infusione);
- d) nei confronti del pamidronato, il rischio di BRONJ dopo trattamento con zoledronato risulta più elevato⁹⁰ e l'esordio avviene dopo un periodo di trattamento più breve (12-24 mesi vs 24-48 mesi, nelle principali casistiche), con casi isolati di esordio dopo pochi mesi di terapia;
- e) il rischio di BRONJ aumenta per dosi cumulative di NBP più alte e/o per periodi di trattamento più lunghi^{85,87,105}. Almeno fino al 2005-2006, i pazienti candidati al trattamento venivano sottopo-

sti a regimi di terapia con NBP la cui durata non era regolamentata dalle allora vigenti linee guida^{61,10}; in questo modo si raggiungevano alte dosi cumulative nei pazienti lungo-sopravvissenti;

- f) la riduzione delle prescrizioni di BP dopo il 2005 (in particolare dello zoledronato), anche sulla base di nuove linee guida che raccomandano trattamenti a cadenza mensile di durata più limitata (1-2 anni) ed eventuale “tailoring” (terapia individualizzata sulla base delle caratteristiche del paziente e dell’aggressività della malattia di base): in generale si è assistito in questi ultimi anni a una riduzione dei pazienti trattati e/o della dose cumulativa di farmaco per singolo paziente;
- g) l’efficacia delle raccomandazioni emanate per minimizzare il rischio di BRONJ^{85,92-97,107-109};
- h) lo “shift” di trattamento da zoledronato a denosumab di molti pazienti in anni recenti può aver fatto insorgere e/o aumentare i casi di ONJ in alcune sottopopolazioni (in analogia a quello da pamidronato a zoledronato negli anni 2001-2004)¹¹⁰.

A conferma della complessità del quadro epidemiologico, sebbene vi siano stati dal 2006 al 2008 segnali della riduzione di incidenza di BRONJ nei pazienti oncologici ed ematologici con malattia ossea avanzata in Piemonte e Valle d’Aosta, tale dato non è stato confermato negli anni successivi¹¹¹.

Epidemiologia di BRONJ nei pazienti non oncologici

I dati epidemiologici dei pazienti non oncologici trattati con BP per patologie osteometaboliche (principalmente osteoporosi) sono quanto mai carenti (in Italia ancor più che negli altri Paesi), innanzitutto per la difficoltà di risalire al numero complessivo di pazienti in trattamento (a causa di molteplicità dei prescrittori di BP orali, di mancanza di registri dei pazienti e delle loro patologie, di scarsa compliance nell’assunzione regolare dei farmaci). Non di meno, il numero di nuovi casi di BRONJ in pazienti che assumono NBP orali per malattia osteometabolica potrebbe essere in parte sottostimato (mancato o difficile riconoscimento di casi di BRONJ, spesso meno severi e asintomatici; ridotto accesso a centri specialistici di riferimento odontoiatrico del SSN). Alcune iniziali valutazioni di incidenza, ottenute rapportando il numero di casi di BRONJ pubblicati (o riportati dalle Agenzie rego-

latorie nazionali) in pazienti non oncologici trattati con BP orali (numeratore) con le prescrizioni di BP orali (denominatore) indicavano frequenze dell'ordine di 1 caso ogni 10.000-100.000 persone-anno di esposizione^{14,112}.

Nel 2006, l'incidenza di BRONJ in una popolazione di pazienti non oncologici è stata stimata nello 0.00038%¹¹³. Una più precisa ma ancora parziale valutazione australiana⁷³ indicava stime tra lo 0.01% e lo 0.04%, che diventavano tra lo 0.09% e lo 0.34% nei pazienti sottoposti ad estrazione.

La prevalenza stimata di BRONJ nei pazienti non oncologici è stata quindi stimata complessivamente tra 0.02% e 1%^{73,112-119}.

Un'analisi su 13.946 assistiti di una assicurazione ha fornito una prevalenza dello 0.10% (1 caso certo ogni 952 pazienti a rischio) limitandosi ai casi sicuramente accertati¹¹⁸. In uno studio su 13.000 soggetti, la prevalenza di BRONJ in pazienti che assumevano BP in maniera prolungata fu riportata essere dello 0.06% (1:1.700)¹¹⁹.

Uno studio americano, seppure con limitazioni nella selezione dei pazienti (9 casi di BRONJ tra 208 pazienti, pari al 4.3%, trattati con alendronato, osservati tutti presso un centro di riferimento universitario per problemi odontoiatrici di vario genere), ha fatto prospettare rischi decisamente superiori¹²⁰.

I dati di frequenza nei pazienti osteometabolici non sono spesso direttamente fruibili in quanto la maggior parte delle casistiche sono miste con pazienti oncologici: ad esempio, i pazienti che ricevevano BP per os rispetto al totale dei casi di ONJ rappresentavano rispettivamente il 7.1%¹²¹ e l'8.9% in due studi multicentrici¹⁰⁴.

Autori giapponesi hanno recentemente identificato un rischio inferiore all'1% di osteomielite in 4.129 pazienti in terapia con BP orale, sottolineando che l'uso di BP potrebbe incrementare il rischio di osteomielite più di altri farmaci per la cura dell'osteoporosi¹²².

Altri autori hanno descritto un totale di 310 pazienti con BRONJ da BP per os, dopo una revisione di serie di casi con almeno 10 soggetti, eseguita su Pub-Med¹²³. L'alendronato, il farmaco più largamente utilizzato fra i BP per via orale, è anche quello in maggior misura implicato nei casi di BRONJ¹²⁴.

Per quanto riguarda i numeri assoluti (prevalenza), c'è da rilevare che, mentre nei primi studi osservazionali il numero dei casi di BRONJ in pazienti oncologici era nettamente maggiore di quello in pazienti osteoporotici, in studi più recenti sembra esserci una inversione di tendenza. Per esempio, in Korea tra i 254 casi osservati in al-

cuni centri universitari nel 2010, quasi l'80% era costituito da pazienti osteoporotici trattati con BP orali¹²⁵. Analogamente in alcuni centri del Regno Unito nel periodo 2009-2011 i casi da BP orali erano il 56% contro il 34% dei casi da BP endovena¹²⁶. Ovviamente tale dato è dovuto al grande numero di pazienti trattati con BP orali, senza un dato definitivo di incidenza. Tale tendenza potrebbe però essere interpretata come una capacità diagnostica nei pazienti osteoporotici aumentata nel tempo, oltre che a una possibile riduzione dei casi nei pazienti oncologici grazie alle misure di prevenzione primaria.

Un particolare sottogruppo di pazienti non oncologici in cui sono stati pubblicati numerosi report di BRONJ sono i pazienti reumatologici (principalmente affetti da artrite reumatoide) trattati con BP per la prevenzione e il trattamento della osteoporosi secondaria^{72,127-129}. Tali pazienti presentano multipli fattori di rischio, oltre ai BP, anche per altri farmaci, per le caratteristiche intrinseche della malattia e per la fragilità dei pazienti^{72,130,131}. Anche in questo caso, ad oggi, mancano dati solidi di incidenza e frequenza.

Epidemiologia di non-BRONJ: ONJ da denosumab nei pazienti oncologici

Dal 2010 sono stati segnalati i primi casi di ONJ correlati al denosumab^{26,99,100,132,13}. Esistono tre importanti studi di confronto tra denosumab e zoledronato nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da tumori solidi^{26,99,100}: in tali studi la frequenza di casi di ONJ conclamati ("adjudicated" secondo la definizione AAOMS del 2006-2009) dopo denosumab, è risultata grosso modo analoga a quella del gruppo trattato con zoledronato (1%-2%); tale incidenza, probabilmente sottostimata per le ragioni già riportate in entrambi i gruppi di trattamento^{27,70}, è risultata lievemente superiore con denosumab, ma senza raggiungere la significatività statistica, in uno studio cumulativo dei tre trial²⁴. Una più ampia meta-analisi sulla ONJ da farmaci anti-rassorbitivi ha rivelato un rischio maggiore con denosumab (RR 1.61) rispetto ai BP¹³⁴; tale aumento è dovuto soprattutto a un unico studio condotto in pazienti con carcinoma prostatico senza metastasi ossee, ma con follow-up più lungo, in cui il denosumab aveva provocato ONJ in quasi il 5% dei pazienti¹³³. Risultati analoghi sono stati riportati da una analisi sistematica della letteratura¹³⁵.

Casi di ONJ sono stati segnalati anche dopo trattamento con denosumab tra i pazienti affetti da tumore a cellule giganti, un raro istotipo di sarcoma responsivo al trattamento con anti-RANK-L¹³⁶⁻¹³⁹.

Un "extension study" su una parte dei pazienti arruolati in due degli studi randomizzati di confronto tra denosumab e zoledronato (solo carcinoma mammario e prostatico) ha valutato il trattamento prolungato con denosumab ("upfront" o dopo pregresso zoledronato)¹⁰¹; lo studio ha dimostrato un netto aumento dell'incidenza di ONJ. Dopo ulteriori chiarimenti^{70,102}, si è confermata una più alta incidenza di pazienti trattati a lungo termine (i casi di "adjudicated" ONJ salivano da 1%-2% a 5.4%-8.2% nei vari sottogruppi), e soprattutto con un numero elevato di casi di "potential ONJ", non rientranti nella stretta definizione di ONJ adottata (140 "adjudicated" su 341 "potential" ONJ). Recenti studi di "real life" hanno confermato percentuali di ONJ superiori sia tra i pazienti ricevuti solo denosumab (10%) sia denosumab dopo zoledronato (15.5%)^{110,140}, con evidente innalzamento dei valori attuariali di rischio di ONJ dopo terapie più prolungate.

Infine, in un recente studio di confronto tra denosumab e zoledronato in pazienti con mieloma multiplo l'incidenza di "adjudicated" ONJ è stata complessivamente del 3.4% (quella dei "potential" ONJ del 9.2%) con una leggera maggiore frequenza nei pazienti trattati con denosumab¹⁴¹⁻¹⁴³.

Epidemiologia di non-BRONJ: ONJ da denosumab nei pazienti non oncologici

Nessun caso di ONJ era stato segnalato inizialmente negli studi in cui pazienti osteoporotici erano stati trattati con Prolia®, quindi con dosi annue di denosumab molto inferiori rispetto a quelle utilizzate per i pazienti oncologici. Tuttavia sono comparsi successivamente case reports di ONJ in pazienti non oncologici trattati con denosumab (di cui alcuni segnalati dopo estrazione dentaria)¹⁴⁴⁻¹⁵¹. Sei casi di ONJ sono stati riportati in un primo report del prolungamento dello studio FREEDOM¹⁵² e un caso è stato segnalato nel prolungamento dello studio DIRECT¹⁵³: di nota, solo 4 di 7 casi sono stati diagnosticati dopo il terzo anno di trattamento, mentre 3 erano comparsi nei primi 3 anni, dopo estrazioni dentarie. In un successivo aggiornamento di estensione dello studio FREEDOM¹⁵⁴, sono stati riportati 13 casi "adjudicated" (secondo definizione restrittiva) e 38 sospetti ("potential") tra 2626 pazienti che hanno completato il trattamento per 10 anni¹⁵⁵.

In un più recente report dello studio FREEDOM¹⁵⁶, relativo all'analisi dell'incidenza di ONJ in pazienti sottoposti a procedure invasive durante il periodo di follow-up, i casi "adjudicated" riportati sono stati 13, con un'incidenza di ONJ del 0.68% nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche odontoiatriche e dello 0.05% in quelli non sottoposti a procedure chirurgiche. Sebbene non sia stata evidenziata una chiara relazione con la durata del trattamento, il maggior numero di ONJ si è sviluppato dopo il 48° mese, tra il 5° e il 6° anno di terapia (range 1.1-9.6 anni).

Nella pratica clinica, nei maggiori centri di studio di ONJ sono stati osservati negli ultimi anni, casi di ONJ in pazienti trattati con Prolia® dopo terapia (più o meno prolungata) con BP orali e alcuni casi di ONJ dopo trattamento con solo Prolia®, ma al momento non sono state pubblicate casistiche numerosamente significative per descriverne le caratteristiche né tantomeno per valutarne l'epidemiologia. La possibilità di ONJ da denosumab ad uso non oncologico (Prolia®) è stata oggetto di recente documento da parte dell'[EMA](#) (Agenzia Europea per i Medicinali)¹⁵⁷.

Epidemiologia di non-BRONJ: ONJ da anti-angiogenetici e altri farmaci

Sono stati riportati a partire dal 2008-2009 casi di ONJ in pazienti oncologici trattati con farmaci biologici a bersaglio molecolare (cosiddetta Target Therapy), in particolare con agenti anti-angiogenetici, da soli o congiuntamente a NBP^{132,158-162}. I farmaci più frequentemente citati in letteratura sono:

- farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (i.e. bevacizumab, aflibercept);
- inibitori di Tirosin-Kinasi (i.e. sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib, lenvatinib);
- inibitori di m-TOR (i.e. temsirolimus, everolimus).

Alla fine del 2010 sono state emesse dall'EMA, e di conseguenza dall'AIFA, due alert sulla necessità di stretto monitoraggio dei pazienti oncologici trattati con bevacizumab e sunitinib per il rischio di ONJ, indipendentemente dal fatto che i pazienti ricevano o meno NBP^{163,164}. Negli anni successivi, il numero dei report è aumentato

ed è stato oggetto di review, ma i dati epidemiologici restano carenti^{3,5,28,29,33,65,67,165}.

A fronte di un aumento di casi di ONJ osservati in pazienti in terapia con associazione di anti-riassorbitivi (BP o denosumab) e anti-angiogenetici^{166,167}, e di limitati dati di confronto^{110,168,169}, si possono comunque evincere i seguenti rilievi:

- la frequenza di ONJ è nettamente maggiore tra i pazienti trattati sia con farmaci anti-riassorbitivi (bisfosfonati o denosumab) che con soli farmaci target;
- il tempo di insorgenza è minore in pazienti trattati con l'associazione di anti-riassorbitivi e farmaci target;
- esistono nuove popolazioni a rischio di ONJ (non segnalate nei primi anni di osservazione del fenomeno), quali pazienti con carcinoma renale metastatico, con carcinoma polmonare metastatico, con tumori colorettali, con tumori tiroidei;
- Il caso dei pazienti con carcinoma renale metastatico risulta particolarmente rilevante, in quanto in questa popolazione erano stati riportati relativamente pochi casi di BRONJ negli anni 2003-2008. L'aumentata sopravvivenza di molti pazienti affetti da patologia oncologica, grazie a terapie sequenziali con vari farmaci target, ha fatto sì che siano aumentate le segnalazioni sia di ONJ da soli farmaci anti-angiogenetici sia da associazioni di più categorie di farmaci ONJ-relati^{166,170-172}.

Risulta ancora da esplorare appieno l'eventualità di casi di ONJ nei pazienti con carcinoma polmonare, in precedenza trattati con chemioterapia (con/senza farmaci anti-riassorbitivi, in caso di metastasi ossee) e attualmente trattati con farmaci *target* o con immunoterapia (con sopravvivenze spesso prolungate).

Criteri diagnostici di ONJ farmaco-relata

La Commissione ha rilevato, anche nella prima edizione del presente testo (2013), la necessità di definire la diagnosi di tale malattia sulla base di criteri, sia clinici che radiologici, diversi dalla sola osservazione di osso necrotico esposto in cavo orale. Tale necessità deriva dal fatto che un numero consistente di pazienti in trattamento con farmaci associati a rischio di ONJ farmaco-relata, presenta segni e sintomi, in fase sia iniziale sia tardiva, diversi dall'esposizione ossea^{39,173}. Pur rico-

noscendo che l'esposizione di osso necrotico rimane ancora oggi il più sicuro indicatore di ONJ^{1,12,174}, la ricerca, clinica e strumentale, di altri segni e sintomi di per sé aspecifici, possono e devono portare quanto meno al sospetto di ONJ, anche in assenza di esposizione ossea¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Nello specifico, la Commissione riafferma che l'accertamento radiologico è fondamentale per la conferma diagnostica di ONJ farmaco-relata, soprattutto nei casi sospetti in assenza di esposizione ossea. Uno studio condotto su 110 pazienti affetti da BRONJ, con malattia radiologicamente confermata, ha evidenziato come la malattia sia caratterizzata da esposizione ossea solo nel 55.4 % dei pazienti¹⁷⁹; similmente, in un lavoro multicentrico è stata segnalata una percentuale di casi senza esposizione ossea pari al 28.8%, in una popolazione di 334 pazienti con diagnosi radiologica di ONJ¹⁸⁰. In assenza di accertamento radiologico e seguendo sistemi classificativi riferiti esclusivamente a segni clinici conclamati di malattia (i.e. esposizione di osso necrotico e/o fistola per almeno otto settimane¹), la diagnosi di ONJ farmaco-relata sembrerebbe sottostimata in almeno un quarto dei pazienti, con notevoli ripercussioni sull'efficacia delle strategie terapeutiche possibili, sulla prognosi e sulla spesa sanitaria globale⁴⁰.

Secondo la Commissione, dovrebbe essere sempre considerata l'inclusione di segni clinici, potenzialmente riconducibili a ONJ farmaco-relata, e la necessità di condurre indagini strumentali appropriate; questo per garantire la conferma diagnostica di malattia, per evitare una sottostima di ONJ e per consentire la conduzione di adeguate campagne preventive.

Criteri clinici

Oltre all'esposizione ossea, riconosciuta come segno clinico più rappresentativo di ONJ farmaco-relata, e per tale motivo precedentemente definito 'maggiore', esiste una varietà di segni clinici e/o di sintomi, un tempo erroneamente definiti 'minori' perché ritenuti poco frequenti, che da soli o in associazione tra loro devono far porre quanto meno il sospetto di malattia o avviare un'adeguata diagnosi differenziale (Tabella 1.4).

La presenza di uno o più di tali segni clinici o sintomi, in un paziente in trattamento con farmaci definiti a rischio, anche quando imputabili a una causa dento-parodontale documentata, dovrebbe far porre il sospetto di malattia ONJ e indurre il sanitario a richiedere, oltre che

un'adeguata indagine anamnestica, anche l'avvio di percorsi diagnostici differenziali mirati a confermare o escludere il sospetto di malattia, con l'indispensabile ausilio della diagnostica radiologica di I e II livello.

Tabella 1.4 Criteri clinici per la diagnosi di ONJ farmaco-relata

Segni clinici e sintomi (in ordine alfabetico)

- Alitosi
 - Ascesso odontogeno
 - Asimmetria mandibolare
 - Dolore di origine dentale e/o osseo
 - **Esposizione di osso necrotico**
 - Fistola mucosa
 - Fistola extra-orale
 - Iperemia delle mucose
 - Mancata riparazione della mucosa alveolare post-estrattiva
 - Mobilità dentale a rapida insorgenza
 - Mobilità pretematurale della mandibola, con o senza occlusione conservata
 - Parestesia/disestesia delle labbra*
 - Fuoriuscita di liquidi dal naso
 - Secrezione purulenta
 - Sequestro spontaneo di frammenti ossei
 - Trisma
 - Tumefazione tessuti molli
-

*da irritazione/compromissione del nervo alveolare inferiore (e.g. segno di Vincent) o del nervo infraorbitario

Tale comportamento è imperativo soprattutto in caso di diagnosi differenziale con metastasi o con carcinoma orale: entrambi potrebbero clinicamente simulare una forma di ONJ farmaco-relata, specie se in pazienti con un'anamnesi farmacologica e patologica predisponente. Nello specifico, secondarismi da tumori solidi possono manifestarsi mediante esposizione ossea, mentre deiscenze mucose, improvvisa aumentata mobilità dentaria, mancata riparazione alveolare post-estrattiva e dolore, potrebbero simulare la presenza di un carcinoma squamo-cellulare orale. In questi casi di forte dubbio diagnostico, l'indagine istologica su prelievo bioptico risulta indispensabile per la conferma diagnostica.

Relativamente alla esposizione di osso necrotico, secondo alcuni autori, sarebbe contraddistinta da peculiarità cliniche differenti in relazione al farmaco assunto. Rispetto a ONJ associata ad anti-riass-

sorbitivi (BP, denosumab), l'osteonecrosi associata a farmaci a prevalente attività anti-angiogenetica, e in particolare a bevacizumab, sembrerebbe caratterizzata da una maggiore localizzazione e tendenza all'auto-risoluzione dopo sospensione, in virtù delle caratteristiche farmacologiche precedentemente descritte^{5,181,182}. Tuttavia, la scarsità di casi di ONJ esclusivamente associate ad anti-angiogenetico, non consente, ad oggi, di confermare su di una casistica più ampia tale ipotesi.

Con riferimento ai sintomi, quelli che possono essere associati a ONJ sono il dolore e la parestesia/disestesia delle labbra, da irritazione/compromissione del nervo alveolare inferiore (e.g. segno di Vincent) o del nervo infraorbitario¹⁸³. Ciononostante, in un numero elevato di pazienti il dolore non sembra essere presente agli esordi della malattia^{184,185}. Il dolore, sulla cui natura sono state avanzate diverse ipotesi (i.e. dolore neuropatico, infettivo, infiammatorio, miogeno), può presentarsi secondo varie modalità:

- odontalgia, non correlata con patologia dento-parodontale in atto;
- dolore osseo di tipo gravativo, ben delimitabile nella sede (più frequente al corpo mandibolare);
- dolore miogeno, cioè un dolore irradiato alla muscolatura masticatoria e cervicale, che può ricordare quello da patologia dell'articolazione temporo-mandibolare;
- dolore sinusitico;
- iperestesia o dolore di tipo trigeminale, che interessa selettivamente la branca nella sede di manifestazione di ONJ farmaco-relata.

Il dolore è considerato un fattore aggravante la prognosi della malattia, perché spesso mal controllato e in taluni casi refrattario alla terapia medica. Per questo motivo il sintomo dolore, in presenza di osso esposto nel cavo orale, è considerato elemento discriminante, secondo alcune classificazioni come quella dell'AAOMS¹, per definire il passaggio ad uno stadio di malattia più avanzato.

La Commissione, verificato che a oggi non esiste alcuna evidenza secondo cui la presenza o la comparsa di dolore in un soggetto affetto da ONJ si associ ad un quadro più avanzato di malattia, ritiene

opportuno utilizzare il sintomo dolore per distinguere condizioni cliniche diverse nell'ambito dello stesso stadio, piuttosto che per definire stadi diversi di malattia (vedi paragrafo "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata"). Il dolore è certamente il sintomo che più affligge il paziente affetto da ONJ, quando presente. Esso è spesso di elevata intensità, anche notturno, e arriva a limitare in modo significativo la vita di relazione del paziente¹⁰⁹. Il dolore è spesso presente in pazienti affetti da neoplasie disseminate, che già fanno uso di farmaci oppioidi per la gestione del dolore scheletrico metastatico, senza peraltro ottenere un beneficio diretto sulla sintomatologia dolorosa associata a ONJ farmaco-relata.

Il trattamento del sintomo dolore è un riconosciuto punto critico della terapia di ONJ farmaco-relata. Essendo il dolore un sintomo soggettivo che influenza spesso la scelta dei trattamenti o la loro successiva ripetizione, vista la necessità di monitorare l'evoluzione del dolore nel tempo a fronte delle diverse terapie messe in atto, la Commissione propone che venga di prassi eseguita una misurazione soggettiva del dolore riferito mediante l'utilizzo di una scala analogica visiva graduata (Visual Analogue Scale - VAS), da sottoporre al paziente al primo incontro e ad ogni successiva visita di controllo, per monitorare l'andamento della malattia e l'efficacia dei trattamenti non solo dal punto di vista dell'operatore, ma anche del paziente^{183,186,18}.

Criteri strumentali

L'accertamento radiologico è senza alcun dubbio considerato fondamentale per la conferma diagnostica in caso di sospetta ONJ farmaco-relata e deve rappresentare un indispensabile step del work-up diagnostico. Tuttavia, poiché non sono stati riconosciuti segni radiologici specifici di ONJ farmaco-relata, in tutte le metodiche di indagine conosciute e disponibili, la diagnosi e la stadiazione di malattia, oltre a dover richiedere una combinazione di diverse tecniche radiologiche, va sempre associata al corrispettivo clinico. L'unico segno riportato in letteratura come potenzialmente specifico di ONJ farmaco-relata consisterebbe in un ispessimento della membrana di Schneider del seno mascellare visibile alla Tomografia Computerizzata (TC), legato ad una eccessiva osteogenesi¹⁸⁸. Tuttavia, è opinione di molti autori e di questa stessa Commissione che questo segno sia semplicemente espressione di una neo-apposizione ossea periostale di comune ri-

scontro in processi flogistici cronicizzati dei seni mascellari¹⁸⁹. In ogni caso, questo sarebbe un segno avanzato di ONJ farmaco-relata, considerando che la malattia origina quasi sempre in sede dento-alveolare e interessa solo secondariamente il seno mascellare.

Si riconoscono diversi livelli di imaging potenzialmente utili alla diagnosi di ONJ farmaco-relata, distinti in relazione alla semplicità di esecuzione dell'indagine, alla facilità di interpretazione dei rilievi radiologici da parte del medico della salute orale e alla disponibilità delle apparecchiature nelle strutture sanitarie territoriali.

Le tecniche radiologiche più utilizzate ad oggi per la diagnosi di ONJ sono l'Ortopantomografia (OPT) e la radiografia endorale^{190,191}, come indagini di I livello, e le TC, come indagini di II livello^{192,193}.

Il loro ampio utilizzo dipende da una serie di fattori:

- migliore definizione delle strutture scheletriche rispetto alle altre metodiche conosciute;
- accesso facilitato all'indagine per la grande disponibilità della tecnologia sul territorio;
- costi limitati;
- buona conoscenza delle tecniche da parte del medico e dell'odontoiatra prescrittore;
- possibilità di confronto tra specialisti.

L'Ortopantomografia, o radiografia panoramica delle arcate dentarie (OPT), e la radiografia endorale, permettono di acquisire informazioni generali riguardo lo status della mandibola e dell'osso mascellare, utile soprattutto nell'identificazione di eventuali sequestri ossei e di aree osteolitiche combinate ad aree di osteosclerosi. Attraverso tali indagini strumentali è possibile evidenziare alcuni segni subclinici di osteonecrosi (e.g. allargamento dello spazio parodontale, sclerosi della lamina dura), oppure un'alterazione/disomogeneità della trabecolatura ossea che verosimilmente potrebbe coincidere con un iniziale coinvolgimento del pattern trabecolare in senso osteomielitico/osteonecrotico. Tuttavia, non permettono di differenziare la natura delle lesioni osteolitiche da eventuali metastasi ossee, soprattutto se isolate. Nello specifico, la risoluzione di contrasto dell'OPT è bassa e richiede una significativa perdita minerale (superiore al 30-50%) prima che sia possibile identificare una lesione osteolitica^{192,194}. Inoltre,

l' OPT è una zonografia, cioè una tomografia a strato spesso con la possibile sovrapposizione sulle immagini di strutture che si trovano su piani diversi ma nello stesso strato radiografato. Le immagini possono essere inficiate da artefatti quali da posizionamento del paziente, ombre di trascinamento. La visualizzazione dei settori centrali è spesso carente, di conseguenza, le lesioni di ONJ possono essere frequentemente misconosciute all'OPT e non è possibile distinguere tra tessuto patologico e tessuto osseo sano. Ciononostante esiste ancora oggi un largo consenso, soprattutto all'utilizzo dell'OPT come primo strumento di approccio al paziente con sospetta ONJ, utile anche per una valutazione complessiva dello stato di salute dento-parodontale.

La Tomografia Computerizzata (TC), in particolare nella versione TC spirale, ha una risoluzione di contrasto maggiore rispetto alla radiografia convenzionale e fornisce informazioni dettagliate sul numero e sulla natura di eventuali lesioni osteolitiche e osteosclerotiche presenti^{188,192}; permette inoltre di indagare con precisione sia l'osso corticale che l'osso trabecolare. La TC permette di discriminare con buona approssimazione tra tessuto osseo sano e patologico in molti casi, fornendo informazioni utili sull'estensione del processo patologico¹⁹³.

La Tomografia Computerizzata a fascio conico (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) è una tecnica che espone il paziente a dosi radiogene mediamente inferiori rispetto a quelle erogate con una TC, pur fornendo un elevato numero di informazioni¹⁹⁵. L'indagine ha un'alta risoluzione spaziale e consente di avere informazioni dettagliate circa la densità dell'osso (cioè sottigliezza, integrità della corticale e del midollo osseo). Recentemente la CBCT è stata accreditata come metodica strumentale che permette di individuare precocemente gli stadi iniziali di malattia ONJ farmaco-relata rispetto all'OPT. Da sottolineare come non tutte le apparecchiature CBCT siano adeguate: solo apparecchiature con FOV di ampiezza tale da includere nel campo di ripresa entrambi i mascellari possono fornire informazioni diagnostiche sulle lesioni ossee comparabili a quelle della TC tradizionale¹⁹⁶.

Alla luce di quanto esposto, la Commissione ritiene che l'OPT e la TC (convenzionale o CBCT) siano da considerarsi le tecniche di indagine rispettivamente di primo e di secondo livello più utili per la definizio-

ne di un percorso diagnostico routinario in caso di sospetto di ONJ farmaco-relata.

I più significativi pattern radiologici (per OPT/rx endorale e TC/CBCT) compatibili con la diagnosi di ONJ farmaco-relata sono riportati in (Tabelle 1.5). Essi sono stati suddivisi in precoci e tardivi^{188,197}. Questa distinzione, che viene mantenuta anche nel presente documento aggiornato, merita alcune importanti precisazioni di seguito elencate:

- nessun segno radiologico è peculiare di ONJ farmaco-relata e deve essere sempre correlato ad uno o più criteri clinici per poter avanzare il sospetto di malattia e giungere ad una diagnosi conclusiva;
- la persistenza dell'alveolo post-estrattivo e l'ispessimento della lamina dura dopo estrazione dentale sono considerati un possibile segno precoce di ONJ farmaco-relata all'OPT; ciononostante, vi sono alcuni studi che segnalano la persistenza dell'alveolo post-estrattivo ad un anno dall'estrazione in pazienti che non mostrano segni clinici di ONJ farmaco-relata¹⁸⁶. L'assenza di riparazione dell'alveolo sarebbe legata secondo gli autori all'azione inibitoria del rimodellamento osseo in sede estrattiva, con mantenimento del reperto per diversi anni anche in assenza di segni clinici di malattia. Pertanto la persistenza di uno o più alveoli post-estrattivi all'OPT non è da considerare sempre un segno di malattia, tanto meno necessariamente precoce;
- all'OPT i segni di una alterazione strutturale iniziale dell'osso sono difficilmente identificabili per la natura stessa della tecnica, soprattutto in confronto alla TC. Pertanto la TC è l'indagine che meglio permette di identificare alterazioni iniziali della struttura midollare compatibili con ONJ farmaco-relata^{186,188,192,198,199}. I segni tardivi di ONJ, in particolare il sequestro osseo, l'osteosclerosi diffusa, la reazione periostale e le fratture patologiche sono ugualmente riconoscibili all'OPT ed alla TC, con una maggiore sensibilità di quest'ultima nel definire l'estensione del processo soprattutto per quel che riguarda l'identificazione di eventuali traggiti fistolosi^{199,200};
- i segni TC comunemente associati alla ONJ farmaco-relata delineano in larga misura condizioni tardive di malattia. Solo i segni TC che definiscono il grado di progressivo addensamento della

matrice ossea (i.e. ispessimento trabecolare, sclerosi midollare focale ed osteosclerosi) sembrano caratterizzare le fasi iniziali di malattia, e quindi sarebbero quelli da ricercare per una diagnosi precoce^{201–203};

- il grado di addensamento osseo progressivo del segmento scheletrico coinvolto o sospetto per ONJ farmaco-relata è identificabile attraverso la comparazione con la densità ossea dei segmenti scheletrici limitrofi normali e/o controlaterali^{187,203}.

Oltre l'OPT e la TC/CBCT, esistono altre indagini radiologiche, di seguito dettagliate, eventualmente disponibili e da considerare solo in determinate condizioni/necessità di inquadramento strumentale della ONJ associata a farmaco.

Tabella 1.5 Criteri radiologici per la diagnosi di ONJ farmaco-relata / OPT e TC

Segni radiologici non specifici di ONJ farmaco-relata (in ordine alfabetico)		
	Precoci	Tardivi
OPT	▪ Ispessimento cresta alveolare e sclerosi lamina dura	▪ Frattura patologica
	▪ Persistenza alveolo post-estrattivo	▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore
	▪ Sequestro	▪ Osteosclerosi diffusa
	▪ Slargamento spazio parodontale	▪ Radiopacità seno mascellare
		▪ Reazione periostale
TC	▪ Erosione corticale	▪ Fistola oro-antrale, oro-nasale, mucocutanea
	▪ Ispessimento cresta alveolare e lamina dura	▪ Frattura patologica
	▪ Ispessimento trabecolare	▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore
	▪ Osteosclerosi midollare focale*	▪ Osteolisi estesa al seno mascellare
	▪ Persistenza alveolo post-estrattivo	▪ Osteosclerosi diffusa
	▪ Sequestro	▪ Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro
	▪ Slargamento spazio parodontale	▪ Reazione periostale
		▪ Sinusite

*Sclerosi midollare focale con disorganizzazione trabecolare e scarsa differenziazione cortico-midollare

La Risonanza Magnetica (RM) è indicata per lo studio dell'estensione del processo osteonecrotico^{198,202}. È ormai chiarito che l'osso esposto in cavo orale, quando presente, rappresenta la punta dell'iceberg del processo morboso, che si estende al di sotto della mucosa integra. In particolare, molti autori considerano la RM indagine di scelta, al pari della TC, per lo studio preoperatorio dei casi refrattari, in quanto per-

metterebbe di identificare sia il grado di coinvolgimento osseo che dei tessuti molli adiacenti (presenza di ascessi, flemmoni e fistole muco-cutanee)^{187,198,202,204}. E' stato osservato che la RM, con l'ausilio del mezzo di contrasto, è in grado di valutare il grado di edema del midollo osseo e le zone di ischemia che corrispondono rispettivamente alle aree di osteomielite e di osteonecrosi, che rappresentano le due più tipiche forme di presentazione della malattia, quasi sempre coesistenti (Tabella 1.6)¹⁹⁸.

Tabella 1.6 Criteri radiologici per la diagnosi di ONJ farmaco-relata / RM

Segni radiologici non specifici di ONJ				
Metodica	Sequenza	Osso normale	Infiammazione	Necrosi ossea
RM	• T1	• isointenso	• ipointenso	• ipointenso
	• T2	• isointenso	• iperintenso	• ipointenso
	• STIR	• ipointenso	• iperintenso	• ipointenso
	• T1 Gadolinio e soppressione grasso	• enhancement	• enhancement	• enhancement orletto ipercaptante

La Scintigrafia ossea total-body con TC99 è l'esame funzionale più utilizzato per la diagnosi di localizzazioni scheletriche di neoplasie solide, ed è ampiamente usato per il loro monitoraggio^{205,206}. Considerando che ONJ farmaco-relata è molto più frequente nei pazienti portatori di malattia scheletrica metastatica e mieloma multiplo, ed essendo questi pazienti comunemente in possesso di esami scintigrafici total-body eseguiti prima o in vicinanza della comparsa dei sintomi di osteonecrosi, le informazioni derivanti dalla scintigrafia potrebbero fornire un valido supporto per la formulazione del sospetto diagnostico di ONJ farmaco-relata²⁰⁷. La presente Commissione ritiene la scintigrafia ossea total-body un utile supporto diagnostico, quando già eseguito per altre ragioni, ma non ne consiglia l'esecuzione per finalità diagnostiche specifiche.

Il rilevamento di un ipercaptazione sospetta di tracciante a livello dei mascellari, seppur non specifica in quanto rilevabile in qualsiasi processo flogistico dei mascellari, può orientare e supportare il clinico verso una diagnosi di ONJ già nelle prime fasi, in presenza di segni e sintomi clinici di ONJ farmaco-relata²⁰⁸. Non si vuole in questa occasione equiparare TC e scintigrafia da un punto di vista delle qualità e quantità di informazioni fornite, vista la netta superiorità della TC, ma sottolineare la necessità da parte dell'odontoiatra e del chirurgo maxillo-facciale di ricercare e utilizzare esami strumentali spesso già eseguiti per altre motivazioni ma che possono rivelarsi molto utili nella diagnosi iniziale e per stabilire la storia naturale o evoluzione temporale della malattia.

È altresì chiaro che nel sospetto di ONJ farmaco-relata in un paziente a rischio, che non sia già in possesso di una scintigrafia total-body, l'esame di secondo livello da richiedere sarà certamente e solamente la TC.

La Scintigrafia con leucociti marcati con 99mtc (99mtc-hMPAO Leucocyte scintigraphy) è un esame metabolico in grado di discriminare la presenza di un processo infettivo rispetto ad uno infiammatorio. La metodica consiste nel marcare con un tracciante i granulociti neutrofili del paziente dopo prelievo ematico e, una volta re-infusi, di seguire nel tempo la loro localizzazione nei diversi tessuti dell'organismo, incluso l'osso. L'esame è inoltre considerato di qualche utilità in associazione alla TC, quando la presenza di materiale protesico contro-indichi l'esecuzione di una RM per la possibilità di artefatti metallici, per meglio caratterizzare l'estensione dell'infezione ossea prima di un trattamento chirurgico²⁰⁹.

La Tomografia a emissione di positroni (Positron Emission Tomography o PET) è un esame funzionale, in grado di definire aree di alterato metabolismo osseo. In passato un gruppo di ricercatori ha investigato la sensibilità di due traccianti utilizzati con la PET per la diagnosi di ONJ farmaco-relata e per la misura dell'estensione del processo osteonecrotico²¹⁰, ma il numero limitato di pazienti studiati impedisce ad oggi un suo utilizzo più ampio. Nello specifico, l'integrazione dell'indagine PET con utilizzo di radiofarmaci 18F-fluorodesossiglucosio (18F-FDG) (18FDG-PET) o 18NaF (18NaF-PET), consentirebbe di identificare le lesioni in fase iniziale; tuttavia la metodica necessita comunque dell'integrazione CBCT o SPECT/CT per la definizione dei margini delle osteonecrosi, indispensabile per un corretto approccio chirurgico²¹¹.

La Tomografia ad emissione di singolo fotone (Single Photon Emission Computerized Tomography o SPECT), da sola o in associazione alla TC (hybrid SPECT/CT), è essere in grado di distinguere tra una ridotta captazione dell'osso necrotico (sequestro) ed il circostante osso caratterizzato da iperattività cellulare^{192,212}, consentendo di identificare la regione vitale limitrofa al processo osseo necrotico²¹¹.

Considerato che il carico medio di radiazione per esami PET, TC/PET, SPECT e SPECT/TC è elevato, la Commissione consiglia di tenerle in considerazione solo quando eseguite per motivi diversi dal

sospetto diagnostico di ONJ farmaco-relata e di proporre la loro esecuzione in condizioni molto particolari e solo quando le metodiche strumentali di primo e di secondo livello non hanno consentito una corretta e definitiva valutazione della malattia.

In tema di accertamento diagnostico-strumentale, molto discussa è l'utilità della biopsia dell'osso necrotico esposto in cavo orale, visto che il quadro istologico non sembrerebbe a oggi aggiungere nulla a quello clinico. Secondo gli attuali orientamenti, tale procedura andrebbe eseguita solo per escludere il sospetto di metastasi da tumori solidi in sede mandibolare/mascellare in pazienti con sospetta o conclamata patologia oncologica^{2,213}.

Altra evenienza opportuna per l'accertamento istologico è l'asportazione di osso in sede di alveolo post-estrattivo di paziente esposto a farmaci associati a ONJ, ove si sospetti una ONJ pre-esistente all'evento chirurgico e associata a patologia infettiva-infiammatoria dell'elemento dentario in questione^{186,214}.

È opinione della Commissione che l'esecuzione della biopsia ossea vada eseguita in fase diagnostica solamente in caso di sospetto di metastasi da tumori solidi in sede mandibolare/mascellare, o nel corso di avulsione dentaria nel caso in cui si sospetti la presenza di ONJ farmaco-correlata pre-esistente all'atto chirurgico.

Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata

Su questo argomento si assiste a una rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche e la conseguente necessità di un costante aggiornamento delle informazioni già acquisite.

La prima classificazione in stadi di BRONJ, proposta nel 2007 dalla AAOMS, ha subito nel corso del tempo importanti modifiche, in relazione all'evidenza scientifica di una maggiore complessità clinico-patologica della malattia. Tale stadiazione prevedeva originariamente che solo i pazienti in trattamento con BP, che presentassero osso esposto in cavo orale, come da definizione di malattia, potessero essere classificati in uno dei 3 stadi, in base alla presenza di segni di infezione, dolore o complicanze (i.e. fistole cervicali, fratture patologiche)^{14,185}; la stessa classificazione prevedeva inoltre l'esistenza di una categoria di soggetti a rischio, o stadio "X", che includeva pazien-

ti in trattamento attivo o pregresso con BP senza esposizione di osso necrotico in cavo orale.

L'AAOMS ha poi prodotto nel 2009 una modifica sostanziale della classificazione di ONJ, eliminando lo stadio "X" e inserendo lo stadio "0" di malattia¹², riferito a pazienti in trattamento con BP che presentavano segni clinici aspecifici di malattia in assenza di esposizione ossea e di una accertata causa dento-parodontale.

Nel 2014, le nuove guidelines dell'AAOMS, oltre a includere le altre categorie di farmaci a rischio e la presenza di fistola come segno clinico discriminante per la diagnosi di ONJ (insieme all'esposizione di osso necrotico), hanno ridefinito lo stadio "0", aggiungendo caratteristiche radiologiche specifiche per la sua definizione, assenti nella versione del 2009. Ma, lo stadio "1" presenta ancora le stesse caratteristiche della precedente stadiazione, differenziandosi dallo stadio "0" solo per i segni clinici evidenti di malattia (i.e. osseo necrotico esposto e/o fistola). Gli stadi successivi si distinguono infine per una progressione clinica, radiologica e sintomatologica del processo osteonecrotico fino alla frattura patologica e/o alle comunicazioni oro/antrali-nasali (stadio 3)¹.

La stadiazione AAOMS è stata accolta nel 2019, così come la definizione di ONJ farmaco-relata (MRONJ), nelle linee guida cliniche emesse da un gruppo di lavoro di MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology) e ASCO (American Society of Clinical Oncology)⁶.

Tuttavia, numerose evidenze scientifiche hanno rilevato che i soggetti appartenenti allo stadio "0", secondo la classificazione AAOMS, hanno un'elevata probabilità di progredire verso l'esposizione ossea¹⁸⁷. Inoltre, è stato segnalato che pazienti con segni e sintomi clinici assimilabili allo stadio "0" presentano alterazioni radiologiche, evidenti soprattutto alla TC, spesso caratteristici di malattia in fase avanzata, del tutto comparabili a quelli di pazienti con esposizione ossea¹⁸⁷.

Tali persistenti criticità hanno indotto la comunità scientifica internazionale a ritenere che il sistema classificativo americano, attualmente il più diffuso ed utilizzato nell'ambito della comunità scientifica internazionale, determini, di fatto, una sottostima del fenomeno patologico proprio in virtù di criteri tassonomici e classificativi troppo restrittivi ed esclusivi per un malattia dai connotati estremamente eterogenei e aspecifici come la ONJ associata a farmaci^{40,215}.

Sulla base di queste considerazioni, la Commissione utilizza uno schema classificativo di ONJ farmaco-relata, in cui i pazienti vengono suddivisi in 3 stadi sulla base di specifici criteri clinici e radiologici (Tabella 1.7).

Tabella 1.7 Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata (SICMF-SIPMO)

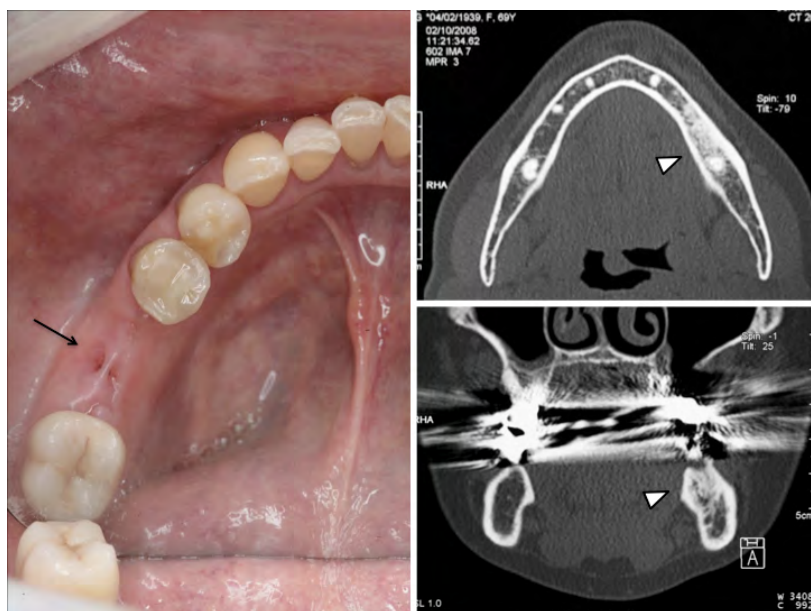
Stadiazione clinico-radiologica di ONJ	
Stadio 1	ONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare*</i> della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.
	Segni clinici minori: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/discestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.
	Segni TC: <i>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</i> , con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale. a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 2	ONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale</i> della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.
	Segni clinici minori: come per stadio 1.
	Segni TC: <i>osteosclerosi diffusa</i> , con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite. a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 3	ONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:
	Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.
	Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

* si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari

Il principale vantaggio della stadiazione clinico-radiologica è senza dubbio quello di allocare in modo omogeneo le diverse forme di ONJ farmaco-relata, ad esempio facendo rientrare in uno stadio di malattia focale (stadio “1”) buona parte delle forme precoci di osteonecrosi che per esperienza comune sono spesso caratterizzate da un coinvolgimento osseo selettivo del processo dento-alveolare (Fig. 1.1). Nello stadio 2 sono invece incluse tutte le forme conclamate di ONJ farmaco-relata (Fig. 1.2). Infine, nello stadio 3 rientrano tutte le for-

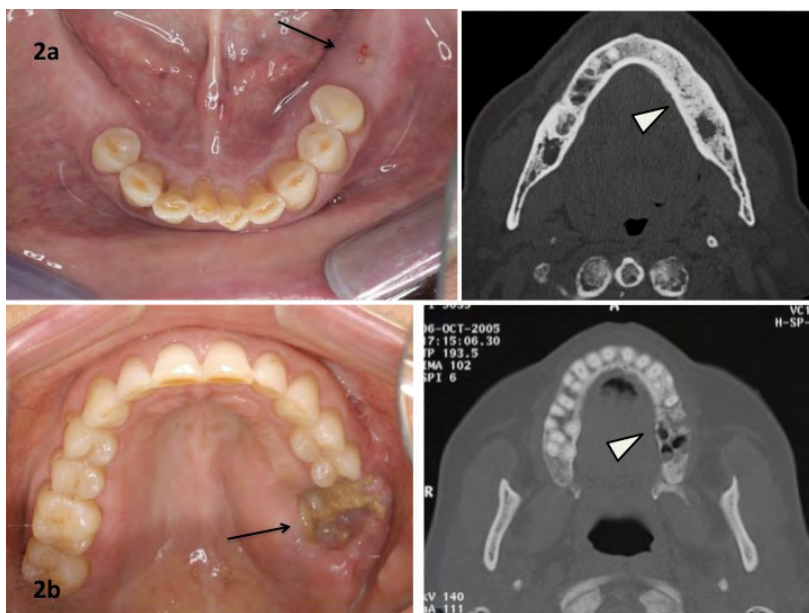
me di ONJ complicate (Fig. 1.3). L'ulteriore suddivisione degli stadi 1 e 2 in asintomatico (a) e sintomatico (b), in base alla presenza o meno di dolore e/o suppurazione, considerate variabile indipendenti dall'estensione del processo osteonecrotico²¹⁶, permette di definire meglio le necessità terapeutiche dei pazienti senza rappresentare un criterio discriminativo tra stadi diversi, come (come invece si ha nella stadiazione AAOMS). In questo modo, si evita il bias del continuo passaggio di stadio (dallo stadio 1 al 2 e viceversa) dei pazienti con ONJ, cui si assiste come conseguenza delle cicliche riacutizzazioni del processo infettivo e del dolore ad esso associato nei pazienti sottoposti a terapia medica periodica.

Fig 1.1 STADIO 1 o FOCALE (SICMF-SIPMO).



Paziente in terapia con aminobisfosfonati orali iniziata da più di tre anni in seguito a riscontro di osteoporosi. *Clinica*: presenza di fistola mucosa con sondaggio osseo in esiti di estrazione semplice di elemento 36, (freccia nera). *Radiologia*: alla TC della mandibola in proiezione assiale si apprezza la presenza di addensamento osseo (osteosclerosi midollare focale) (freccia bianca in alto) a carico della regione molare-premolare sin, che nella proiezione coronale è confinata al processo dento-alveolare (freccia bianca in basso).

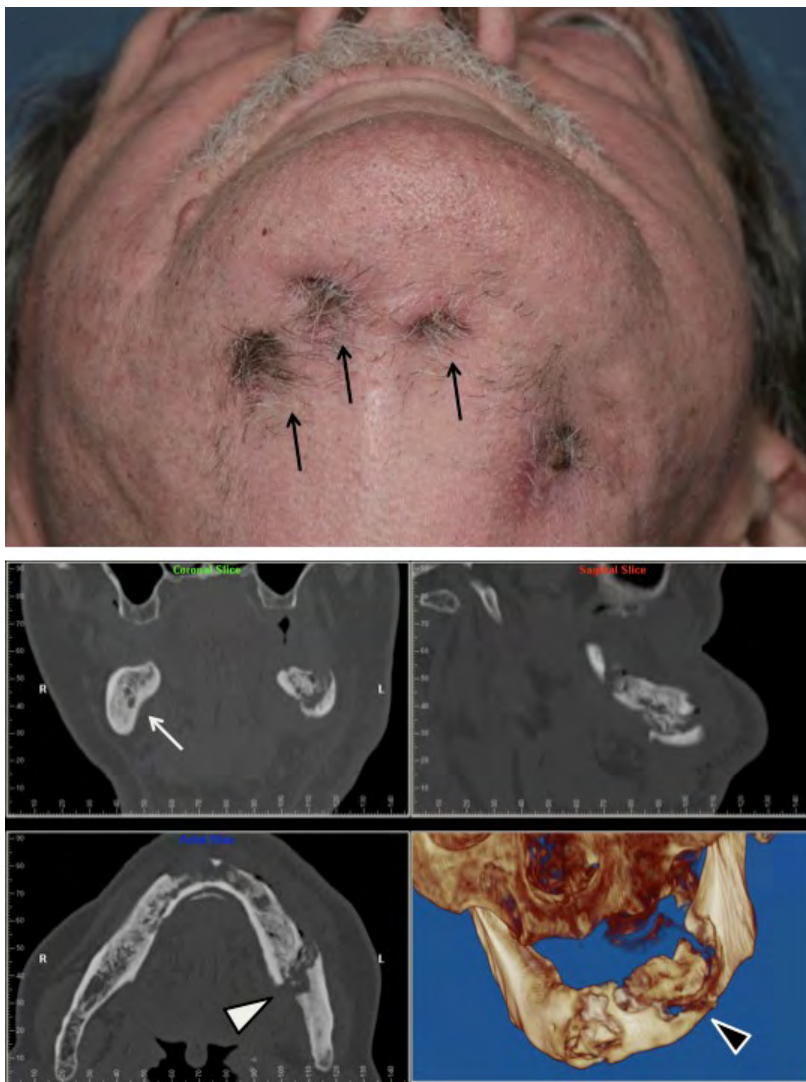
FIG. 1.2 STADIO 2 o DIFFUSO (SICMF-SIPMO).



Stadio 1.2a. Paziente in terapia con aminobisfosfonati endovena in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma prostatico. *Clinica:* presenza di fistola mucosa in sede crestale sinistra (freccia nera), in assenza di suppurazione, esito a distanza di estrazione semplice di elemento 3.6 per problemi di infezione dento-parodontale. *Radiologia:* alla TC in proiezione assiale si evidenzia osteosclerosi midollare diffusa, con interessamento dell'emimandibola destra fino alla regione canina controlaterale, associata alla presenza di piccole lacune osteolitiche, iniziale reazione periostale sul versante linguale e piccole interruzioni corticali dal lato sinistro.

Stadio 1.2b. Paziente in terapia con aminobisfosfonati endovena in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma mammario. *Clinica:* presenza di esposizione ossea in regione molare superiore sin con evidenza di suppurazione; quadro post-estrattivo. *Radiologia:* alla TC in proiezione assiale si evidenzia osteosclerosi midollare diffusa che interessa il mascellare sinistro dalla regione canina alla lamina pterigoidea; concomitano alcune interruzioni corticali a delimitare un'area di iniziale sequestrazione ossea del processo dento-alveolare.

FIG 1.3 STADIO 3 o COMPLICATO(SICMF-SIPMO).

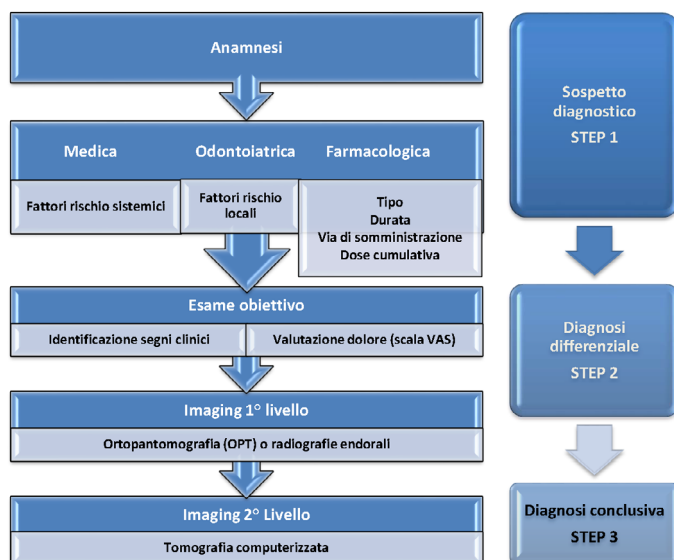


Paziente in terapia con aminobisfosfonati endovena in seguito a riscontro di Mieloma Multiplo. *Clinica*: presenza di multiple fistole cutanee sottomentali (freccie nere), in assenza di franca suppurazione. *Radiologia*: alla TC in proiezione coronale si apprezzano osteosclerosi midollare diffusa con interessamento a tutto spessore della mandibola bilateralmente (freccia bianca); in proiezione assiale si nota la compresenza di frattura scomposta del corpo mandibolare sinistro (freccia bianca in grassetto) ed ampia area di sequestrazione del processo dento-alveolare omolaterale (freccia nera in grassetto). Un secondo sequestro osseo è visibile in regione sinfisaria unitamente ad ispessimento periostale che interessa tutta l'emimandibola sinistra.

Work-up diagnostico di ONJ farmaco-relata

Il work-up diagnostico consente al clinico di porre una diagnosi di sospetto (Step 1) e, attraverso la diagnosi differenziale (Step 2), giungere a una diagnosi conclusiva (Step 3) (Figura 1.4).

Figura 1.4 Work-up diagnostico di ONJ farmaco-relata



Step 1. Il sospetto di ONJ farmaco-relata dovrebbe essere posto ogni qualvolta un paziente in trattamento (in atto o pregresso) con farmaci definiti a rischio, presenti dei segni e dei sintomi in cavo orale, anche se apparentemente imputabili ad una causa dento-parodontale documentata. La presenza di tali segni deve indurre l'operatore a richiedere accertamenti radiologici per confermare o escludere il sospetto di malattia. L'odontoiatra è la figura più importante nel percorso diagnostico iniziale, perché è il professionista direttamente coinvolto nello screening del paziente a rischio e quindi colui che per primo è in grado di sospettare questa malattia. È possibile sintetizzare il ruolo di ciascuno dei soggetti coinvolti nel processo diagnostico, come segue²¹⁷:

- il medico prescrittore del farmaco a rischio (oncologo e specialista dell'osteoporosi, medico di medicina generale, ortopedico, reumatologo, ematologo) ha il compito di istruire il paziente affinché esso sia consapevole del rischio di sviluppare la malattia e dei fattori di rischio ad esso correlati, indipendentemente dalle adeguate misure preventive e dall'adeguato management odontoiatrico pianificato e condotto, prima e/o in corso di trattamento (vedi Capitolo II);
- l'odontoiatra ha il compito di pianificare ed eseguire tutte le misure preventive primarie e secondarie atte a ridurre il rischio di insorgenza di malattia e di diagnosi precoce della stessa (vedi Capitolo II). La sensibilizzazione del paziente al riconoscimento delle possibili manifestazioni cliniche di ONJ farmaco-relata fa sì che lo stesso ponga maggiore attenzione alla comparsa di disturbi in cavo orale collegabili alla malattia e si rivolga al proprio odontoiatra in caso di dubbio;
- il paziente, adeguatamente istruito, ha il compito di aderire al corretto programma preventivo e di monitoraggio al fine di consentire ai sanitari che lo hanno in cura il controllo dei fattori di rischio, il mantenimento della salute orale e la diagnosi precoce di ONJ farmaco-relata.

Step 2. La diagnosi differenziale deve considerare tutte quelle condizioni patologiche del cavo orale che presentino segni di tipo clinico e radiologico e/o sintomi sovrapponibili alle fasi iniziali di ONJ farmaco-relata, oppure che possono rappresentare esse stesse fattore precipitante la ONJ. Tra queste includiamo principalmente l'osteite alveolare condensante, l'ascesso parodontale, l'ascesso endodontico, le lesioni endo-parodontali, la parodontopatia cronica, la mucosite perimplantare e la perimplantite. In presenza di sintomatologia dolorosa devono essere presi in considerazione anche i disordini dell'articolazione temporo-mandibolare. Anche in questa fase l'odontoiatra svolge un ruolo essenziale, è infatti il sanitario che individua la presenza di fattori di rischio locali di ONJ (vedi paragrafo successivo "Fattori di rischio locali"), e colui che, in presenza di un sospetto fondato di ONJ farmaco-relata, dovrebbe inviare il paziente presso centri di cura specializzati.

Step 3. Affidato a centri specializzati per la cura di ONJ (di Medicina e Patologia Orale, di Chirurgia Orale, di Chirurgia Maxillo-Facciale),

prevede l'esecuzione di indagini radiologiche e strumentali più specifiche e la rivalutazione conclusiva (analisi degli step).

La Commissione raccomanda l'applicazione del seguente processo diagnostico clinico-radiologico per qualsiasi forma, anche iniziale, di sospetta ONJ. In fine, è opinione della Commissione che a oggi non esista alcun esame sierologico (e.g. CTX) che si sia dimostrato di significativo ausilio nella diagnosi di ONJ farmaco-relata o nell'identificazione del rischio di insorgenza.

Valutazione del rischio di ONJ farmaco-relata

Per una patologia multifattoriale relativamente poco frequente come ONJ farmaco-relata, è estremamente importante identificare i fattori che permettono di distinguere i pazienti con alto/basso/non definibile rischio di ONJ farmaco-relata.

La Commissione ha schematizzato i fattori di rischio attualmente considerati associati a ONJ farmaco-relata, distinguendoli in tre gruppi:

- fattori di rischio farmaco-relati
- fattori di rischio sistemici
- fattori di rischio locali

Fattori di rischio farmaco-relati

Per questa categoria di fattori di rischio, si riconoscono fondamentalmente due classi di farmaci implicati nell'eziopatogenesi della patologia con differente attività nei confronti del metabolismo osseo:

- 1) farmaci con **prevalente attività anti-riassorbitiva (AR)**, quali bifosfonati (BP) e denosumab;
- 2) farmaci con **prevalente attività anti-angiogenetica (AA)**, quali inibitori di VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (i.e. bevacizumab, aflibercept), inibitori di TK – Tyrosine Kinase (i.e. sunitinib, sorafenib, cabozantinib) e inibitori mTOR – mammalian Target of Rapamycin (i.e. everolimus e temsirolimus).

La biodisponibilità di questi farmaci e, quindi, le loro potenzialità intrinseche di causalità ONJ-specifica, variano in relazione a molteplici fattori di seguito dettagliati.

Tipo di molecola. Con riferimento ai **bisfosfonati (BP)**, si è notato che la presenza del gruppo aminico (amino-bisfosfonati) aumenti notevolmente l'affinità della molecola per l'osso. Fra questi farmaci, lo zoledronato e il risedronato sono considerati tra i più potenti amino-bisfosfonati, grazie alla presenza, del radicale R2, dell'anello eterociclico dell'atomo di azoto; l'ibandronato, che contiene frazioni di azoto a livello del radicale R2, risulta a sua volta più potente sia dell'alendronato che del pamidronato^{51,218}. L'alterazione del turnover osseo sembrerebbe essere l'effetto primario di questi farmaci ad attività anti-riassorbitiva con conseguente riduzione dell'attività osteoclastica e osteopetrosi. Inoltre, è ampiamente documentato che i bisfosfonati esercitano una tossicità diretta sulla cellule epiteliali del sistema gastro-intestinale soprattutto a concentrazioni elevate come quelle che si raggiungono dopo somministrazione endovenosa; tale attività consiste nella diminuzione della proliferazione cellulare in vitro per inibizione dell'enzima farnesil pirofosfato sintasi (lo stesso enzima che viene inibito al livello degli osteoclasti) e si traduce in un ritardo dei meccanismi riparativi cellulari²¹⁹. Anche il **denosumab** si caratterizza per una prevalente azione anti-riassorbitiva mediante inibizione del complesso RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand) e quindi dell'attività osteoclastica con riduzione del rimodellamento osseo e aumento della densità minerale. Diversamente dai bisfosfonati, tali effetti sembrerebbero avere un carattere autolimitante/decreciente entro 6 mesi dalla cessazione del farmaco in virtù del minore trofismo della molecola per l'osso rispetto ai bisfosfonati. Inoltre, il denosumab sembra alterare la risposta cellulare pro-infiammatoria intervenendo in particolare sulla funzione e sopravvivenza dei monociti (precursori degli osteoclasti)²²⁰.

Per quanto concerne i **farmaci a prevalente attività anti-angiogenetica** (inibitori VEGF, inibitori Tyrosine Kinase, inibitori mTOR) il loro ruolo causativo nei confronti di ONJ farmaco-relata è stato recentemente supportato da una sempre maggiore evidenza di casi di ONJ in pazienti oncologici trattati anche in monoterapia con tali farmaci³. L'ipotesi esplicativa più accreditata sarebbe la seguente: i meccanismi che regolano la riparazione ossea sono fortemente correlati alla neo-angiogenesi e pertanto, la soppressione dei fattori pro-angiogenetici, come VEGF o proteine osteoprogenitrici, contribuisce alla riduzione del rimodellamento osseo²²¹. Tale attività sembrerebbe giustificare inoltre il maggiore rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata in

pazienti in trattamento combinato (anti-angiogenetico + bisfosfonato e/o denosumab) o in trattamento con più farmaci ad attività anti-angiogenetica^{2,65}. Sia per gli anti-riassorbitivi che per gli anti-angiogenetici l'alterazione del rimodellamento osseo provocata attraverso differenti meccanismi contribuisce a rallentare la riparazione delle microfratture che si verificano continuamente nelle ossa mascellari in seguito ai ripetuti traumi masticatori: ciò contribuirebbe a spiegare la maggior suscettibilità di questi segmenti scheletrici all'insorgenza di ONJ farmaco-relata.

Via di somministrazione. La biodisponibilità di un farmaco è fortemente influenzata dalla via di somministrazione. L'effetto del metabolismo di primo passaggio enteropatico riduce fortemente l'assorbimento del farmaco assunto per via orale e quindi la quota attiva dello stesso a livello ematico. La via di somministrazione iniettiva (e.g. endovenosa, intramuscolare, sottocutanea) consente il raggiungimento del torrente ematico in tempi più ridotti evitando l'assorbimento del farmaco in altri distretti e quindi aumentando la sua biodisponibilità. Di conseguenza, i pazienti in trattamento con farmaci ONJ-associati, somministrati per via iniettiva (soprattutto endovenosa come alcuni bisfosfonati o farmaci anti-angiogenetici) risulterebbero più a rischio di sviluppare l'evento avverso rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci assunti per os^{1,3}. E' importante, tuttavia, sottolineare che tale categoria di soggetti (in trattamento con farmaci ONJ-relati per via iniettiva) è prevalentemente rappresentata da pazienti oncologici, maggiormente suscettibili nei confronti di ONJ farmaco-relata anche per altre caratteristiche successivamente dettagliate⁷.

Dose cumulativa. Tale parametro è fortemente correlato alla emivita del farmaco e alla durata del trattamento (oltre che all'affinità della molecola nei confronti del tessuto target). I bisfosfonati permangono a livello scheletrico per un lungo intervallo di tempo, essendo caratterizzati da una emivita di circa 10 anni⁵¹. Contrariamente, il denosumab ha un'emivita breve, pari a circa 32 giorni, ed i suoi effetti sul riassorbimento osseo diminuiscono progressivamente entro sei mesi dalla cessazione della somministrazione²²⁰. Anche i farmaci ad attività anti-angiogenetica hanno una emivita breve (e.g. 20 giorni per bevacizumab, 40-60 ore per sunitinib) e rispetto ai farmaci con attività anti-riassorbitiva sembrerebbero essere caratterizzati da un minore effetto di accumulo a livello osseo³.

Durata del trattamento. Nella maggior parte dei casi di ONJ associata a BP somministrati per via endovenosa, il range temporale di insorgenza dell'evento avverso è entro i 2 anni; tale intervallo tende ad aumentare nei pazienti in terapia orale con BP (in genere dopo 3 anni con una media di 4.6 anni)⁵¹. Relativamente al denosumab i dati sono discordanti. Secondo alcuni autori la dose cumulativa e la durata del trattamento non influenzano il rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata in quanto sono stati descritti casi di malattia dopo un'unica somministrazione del farmaco²²⁰; secondo altri autori, i pazienti che assumono denosumab per tempi prolungati sembrerebbero maggiormente a rischio di sviluppare l'evento avverso^{1,156}. Tale rischio aumenterebbe ulteriormente, traducendosi in tempi più rapidi di insorgenza di ONJ, in caso di switch terapeutico da BP a denosumab²²².

Per quanto riguarda i farmaci ad attività anti-angiogenetica, è stato dimostrato che la loro contemporanea o successiva assunzione in pazienti già esposti a BP ridurrebbe il tempo di insorgenza dell'evento avverso rispetto ai pazienti in mono somministrazione con i soli farmaci ad attività anti-riassorbitiva². Tale tempo diventerebbe ancora più limitato in caso di mono-trattamento con farmaci ad esclusiva attività anti-angiogenetica sia per via iniettiva (circa 6-7 mesi) che orale (circa 16-17 mesi)³³.

Concludiamo la disamina dei fattori di rischio farmaco relati, annoverando anche il ruolo di **terapie concomitanti, potenzialmente concorrenti all'evento ONJ-farmaco relato**. In questa categoria sono considerati i farmaci per i quali si ritiene esista un nesso di potenzialità tra assunzione e maggiore suscettibilità al rischio di insorgenza della patologia, ovvero:

Chemioterapia e ormonoterapia antitumorale. Il meccanismo d'azione degli agenti chemioterapici si basa sull'inibizione della crescita delle cellule altamente proliferanti diretta oltre che sulle cellule neoplastiche, anche sulle cellule sane ad elevato turnover come quelle degli epiteli di rivestimento del cavo orale, dell'intestino e delle gonadi. L'attività soppressiva a livello delle gonadi si traduce in una iposecrezione degli ormoni sessuali e conseguente alterazione del metabolismo osseo in termini di aumentato riassorbimento. Anche l'attività osteoblastica sarebbe inficiata (in termini di riduzione della funzionalità e numero) dall'azione tossica diretta di alcuni chemio-

rapaci (in particolare la ciclofosfamide) con conseguente alterazione del rimodellamento osseo. Tutto ciò comporta perdita della densità ossea e aumentato rischio di fragilità e di fratture ossee in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia²²³. Questi aspetti sembrerebbero amplificati nelle pazienti affette da carcinoma mammario in terapia ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi o tamoxifene + analoghi del LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) e nei pazienti affetti da carcinoma prostatico in terapia ormonale con agonisti del GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) e/o antian-drogeni. Per entrambe le categorie di soggetti, l'inibizione della secrezione degli ormoni sessuali e l'ipoetrogenismo iatrogeno, induce l'alterazione della mineralizzazione ossea con perdita di massa indipendente dalla BMD (Bone Mineral Density); quadro noto come 'Cancer Treatment-Induced Bone Loss' (CTIBL)²²⁴⁻²².

Farmaci steroidei e altri farmaci inducenti osteoporosi secondaria. I farmaci corticosteroidi sono capaci di indurre osteoporosi mediante meccanismo diretto ed indiretto sul metabolismo osseo e sull'omeostasi del calcio. Diversi studi in vitro ed ex vivo hanno dimostrato che i cortisonici possono promuovere l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti, sopprimere la produzione di nuovi osteoblasti ed aumentare la sopravvivenza degli osteoclasti²²⁸. Inoltre, essi inducono la soppressione dell'assorbimento del calcio a livello intestinale e il suo riassorbimento a livello renale con conseguente aumento della sua escrezione urinaria. L'aumento della quota di calcio renale e intestinale provoca indirettamente iperparatiroidismo secondario con conseguente ipersecrezione del paratormone (PTH) e aumento del riassorbimento osseo²²⁹. Gli inibitori di pompa protonica (e.g. omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo) riducono drasticamente l'acidità gastrica e vengono utilizzati per il trattamento di diverse patologie (e.g. reflusso gastro-esofageo, ulcera peptica). La loro somministrazione cronica contribuirebbe a osteoporosi secondaria esponendo il paziente a un aumentato rischio di fratture scheletriche. Sono ancora da chiarire i meccanismi che determinano questo effetto avverso, probabilmente dovuto al malassorbimento di calcio, folati e vitamina B12, conseguente alla riduzione dell'acidità gastrica, oppure alla loro azione diretta sulle pompe protoniche degli osteoclasti²³⁰.

Talidomide. Farmaco utilizzato soprattutto per il trattamento del mieloma multiplo, in virtù della sua capacità di ridurre l'osteolisi causata dall'infiltrato neoplastico e l'angiogenesi tumorale²³¹. In uno studio del 2015 di Song et al è stato dimostrato che la talidomide può incrementare il rischio di insorgenza di ONJ farmaco-relata in pazienti trattati con zoledronato, soprattutto per la sua attività anti-angiogenetica²³².

Fattori di rischio sistemici

Fra i fattori di rischio sistemici distinguiamo:

- le patologie di base strettamente associate a ONJ farmaco-relata in virtù proprio del loro trattamento con i farmaci ritenuti a rischio;
- le altre comorbidità potenzialmente predisponenti.

Patologie di base strettamente associate a ONJ farmaco-relata (oncologica vs osteometabolica). I pazienti più suscettibili all'insorgenza di ONJ farmaco-relata sono quelli affetti da patologia oncologica in trattamento con farmaci a rischio (soprattutto per via iniettiva, *in primis* BP, e per dosi cumulative elevate), in caso di metastasi ossee o di mieloma multiplo. La maggiore suscettibilità nei confronti dell'evento avverso è correlata sia alle variabili strettamente farmacologiche precedentemente dettagliate sia alla precarietà delle condizioni di salute dei pazienti, molto spesso affetti anche da altre patologie e/o sottoposti ad altre terapie mediche adiuvanti una condizione di compromissione sistemica. Per tali motivazioni sembrerebbero essere particolarmente a rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata i pazienti oncologici affetti da carcinoma mammario e prostatico metastatici, in terapia ormonale, e da mieloma multiplo in trattamento prolungato con farmaci anti-riassorbitivi²³³. In particolare, per i pazienti in terapia ormonale adiuvante si ricorda la suscettibilità alla CTIBL, la cui prevenzione con terapia anti-fratturativa specifica (a mezzo di BP e/o Denosumab) è avviata in una fase precoce del trattamento oncologico, indipendentemente dalla comparsa di metastasi ossee, come da recenti linee guida⁹⁸.

Tra i pazienti sottoposti a terapia con farmaci a prevalente attività anti-angiogenetica sembrano particolarmente a rischio di ONJ farmaco-relata quelli affetti da carcinoma renale in terapia con inibitori delle tirosin-chinasi sia in monoterapia che in trattamento combinato con

bisfosfonati. Tuttavia, si ritiene che maggiori informazioni si avranno nel prossimo futuro, dato il progressivo incremento dell'utilizzo di questi farmaci in pazienti affetti da altre patologie oncologiche come il carcinoma del colon (e.g. bevacizumab, aflibercept), il carcinoma polmonare (e.g. bevacizumab, inibitori delle tirosin-chinasi) e il carcinoma ovarico (e.g. bevacizumab)^{3,233}.

I pazienti affetti da patologia osteometabolica in terapia con farmaci ad attività anti-riassorbitiva sono meno a rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata rispetto ai pazienti oncologici in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche della terapia, prevalentemente per uso orale, cui sono sottoposti e, pertanto, della ridotta dose cumulativa cui risultano esposti rispetto ai pazienti oncologici. Tuttavia, a seguito dell'innalzamento dell'età demografica e, di conseguenza, dell'aumentata prevalenza di forme anche secondarie di osteoporosi (e.g. da farmaci - in primis glucorticoidi - e/o da svariate condizioni patologiche inducenti direttamente o indirettamente osteopenia), si è assistito all'incremento della diffusione della malattia osteoporotica nella popolazione generale^{7,234}. Tale trend ha determinato un'aumentata tendenza alla prescrizione di farmaci anti-riassorbitivi associati a rischio di ONJ, anche nelle fasi preventive di malattia e anche per via iniettiva, molto spesso senza un adeguato accertamento del rapporto rischio/benefici²³⁵.

Altre comorbidità: tutte le condizioni sistemiche, congenite o acquisite, che direttamente e/o indirettamente alterano il metabolismo dell'osso e/o predispongono ad una condizione di osteopenia/osteoporosi sono da considerare dei possibili co-fattori nell'insorgenza di ONJ farmaco-relata. Seguirà una breve disamina delle condizioni per le quali esistono in letteratura dati caratterizzati da un livello di "robustezza" maggiore in relazione al rischio di insorgenza di ONJ farmaco-relata.

Diabete mellito: l'attuale livello di evidenza scientifica in merito alla possibile relazione tra diabete mellito (DM) e ONJ farmaco-relata è ancora indefinito e non consente di indicare un rapporto di chiara causalità-effetto²³⁶⁻²³⁹.

Tuttavia, diverse ipotesi potrebbero spiegare l'influenza di questa patologia sul metabolismo osseo e quindi, indirettamente, sulla maggiore suscettibilità di insorgenza di ONJ farmaco-relata dei pazienti che ne sono affetti. È stato infatti dimostrato che elevati livelli di glucosio ematico possono indurre un'aumentata differenziazione degli osteo-

clasti e induzione dell'apoptosi negli osteoblasti. Inoltre, l'iperosmolarità indotta dall'iperglicemia sopprime l'espressione di osteocalcina, MMP-13 e del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), tutti associati alla maturazione degli osteoblasti. I prodotti finali di glicazione (AGE) contribuiscono all'inibizione dell'adesione osteoblastica alla matrice ossea la quale può esacerbare l'osteopenia diabetica inibendo la crescita, la differenziazione e la mineralizzazione della matrice ossea²³⁶. Secondo lo studio di Molcho et al. sarebbero le complicanze micro-vascolari del DM ad aumentare la suscettibilità delle ossa mascellari al rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata²³⁷. Oltre alla patologia in sé bisogna, inoltre, considerare che anche i farmaci utilizzati nel trattamento del DM potrebbero avere un ruolo eziopatogenetico nei confronti di ONJ farmaco-relata. In particolare, i farmaci ipoglicemizzanti, come i tiazolidinedioni, sembrerebbero influenzare il metabolismo osseo sopprimendo l'azione osteoblastica e aumentando i processi di riassorbimento osseo ad opera degli osteoclasti²³⁸⁻²³⁹.

Artrite reumatoide: è una patologia sistemica, infiammatoria, autoimmune, caratterizzata da una progressiva distruzione delle articolazioni e da varie manifestazioni sistemiche (e.g. eventi ematologici, neurologici, respiratori, cardiovascolari). I pazienti affetti da artrite reumatoide vengono trattati con farmaci anti-infiammatori (e.g. steroidi), immunosoppressivi (e.g. metotrexate) e anti-riassorbitivi. Si ipotizza pertanto che il maggiore rischio di ONJ farmaco-relata sia associato oltre che alla patologia in sé (quale infiammazione cronica predisponente) anche, soprattutto, agli effetti anti-riassorbitivi/angiogenetici sul metabolismo osseo ed immunosoppressivi della sua terapia poli-farmacologica⁷². I dati relativi al ruolo dell'iperparatiroidismo nell'insorgenza di ONJ farmaco-relata sarebbero tuttora insufficienti per formulare ipotesi concrete. Allo stesso modo, sebbene il possibile ruolo predisponente dell'ipovitaminosi D sia stato ampiamente indagato in pazienti già in trattamento con amino-bisfosfonati^{240,241}, ad oggi non esisterebbero dati a supporto di tale ipotesi²⁴. Alcuni studi hanno rilevato che in molti dei pazienti oncologici con ONJ BP-relata è presente osteomalacia; tale riscontro potrebbe essere secondario alla riduzione dei livelli di calcio sierico conseguenti all'attività anti-riassorbitiva. Tutto ciò suggerirebbe che i pazienti con patologia osteometabolica in terapia integrativa di calcio e vitamina D siano meno suscettibili a ONJ farmaco-relata^{240,241}.

Insufficienza renale cronica: l'associazione tra insufficienza renale cronica e ONJ farmaco-relata potrebbe essere ricondotta all'alterazione dell'omeostasi del calcio per mancato riassorbimento a livello renale con conseguente osteoporosi secondaria²⁴³.

Altre comorbidità sono state ipotizzate sulla base dell'ipotesi eziopatogenetica di una necrosi ischemica in ONJ farmaco-relata e/o per similitudine alla necrosi femorale (e.g. immunodepressione, ipertensione, vasculopatie, dislipidemie, sindrome da iperviscosità, malnutrizione, malattia di Gaucher, talassemie, ipotiroidismo, obesità, LES e altre patologie del connettivo)⁸⁶. Anche l'anemia è stata indicata come fattore predisponente soprattutto nei pazienti oncologici²⁴.

Infine, il rilevamento anamnestico di *abitudini voluttuarie* (in primis fumo), un tempo annoverati come potenziali fattori di rischio di insorgenza di ONJ farmaco-relata²⁴⁴⁻²⁴⁶, avrebbero esclusivamente un ruolo indiretto, in quanto fattori di rischio nella patologia infiammatoria parodontale e/o peri-implantare. Infatti sarebbero solo queste ultime a rappresentare in maniera diretta il principale fattore di rischio locale di ONJ farmaco-relata.

Fattori di rischio locali

Tutte le condizioni fisiologiche e/o patologiche che direttamente o indirettamente compromettono uno status di salute orale ottimale, soprattutto a livello dento-parodontale, rendendo le ossa mascellari maggiormente suscettibili alle infezioni e/o sollecitazioni meccaniche sono da considerare i fattori di rischio più importanti per l'insorgenza di ONJ farmaco-relata, soprattutto nei pazienti immunodefecati e sottoposti a trattamenti per via iniettiva e di lunga durata.

Patologia infiammatoria dento-parodontale e perimplantare. La presenza di patologie infiammatorie dento-parodontali e/o peri-implantari, soprattutto caratterizzate da un decorso cronico (i.e. parodontite, infezioni odontogene, lesioni endo-perio, perimplantite) per la persistenza di una scadente gestione dello stato di salute orale e/o di uno scarso controllo di fattori irritativi locali, aumentano notevolmente il rischio di ONJ farmaco-relata nei soggetti esposti ai farmaci implicati, oltre a rappresentare un sicuro fattore di aggravamento del quadro clinico in caso di ONJ farmaco-relata già diagnosticata^{214,247-249}. L'infiammazione è un meccanismo di difesa non specifico e innato, che, sebbene protettivo, ha effetti deleteri sui tessuti quando assume carattere cronico, rappresentando esso stesso una malattia: in particolare, sul tessuto osseo predisporrebbe a necrosi sia per effetto del rilascio di mediatori chimici (e.g. citochine, prostaglandine e fattori di crescita) sia per azione ischemica determinata dall'edema e dall'aumento della pressione endomidollare²⁵⁰. La presenza di infezione ha un ruolo coadiuvante: molti batteri infatti, compresi quelli parodonto-

patici Gram negativi, sono dotati della presenza sulla loro membrana del lipopolisaccaride che, oltre ad avere un'azione tossica diretta, è in grado di stimolare le prostaglandine che favoriscono il riassorbimento osseo; alcune species microbiche, e in particolare *Porphyrromonas gingivalis*, regolano direttamente la produzione di RANK-L e di osteoprotegerina nelle cellule del legamento parodontale e dei fibroblasti gengivali con conseguente stimolazione.

Infine, è importante sottolineare che la persistenza di una condizione infettivo-infiammatoria dento-parodontale e/o peri-implantare oltre a esercitare un'azione diretta sulla fisiopatologia delle strutture ossee mascellari contribuisce ad incrementare il profilo di rischio dei pazienti a causa sia della maggiore suscettibilità correlata alla cronicità del processo, su un osso con metabolismo alterato, sia alla necessità di procedure chirurgiche odontoiatriche per la loro risoluzione (e.g. estrazioni dentarie). Per tutte queste considerazioni, la generale condizione di una scarsa salute orale rappresenta un fattore di rischio locale da rilevare e monitorare per un'adeguata prevenzione della malattia.

Chirurgia dento-alveolare. Il nesso tra l'esecuzione di procedure chirurgiche dento-alveolari (e.g. estrazione dentaria) e la comparsa dell'evento avverso ONJ farmaco-relato è sicuramente quello più studiato, soprattutto in riferimento all'assunzione di farmaci anti-riassorbitivi (BP, prevalentemente per via iniettiva, e denosumab). In genere, rischio di ONJ farmaco-relato è compreso fra il 51% ed il 61% nei soggetti con anamnesi positiva per estrazioni dentarie rispetto ai pazienti non sottoposti ad alcuna procedura chirurgica dento-alveolare^{174,251}. Le ipotesi eziopatogenetiche sarebbero da ricondurre all'azione traumatica esercitata durante l'atto chirurgico su un osso con metabolismo alterato dall'attività anti-riassorbitiva e/o anti-angiogenetica dei farmaci ONJ-associati con differenti meccanismi, alterano e ritardano i normali processi di guarigione²⁵²; altra ipotesi, alternativa o coesistente, è quella relativa alle problematiche infettive preesistenti (i.e. patologia cronica infiammatoria dento-parodontale e peri-implantare). Relativamente a quest'ultima teoria, numerosi sono gli studi che hanno evidenziato segni e sintomi precoci di ONJ farmaco-relato, clinicamente associati a processi infettivo-infiammatori dento-parodontali cronici, prima dell'esecuzione di estrazioni dentarie²⁵³⁻²⁵⁶. In particolare, Nicolatou-Galitis et al., attraverso l'indagine istologica di osso alveolare prelevato nella stessa sede estrattiva di elementi dentali compromessi, ovvero con segni e sintomi di infezione/infiammazione (e.g. dolore, mobilità, secrezione purulenta, fistola)

non responsive a terapia conservativa, hanno rilevato la presenza di ONJ farmaco-relata nel 70% dei casi selezionati²¹⁴. In altre parole, piuttosto che le procedure estrattive, sarebbero più a rischio di insorgenza di ONJ farmaco-relata i processi infettivi-infiammatori dento-parodontali, soprattutto se con decorso cronico, i cui segni e sintomi dovrebbero essere precocemente posti in diagnosi differenziali con ONJ farmaco-relata (in particolare se non esposta).

Tali importanti risultati hanno suggerito alla comunità scientifica di rivedere la raccomandazione di limitare le procedure estrattive dento-alveolari, le quali hanno progressivamente assunto un ruolo strategico nella prevenzione di ONJ farmaco-relata (vedi Capitolo II), quando utilizzate per la risoluzione di focolai infettivi-infiammatori di elementi dentari compromessi e con prognosi infausta.

Chirurgia implantare/implantologia osteointegrata. Negli ultimi decenni il ruolo della terapia implanto-protesica in generale è stato argomento ampiamente dibattuto, con risultati discordanti in termine di procedure coinvolte e definizione di rapporti di causalità con ONJ farmaco-relata nei soggetti a rischio. Di recente sono state delineate due diverse tipologie di evento avverso correlate alla terapia implanto-protesica: ONJ associata all'atto chirurgico implantare (*Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis* - ISTO) e ONJ secondaria alla presenza dell'impianto, più o meno osteointegrato (*Implant Presence-Triggered Osteonecrosis* - IPTO)²⁵⁷.

La prima (ISTO) viene considerata strettamente dipendente dall'atto chirurgico di posizionamento della fixture in un osso con alterato metabolismo farmaco-indotto, con tempi di comparsa tra il post-operatorio ed entro i 6 mesi. La seconda (IPTO) viene considerata dipendente dalla comparsa di processi infettivo-infiammatori (peri-implantite) promossi dall'assenza di un effetto barriera tipico dell'interfaccia osso-impianto e/o allo sviluppo di microcracks occlusali da carico funzionale masticatorio, con tempi di comparsa nel medio/lungo termine (oltre i 6 mesi dall'atto chirurgico)^{258,259}; quest'ultima entità sembra essere di maggior impatto numerico, soprattutto nelle popolazioni di pazienti sottoposti a tempi di monitoraggio superiore a 2 anni²⁶⁰.

Protesi rimovibili incongrue. I dispositivi protesici rimovibili incongrui sono ritenuti fattori di rischio locale per lo sviluppo di ONJ farmaco-relata perché il trauma della protesi sulla mucosa determina la formazione di un decubito e favorisce l'ingresso di microbi nei tes-

suti sottostanti. Studi della letteratura riportano l'insorgenza di eventi osteonecrotici associati a tale meccanismo in pazienti a rischio²⁶¹⁻²⁶³.

Fattori anatomici predisponenti. La presenza di irregolarità anatomiche quali tori, esostosi, cresta miloioidea particolarmente pronunciata, caratterizzate da un assottigliamento fisiologico della mucosa sovrastante, può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di ONJ farmaco-relata, soprattutto in pazienti portatori di protesi totali rimovibili. Inoltre, è importante sottolineare che, nella maggior parte delle casistiche presenti in letteratura, ONJ farmaco-relata è riportata con maggiore frequenza in corrispondenza dell'osso mandibolare rispetto all'osso mascellare: tale riscontro sarebbe da attribuire alla caratteristiche fisiologiche proprie della mandibola che la rendono maggiormente suscettibile a complicanze infettivo-infiammatorie e/o alle sollecitazioni meccaniche (e.g. vascolarizzazione di tipo terminale, minore spessore osseo e dello strato mucoso sovrastante)⁷.

Si completa la trattazione di questo paragrafo accennando anche a segnalazioni, sebbene numericamente esigue e di dubbia interpretazione, di *ONJ farmaco-relate definite "spontanee"* ovvero insorte in pazienti esposti a farmaci ONJ-relati, ma in assenza di altri fattori sistemici e locali. Per tali forme di ONJ, i fattori genetici potrebbero assumere un ruolo fondamentale. A tal proposito, diverse sono le varianti genetiche attualmente oggetto di studio in relazione a ONJ farmaco-relata, ma ancora non si dispone di dati certi sull'argomento²⁶⁴. Si ritiene che nel prossimo futuro la farmacogenetica potrebbe fornire risposte alle incertezze eziopatogenetiche che tutt'oggi caratterizzano questa malattia.

Categorie di pazienti a rischio di onj farmaco-relata

La Commissione, sulla base delle conoscenze farmacologiche e patologiche fin qui esposte, ha ritenuto utile individuare le seguenti categorie di soggetti a rischio di ONJ:

1. PAZIENTI ONCOLOGICI ED EMATOLOGICI IN TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (BP e/o DENOSUMAB)

Pazienti (***elencati in ordine di rischio decrescente per ONJ farmaco-relata***), in terapia per il trattamento di metastasi ossee o di MM, per la prevenzione di eventi scheletrici correlati, sottoposti a:

- somministrazioni mensili di BP per via iniettiva e/o di denosumab (120 mg), prolungate nel tempo (i.e. >18-24 mesi); concomitante e/o successiva assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica; presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici;
- somministrazioni mensili di BP per via iniettiva e/o denosumab (120 mg) di breve durata (i.e. <12 mesi) o somministrazioni trimestrali di zoledronato; assenza di fattori di rischio locali e sistemici.

2. PAZIENTI ONCOLOGICI IN TERAPIA CON FARMACI A PREVALENTE ATTIVITÀ' ANTI-ANGIOGENETICA

Rischio maggiore per:

- modalità di somministrazione endovenosa (vs intramuscolare vs orale vs sottocute);
- tempi prolungati di trattamento ($\geq$ dose cumulativa);
- presenza di fattori sistemici e/o farmaco relati e/o locali favorenti.

3. PAZIENTI ONCOLOGICI IN ORMONOTERAPIA SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CON BP e/o DENOSUMAB per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea* (Cancer Treatment Induced Bone Loss - CTIBL)

Rischio maggiore per:

- modalità di somministrazione endovenosa (vs intramuscolare vs orale vs sottocute);
- tempi prolungati di trattamento ($\geq$ dose cumulativa);
- presenza di fattori sistemici e/o farmaco relati e/o locali favorenti.

*donne con carcinoma mammario in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e uomini con carcinoma prostatico in blocco androgenico. Piano terapeutico con farmaci ONJ-relati sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteo-metabolica. Non ci sono studi per valutare l'incremento di rischio di ONJ se gli stessi pazienti dovessero passare alle su indicate categorie 1 o 2.

4. PAZIENTI CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA IN TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (BP e/o DENOSUMAB)

Rischio maggiore per:

- modalità di somministrazione endovenosa (vs intramuscolare vs orale vs sottocute);
- tempi prolungati di trattamento ($\geq$ dose cumulativa);
- presenza di fattori di rischio sistemici e/o farmaco relati e/o locali favorenti.

E' importante tuttavia sottolineare che, al fine di ottenere dati statisticamente rilevanti e comprovanti il gradiente di rischio sopra definito, sarebbe necessario disporre di:

- dati di coorte su campioni numerosi di pazienti trattati con farmaci a rischio, in mono o pluri-trattamento, affetti e non da ONJ farmaco-relata, di cui studiare (con analisi multivariata) le caratteristiche in oggetto;
- studi caso-controllo statisticamente adeguati, di confronto tra casi di ONJ farmaco-relata e "controlli" selezionati;
- confronto di caratteristiche tra gruppi di pazienti con ONJ farmaco-relata (e.g. registri di casi) e casistiche di popolazioni trattate (e.g. pazienti seguiti da sistemi assicurativi; dati epidemiologici sulla popolazione generale).

La Commissione ritiene che tutte le informazioni fin qui descritte devono essere acquisite e registrate sia dal sanitario che prescrive i farmaci ONJ-associati sia da colui che formula la diagnosi di sospetto di ONJ, al fine 1) di determinare, al meglio delle conoscenze, il profilo di rischio dei pazienti, e 2) di garantire l'idonea gestione odontoiatrica preventiva (vedi Capitolo II) e una specifica terapia dell'evento avverso ONJ (vedi Capitolo III).

Bibliografia

1. Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(10):1938–56. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
2. Campisi G., Fedele S., Fusco V., Pizzo G., Di Fede O., Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol* 2014;**10**(2):257–75. Doi: 10.2217/fon.13.211.
3. Fusco V., Santini D., Armento G., Tonini G., Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**(7):925–35. Doi: 10.1080/14740338.2016.1177021.
4. Otto S., Marx RE., Tröltzsch M., Ristow O., Ziebart T., Al-Nawas B., et al. Comments on “diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus.” *J Bone Miner Res* 2015;**30**(6):1113–5. Doi: 10.1002/jbmr.2525.
5. Nicolatou-Galitis O., Kouri M., Papadopoulou E., Vardas E., Galiti D., Epstein JB., et al. *Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review*. vol. 27. Springer Verlag; n.d.
6. Yarom N., Shapiro CL., Peterson DE., Van Poznak CH., Bohlke K., Ruggiero SL., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;**37**(25):2270–90. Doi: 10.1200/JCO.19.01186.
7. Schiodt M., Otto S., Fedele S., Bedogni A., Nicolatou-Galitis O., Guggenberger R., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Diseases*, vol. 25. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1815–21.
8. Fusco V., Santini D., Campisi G., Bertoldo F., Lanzetta G., Ibrahim T., et al. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline

- Summary. *JCO Oncol Pract* 2020;JOP.19.00645. Doi: 10.1200/jop.19.00645.
9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;**61**(9):1115–7. Doi: 10.1016/S0278-2391(03)00720-1.
 10. Filleul O., Crompton E., Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;**136**(8):1117–24. Doi: 10.1007/s00432-010-0907-7.
 11. Ruggiero S., Gralow J., Marx RE., Hoff AO., Schubert MM., Hurn JM., et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2006;**2**(1):7–14. Doi: 10.1200/jop.2006.2.1.7.
 12. Ruggiero SL., Dodson TB., Assael LA., Landesberg R., Marx RE., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 SUPPL.):2–12. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009.
 13. Bagan J V., Jimenez Y., Diaz JM., Murillo J., Sanchis JM., Poveda R., et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2009;**45**(7):645–6. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.011.
 14. Paper AP. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):369–76. Doi: 10.1016/j.joms.2006.11.003.
 15. Vescovi P., Campisi G., Fusco V., Mergoni G., Manfredi M., Merigo E., et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011;**47**(3):191–4. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.11.007.
 16. Graziani F., Vescovi P., Campisi G., Favia G., Gabriele M., Gaeta GM., et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphos-

- phonate-related osteonecrosis of the jaws: A retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;**70**(11):2501–7. Doi: 10.1016/j.joms.2012.05.019.
17. Parretta E., Sottosanti L., Sportiello L., Rafaniello C., Potenza S., D'Amato S., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an Italian post-marketing surveillance analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;**13 Suppl 1**:S31-40. Doi: 10.1517/14740338.2014.951329.
 18. Bedogni A., Fedele S., Bedogni G., Scoletta M., Favia G., Colella G., et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;**52**(7):603–8. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.04.009.
 19. Sottosanti L. LE SEGNALAZIONI ALL'AIFA I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sui Bifosfonati e ONJ. *Congresso Osteonecrosi dei mascellari (ONJ): prevenzione, diagnosi, trattamento Update 2009. Alessandria 5 giugno 2009.* 2009.
 20. Aapro M., Monfardini S., Jirillo A., Basso U. Management of primary and advanced breast cancer in older unfit patients (medical treatment). *Cancer Treat Rev* 2009;503–8. Doi: 10.1016/j.ctrv.2009.04.002.
 21. Terpos E., Sezer O., Croucher PJ., García-Sanz R., Boccadoro M., San Miguel J., et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;**20**(8):1303–17. Doi: 10.1093/annonc/mdn796.
 22. Alonso-Coello P., García-Franco AL., Guyatt G., Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008;**336**(7636):126–9. Doi: 10.1136/bmj.39435.656250.AD.
 23. ABU-ID MH., WARNKE PH., GOTTSCHALK J., SPRINGER I., WILTFANG J., ACIL Y., et al. "Bis-phossy jaws" - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2008;**36**(2):95–103. Doi: 10.1016/j.jcms.2007.06.008.
 24. Saad F., Brown JE., Van Poznak C., Ibrahim T., Stemmer SM., Stopeck AT., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of

- osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;**23**(5):1341–7. Doi: 10.1093/annonc/mdr435.
25. Bagan J., Peydró A., Calvo J., Leopoldo M., Jiménez Y., Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Dis* 2016;**22**(4):324–9. Doi: 10.1111/odi.12447.
 26. Stopeck AT., Lipton A., Body JJ., Steger GG., Tonkin K., De Boer RH., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;**28**(35):5132–9. Doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.
 27. Fusco V., Galassi C., Berruti A., Ciuffreda L., Ortega C., Ciccone G., et al. Osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. *J Clin Oncol* 2011;**29**(17):e521-2; author reply e523-4. Doi: 10.1200/JCO.2011.35.1551.
 28. Troeltzsch M., Woodlock T., Kriegelstein S., Steiner T., Messlinger K., Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc (Tor)* 2012;**78**(1).
 29. Hamadeh IS., Ngwa BA., Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015;455–64. Doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.007.
 30. Sottosanti L. Dati AIFA ed EMEA: update 2010. *Congresso Osteonecrosi dei mascellari (ONJ): prevenzione, diagnosi, trattamento Update 2010. Alessandria 5 giugno 2010*. 2010.
 31. Mignogna MD., Sadile G., Leuci S. Drug-related osteonecrosis of the jaws: “Exposure, or not exposure: That is the question.” *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;704–5. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.004.
 32. Bedogni A., Fusco V., Agrillo A., Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis* 2012;**18**(6):621–3. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01903.x.
 33. Pimolbutr K., Porter S., Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient:

- A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–14. Doi: 10.1155/2018/8071579.
34. Buser, D., Dahlin, C. and Schenk R. Guided bone regeneration in implant dentistry. Quintessence Publishing Co., Chicago; 1994. p. 49–100.
 35. Bagan J V., Murillo J., Jimenez Y., Poveda R., Milian MA., Sanchis JM., et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;**34**(2):120–3. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00269.x.
 36. Eckert AW., Maurer P., Meyer L., Kriwalsky MS., Rohrberg R., Schneider D., et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis - Severe complication in Maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev* 2007;58–63. Doi: 10.1016/j.ctrv.2006.09.003.
 37. Marc Baltensperger. Osteomyelitis of the Jaws. In: (Eds) S, editor. 2009. p. 5–36.
 38. Colella G., Campisi G., Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The Need to Refine the BRONJ Definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(12):2698–9. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.097.
 39. Yarom N., Fedele S., Lazarovici TS., Elad S. Is Exposure of the Jawbone Mandatory for Establishing the Diagnosis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(3):705. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.086.
 40. Fedele S., Bedogni G., Scoletta M., Favia G., Colella G., Agrillo A., et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;**53**(1):13–7. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.09.001.
 41. Taniguchi T., Arijii Y., Nozawa M., Naitoh M., Kuroiwa Y., Kurita K., et al. Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;**122**(3):362–72. Doi: 10.1016/j.oooo.2016.06.002.
 42. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M., Contardo L., Tirelli G., Vescovi P., et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BR) Rupel, K., Ottaviani, G., Gobbo, M., Contardo, L., Tirelli, G., Vescovi, P.,

- ... Biasotto, M. (2014). A systematic review of therapeutical approaches in b. *Oral Oncol* 2014;**50**(11):1049–57. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
43. Voss PJ., Joshi Oshero J., Kovalova-Müller A., Veigel Merino EA., Sauerbier S., Al-Jamali J., et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;**40**(8):719–25. Doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.005.
 44. Carlson ER., Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):85–95. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.006.
 45. Stockmann P., Vairaktaris E., Wehrhan F., Seiss M., Schwarz S., Spriewald B., et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010;**18**(4):449–60. Doi: 10.1007/s00520-009-0688-1.
 46. Wilde F., Heufelder M., Winter K., Hendricks JJ., Frerich B., Schramm A., et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2011;**111**(2):153–63. Doi: 10.1016/j.tripleo.2010.04.015.
 47. Vescovi P., Manfredi M., Merigo E., Guidotti R., Meleti M., Pedrazzi G., et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg* 2012;**30**(1):5–13. Doi: 10.1089/pho.2010.2955.
 48. Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione*. Cleup Ed. n.d.
 49. Campisi G., Lo Russo L., Agrillo A. VP., , Fusco V. BA. BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIP-MO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management - Italia. *Ital J Maxillofac Surg* 2011;**22**(2):103–24.

50. Ariyawardana A., Cheng KKF., Kandwal A., Tilly V., Al-Azri AR., Galiti D., et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;**27**(10):3985–95. Doi: 10.1007/s00520-019-04888-w.
51. Fung P., Bedogni G., Bedogni A., Petrie A., Porter S., Campisi G., et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017;477–83. Doi: 10.1111/odi.12632.
52. Bagan J V., Hens-Aumente E., Leopoldo-Rodado M., Poveda-Roda R., Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Study of the staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol* 2012;**48**(8):753–7. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.009.
53. Schiodt M., Reibel J., Oturai P., Kofod T. Comparison of non-exposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;**117**(2):204–13. Doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.010.
54. Ministero Della Salute DDSPED. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica*. 2014.
55. SICMF-SIPMO. Materiale informativo gratuito dei Corsi Nazionali “Prevenzione e cura di osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci.” Available at <https://www.sipmo.it/materiale-informativo-gratuito-dei-corsi-nazionali-prevenzione-e-cura-di-osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-da-farmaci/>.
56. Migliorati CA., Epstein JB., Abt E., Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: A narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 2011;34–42. Doi: 10.1038/nrendo.2010.195.
57. Montazeri AH., Erskine JG., McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007;**79**(1):69–71. Doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00872.x.
58. Crépin S., Laroche M-L., Sarry B., Merle L. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case re-

- port and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;**66**(6):547–54. Doi: 10.1007/s00228-010-0822-5.
59. Morgan GJ., Davies FE., Gregory WM., Cocks K., Bell SE., Szubert AJ., et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**376**(9757):1989–99. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)62051-X.
 60. Jackson GH., Morgan GJ., Davies FE., Wu P., Gregory WM., Bell SE., et al. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results. *Br J Haematol* 2014;**166**(1):109–17. Doi: 10.1111/bjh.12861.
 61. Hillner BE., Ingle JN., Chlebowski RT., Gralow J., Yee GC., Janjan NA., et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;**21**(21):4042–57. Doi: 10.1200/JCO.2003.08.017.
 62. Saad F., Abrahamsson P-A., Miller K. Preserving bone health in patients with hormone-sensitive prostate cancer: the role of bisphosphonates. *BJU Int* 2009;**104**(11):1573–9. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08952.x.
 63. Ito K., Elkin EB., Girotra M., Morris MJ. Cost-effectiveness of fracture prevention in men who receive androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2010;**152**(10):621–9. Doi: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00002.
 64. Cartsos VM., Zhu S., Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;**139**(1):23–30. Doi: 10.14219/jada.archive.2008.0016.
 65. Zhang X., Hamadeh IS., Song S., Katz J., Moreb JS., Langae TY., et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 2016;**31**(2):336–40. Doi: 10.1002/jbmr.2693.
 66. Aghaloo TL., Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;**75**(1):129–42. Doi: 10.1016/j.joms.2016.07.019.

67. Wynn RL. MRONJ: Bisphosphonates Aren't the Only Drugs Causing Osteonecrosis of the Jaw | Clinical Drug Information. Available at <https://www.wolterskluwer CDI.com/blog/mronj-bisphosphonates-arent-only/>. Accessed February 17, 2020.
68. Mauceri R., Panzarella V., Morreale I., Campisi G. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a cancer patient receiving lenvatinib. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;**48**(12):1530–2. Doi: 10.1016/j.ijom.2019.07.010.
69. EMA - European Medicines Agency. *Lenvima*. n.d.
70. Fusco V., Bedogni A., Addeo A., Campisi G. Definition and estimation of osteonecrosis of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? *Support Care Cancer* 2017;**25**(2):345–9. Doi: 10.1007/s00520-016-3147-9.
71. Edwards BJ., Gounder M., McKoy JM., Boyd I., Farrugia M., Migliorati C., et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008;**9**(12):1166–72. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70305-X.
72. Di Fede O., Bedogni A., Giancola F., Saia G., Bettini G., Toia F., et al. BRONJ in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center case series. *Oral Dis* 2016;**22**(6):543–8. Doi: 10.1111/odi.12490.
73. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):415–23. Doi: 10.1016/j.joms.2006.10.061.
74. Jeffcoat M., Watts NB. Osteonecrosis of the jaw: balancing the benefits and risks of oral bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Gen Dent* n.d.;**56**(1):96–102; quiz 103–4, 111–2.
75. Fedele S., Kumar N., Davies R., Fiske J., Greening S., Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;**15**(8):527–37. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01581.x.
76. Bedogni A., Bettini G., Totola A., Saia G., Nocini PF. Oral Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant

- Surgery: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(7):1662–6. Doi: 10.1016/j.joms.2010.02.037.
77. Otto S., Sotlar K., Ehrenfeld M., Pautke C. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep* 2011;**5**:477. Doi: 10.1186/1752-1947-5-477.
 78. Lee CYS., Suzuki JB. Medication-related osteonecrosis of the jaws from once per year intravenous zoledronic acid (Reclast): report of 4 cases. *Implant Dent* 2015;**24**(2):227–31. Doi: 10.1097/ID.0000000000000227.
 79. Coleman R., Cameron D., Dodwell D., Bell R., Wilson C., Rathbone E., et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: Final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**(9):997–1006. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70302-X.
 80. Lapi F., Cipriani F., Caputi AP., Corrao G., Vaccheri A., Sturkenboom MC., et al. Assessing the risk of osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonate therapy in the secondary prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2013;**24**(2):697–705. Doi: 10.1007/s00198-012-2013-y.
 81. Tennis P., Rothman KJ., Bohn RL., Tan H., Zavras A., Laskarides C., et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**(8):810–7. Doi: 10.1002/pds.3292.
 82. Solomon DH., Mercer E., Woo SB., Avorn J., Schneeweiss S., Treister N. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int* 2013;**24**(1):237–44. Doi: 10.1007/s00198-012-2042-6.
 83. Gliklich R., Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):71–4. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.005.
 84. Bamias A., Kastritis E., Bamia C., Moulopoulos LA., Melakopoulos I., Bozas G., et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and

- risk factors. *J Clin Oncol* 2005;**23**(34):8580–7. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.8670.
85. Durie BGM., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;**353**(1):99–102; discussion 99–102. Doi: 10.1056/NEJM200507073530120.
 86. Woo S-B., Hellstein JW., Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;**144**(10):753–61.
 87. Hoff AO., Toth BB., Altundag K., Johnson MM., Warneke CL., Hu M., et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;**23**(6):826–36. Doi: 10.1359/jbmr.080205.
 88. Vahtsevanos K., Kyrgidis A., Verrou E., Katodritou E., Triaridis S., Andreadis CG., et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;**27**(32):5356–62. Doi: 10.1200/JCO.2009.21.9584.
 89. Del Conte A., Bernardeschi P., La Ferla F., Turrise G., D'Alessandro M., Montagnani F., et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(5):1179–82. Doi: 10.1016/j.joms.2009.08.005.
 90. Fusco V., Loidoris A., Colella G., Vescovi P., Campisi G. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) risk in breast cancer patients after zoledronic acid treatment. *Breast* 2010;**19**(5):432–3; author reply 433–4. Doi: 10.1016/j.breast.2010.03.008.
 91. Smith A., Kressley A., Saif MW. Oral osteonecrosis associated with the use of zoledronic acid: first case of a patient with advanced pancreatic cancer and bone metastases. *JOP* 2009;**10**(2):212–4.
 92. Dimopoulos MA., Kastiris E., Bamia C., Melakopoulos I., Gika D., Roussou M., et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;**20**(1):117–20. Doi: 10.1093/annonc/mdn554.
 93. Vandone AM., Donadio M., Mozzati M., Ardine M., Polimeni MA., Beatrice S., et al. Impact of dental care in the prevention

- of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012;**23**(1):193–200. Doi: 10.1093/annonc/mdr039.
94. Bonacina R., Mariani U., Villa F., Villa A. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc (Tor)* 2011;**77**:b147.
 95. Ripamonti CI., Maniezzo M., Campa T., Fagnoni E., Brunelli C., Saibene G., et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;**20**(1):137–45. Doi: 10.1093/annonc/mdn526.
 96. Kyle RA., Yee GC., Somerfield MR., Flynn PJ., Halabi S., Jagannath S., et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;**25**(17):2464–72. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.1269.
 97. Aapro M., Abrahamsson PA., Body JJ., Coleman RE., Colomer R., Costa L., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: Recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008:420–32. Doi: 10.1093/annonc/mdm442.
 98. Medica O., Grottaferrata CINI., Greco C. *Linee guida AIOM - Trattamento delle metastasi ossee*. 2019.
 99. Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damião R., Brown J., Karsh L., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;**377**(9768):813–22. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
 100. Henry DH., Costa L., Goldwasser F., Hirsh V., Hungria V., Prausova J., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;**29**(9):1125–32. Doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304.

101. Stopeck AT., Fizazi K., Body JJ., Brown JE., Carducci M., Diel I., et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;**24**(1):447–55. Doi: 10.1007/s00520-015-2904-5.
102. Stopeck AT., Warner DJ. Response to letter to the Editors—Safety of long-term denosumab therapy. *Support Care Cancer* 2017:353–5. Doi: 10.1007/s00520-016-3492-8.
103. Fusco V., Galassi C., Berruti A., Ortega C., Ciuffreda L., Scoletta M., et al. Decreasing frequency of osteonecrosis of the jaw in cancer and myeloma patients treated with bisphosphonates: the experience of the oncology network of piedmont and aosta valley (north-Western Italy). *ISRN Oncol* 2013;**2013**:672027. Doi: 10.1155/2013/672027.
104. Yarom N., Yahalom R., Shoshani Y., Hamed W., Regev E., Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: Incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007;**18**(10):1363–70. Doi: 10.1007/s00198-007-0384-2.
105. Bamias A1, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E DM. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2006:483–5.
106. Berenson JR., Hillner BE., Kyle RA., Anderson K., Lipton A., Yee GC., et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;**20**(17):3719–36. Doi: 10.1200/JCO.2002.06.037.
107. Lacy MQ., Dispenzieri A., Gertz MA., Greipp PR., Gollbach KL., Hayman SR., et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;**81**(8):1047–53. Doi: 10.4065/81.8.1047.
108. Campisi G., Di Fede O., Musciotto A., Lo Casto A., Lo Muzio L., Fulfaro F., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;**18**(Supplement 6):vi168–72. Doi: 10.1093/annonc/mdm250.

109. Ministero del Lavoro della S e delle P sociali. *Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati*. 2009.
110. Loyson T., Van Cann T., Schöffski P., Clement PM., Bechter O., Spriet I., et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* 2018;**73**(2):100–9. Doi: 10.1080/17843286.2017.1348001.
111. Fusco V., Cabras M., Gambino A., Bertetto O., Numico G., De Martino I., et al. Medication-Related Osteonecrosis of JAW (MR-ONJ) After Bisphosphonates, Denosumab and other Drugs in Advanced Cancer Patients: Recent Experience Data from Rete Oncologica Piemonte – Valle D'aosta (North-Western Italy Cancer Network). *Ann Oncol* 2017;**28**(suppl_6):vi90. Doi: 10.1093/annonc/mdx435.006.
112. Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster DW., Ebeling PR., Felsenberg D., et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research 2007;**22**(10). Doi: 10.1359/jbmr.0707onj.
113. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw - A potential adverse effect of bisphosphonate treatment: Commentary. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;662–3. Doi: 10.1038/ncpendmet0348.
114. King AE., Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008;**28**(5):667–77. Doi: 10.1592/phco.28.5.667.
115. Rizzoli R., Burlet N., Cahall D., Delmas PD., Eriksen EF., Felsenberg D., et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;841–7. Doi: 10.1016/j.bone.2008.01.003.
116. Ruggiero SL., Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. *Annu Rev Med* 2009;**60**(1):85–96. Doi: 10.1146/annurev.med.60.063007.134350.
117. Silverman SL., Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;**122**(2 Suppl):S33–45. Doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.005.

118. Lo JC., O’Ryan FS., Gordon NP., Yang J., Hui RL., Martin D., et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(2):243–53. Doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050.
119. Ault A. Jaw necrosis affects 1 in 1,700 on oral bisphosphonates. *Intern Med News* 2008;41:23.
120. Sedghizadeh PP., Stanley K., Caligluri M., Hofkes S., Lowry B., Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;**140**(1):61–6. Doi: 10.14219/jada.archive.2009.0019.
121. Otto S., Abu-Id MH., Fedele S., Warnke PH., Becker ST., Kolk A., et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;**39**(4):272–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2010.05.009.
122. Yamazaki T., Yamori M., Yamamoto K., Saito K., Asai K., Sumi E., et al. Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: A hospital-based cohort study in Japan. *Bone* 2012;**51**(5):882–7. Doi: 10.1016/j.bone.2012.08.115.
123. Diniz-Freitas M., López-Cedrún J-L., Fernández-Sanromán J., García-García A., Fernández-Feijoo J., Diz-Dios P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;**17**(5):e751-8. Doi: 10.4317/medoral.18041.
124. Reid IR., Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2011;**8**(2):90–6. Doi: 10.1038/nrrheum.2011.181.
125. Lee JK., Kim K-W., Choi J-Y., Moon S-Y., Kim S-G., Kim C-H., et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;**39**(1):9. Doi: 10.5125/jkaoms.2013.39.1.9.
126. Rogers SN., Palmer NOA., Lowe D., Randall C. United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;**53**(2):176–82. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.11.008.
127. Lescaille G., Coudert AE., Baaroun V., Javelot MJ., Cohen-Solal M., Berdal A., et al. Osteonecrosis of the jaw and non-

- malignant disease: Is there an association with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2013;781–6. Doi: 10.3899/jrheum.120810.
128. Ebker T., Rech J., von Wilmsky C., Neukam FW., Stockmann P. Fulminant course of osteonecrosis of the jaw in a rheumatoid arthritis patient following oral bisphosphonate intake and biologic therapy. *Rheumatol (United Kingdom)* 2013;218–20. Doi: 10.1093/rheumatology/kes351.
 129. Manzon L., Ettorre E., Viscogliosi G., Ippoliti S., Filiaci F., Ungari C., et al. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Clin Interv Aging* 2014;9:1409–13. Doi: 10.2147/CIA.S67726.
 130. Landesberg R., Taxel P. Osteonecrosis of the jaw and rheumatoid arthritis. Is it the disease or the drugs? *J Rheumatol* 2013;40(6):749–51. Doi: 10.3899/jrheum.130440.
 131. de Molon RS., Hsu C., Bezouglaia O., Dry SM., Pirih FQ., Soundia A., et al. Rheumatoid Arthritis Exacerbates the Severity of Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. A Randomized, Prospective, Controlled Animal Study. *J Bone Miner Res* 2016;31(8):1596–607. Doi: 10.1002/jbmr.2827.
 132. Kyrgidis A., Toulis K. Safety and efficacy of denosumab in giant-cell tumour of bone. *Lancet Oncol* 2010;513–4. Doi: 10.1016/S1470-2045(10)70059-0.
 133. Smith MR., Saad F., Coleman R., Shore N., Fizazi K., Tombal B., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012;379(9810):39–46. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9.
 134. Qi W-X., Tang L-N., He A-N., Yao Y., Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2):403–10. Doi: 10.1007/s10147-013-0561-6.
 135. Boquete-Castro A., Gómez-Moreno G., Calvo-Guirado JL., Aguilar-Salvatierra A., Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(3):367–75. Doi: 10.1111/clr.12556.

136. Chawla S., Henshaw R., Seeger L., Choy E., Blay JY., Ferrari S., et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;**14**(9):901–8. Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
137. Aghaloo TL., Dry SM., Mallya S., Tetradis S. Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(4):702–16. Doi: 10.1016/j.joms.2013.09.008.
138. Palmerini E., Chawla NS., Ferrari S., Sudan M., Picci P., Marchesi E., et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer* 2017;**76**:118–24. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028.
139. Chawla S., Blay JY., Rutkowski P., Le Cesne A., Reichardt P., Gelderblom H., et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;**20**(12):1719–29. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
140. Egloff-Juras C., Gallois A., Salleron J., Massard V., Dolivet G., Guillet J., et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med* 2018;**47**(1):66–70. Doi: 10.1111/jop.12646.
141. Raje N., Terpos E., Willenbacher W., Shimizu K., García-Sanz R., Durie B., et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;**19**(3):370–81. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
142. Fusco V., Campisi G., De Boissieu P., Monaco F., Baraldi A., Numico G., et al. Osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving denosumab or zoledronic acid. Comment on pivotal trial by Raje et al. Published on Lancet oncology. *Dent J* 2018;**6**(3). Doi: 10.3390/dj6030042.
143. Raje N., Terpos E., Jandial DD. Reply to comment - Osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving denosumab or zoledronic acid. comment on pivotal trial by raje et al. published in lancet oncology. *Dent J* 2019;**7**(2). Doi: 10.3390/dj7020054.
144. Aghaloo TL., Felsenfeld AL., Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(5):959–63. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.010.

145. Rachner TD., Platzbecker U., Felsenberg D., Hofbauer LC. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2013;**88**(4):418–9. Doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.002.
146. Otto S., Baumann S., Ehrenfeld M., Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;**41**(7):694–8. Doi: 10.1016/j.jcms.2013.05.038.
147. Neuprez A., Coste S., Rompen E., Crielaard JM., Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2014;**25**(1):393–5. Doi: 10.1007/s00198-013-2437-z.
148. Vyas S., Hameed S., Murugaraj V. Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw--a case report. *Dent Update* 2014;**41**(5):449–50. Doi: 10.12968/denu.2014.41.5.449.
149. Olate S., Uribe F., Martinez F., Almeida A., Unibazo A. Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *Int J Clin Exp Med* 2014;**7**(10):3707–9.
150. Cardona Tortajada F., Sainz Gómez E., Viñal Lozano D. [Oral bisphosphonates, denosumab and osteonecrosis of the jaws]. *Aten Primaria* 2015;**47**(5):319–20. Doi: 10.1016/j.aprim.2014.07.005.
151. Favia G., Tempesta A., Limongelli L., Crincoli V., Maiorano E. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Considerations on a New Antiresorptive Therapy (Denosumab) and Treatment Outcome after a 13-Year Experience. *Int J Dent* 2016;**2016**:1801676. Doi: 10.1155/2016/1801676.
152. Bone HG., Chapurlat R., Brandi ML., Brown JP., Czerwiński E., Krieg MA., et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**(11):4483–92. Doi: 10.1210/jc.2013-1597.
153. Sugimoto T., Matsumoto T., Hosoi T., Miki T., Gorai I., Yoshikawa H., et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Inter-

- vention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int* 2014;**26**(2):765–74. Doi: 10.1007/s00198-014-2964-2.
154. Bone HG., Wagman RB., Brandi ML., Brown JP., Chapurlat R., Cummings SR., et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**(7):513–23. Doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
 155. Bone HG., Wagman RB., Pannacciulli N., Papapoulos S. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis – Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017:768–9. Doi: 10.1016/S2213-8587(17)30288-7.
 156. Watts NB., Grbic JT., Binkley N., Papapoulos S., Butler PW., Yin X., et al. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;**104**(6):2443–52. Doi: 10.1210/je.2018-01965.
 157. EMA - European Medicines Agency. Prolia. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia>. Accessed February 17, 2020.
 158. Brunello A., Saia G., Bedogni A., Scaglione D., Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009;**44**(1):173–5. Doi: 10.1016/j.bone.2008.08.132.
 159. Guarnieri V., Miles D., Robert N., Diéras V., Glaspy J., Smith I., et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: Incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;**122**(1):181–8. Doi: 10.1007/s10549-010-0866-3.
 160. Migliorati CA., Woo S-B., Hewson I., Barasch A., Elting LS., Spijkervet FKL., et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010;**18**(8):1099–106. Doi: 10.1007/s00520-010-0882-1.
 161. Yarom N., Elad S., Madrid C., Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates - A call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol* 2010. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.10.004.

162. A. A., E.N. S., A. F., F. F., C. U. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: Two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;952–7.
163. AIFA (2010-a). Nota Informativa Importante su Avastin (bevacizumab) (30/11/2010). Available at <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-30112010>. Accessed February 17, 2020.
164. (2010-b) A. Nota informativa importante su Sunitinib (Sutent) (30/11/2010). Available at <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-sunitinib-sutent-30112010>. Accessed February 17, 2020.
165. Aghaloo T., Misch C., Lin G-H., Iacono V., Wang H-L. Bone Augmentation of the Edentulous Maxilla for Implant Placement: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017;**31**:s19–30. Doi: 10.11607/jomi.16suppl.g1.
166. Fusco V., Porta C., Saia G., Paglino C., Bettini G., Scoletta M., et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Treated with Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2015;**13**(4):287–94. Doi: 10.1016/j.clgc.2014.12.002.
167. Abel Mahedi Mohamed H., Nielsen CEN., Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(2):157–63. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.010.
168. Ghidini G., Manfredi M., Giovannacci I., Mergoni G., Sarraj A., Mureddu M., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Risk factors in patients under biphosphonate versus patients under antiresorptive-antiangiogenic drugs. *Minerva Stomatol* 2017;**66**(4):135–40. Doi: 10.23736/S0026-4970.17.04056-0.
169. Lescaille G., Coudert AE., Baaroun V., Ostertag A., Charpentier E., Javelot MJ., et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone* 2014;**58**:103–7. Doi: 10.1016/j.bone.2013.10.002.

170. Beuselinck B., Wolter P., Karadimou A., Elaidi R., Dumez H., Rogiers A., et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 2012;**107**(10):1665–71. Doi: 10.1038/bjc.2012.385.
171. Smidt-Hansen T., Folkmar TB., Fode K., Agerbaek M., Don-skov F. Combination of zoledronic acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;**71**(9):1532–40. Doi: 10.1016/j.joms.2013.03.019.
172. Bozas G., Roy A., Ramasamy V., Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie* 2010;**33**(6):321–3. Doi: 10.1159/000313680.
173. Migliario M., Mergoni G., Vescovi P., Martino I De., Alessio M., Benzi L., et al. Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Osteoporosis Patients: Report of Delayed Diagnosis of a Multisite Case and Commentary about Risks Coming from a Restricted ONJ Definition. *Dent J* 2017;**5**(1):13. Doi: 10.3390/dj5010013.
174. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK., O’Ryan F., et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(1):3–23. Doi: 10.1002/jbmr.2405.
175. Junquera L., Gallego L. Nonexposed Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Another Clinical Variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(7):1516–7. Doi: 10.1016/j.joms.2008.02.012.
176. Mawardi H., Giro G., Kajiya M., Ohta K., Almazrooa S., Alshwaimi E., et al. A Role of Oral Bacteria in Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res* 2011;**90**(11):1339–45. Doi: 10.1177/0022034511420430.
177. Patel S., Choyee S., Uyanne J., Nguyen AL., Lee P., Sedghizadeh PP., et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis* 2012;**18**(7):625–32. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01911.x.

178. Koth VS., Figueiredo MA., Salum FG., Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: From the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofacial Radiol* 2016. Doi: 10.1259/dmfr.20160049.
179. Elad S., Gomori MJ., Ben-Ami N., Friedlander-Barenboim S., Regev E., Lazarovici TS., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig* 2010;**14**(1):43–50. Doi: 10.1007/s00784-009-0311-3.
180. Fedele S., Porter SR., D'Aiuto F., Aljohani S., Vescovi P., Manfredi M., et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;**123**(11):1060–4. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.033.
181. Bettini G., Blandamura S., Saia G., Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep* 2012;**2012**. Doi: 10.1136/bcr-2012-007284.
182. Otto S., Schreyer C., Hafner S., Mast G., Ehrenfeld M., Stürzenbaum S., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2012;**40**(4):303–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2011.05.003.
183. Miksad RA., Lai K-C., Dodson TB., Woo S-B., Treister NS., Akinyemi O., et al. Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oncologist* 2011;**16**(1):121–32. Doi: 10.1634/theoncologist.2010-0183.
184. Ruggiero SL., Mehrotra B., Rosenberg TJ., Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;**62**(5):527–34. Doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004.
185. Ruggiero SL., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;**102**(4):433–41. Doi: 10.1016/j.tripleo.2006.06.004.
186. Saia G., Blandamura S., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteone-

- crosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):797–804. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
187. Bedogni A., Saia G., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011;**47**(5):420–4. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024.
 188. Bianchi SD., Scoletta M., Cassione FB., Migliaretti G., Mozziati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2007;**104**(2):249–58. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.01.040.
 189. Cho SH., Kim SY., Lee KY., Lee HC. New bone formation in unilateral rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007;**21**(1):37–9. Doi: 10.2500/ajr.2007.21.2992.
 190. Sanna G., Preda L., Bruschini R., Cossu Rocca M., Ferretti S., Adamoli L., et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2006;**17**(10):1512–6. Doi: 10.1093/annonc/mdl163.
 191. Mawardi H., Treister N., Richardson P., Anderson K., Munshi N., Faiella RA., et al. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(3):593–601. Doi: 10.1016/j.joms.2008.09.031.
 192. Chiandussi S., Biasotto M., Dore F., Cavalli F., Cova MA., Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;**35**(4):236–43. Doi: 10.1259/dmfr/27458726.
 193. Mallya SM., Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am* 2018;**56**(1):77–89. Doi: 10.1016/j.rcl.2017.08.006.
 194. Støre G., Granström G. Osteoradionecrosis of the mandible: a microradiographic study of cortical bone. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1999;**33**(3):307–14. Doi: 10.1080/02844319950159280.
 195. Ludlow JB., Davies-Ludlow LE., Brooks SL. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: NewTom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofac Radiol* 2003;**32**(4):229–34. Doi: 10.1259/dmfr/26310390.

196. Leite AF., Ogata FDS., Melo NS De., Figueiredo PT de S., de Melo NS., Figueiredo PT de S. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A critical review of the quantitative studies. *Int J Dent* 2014;**2014**:784348. Doi: 10.1155/2014/784348.
197. Krishnakumar N., Sulfikkarali NK., Manoharan S., Venkatachalam P. Raman spectroscopic investigation of the chemopreventive response of naringenin and its nanoparticles in DMBA-induced oral carcinogenesis. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2013;**115**:648–53. Doi: 10.1016/j.saa.2013.05.076.
198. Bedogni A., Blandamura S., Lokmic Z., Palumbo C., Ragozzzo M., Ferrari F., et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2008;**105**(3):358–64. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.08.040.
199. Morag Y., Morag-Hezroni M., Jamadar DA., Ward BB., Jacobson JA., Zwetckhenbaum SR., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics* 2009;**29**(7):1971–84. Doi: 10.1148/rg.297095050.
200. Phal PM., Myall RWT., Assael LA., Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol* 2007;**28**(6):1139–45. Doi: 10.3174/ajnr.A0518.
201. Carneiro E., Vibhute P., Montazem A., Som PM. Bisphosphonate-associated mandibular osteonecrosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;**27**(5):1096–7.
202. Bisdas S., Chambron Pinho N., Smolarz A., Sader R., Vogl TJ., Mack MG. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008;**63**(1):71–7. Doi: 10.1016/j.crad.2007.04.023.
203. Hutchinson M., O’Ryan F., Chavez V., Lathon P V., Sanchez G., Hatcher DC., et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(9):2232–40. Doi: 10.1016/j.joms.2010.05.003.

204. García-Ferrer L., Bagán J V., Martínez-Sanjuan V., Hernandez-Bazan S., García R., Jiménez-Soriano Y., et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *Am J Roentgenol* 2008;**190**(4):949–55. Doi: 10.2214/AJR.07.3045.
205. Bombardieri E., Aktolun C., Baum RP., Bishof-Delaloye A., Buscombe J., Chatal JF., et al. Bone scintigraphy: Procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;BP99-106. Doi: 10.1007/s00259-003-1347-2.
206. Ghanem N., Uhl M., Brink I., Schäfer O., Kelly T., Moser E., et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* 2005;**55**(1):41–55. Doi: 10.1016/j.ejrad.2005.01.016.
207. Bertoldo F., Santini D., Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;**4**(12):711–21. Doi: 10.1038/ncponc1000.
208. O’Ryan FS., Khoury S., Liao W., Han MM., Hui RL., Baer D., et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(7):1363–72. Doi: 10.1016/j.joms.2009.03.005.
209. Vittorini E., Del Giudice E., Pizzoli A., Caudana R. MRI versus scintigraphy with 99mTc-HMPAO-labelled granulocytes in the diagnosis of bone infection. *Radiol Med* 2005;**109**(4):395–403.
210. Wilde F., Steinhoff K., Frerich B., Schulz T., Winter K., Hemprich A., et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;**107**(3):412–9. Doi: 10.1016/j.tripleo.2008.09.019.
211. Subramanian G., Kalyoussef E., Blitz-Goldstein M., Guerrero J., Ghesani N., Quek SYP. Identifying MRONJ-affected bone with digital fusion of functional imaging (FI) and cone-beam computed tomography (CBCT): case reports and hypothesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;**123**(3):e106–16. Doi: 10.1016/j.oooo.2016.11.007.
212. Dore F., Filippi L., Biasotto M., Chiandussi S., Cavalli F., Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009;**50**(1):30–5. Doi: 10.2967/jnumed.107.048785.

213. Bedogni A., Saia G., Ragazzo M., Bettini G., Capelli P., D'Alessandro E., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* 2007;**41**(6):942–5. Doi: 10.1016/j.bone.2007.08.025.
214. Nicolatou-Galitis O., Papadopoulou E., Vardas E., Kouri M., Galiti D., Galitis E., et al. Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone targeting agents. *Oral Dis* 2020. Doi: 10.1111/odi.13294.
215. Schiodt M., Otto S., Fedele S., Bedogni A., Nicolatou-Galitis O., Guggenberger R., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis* 2019;**25**(7):1815–21. Doi: 10.1111/odi.13160.
216. Tronchet, A., Bettini, G. et al. Studio dell'estensione clinico-radiologica dell'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati. *Atti Del XVII Congr Naz Della Soc Ital Di Chir Maxillo-Facciale (SICMF), Como* 2011.
217. Lo Russo L., Lo Muzio L., Buccelli C., Lorenzo P., Di Lorenzo P. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: Medico-legal issues. *Oral Dis* 2013;**19**(4):425–6. Doi: 10.1111/odi.12049.
218. Mücke T., Krestan CR., Mitchell DA., Kirschke JS., Wutzl A. Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: A review. *Semin Musculoskelet Radiol* 2016:305–14. Doi: 10.1055/s-0036-1592367.
219. Badel T., Pavicin IS., Carek AJ., Rosin-Grget K., Grbesa D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol* 2013;**37**(2):645–51.
220. de Oliveira CC., Brizeno LAC., de Sousa FB., Mota MRL., Alves APNN. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016:e431–9. Doi: 10.4317/medoral.21044.
221. Saran U., Gemini Piperni S., Chatterjee S. Role of angiogenesis in bone repair. *Arch Biochem Biophys* 2014;**561**:109–17. Doi: 10.1016/j.abb.2014.07.006.
222. Yarom N., Lazarovici TS., Whitefield S., Weissman T., Waserzug O., Yahalom R. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. *Oral*

- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(1):27–30. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.014.
223. Ponnappakkam T., Katikaneni R., Nichols T., Tobin G., Sakon J., Matsushita O., et al. Prevention of chemotherapy-induced osteoporosis by cyclophosphamide with a long-acting form of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2011;**34**(11):e392-7. Doi: 10.3275/7864.
 224. Vanderschueren D., Laurent MR., Claessens F., Gielen E., Lagerquist MK., Vandenput L., et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014:906–60. Doi: 10.1210/er.2014-1024.
 225. Shao YH., Moore DF., Shih W., Lin Y., Jang TL., Lu-Yao GL. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013;**111**(5):745–52. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11758.x.
 226. Edwards BJ., Gradishar WJ., Smith ME., Pacheco JA., Holbrook J., McKoy JM., et al. Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer. *Osteoporos Int* 2016;**27**(2):499–507. Doi: 10.1007/s00198-015-3246-3.
 227. Pedersini R., Monteverdi S., Mazziotti G., Amoroso V., Roca E., Maffezzoni F., et al. Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study. *Bone* 2017;**97**:147–52. Doi: 10.1016/j.bone.2017.01.013.
 228. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Yonsei Med J* 2005;**46**(4):456–63. Doi: 10.3349/ymj.2005.46.4.456.
 229. Frenkel B., White W., Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced osteoporosis. *Adv Exp Med Biol* 2015;**872**:179–215. Doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_8.
 230. Thong BKS., Ima-Nirwana S., Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health* 2019. Doi: 10.3390/ijerph16091571.
 231. Kaczmarczyk-Sedlak I., Folwarczna J., Trzeciak HI. Thalidomide affects the skeletal system of ovariectomized rats. *Pharmacol Reports* 2009;**61**(3):529–38. Doi: 10.1016/S1734-1140(09)70096-9.

232. Song Z., Dong W., Yin L., Liu J., Sun H., Qi M. Effect of thalidomide on development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2015;**35**(8):1084–9. Doi: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.08.02.
233. Schiodt M., Vadhan-Raj S., Chambers MS., Nicolatou-Galitis O., Politis C., Coropciuc R., et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2018;**26**(6):1905–15. Doi: 10.1007/s00520-017-4003-2.
234. Soares AL., Simon S., Gebrim LH., Nazário ACP., Lazaretti-Castro M. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2019. Doi: 10.1007/s00520-019-05044-0.
235. SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR S. *Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità*. 2018.
236. Peer A., Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015;**94**(2):252–60. Doi: 10.1177/0022034514560768.
237. Molcho S., Peer A., Berg T., Futerman B., Khamaisi M. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A single center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**(11):E1807-12. Doi: 10.1210/jc.2013-2434.
238. Paek SJ., Park W-J., Shin H-S., Choi M-G., Kwon K-H., Choi EJ. Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;**42**(5):271–7. Doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.5.271.
239. Valenzuela L., Alonso-Bouzón C., Mañas LR., Alonso-Bouzón C., Mañas LR. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in an 80-year-old woman with diabetes mellitus: Case report*. vol. 63. Blackwell Publishing Inc.; 2015.
240. Bedogni A., Saia G., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *Oncologist* 2012;**17**(8):1114–9. Doi: 10.1634/theoncologist.2012-0141.

241. Leizaola-Cardesa I-O., Aguilar-Salvatierra A., Gonzalez-Jaranay M., Moreu G., Sala-Romero M-J., Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;**21**(2):e236-40. Doi: 10.4317/medoral.20927.
242. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G., Basso D., Gatti D., Valisena S., et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2019;**47**(8):1203-8. Doi: 10.1016/j.jcms.2019.03.007.
243. Jadu F., Lee L., Pharoah M., Reece D., Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2007;**18**(12):2015-9. Doi: 10.1093/annonc/mdm370.
244. Mücke T., Haarmann S., Wolff K-D., Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;**37**(5):291-7. Doi: 10.1016/j.jcms.2008.12.004.
245. Wessel JH., Dodson TB., Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(4):625-31. Doi: 10.1016/j.joms.2007.11.032.
246. Katz J., Gong Y., Salmasinia D., Hou W., Burkley B., Ferreira P., et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;**40**(6):605-11. Doi: 10.1016/j.ijom.2011.02.002.
247. Rasmusson L., Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent* 2014;**2014**:471035. Doi: 10.1155/2014/471035.
248. Topaloglu G., Koseoglu OT., Karaca C., Kosemehmetoglu K. The effect of chronic dental inflammation on development of Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;**45**(8):1158-64. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.003.

249. Rao NJ., Wang JY., Yu RQ., Leung YY., Zheng LW. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Biomed Res Int* 2017;**2017**. Doi: 10.1155/2017/1560175.
250. Sedghizadeh PP., Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(4):767–75. Doi: 10.1016/j.joms.2007.11.035.
251. Nicolatou-Galitis O., Schiødt M., Mendes RA., Ripamonti C., Hope S., Drudge-Coates L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;117–35. Doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008.
252. Gaudin E., Seidel L., Bacevic M., Rompen E., Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;**42**(10):922–32. Doi: 10.1111/jcpe.12455.
253. Aghaloo TL., Kang B., Sung EC., Shoff M., Ronconi M., Gotcher JE., et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011;**26**(8):1871–82. Doi: 10.1002/jbmr.379.
254. Nicolatou-Galitis O., Razis E., Galiti D., Galitis E., Labropoulos S., Tsimpidakis A., et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: Report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;**120**(6):699–706. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.08.007.
255. Hasegawa T., Kawakita A., Ueda N., Funahara R., Tachibana A., Kobayashi M., et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 2017;**28**(8):2465–73. Doi: 10.1007/s00198-017-4063-7.
256. Jeong H-G., Hwang JJ., Lee J-H., Kim YH., Na JY., Han S-S. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction

- in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent* 2017;**47**(1):45–50. Doi: 10.5624/isd.2017.47.1.45.
257. Giovannacci I., Meleti M., Manfredi M., Mortellaro C., Greco Lucchina A., Bonanini M., et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016;**27**(3):697–701. Doi: 10.1097/SCS.0000000000002564.
 258. Lazarovici TS., Yahalom R., Taicher S., Schwartz-Arad D., Peleg O., Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):790–6. Doi: 10.1016/j.joms.2009.09.017.
 259. Guazzo R., Sbricoli L., Ricci S., Bressan E., Piattelli A., Iaculli F. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Dental Implants Failures: A Systematic Review. *J Oral Implantol* 2017;**43**(1):51–7. Doi: 10.1563/aaid-joi-16-00057.
 260. Escobedo MF., Cobo JL., Junquera S., Milla J., Olay S., Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;**121**(1):40–8. Doi: 10.1016/j.jormas.2019.04.012.
 261. Levin L., Laviv A., Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;**138**(9):1218–20. Doi: 10.14219/jada.archive.2007.0346.
 262. Hasegawa Y., Kawabe M., Kimura H., Kurita K., Fukuta J., Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;**114**(3):318–24. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.002.
 263. Martini V., Bonacii RM., Varani EM., Manenti G., Curren R., Mariani U., et al. Osteonecrosi dei mascellari indotta da farmaci e protesi mobili: Casi clinici. *Dent Cadmos* 2018;**86**(1):51–60. Doi: 10.19256/d.cadmos.01.2018.06.
 264. Yang G., Singh S., Chen Y., Hamadeh IS., Langaee T., McDonough CW., et al. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone* 2019:75–82. Doi: 10.1016/j.bone.2019.04.010.

CAPITOLO II.

LA GESTIONE ODONTOIATRICA DEL PAZIENTE CHE ASSUMERÀ O ASSUME FARMACI ONJ-RELATI

(redatto con la collaborazione di Francesco Bertoldo - UNIVR, Olga Di Fede - UNIPA, Rodolfo Mauceri - UNIPA, Vera Panzarella - UNIPA; Paolo Vescovi - UNIPR)*

* in ordine alfabetico

Approccio Preventivo

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata è stata definita nel capitolo I come "una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante"¹. Tale definizione sottolinea la consapevolezza di uno stato di allerta e di vigilanza sui fattori di rischio associati alla patologia, con la possibile progressiva inclusione di nuove popolazioni di soggetti potenzialmente a rischio, e in linea con la continua evoluzione delle conoscenze scientifiche in materia di eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata^{2,3}.

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assumere o ha assunto farmaci associati a rischio di ONJ⁴⁻¹⁰. Nello specifico, l'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia ONJ farmaco-relata, mentre la finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia (pertanto auspicabilmente regredibile e/o facilmente trattabile). La finalità della prevenzione primaria è quello di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente per il raggiungimento di due obiettivi:

- ridurre la possibilità che si sviluppino o progrediscano eventi infettivi (fattori di rischio locali per ONJ) non trattabili con procedure non invasive;

- eseguire, nel caso di eventi infettivi non risolti, procedure invasive (e.g. avulsioni dentarie), sebbene esse siano state considerate nel recente passato fattori locali di rischio per ONJ.

Altra finalità della prevenzione primaria è l'attività di counselling, mediante la quale il paziente deve essere informato del rischio di ONJ farmaco-relata e reso edotto delle sue eventuali manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante al fine di favorire la diagnosi e la terapia precoce della malattia.

Tenuto conto delle attuali conoscenze, la Commissione presenta in questa sezione un vademecum per la tutela della salute orale del paziente (prima, durante e dopo il trattamento con farmaci associati al rischio di ONJ), cioè un compendio di buone pratiche, di semplice consultazione e di immediata applicabilità clinica.

È indispensabile, prima dell'approccio alle procedure odontoiatriche, valutare correttamente il livello di rischio individuale dei pazienti di sviluppare ONJ, in considerazione dei parametri indicati in Tabella 2.1^{4,11}:

Tabella 2.1: fattori di rischio per ONJ farmaco-relata

Tipologia di farmaco ONJ-relato	- anti-riassorbitivi (AR) - anti-angiogenetici (AA)
Indicazione alla terapia con farmaco ONJ-relato	- patologia oncologica con metastasi ossee o mieloma multiplo - patologia osteometabolica
Timing dell'azione odontoiatrica	- subito prima della terapia con farmaci ONJ-relati - durante/in seguito alla terapia con farmaci ONJ-relati

Tipologia di farmaco ONJ-relato

I farmaci per i quali è stata dimostrata l'associazione con la reazione avversa ONJ possono essere distinti in due categorie, farmaci ad azione prevalente anti-riassorbitiva (AR) e farmaci con azione prevalente anti-angiogenetica (AA), come precedentemente descritto nel capitolo I. A differenza dei BP, il denosumab e i farmaci AA hanno un'emivita nota e non si accumulano a livello osseo². È importante annotare queste differenze, al fine di programmare l'eventuale sospensione dei farmaci ONJ-relati in accordo con il medico prescrittore nel caso di procedure chirurgiche odontoiatriche.

Indicazione alla terapia con farmaco ONJ-relato

Patologia oncologica

I dati in letteratura evidenziano come il paziente oncologico, affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) o da neoplasia in cui si utilizzano i farmaci AR, risulta simultaneamente esposto a un maggior numero di fattori di rischio sistemici e farmacologici, che definiscono un elevato rischio di sviluppo di ONJ già dalla prima assunzione del farmaco ONJ-relato^{4,12,13}. Il rischio di ONJ aumenta ulteriormente nel caso di concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici (Figura 2.1)^{4,11}.

Nella presente monografia, i pazienti oncologici affetti da MTS o MM saranno inseriti nella categoria “Onc” e classificati, sulla base del loro differente rischio (R), in 3 sottogruppi con le seguenti abbreviazioni:

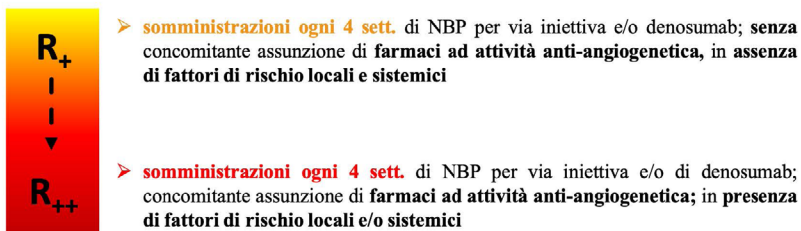
- Onc-R₀ (se somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata);
- Onc-R₊ (se assunzione di farmaci ONJ-relati iniziata);
- Onc-R₊₊ (se concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici).

Di nota, un dato paziente (Onc) potrà dinamicamente essere classificato in sottogruppo di rischio diverso da quello iniziale.

Non sono considerati all'interno dei sopraindicati sottogruppi di rischio di ONJ quei pazienti oncologici in ormonoterapia, sottoposti a somministrazioni dei farmaci ONJ-relati per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea (i.e. *Cancer Treatment Induced Bone Loss* - CTIBL), perché a rischio inferiore (vedi paragrafo successivo).

Secondo questa Commissione, il paziente oncologico affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) che necessita dei farmaci ONJ-relati richiede un approccio di prevenzione primaria che inizia prima della somministrazione dei farmaci, prosegue regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche successivamente al termine di esso; tale prevenzione si esercita attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'oncologo (per gestione della patologia oncologica) e il medico curante e/o altri specialisti (per gestione delle comorbidità).

Figura 2.1 – Ipotesi di gradiente di rischio per ONJ farmaco-relata in pazienti con patologia oncologica



N.B. non sono considerati all'intero del gradiente di rischio di ONJ quei pazienti oncologici in ormonoterapia, sottoposti a somministrazioni di farmaci ONJ-relati per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea* (e.g. CTIBL), per i quali il rischio di ONJ aumenta, come per gli osteometabolici, in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici.

**femmine con carcinoma mammario in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e maschi con carcinoma prostatico in blocco androgenico hanno un piano terapeutico sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteo-metabolica.*

Patologia osteometabolica

Per questa categoria di pazienti (qui denominati “Ost”), la letteratura scientifica rileva un’associazione meno robusta, rispetto a quella su descritta, tra ONJ e farmaci AR, assunti per prevenzione e/o trattamento di problematiche osteometaboliche (e.g. osteoporosi primaria o secondaria, osteopenia, CTIBL). In patologie come malattia ossea di Paget, edema osseo, algodistrofie e osteogenesi imperfetta, in virtù della breve durata della terapia con NBP i report di ONJ farmaco-relata sono rarissimi. Nei pazienti con patologia osteometabolica il rischio di sviluppare ONJ appare nettamente inferiore rispetto ai pazienti oncologici, tuttavia i casi di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica sono sempre più frequenti nella pratica quotidiana, soprattutto per l’elevata incidenza dell’osteoporosi e la grande diffusione che i farmaci AR hanno avuto nel trattamento della stessa (vedi capitolo I)^{1,4,12,14}.

Sebbene meno numerosi, rientrano, in questa categoria, anche i pazienti con patologia oncologica trattati con NBP (per os o per ev) o con denosumab per la prevenzione dell’osteoporosi indotta da ormonoterapia. Questo gruppo di pazienti ha un rischio di sviluppare ONJ considerabilmente inferiore rispetto ai pazienti oncologici in terapia con farmaci ONJ-relati per ev, presumibilmente sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteometabolica in terapia con AR^{16,17}.

I farmaci AR per patologia osteometabolica comprendono: NBP per os, denosumab, BP per via im o ev.

La gestione odontoiatrica dei pazienti con patologia osteometabolica a rischio di ONJ farmaco-relata deve essere differenziata, in base al

rischio farmacologico e sistemico, in due distinti sottogruppi con le seguenti abbreviazioni (Figura 2.2)¹¹:

- Ost-R₀ (soggetti senza rischio);
- Ost-R_x (soggetti con rischio potenzialmente aumentato rispetto a Ost-R₀, anche se non definibile, sulla base di tipo di farmaco AR, dosaggio, tempo di terapia, eventuale accumulo osseo, presenza di trigger orali e fattori di rischio sistemici coesistenti).

Il sottogruppo Ost-R₀ è formato da:

- pazienti candidati (non ancora sottoposti) a trattamento con farmaci AR;
- pazienti già in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni senza fattori di rischio sistemici coesistenti.

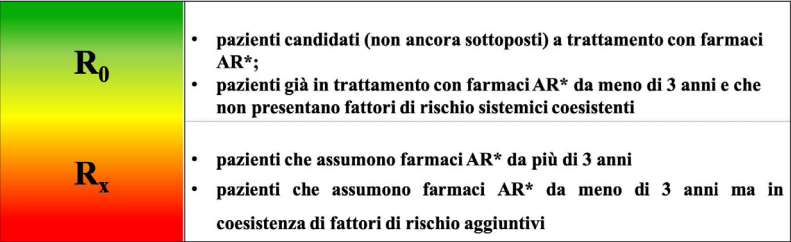
Il sottogruppo Ost-R_x è formato da:

- pazienti che assumono farmaci AR da più di 3 anni;
- pazienti che assumono farmaci AR da meno di 3 anni con fattori di rischio aggiuntivi (i.e. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, trigger orali).

Di nota, un dato paziente (Ost) potrà dinamicamente essere classificato in sottogruppo di rischio diverso da quello iniziale. Inoltre, si ipotizza che la progressione del rischio nei pazienti osteometabolici non abbia una progressione lineare e che l'analisi del profilo di rischio sia strettamente associata al paziente e alla coesistenza di fattori di rischio farmacologici, genetici, sistemici e/o locali che condizionano la sua probabilità di sviluppare ONJ farmaco-relata (Figura 2.3).

La Commissione ritiene che il paziente non oncologico (categoria Ost), all'avvio di una terapia con AR, necessita di un approccio preventivo per ONJ meno vincolante e urgente rispetto al paziente oncologico (categoria Onc). Questo approccio consiste nella diagnosi e cura delle patologie dento-parodontali, al pari della popolazione generale di uguale età e sesso; esso dovrebbe iniziare entro 6 mesi dalla prima somministrazione del farmaco ONJ-relato e proseguire regolarmente, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti (gestione delle comorbidità).

Figura 2.2 – Ipotesi di gradiente di rischio per ONJ farmaco-relata in pazienti con patologia osteometabolica

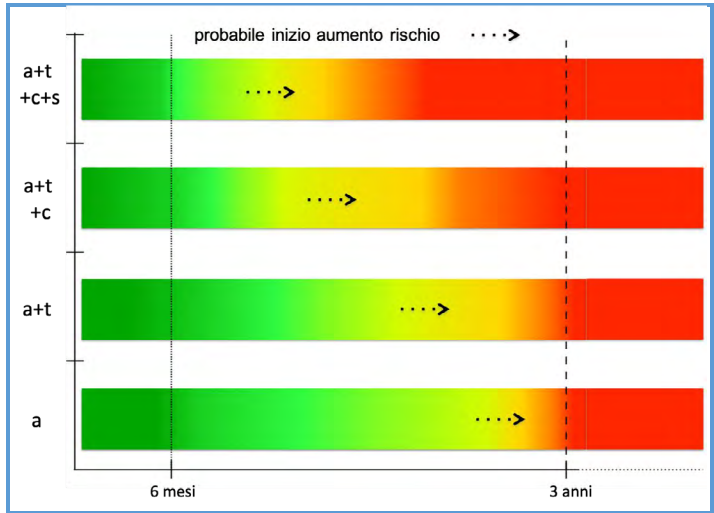


* Farmaci AR per pazienti osteometabolici: NBP per os, denosumab, BP per via im o ev
N.B. Per pazienti con carcinoma mammario o con carcinoma prostatico in blocco androgenico sottoposti a somministrazioni di farmaci ONJ-relati per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea (e.g. CTIBL), il rischio è presumibilmente sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteometabolica.

(Figura modificata da "L'odontoiatria a misura del paziente con patologia osteometabolica a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci." Campisi G, Mauceri R, Bedogni A, Fusco V, Di Fede O, Panzarella V. (2016). IMPLANT TRIBUNE ITALIAN EDITION, n.4, p. 7-10)

Figura 2.3 – Ipotesi di gradiente cromatico per livelli di rischio per ONJ farmaco-relata, in pazienti affetti da patologia osteometabolica, a seconda della presenza di coesistenti fattori di rischio

- a) Durata del trattamento con BP o denosumab
- t) Fattori di rischio locali
- c) Comorbidità (e.g. artrite reumatoide, diabete)
- s) Uso di corticosteroidi



Timing dell'azione odontoiatrica rispetto all'assunzione di farmaci ONJ-relati

Al fine di eseguire un'efficace e corretta programmazione delle procedure odontoiatriche relative alle strategie di prevenzione primaria, bisogna sempre considerare la variabile relativa al timing dell'assunzione del farmaco ONJ-relato, distinguendo tra:

- somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata (Onc-R₀, Ost-R₀);
- somministrazione di farmaci ONJ-relati in atto o conclusa (Onc-R₊, Onc-R₊₊, Ost-R_x).

Più in particolare, di seguito sono riportate le buone pratiche odontoiatriche consigliate nelle due evenienze.

a) Somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata

I pazienti per i quali è prevista la somministrazione di farmaci ONJ-relati ma ancora non in cura vengono definiti in *pre-terapia* e andrebbero inseriti in protocolli di prevenzione primaria, quindi sottoposti ad una valutazione dello stato di salute orale (clinico-radiografica), al fine di intercettare e risolvere tempestivamente tutti i processi infettivi-infiammatori e programmare dei richiami periodici per il mantenimento di salute orale, al fine di ridurre il rischio di sviluppo di ONJ in seguito all'assunzione di farmaci ONJ-relati^{5-7,10,18}. Durante la visita, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, andranno valutate sia le terapie conservative che le riabilitazioni protesiche, con particolare attenzione a quelle di tipo rimovibile, che devono essere monitorate al fine di rimuovere eventuali traumi sulla mucosa orale (in particolare nella regione linguale e posteriore della mandibola).

Come indicato anche nelle vigenti [raccomandazioni ministeriali](#)¹⁹, in virtù dell'elevato rischio di sviluppo di ONJ, tutti i **pazienti oncologici (Onc) affetti da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM)** che assumeranno farmaci ONJ-relati devono essere sempre sottoposti a visita odontoiatrica e al trattamento delle patologie orali, se presenti, prima dell'assunzione dei farmaci in questione. Inoltre, nel caso siano indicate terapie chirurgiche odontoiatriche per la risoluzione delle patologie orali (e.g. avulsione dentaria), l'inizio della

terapia con farmaci ONJ-relati è consigliato dopo circa 4-6 settimane dalle procedure chirurgiche, e comunque, in ogni caso, non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.

Nel caso sia programmata l'assunzione di farmaci AR in **pazienti affetti da patologia osteometabolica (Ost)** (e.g. osteoporosi primaria, secondaria e CTIBL), l'European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato che il prescrittore dovrebbe riferire tali pazienti all'odontoiatra se il loro status dentale risulti scarso. L'EMA, però, non specifica secondo quali parametri o procedure il prescrittore possa giungere a una opinione a tal riguardo. La Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) (www.sipmo.it) ha proposto nel 2011 che il prescrittore di farmaci AR somministri un questionario al paziente, così che mediante risposte a domande chiuse si possano facilmente intercettare pazienti con patologie dento-parodontali in atto da riferire all'odontoiatra prima dell'assunzione dei farmaci AR (Schema 2.1). Inoltre, per quanto riguarda i pazienti Ost, va sottolineato che il management di patologie dento-alveolari, rispetto ai pazienti Onc, ha maggiori margini di sicurezza nei confronti del rischio di sviluppo di ONJ farmaco-relata. La visita odontoiatrica e le eventuali cure non sono perentorie prima dell'inizio della terapia con AR, ma sono fortemente consigliate entro i primi 6 mesi della stessa, seguite da follow-up a lungo termine. Ciò non di meno, è sempre auspicabile che le patologie infettive/infiammatorie, quando richiedano procedure chirurgiche per la loro risoluzione, siano trattate possibilmente prima dell'ingresso del paziente Ost nella categoria R_x , al fine di ridurre, anche sul piano teorico, il suo rischio di ONJ farmaco-relata¹¹ (Figura 2.2).

In conclusione, la Commissione ritiene che per i pazienti (Onc), con patologia oncologica con MTS o MM, la valutazione dello stato di salute dento-parodontale sia effettuata SEMPRE PRIMA dell'inizio dell'assunzione di farmaci ONJ-relati, mediante la valutazione clinica e dell'imaging radiologico. Il relativo trattamento delle patologie orali andrà eventualmente stabilito, secondo tempi e modalità concordate insieme all'oncologo in base alle necessità terapeutiche del paziente. Diversamente, nei pazienti con patologia osteometabolica che assumeranno farmaci AR, la valutazione odontoiatrica iniziale non è perentoria prima dell'inizio dell'assunzione dei farmaci AR, ma si consiglia venga effettuata ENTRO I PRIMI 6 MESI di terapia con farmaci AR. In questo modo il paziente rientrerebbe nello schema di prevenzione della malattia parodontale, come previsto per la popolazione generale adulta (> 40 anni).

Schema 2.1 – Questionario ad uso del medico prescrittore di farmaci ONJ-relati per stimare lo status dentale e la necessità di visita/cure odontoiatriche

**QUESTIONARIO AD USO DEI PRESCRITTORI DEI FARMACI ASSOCIATI AL RISCHIO DI
OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI PER STIMARE STATUS DENTALE E
NECESSITA' VISITA/CURE ODONTOIATRICHE ***

	SI	NO
Assume bisfosfonati o altri farmaci antirassorbitivi (es. denosumab)?		
Assume farmaci antiangiogenetici?		
Si sottopone regolarmente a visite odontoiatriche Quante volte all'anno?		
Esegue con regolarità sedute di igiene orale?		
Quante volte al giorno si lava i denti con lo spazzolino?		
Usa altri presidi per l'igiene orale? (e.g. collutori, gel)		
Utilizza il filo interdentale?		
Ha mai visto sanguinare le sue gengive?		
Ha la sensazione che i denti siano mobili?		
Ha mai avuto gonfiore o dolore in sede gengivale? (ascesso parodontale, ascesso periapicale)		
Ha mai sofferto di infezioni odontogene? (faccia gonfia, pus)		
Ha mai sofferto di mal di denti?		
Ha mai avuto dei trauma dentali o alle ossa mascellari?		
Dovrà sottoporsi a estrazioni dentarie o chirurgia orale (impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) nei prossimi mesi?		
Ha protesi dentarie?		
Se sì, che tipo? Specificare (rimovibile o fissa)		
Si è sottoposto in passato all'inserimento di impianti dentali?		
Soffre di qualche patologia sistemica? Se sì, che tipo? Specificare (e.g. osteoporosi, diabete, cancro, coagulopatia)		
Assume cortisone o metroxate? Se sì, quale e da quanto tempo?		
Fuma?		
Se sì, Specificare numero di sig/die		
Beve alcolici?		
Se sì, Specificare numero di bicchieri/die		

*In grassetto, domande chiave: in presenza di almeno una risposta che fa sospettare uno scarso stato oro-dentale, il/la paziente dovrebbe essere riferito all'odontoiatra

b) Somministrazione di farmaci ONJ-relati in atto o conclusa

I pazienti che già assumono farmaci ONJ-relati devono essere inseriti anch'essi in un idoneo programma di prevenzione primaria e di terapia parodontale di supporto (ove necessaria) in modo da minimizzare il rischio, nel tempo, di insorgenza di patologie dentarie o problematiche parodontali/perimplantari. Come per il precedente gruppo di pazienti, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, durante la visita sono da valutare sia le terapie conservative sia le riabilitazioni protesiche già eseguite, quest'ultime, soprattutto, se di tipo rimovibile, devono essere monitorate al fine di prevenire eventuali traumi sulla mucosa orale.

Quindi, i pazienti devono eseguire controlli periodici con una frequenza non inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale nella popolazione generale, il che, a seconda dello status dento-parodontale e dell'età del paziente, comporta l'effettuazione della rivalutazione del paziente ogni quattro o sei mesi ²⁰⁻²³. Per i **pazienti (Onc) con patologia oncologica con MTS o MM** sono consigliati controlli periodici con una frequenza non superiore ai 4 mesi, mentre nei **pazienti (Ost) con patologia osteometabolica** la frequenza consigliata è non superiore ai 6 mesi; durante tali controlli si valuteranno anche i segni precoci di ONJ.

L'attività di prevenzione primaria per ONJ, per quanto legata al semplice controllo dei fattori di rischio ad oggi noti, è condotta in pazienti che hanno la necessità di iniziare l'assunzione di farmaci ONJ-relati o che assumono già farmaci ONJ-relati, ma non hanno avuto eventi avversi al cavo orale. Come precedentemente espresso, in entrambi i casi l'obiettivo dell'attività di prevenzione è quello di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente (sia Onc che Ost), per ridurre la possibilità che si realizzino eventi infiammatori/infettivi e si rendano, quindi, necessarie procedure invasive ⁴⁻¹⁰, anch'esse fattori di rischio locali per ONJ farmaco-relata. Infine, il paziente deve essere inserito in un programma di richiami periodici per il mantenimento della salute orale e reso edotto del rischio di ONJ e delle sue prime manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante e consentire, così, una diagnosi precoce.

Sospensione di farmaci ONJ-relati prima di procedure invasive odontoiatriche

Per sospensione temporanea del farmaco si intende il differimento di una o più somministrazioni di farmaci AR, con particolare riferimento ai NBP, e/o farmaci AA che inizia nei giorni antecedenti le procedure chirurgiche odontoiatriche e che solitamente si protrae fino alla guarigione completa dei tessuti orali. Non esiste evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia con farmaci AR e/o AA, sia endovenosa o orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare²⁴⁻²⁸. La sospensione (differimento) viene solitamente proposta al fine di ridurre il rischio di accumulo (i.e. NBP) o aumentata attività di farmaci ONJ-relati a livello del sito chirurgico, data la fisiologica tendenza dell'osso dento-alveolare al rimodellamento in seguito alle procedure chirurgiche²⁹. Inoltre, i farmaci AR potrebbero avere una blanda azione anti-angiogenetica, che si tradurrebbe in una diminuita capacità di riparazione mucosa, con potenziale ritardo/compromissione della guarigione delle ferite chirurgiche³⁰⁻³². In letteratura, si legge che per i farmaci ONJ-relati, in particolare NBP, è consigliata la sospensione degli stessi con un range da circa 3 mesi ad almeno 7 giorni prima delle terapie odontoiatriche invasive, compatibilmente con la patologia di base, per poi riprendere l'assunzione degli stessi farmaci una volta terminato il processo biologico di guarigione dei tessuti orali (almeno 4-6 settimane)^{4,11,12,26,33}. Questa pratica deve essere sempre concordata con il medico prescrittore, il quale può valutare correttamente le condizioni sistemiche del paziente relative alla patologia di base e i rischi associati alla sospensione della terapia (e.g. effetto *rebound* per denosumab)^{12,34}. A oggi non esiste alcuna evidenza scientifica che supporti la reale validità della sospensione delle terapie ONJ-relate prima di una procedura odontoiatrica invasiva, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ONJ, se non l'esperienza clinica. Vanno anche rimarcate le considerevoli differenze tra le classi di farmaci ONJ-relati, soprattutto per quello che riguarda la loro emivita e la loro farmaco-dinamica. Nel caso di:

- Bisfosfonati (in particolare NBP)

L'emivita piuttosto lunga dei BP comporta un effetto di inibizione sulla funzione osteoclastica di durata non prevedibile nel tempo; per questo, specialmente nei pazienti affetti da patologia oncologica con MTS ossee o MM in terapia ev, gli effetti dei BP a livello osseo possono essere molto prolungati nel tempo, anche dopo una singola somministrazione. Gli effetti della so-

sospensione temporanea dei BP (i.e. almeno 7 gg prima e almeno 4-6 settimane dopo la procedura chirurgica) potrebbero essere giustificati dalla riduzione dell'effetto anti-angiogenetico esercitato dai BP sui tessuti molli, al fine di favorire quindi la vascolarizzazione dei tessuti di guarigione. Inoltre, dato il potenziale rimodellamento osseo del sito post-estrattivo durante le fasi di guarigione, la sospensione temporanea (differimento) ridurrebbe il rischio di accumulo del farmaco nel sito post-estrattivo (Tabella 2.2)^{4,11,12,26,29,33}.

- Denosumab

Nei pazienti in terapia con denosumab si consiglia l'applicazione di schemi specifici diversi dai BP, in considerazione del fatto che l'emivita è conosciuta, piuttosto breve e dose dipendente, ritenendo che la sospensione del farmaco favorisca una più rapida guarigione dei siti chirurgici e per tanto è consigliata (Tabella 2.2).

Nel paziente oncologico con MTS ossee o MM e che assume denosumab (i.e. Xgeva®), sempre previo accordo con il medico prescrittore, si consiglia di iniziare le procedure invasive dopo almeno 3 settimane dopo l'ultima somministrazione, la ripresa della terapia sarà possibile a 4-6 settimane dalla procedura chirurgica odontoiatrica.

Nel caso di pazienti affetti da patologia osteometabolica in terapia semestrale con denosumab (i.e. Prolia®), andrà innanzitutto valutata l'urgenza della procedura chirurgica:

- In presenza di procedure invasive odontoiatriche urgenti e non procrastinabili (e.g. estrazione dentaria), si consiglia di eseguire le manovre chirurgiche odontoiatriche dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione di Prolia ed entro i 45 gg prima della nuova somministrazione pianificata e di applicare un protocollo medico-chirurgico *ad hoc* (vedi paragrafo "Chirurgia dento-alveolare"). La ripresa della terapia farmacologica sarà possibile dopo 4-6 settimane dalla procedura chirurgica odontoiatrica, a guarigione del sito orale post-chirurgico;
- In presenza di procedure invasive odontoiatriche procrastinabili (e.g. estrazioni dentarie, implantologia), si consiglia di eseguire le stesse secondo normali protocolli, a partire dalla fine del 5° mese dopo ultima somministrazione del denosumab, concordando con il prescrittore la finestra terapeutica (i.e. riassunzione di Prolia® al 7° mese e in ogni caso dopo almeno 4 settimane dall'ultima procedura odontoiatrica invasiva).

- Farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica

Nei pazienti in terapia con farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica, dato che l'emivita è conosciuta e piuttosto breve, come per il denosumab e differentemente dai BP, si ritiene che la sospensione del farmaco favorisca una più rapida guarigione dei siti chirurgici e per tanto è consigliata (Tabella 2.2).

È comprovata la compromissione dei processi di riparazione tissutale e della cicatrizzazione delle ferite nei pazienti in terapia con bevacizumab (i.e. Avastin®). Il bevacizumab blocca l'azione del VEGF, mediatore essenziale di parecchi processi di riparazione tissutale, andando a inibire la crescita e la maturazione dei vasi sanguigni cruciali nel processo di cicatrizzazione³⁵.

In pazienti in terapia con bevacizumab, sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, sono state riportate gravi complicanze nel processo di cicatrizzazione con esito fatale. Al fine di prevenire le complicanze post-chirurgiche e favorire la guarigione delle ferite, è essenziale interrompere la terapia almeno 5-8 settimane prima dell'intervento chirurgico³⁶⁻³⁸. La ripresa della terapia non deve essere iniziata per almeno 28 giorni dopo una chirurgia maggiore o fino a completa guarigione della ferita chirurgica^{38,39}. Per questo motivo, si ritiene prudente valutare insieme al medico prescrittore la sospensione del bevacizumab almeno 6 settimane prima delle procedure chirurgiche odontoiatriche (Tabella 2.2).

Relativamente agli inibitori di Tirosin-Kinasi (e.g. Sutent®) e agli inibitori di m-TOR (e.g. Afinitor®), in letteratura non vi sono controindicazioni alla chirurgia, sebbene questi farmaci sono associati a potenziali reazioni avverse cutanee e mucose³⁸. Data l'emivita plasmatica conosciuta e relativamente corta, si può procedere con le terapie chirurgiche odontoiatriche dopo almeno 1 settimana dall'ultima somministrazione del farmaco, sempre di comune accordo con il medico prescrittore (Tabella 2.2).

La Commissione propone una sospensione cautelare di BP, solo per il periodo peri-operatorio odontoiatrico, di 7 giorni prima dalla procedura chirurgica odontoiatrica e di circa 4-6 settimane dopo. La sospensione cautelare temporanea dei farmaci diversi da BP (denosumab o AA), in virtù della conoscenza dell'esatta e relativamente corta emivita, in assenza di una contemporanea anamnesi positiva per pregressa assunzione di BP, è più deterministica; si può pianificare una ragionata ed efficace sospensione temporanea dei farmaci ONJ associati in accordo col medico curante, come suindicato.

Tabella 2.2 – Sospensione del farmaco in pazienti a rischio di ONJ in previsione di procedure chirurgiche odontoiatriche

Paziente con patologia oncologica e MTS ossee o MM		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica ^o
Denosumab (AR)	Dopo almeno 3 settimane da ultima somministrazione	
Bevacizumab (AA)	Dopo 5-8 settimane da ultima somministrazione	
Sunitinib (AA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	
Paziente con patologia osteometabolica		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato* (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica ^o
*Solo se somministrato da più di tre anni oppure da meno di tre anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici (e.g. assunzione cronica di corticosteroidi sistemici, artrite reumatoide), negli altri casi non si consiglia la sospensione		
Denosumab (AR)	Nessuna sospensione della terapia**	
** Se le procedure sono ritenute procrastinabili, previo accordo con il prescrittore, le stesse verranno eseguite durante il 5°- 6° mese dall'ultima assunzione e si programmerà lo slittamento di un mese della nuova somministrazione del farmaco. Nel caso in cui la procedura invasiva è valutata urgente e non procrastinabile, si consiglia l'esecuzione dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione e non oltre 6 settimane prima della nuova somministrazione, in modo da assicurare un adeguato periodo per la guarigione prima della somministrazione successiva.		

Procedure odontoiatriche

Protocolli “dedicati”, per i pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata, riguardano quasi tutti i trattamenti odontoiatrici, non soltanto quelli che hanno come scopo la rimozione di focolai infettivi, ma anche i trattamenti odontoiatrici riabilitativi/elettivi, per i quali vi sono ovviamente livelli differenti di rischio di ONJ.

Le numerose procedure odontoiatriche trattate nella presente monografia vanno innanzitutto classificate come chirurgiche o non chirurgiche, inoltre, si è ritenuto opportuno distinguerle nelle seguenti tre categorie^{11,40}:

- indicate, cioè quelle strettamente legate alla prevenzione primaria della patologia e la rimozione dei fattori di rischio;
- possibili, cioè quelle non necessarie alla rimozione di fattori di rischio e legate a finalità elettive, in assenza di una controindicazione specifica;
- controindicate, cioè quelle di tipo elettivo e legate a un rapporto rischio/beneficio nettamente sfavorevole.

Prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata

L'obiettivo principale per un odontoiatra è sempre mantenere lo stato di salute orale, sia che il trattamento con farmaci AR o AA sia programmato o in corso, attraverso le normali *procedure di prevenzione primaria* (e.g. controlli periodici, fluoro-profilassi topica, mantenimento igienico e/o terapia parodontale di supporto, screening per lesioni mucose) per ridurre il rischio di ONJ connesso a fenomeni infiammatori/infettivi odontogeni e alle relative procedure chirurgiche. Come si evince dalle tabelle 2.3 e 2.4, eventuali procedure elettive non invasive (e.g. protesi, ortodonzia) saranno comunque possibili, mentre procedure di elezione invasive (e.g. chirurgia implantare, chirurgia ossea pre-implantare, chirurgia mucogengivale) andranno attentamente considerate in funzione della malattia di base, del tipo di farmaco ONJ-relato assunto dal paziente e degli altri fattori di rischio sistemici e/o farmacologici precedentemente elencati. In particolare, se la somministrazione di farmaci non è ancora iniziata, le terapie elettive potranno, in linea teorica, essere effettuate secondo i comuni protocolli e, se di carattere invasivo, andranno portate a termine prima dell'inizio della terapia con dei farmaci ONJ-relati, basandosi sempre sulla valuta-

zione della reale utilità della procedura per il paziente e delle sue priorità, specie per il **paziente affetto da patologia oncologica (Onc) con MTS o MM** (e.g. implanto-protesi, trattamenti ortodontici). Nel caso poi in cui la terapia con farmaci ONJ associati sia già iniziata in pazienti oncologici (Onc), le terapie di elezione invasive sono controindicate e andrebbero evitate (e.g. implanto-protesi).

La Commissione conferma che nel paziente oncologico sono da ritenersi sempre controindicate le procedure terapeutiche elettive (chirurgia ossea pre-implantare, implantologia o chirurgia mucogenivale) sia che il trattamento con farmaci ONJ-relati sia già in corso oppure programmato a breve.

Tale criterio è decisamente meno stringente nel caso di terapia con farmaci AR in **pazienti (Ost) affetti da patologia osteometabolica**, per i quali è sempre auspicabile che le patologie infettive/inflammatorie, quando richiedano procedure chirurgiche per la loro risoluzione, siano trattate nei primi 6 mesi e comunque prima dell'ingresso del paziente nella categoria Ost-R_x, al fine di ridurre, sul piano teorico, il suo rischio per malattia ONJ farmaco-relata. In presenza di patologie dento-parodontali o perimplantari, esse vanno gestite e risolte prima dell'inizio del trattamento con farmaci ONJ associati, compatibilmente con l'urgenza con cui è ritenuta necessaria la somministrazione di tali farmaci. Qualora la loro somministrazione sia già iniziata, come criterio di orientamento generale, bisognerà evitare di procrastinare l'eliminazione dei focolai infiammatori/infettivi. Le procedure terapeutiche finalizzate al trattamento di processi patologici in atto infiammatori/infettivi sono sempre indicate, mediante – ove previsto – applicazione di protocolli specifici. Eventuali procedure di elezione, soprattutto se invasive, andranno attentamente considerate e saranno possibili, ove non controindicate, solo una volta risolti i processi patologici infiammatori/infettivi del cavo orale del paziente (vedi tabelle 2.3 e 2.4).

Tabella 2.3 – Management odontoiatrico in pazienti in pre-terapia con farmaci ONJ-relati

Procedure <u>non chirurgiche</u>	Pazienti Oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti Osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata	Indicata
Protesi	Possibile [°]	Possibile [°]
Procedure <u>chirurgiche</u>		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata*	Indicata
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata	Possibile
Implantologia	Controindicata	Possibile★
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata§	Indicata§

[°] È necessario rispettare l'ampiezza biologica in protesi fissa (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopra-gengivale). Inoltre, in caso di protesi mobili, è necessario evitare il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti. Controllo dei manufatti ogni 4 mesi con eventuale ribasatura morbida (massimo ogni 6 mesi per i pazienti affetti da patologia osteometabolica).

* Attendere la guarigione mucosa fino a 4-6 settimane, prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-associati. Nel caso la terapia con farmaci ONJ-relati non sia procrastinabile, la chirurgia dento-alveolare è, comunque, indicata. Andrà eseguito il protocollo chirurgico e la terapia medica dei pazienti oncologici già in terapia con farmaci ONJ-relati.

§ Da eseguire solo se i processi infettivi non sono trattabili mediante le terapie parodontali/endodontiche non invasive

* Avvisare il paziente di rischio di ONJ non definibile nel medio-lungo termine

(Modificata da "Strategie preventive e management odontoiatrico nel paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaco." Di Fede O, Mauzeri R. (2017). IL DENTISTA MODERNO, anno XXXV, n. 5, Maggio 2017, p. 28-44, ISSN: 1827-3726)

Tabella 2.4 - Management odontoiatrico in pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati

Procedure <u>non chirurgiche</u>	Pazienti Oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti Osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata*	Indicata
Protesi	Possibile ^o	Possibile ^o
Procedure <u>chirurgiche</u>		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata*	Indicata (per foci dento-parodontali) Possibile (per piano protesico)
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata	Possibile *
Implantologia	Controindicata	Possibile *, **
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata§	Indicata§

°È necessario rispettare l'ampiezza biologica in protesi fissa (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopra-gengivale). Inoltre, in caso di protesi mobili, è necessario evitare il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti. Controllo dei manufatti ogni 4 mesi con eventuale ribasatura morbida (massimo ogni 6 mesi per i pazienti affetti da patologia osteometabolica).

* Attendere la guarigione mucosa fino a 4-6 settimane, prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-associati. Nel caso la terapia con farmaci ONJ-relati non sia procrastinabile, la chirurgia dento-alveolare è, comunque, indicata. Andrà eseguito il protocollo chirurgico e la terapia medica dei pazienti oncologici già in terapia con farmaci ONJ-relati.

§ Da eseguire solo se i processi infettivi non sono trattabili e guaribili mediante le terapie parodontali/endodontiche non invasive

*Avvisare il paziente di rischio di ONJ non definibile nel breve termine se è Ost-Rx

**Avvisare il paziente di rischio di ONJ non definibile anche nel medio-lungo termine, anche se il paziente non è in atto Ost-R+

(Modificata da "Strategie preventive e management odontoiatrico nel paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaco." Di Fede O, Mauzeri R. (2017). IL DENTISTA MODERNO, anno XXXV, n. 5, Maggio 2017, p. 28-44, ISSN: 1827-3726)

Conservativa ed Endodonzia

Tutte le procedure non invasive, atte alla terapia di elementi dentari compromessi da processi cariosi sono di fondamentale importanza per la prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata, pertanto sono sempre con-

siderate indicate^{11,33}. Ovviamente il trattamento endodontico di denti compromessi, con buona prognosi, è consigliato in tutte le categorie di pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati, per ovviare alle estrazioni dentarie.

Bisogna, inoltre, considerare che attualmente i casi di osteonecrosi insorti in coincidenza di terapia canalare sono pochissimi e di dubbia interpretazione⁴¹⁻⁴³; tuttavia, il rischio di ONJ potrebbe essere più elevato a seguito di complicanze o errori procedurali durante l'esecuzione della terapia endodontica⁴⁴⁻⁴⁶.

Nel caso sia necessaria l'esecuzione di terapie endodontiche, bisognerà procedere con qualche accorgimento durante le procedure operative^{47,48}:

- Sciacquo pre-operatorio con collutorio a base di clorexidina (CHX) allo 0.20% senza alcol per un minuto;
- Utilizzo di anestetico locale;
- Isolamento del campo operatorio mediante diga di gomma, a partire dalla rimozione della carie fino alla chiusura dell'elemento trattato;
- Disinfezione sia del dente sia della diga di gomma (e.g. etanolo 80% per 2 minuti) .

Si consiglia di prestare attenzione alla sagomatura a livello dell'apice radicolare e alla successiva tecnica di chiusura dei canali radicolari, preferendo tecniche che riducano il rischio di spinta dei detriti dentali al di là del forame apicale. Inoltre, particolare attenzione andrà posta nel posizionamento dell'uncino della diga, il cui trauma esercitato sulle mucose è stato rilevato associabile allo sviluppo di ONJ e considerato pertanto un fattore di rischio⁴⁹. A ciò si aggiunge che alcuni autori consigliano la prescrizione di terapie antibiotiche in previsione di trattamenti endodontici in presenza di ampie lesioni osteolitiche o di denti necrotici (anche in assenza di lesioni peri-apicali); nel caso in cui sarà prescritta la profilassi medica gli stessi consigliano di eseguire terapie endodontiche multiple nella stessa seduta operativa^{48,50}.

È opinione di questa Commissione che le terapie conservative ed endodontiche possano essere eseguite sia prima sia durante la terapia con farmaci ONJ-relati.

Terapia parodontale non chirurgica

La presenza di processi infiammatori/infettivi legati alla malattia parodontale è sempre più considerata un fattore determinante lo sviluppo di ONJ farma-

co-relata in qualunque categoria di paziente a rischio. Data la patogenesi alla base della parodontite, la diffusione di batteri attraverso la tasca parodontale rappresenta il principale fattore di diffusione di infezione alla compagine ossea e come tale è da considerarsi un fattore di rischio rilevante⁵¹⁻⁵⁸. Pertanto, come auspicabile per la popolazione in generale, un idoneo protocollo di igiene orale (professionale e domiciliare) e un adeguato standard di salute orale rappresentano il pre-requisito alla somministrazione di farmaci in qualunque categoria di paziente a rischio ONJ^{4,11,12,59,60}. Inoltre, come precedentemente indicato, è indispensabile mantenere uno stretto controllo delle condizioni di igiene/salute orale con richiami periodici da eseguirsi ogni quattro mesi nei soggetti affetti da patologia oncologica (Onc) con MTS ossee o MM e ogni sei mesi nei pazienti (Ost) affetti da patologia osteometabolica, o comunque con una frequenza periodica che non dovrebbe mai essere inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale richiesti dallo status dento-parodontale e dell'età del paziente.

È opinione di questa Commissione che i pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata debbano essere inseriti in programmi di richiami periodici per la terapia parodontale causale al fine di rimuovere l'eventuale presenza di placca e tartaro e favorire, contestualmente, tutte le misure di prevenzione primaria e secondaria di ONJ.

Riabilitazione protesica

Indipendentemente dalla categoria di rischio per ONJ farmaco-relata, le riabilitazioni protesiche, sia fisse che mobili, sono considerate procedure "possibili", tenendo a mente alcune accortezze relative alle protesi mobili o fisse.

Nel caso di procedure odontoiatriche atte alla realizzazione di manufatti protesici fissi bisognerà rispettare con attenzione l'ampiezza biologica ed eventualmente prevedere una chiusura del manufatto protesico sopra-gengivale⁶¹. Infatti, l'invasione della giunzione epitelio-connettivale con le frese può causare un danno del legamento parodontale con conseguente infiammazione dello stesso e aumentato rischio di sviluppo di ONJ. Allo stesso modo, al fine di evitare il traumatismo gengivale, bisognerà porre ulteriore attenzione durante l'eventuale utilizzo e posizionamento del filo retrattore nel solco parodontale durante la rilevazione dell'impronta. In merito al posizionamento sopra-gengivale dei margini protesici, specialmente nei pazienti anziani, la loro realizza-

zione potrà favorire tutte le manovre di igiene orale domiciliare e quindi ridurre il rischio di sviluppo di malattia parodontale.

Nel caso di protesi rimovibili, l'attenzione va posta sul potenziale trauma sulle mucose orali causato dalla compressione delle basi protesiche. Sono sempre più frequenti in letteratura casi di ONJ farmaco-relata legati alla scorretta compressione meccanica esercitata da protesi rimovibili incongrue, associata o meno alla presenza di strutture anatomiche facilmente traumatizzabili (e.g. esostosi, tori mandibolari o mascellari). Le aree da controllare maggiormente sono il margine linguale della mandibola, la porzione mediana del palato e il versante vestibolare delle creste edentule mascellari, oltre all'eventuali esostosi ossee^{5,11,62-65}.

Nel caso sia possibile il recupero endodontico degli elementi dentari residui, andrà favorita la progettazione di un'overdenture che consente di ridurre l'appoggio mucoso e di distribuire il carico masticatorio sui monconi protesici al fine di conferire maggior stabilità all'apparecchio, riducendo il rischio di decubiti protesici⁶⁶.

Andranno programmate visite periodiche, durante le quali i manufatti protesici dovranno essere costantemente rivalutati ed eventualmente modificati/ribasati, al fine di intercettare e/o rimuovere i decubiti e quindi le potenziali soluzioni di continuo della mucosa orale.

Nel caso di pazienti che hanno sviluppato ONJ farmaco-relata e sono stati sottoposti a trattamenti chirurgici di ONJ, va considerata l'opportunità di consigliare di non indossare le protesi ed eseguire ribasature morbide per minimizzare il trauma sulle creste alveolari.

Durante le sedute di counselling, andrà istruito il paziente alla corretta valutazione dei decubiti protesici; spesso tali manifestazioni sono considerate e gestite dal paziente come banali decubiti alternando l'impiego della protesi con la temporanea rimozione per alleviare il dolore, favorendo così una loro cronicizzazione e un aggravamento del processo; il paziente dovrà essere sensibilizzato anche alle corrette procedure di mantenimento e pulizia quotidiana del manufatto protesico (i.e. è sempre consigliata la rimozione delle protesi durante le ore notturne)^{65,67,68}.

È opinione della Commissione che non sussistono evidenze cliniche che controindichino la terapia protesica (fissa o rimovibile) in nessuna delle categorie di pazienti (Onc e Ost), o in nessuna delle fasi di somministrazione di un farmaco ONJ-relato. Esistono, parimenti, delle precauzioni da tenere in debita considerazione durante e dopo la realizzazione dei manufatti protesici.

Ortodonzia

A partire dal 2007 sono presenti lavori scientifici che riferiscono movimenti ortodontici in pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata⁶⁹⁻⁷¹. Anche se non esistono studi che possano attribuire a questo genere di terapia un rischio specifico di incremento di ONJ né sono descritti casi clinici di ONJ insorti su siti trattati ortodonticamente, bisogna, in generale, considerare che il movimento ortodontico determina un aumento sensibile del turnover osseo a livello peri-radicolare degli elementi coinvolti con un conseguente accumulo locale dei farmaci ONJ-relati. Il decremento dell'attività osteoclastica in questi pazienti si tradurrà intuitivamente in una difficoltà allo spostamento dei denti e un plausibile rischio di parodontopatia, trauma occlusale, accumulo di placca e tartaro con flogosi gengivale^{71,72}. Questi possono indubbiamente rappresentare possibili fattori di rischio riconosciuti per ONJ. Si raccomanda, dunque, di considerare con cautela il trattamento ortodontico nei pazienti sottoposti ad alte dosi ed a terapie prolungate, specialmente per via endovenosa. I pazienti (Ost) in terapia con AR per patologia osteometabolica sono da considerare, come per le altre terapie odontoiatriche non invasive, a basso rischio. Pertanto, i trattamenti ortodontici sono classificati come terapie "possibili", anche se la richiesta di tali trattamenti in pazienti a rischio di ONJ non è solitamente comune. Nel caso si decida di intraprendere un trattamento ortodontico, si raccomanda l'applicazione di forze deboli, ridurre al minimo il trauma esercitato sui denti e sulle mucose, utilizzando forze deboli e scegliendo ancoraggi dentari multipli ed evitando quanto possibile collaterali terapie chirurgiche^{69,73}. Comunque, sussiste da parte dell'ortodontista il compito di seguire con attenzione il paziente in terapia con farmaci ONJ-relati; infatti, oltre al monitoraggio costante della mobilità dentale si consiglia di eseguire controlli radiografici costanti al fine di evidenziare eventualmente segni precoci di ONJ (e.g. fenomeni di sclerosi ossea del parodonto). Nel caso di movimenti dentali lenti o assenti, mobilità eccessiva o fenomeni di sclerosi ossea o altre anomalie radiografiche, si consiglia di sospendere tempestivamente il trattamento. Anche in questo caso è stata suggerita precauzionalmente la sospensione di NBP durante il trattamento ortodontico; valgono, tuttavia, le perplessità circa l'utilità di tale sospensione.

È opinione della Commissione che non sussistono evidenze che controindichino la terapia ortodontica in nessuna delle categorie di pazienti a rischio di ONJ e in nessuna delle fasi di somministrazione di farmaci ONJ-relati.

Esistono, al contrario, esperienze cliniche che raccomandano l'estrusione ortodontica di radici o denti irrecuperabili fino alla loro graduale esfoliazione per ovviare alla più traumatica estrazione dentaria. La durata di questa procedura dipende dalla morfologia di ogni singola radice, dallo stato dei tessuti parodontali, dall'anatomia locale e dalla collaborazione del paziente^{74,75}. Viene proposta questa soluzione come trattamento di scelta quando l'estrazione è necessaria in un paziente che non può sospendere la terapia farmacologica. Questa tecnica risulta tuttavia difficile da adattare nei pazienti anziani e oncologici che mostrano una scarsa compliance per le frequenti visite e sedute odontoiatriche e diventa inattuabile in caso di edentulismo parziale nelle aree limitrofe all'elemento da estrarre per l'ovvia impossibilità di applicare le trazioni ortodontiche⁷⁶.

Chirurgia dento-alveolare

Le avulsioni dentarie, in generale, sono sempre indicate per la prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata in presenza di focolai infiammatori e infettivi associati ad elementi dentari con compromissione grave e prognosi infausta (non trattabili mediante procedure conservative), in ogni categoria di paziente a rischio di ONJ^{11,19}.

Nel caso di avulsioni dentarie semplici in pazienti in "pre-terapia", specialmente pazienti affetti da patologia oncologica con MTS ossee o MM, sarebbe auspicabile postergare l'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati fino alla guarigione biologica dei siti post-estrattivi, solitamente intorno a 4-6 settimane, previo parere positivo del prescrittore. Nel caso di avulsioni dentarie complesse (e.g. terzi molari in inclusione ossea affetti da disodontiasi) sarebbe opportuno ridurre al minimo la manipolazione ossea e favorire la guarigione per prima intenzione della ferita, facilitando e velocizzando, in tal modo, la guarigione del sito post-estrattivo. In presenza di elementi dentari per i quali è necessaria l'avulsione in pazienti Onc-R₀ (in terapia con farmaci ONJ-relati per patologia oncologica con MTS ossee o MM non postergabile), si dovranno applicare i protocolli medico-chirurgici identici a quelli applicati nei pazienti che assumono già farmaci ONJ-relati (Onc-R₊), per l'esecuzione delle procedure odontoiatriche invasive¹¹.

Nel caso di pazienti già in terapia con farmaci ONJ-relati, l'estrazione dentaria è sempre stata indagata come il principale evento scatenante ONJ, venendo definita il fattore precipitante nel 52-61% dei casi di ONJ nei pazienti oncologici, con percentuali che

rasentano l'80% quando l'avulsione è associata a interventi di cistectomia¹². Negli ultimi anni la ricerca scientifica si è concentrata maggiormente sul ruolo della patologia endo-parodontale nella patogenesi della malattia, quale principale fattore precipitante e, comunque, principale causa delle avulsioni dentarie. Di fatto, la mancata avulsione di elementi dentari compromessi associati a processi infiammatori/infettivi cronici delle ossa mascellari, mantenendo questi processi attivi, è associata a un rischio di ONJ farmaco-relata superiore rispetto a quello associato alle procedure terapeutiche^{58,77,78}.

In tal senso, sono stati riportati risultati incoraggianti a seguito di procedure terapeutiche invasive sia in pazienti affetti da patologia oncologica con MTS ossee o MM in trattamento con farmaci ONJ-relati ev (Onc-R₊, Onc-R₊₊), sia in pazienti affetti da patologia osteometabolica a rischio (Ost-R_x), nell'ambito di opportuni protocolli medico-chirurgici^{29,79-89}.

Tali protocolli, come detto prevedono sempre la somministrazione di antibiotici sistemici e antisettici orali prima e/o nel post-operatorio in associazione con procedure estrattive standardizzate (e.g. mobilizzazione di lembi mucoperiostei per la chiusura primaria del sito chirurgico).

In merito alla scelta della terapia antibiotica, i protocolli, descritti in letteratura, non sono univoci, sebbene molti prevedano l'associazione di due classi di molecole differenti al fine di avere un più ampio spettro di copertura. Generalmente vengono utilizzate le penicilline, in particolare amoxicillina (1g, 3 volte/die) con o senza acido clavulanico, in associazione al metronidazolo (500mg, 3 volte/die). In caso di allergia alle penicilline, può essere somministrata l'eritromicina (600 mg, 3 volte/die), la clindamicina (600mg, 2 volte/die) o la ciprofloxacina (500mg, 2 volte/die). In relazione alla durata della somministrazione pre-operatoria, alcuni studi evidenziano migliori risultati in caso di terapie antibiotiche preoperatorie prolungate (e.g. 3-4 settimane), mentre altri mostrano buoni risultati con terapie antibiotiche preoperatorie brevi (i.e. iniziate da 1 a 3 giorni prima dell'estrazione) o con terapie iniziate il giorno stesso dell'estrazione^{29,79-82,84,85,88-90}. La prosecuzione post-operatoria della terapia antibiotica nei protocolli citati è stata riportata in un range da 5 a 17 giorni. A tal proposito, non si può esprimere un giudizio circa la scelta ottimale che viene in definitiva rimessa al giudizio del clinico relativamente al caso specifico, dal momento

che i protocolli riportati non sono comparabili e la superiore efficacia di un protocollo su altri non è basata al momento su robuste evidenze di studi randomizzati.

In fase preoperatoria, l'esecuzione di procedure di igiene orale professionale eseguite 2 o 3 settimane prima dell'intervento ed associate all'uso quotidiano di collutori alla clorexidina (CHX) sembrano aumentare ulteriormente il livello di efficacia delle procedure terapeutiche invasive, riducendo la carica batterica del cavo orale. In merito ai protocolli chirurgici, la maggior parte di essi prevede per i pazienti ad alto rischio le medesime procedure:

- Sciacquo preoperatorio con collutorio a base di CHX allo 0.20% senza alcol per 1 minuto;
- Utilizzo di anestetico locale;
- Esecuzione di un lembo muco-periosteo a spessore totale;
- Lussazione ed avulsione del dente con la minima invasività sull'osso;
- Rimozione del tessuto di granulazione e l'alveoloplastica, sempre con manipolazione ossea minima;
- Irrigazioni intra-alveolari per 1-2 minuti con antibatterico (i.e. Rifamicina sodica, uso locale);
- La mobilizzazione di lembi mucoperiostei, il loro adattamento e la sutura della ferita, per favorire guarigione per prima intenzione.

Sebbene sia preferibile l'utilizzo di apparecchiature ultrasoniche per l'esecuzione di eventuali osteotomie/osteoplastiche e l'esposizione dei residui radicolari, sulla base della letteratura, i protocolli di estrazione chirurgica proposti con l'uso di strumenti odontoiatrici convenzionali, a fronte di maggiore invasività, non sembrano accrescere il rischio di ONJ^{29,79,87}.

Sulla base dei progressi medico-tecnologici, negli ultimi anni sono stati presentati protocolli chirurgici associati alla foto-biomodulazione laser (e.g. laser Nd:YAG, laser a diodi) e di emocomponenti per uso non trasfusionale (APC), come il PRP o L-PRF^{80,87-89,91-93}. Mentre gli effetti della foto-biomodulazione sono principalmente legati alla riduzione dell'infiammazione del sito post-estrattivo e delle relative complicanze durante il periodo di guarigione; l'uti-

lizzo di APC sta mostrando risultati positivi nella prevenzione di ONJ in seguito ad avulsioni dentarie, semplificando e riducendo il numero delle manovre chirurgiche necessarie e di conseguenza i tempi operatori. Di fatto, oltre alla stimolazione della guarigione dei tessuti duri e molli mediante il rilascio di diversi fattori bioattivi, la stabilità fisica degli APC consente la loro applicazione all'interno degli alveoli e la loro stabilizzazione, senza la necessità di lembi muco-periosteali a tutto spessore e la loro mobilitazione per la chiusura del sito post-estrattivo.

Nel periodo post-operatorio, la rimozione della sutura andrà eseguita tra il settimo e il decimo giorno dall'intervento, successivamente i controlli clinici-radiografici devono essere programmati periodicamente entro il primo anno dall'intervento chirurgico al fine di valutare la corretta guarigione.

Come già accennato in precedenza, è utile anche in questi casi una sospensione temporanea dei farmaci ONJ-relati, a partire dai giorni antecedenti l'estrazione e sino alla completa guarigione del sito estrattivo (4-6 settimane), sempre compatibilmente con la patologia primaria del paziente e il nulla osta del medico prescrittore (Tabella 2.2).

È opinione di questa Commissione che

1) la chirurgia dento-alveolare sia indicata ed eseguibile, senza modifiche dei normali protocolli, se effettuata prima di iniziare la somministrazione di farmaci ONJ-relati in tutte le categorie di pazienti (Onc e Ost) a rischio di ONJ, a condizione che sia possibile attendere la completa guarigione biologica del sito estrattivo (normalmente 4-6 settimane). Se non si può rispettare questa tempistica di sicurezza, le tecniche estrattive devono essere assimilabili a quelle consigliate per i pazienti in corso di terapia con farmaci ONJ-relati;

2) la chirurgia dento-alveolare sia indicata ed eseguibile, con protocolli ad hoc, se effettuata dopo la somministrazione di farmaci ONJ-relati in tutte le categorie di pazienti (Onc e Ost) a rischio di ONJ (unica eccezione: in pazienti Ost in terapia con Prolia® nel caso in cui si possa aspettare il quinto mese dall'ultima assunzione, si possono utilizzare protocolli estrattivi normali). Si rispetterà sempre l'attesa di completa guarigione biologica del sito estrattivo (normalmente 4-6 settimane) prima di riassumere i farmaci ONJ-relati.

Figura 2.4: Storia di assunzione di BP per osteoporosi primaria (alendronato orale per 6 anni [70mg/settimana], seguito da Aclasta® per 1 anno [5mg]). All'anamnesi, pregresso trauma fratturativo-contusivo del massiccio facciale con avulsioni dentarie. Non pregressi fatti ascessuali A/B: compromissione della protesi fissa definitiva con mobilità degli elementi pilastro residui associata a carie degli elementi 2.1 e 2.2, gengivite cronica e accumulo di placca (freccie triangolari). C: esame radiografico OPT: si può osservare la riabilitazione protesica fissa, associata alla presenza di elementi dentari 1.3-1.2-2.1-2.2 con pregresse terapie endodontiche, in assenza di segni radiologici di ONJ farmaco-relata.

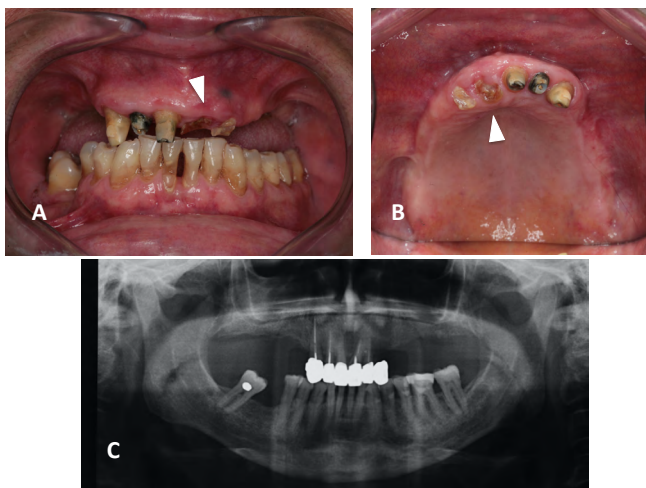


Figura 2.5: Estrazioni chirurgiche di elementi 1.3-1.2-1.1-2.1-2.2. A: allestimento di lembo muco-periosteo con scarico distale (freccia) bilaterale e gengivectomia para-marginale da 1.3 a 2.2. B: panoramica degli alveoli post-estrattivi e delle asperità ossee residue (freccia triangolare); C: visione generale dell'osso alveolare dopo biopsie osteo-midollari di screening e osteoplastica con fresa rotante e allestimento di lembo di avanzamento mucoso previa incisione periostale di rilascio (freccia triangolare); D: sutura diretta del piano mucoso con punti riassorbibili a materasso a verticali e punti singoli sulle incisioni di scarico. N.B. L'esito dell'esame istologico delle biopsie alveolari è risultato negativo per osteonecrosi/osteomielite.

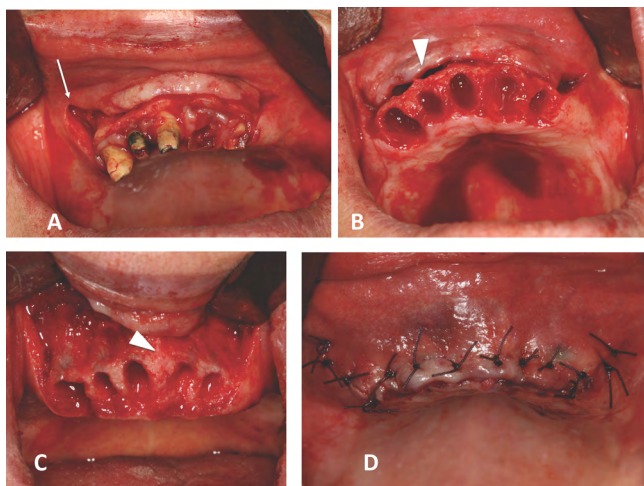
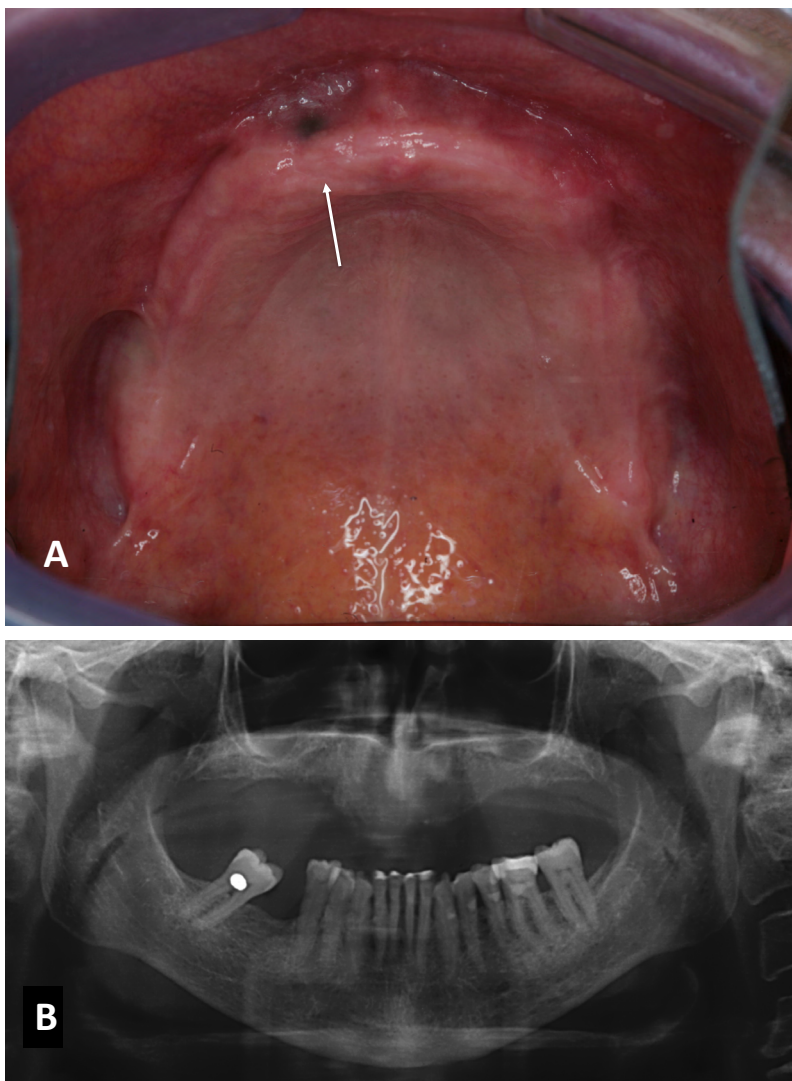


Figura 2.6: Controllo clinico-radiologico a 1 anno dalla bonifica dell'aracata superiore, in assenza di dolore (VAS=0). A: mucose rosee e trofiche, in assenza di segni di infiammazione/infezione (freccia); B: OPT che mostra, nei limiti della metodica, una condizione ossea normale, in assenza di radiopacità o radio-trasparenze sospette in sede di estrazione. La paziente aveva ripreso regolarmente BP (Aclasta®) due mesi dopo le estrazioni dentarie.



Implantologia

Il rapporto tra implantologia dentale e l'uso di farmaci ONJ-associati è piuttosto complesso e controverso. Il numero degli studi retrospettivi che riportano gli effetti dell'inserimento di impianti endossei nei pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati è cresciuto negli ultimi anni⁹⁴⁻¹⁰¹. La maggioranza degli studi si è concentrata sulla definizione del successo implantare nei pazienti in trattamento con farmaci ONJ-relati (in particolare in pazienti con patologie osteometaboliche), senza definire il rischio di insorgenza di ONJ.

Il rischio di ONJ è stato valutato sia nel breve ("implant surgery-triggered osteonecrosis", ISTO) che nel lungo termine ("implant presence-triggered osteonecrosis", IPTO)¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Pertanto, prima di tutto bisogna sempre valutare attentamente i costi e benefici di questo tipo di riabilitazioni e le eventuali opzioni terapeutiche alternative.

Relativamente al rischio di sviluppo di ONJ nel breve termine (ISTO), dato che tutte le procedure chirurgiche implantologiche sono strettamente associate a una elevata manipolazione ossea, andrà valutata attentamente nelle prime settimane la guarigione tissutale del sito post-chirurgico^{102,103,106,107}.

Relativamente al rischio di sviluppo di ONJ nel lungo termine (IPTO), trattasi di quei pazienti già esposti a farmaci ONJ-relati (soprattutto ONC-R₊ e ONC-R₊₊), per i quali le condizioni sistemiche e locali possano favorire un rapido sviluppo di perimplantite. Dato l'intimo rapporto osso-impianto, lo sviluppo di una perimplantite favorirebbe una più rapida diffusione dei processi infettivi all'osso alveolare (evento possibile anche in pazienti con riabilitazioni implanto-protesiche eseguite prima della diagnosi di patologia oncologica e della terapia con farmaci ONJ-relati)^{102-104,108-112}. Inoltre, sembra che i carichi masticatori che si sviluppano sulle riabilitazioni implanto-protesiche, e di conseguenza sugli impianti osteointegrati a livello delle aree di contatto osseo, favoriscano la formazione di *micro-crack*, che possono anch'esse favorire un rapido sviluppo di ONJ, indipendentemente dallo sviluppo di una perimplantite¹¹¹. Per questo, nel paziente oncologico il rischio di ONJ associato alle procedure chirurgiche implantologiche è elevato, sebbene non definibile, sia nel breve che nel lungo periodo, e la procedura controindicata.

Le raccomandazioni della letteratura sono concordi nel definire che l'assunzione di farmaci ONJ-relati per patologia oncologica con MTS ossee o MM (NBP per via endovenosa o denosumab) o per indicazioni oncologiche (farmaci AA), rappresenta una controindicazione assoluta all'implantologia in corso di terapia, e la presente Commissione concorda in pieno su questo punto. Tale controindicazione deve considerarsi valida anche dopo cessazione della terapia con NBP, per un periodo di tempo ancora non definito. Infine, è opinione di questa Commissione che la chirurgia rigenerativa ossea pre-implantare sia strettamente controindicata nelle categorie di pazienti oncologici a rischio di ONJ (Onc-R₊, Onc-R₊₊).

Relativamente al realizzazione di riabilitazioni implanto-protesiche in pazienti con patologia osteometabolica (Ost) in terapia con farmaci ONJ-relati (principalmente BP), numerosi studi hanno evidenziato livelli di successo implantare sovrapponibili a pazienti non a rischio di ONJ, con assenza di sviluppo di ONJ nel breve-medio termine^{94-100,113}. In uno studio italiano, il carico immediato di impianti singoli posizionati nel settore estetico o di full-arch non è stato associato a comparsa di ONJ BP-relata⁹⁷. Tuttavia, sono sempre più numerose le pubblicazioni legate a casi di fallimento di impianti ed insorgenza di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica trattati con BP orali^{103,107,111,112,114-117}. Cheng et al. stima un rischio di perdita di impianti in pazienti sottoposti a NBP per os di circa l'0.88%¹¹⁸.

Sebbene le ONJ legate all'atto chirurgico si sviluppano solitamente nei primi 3 mesi dalla chirurgia (ISTO), è stato constatato che quelle legate allo sviluppo di micro-crack e/o perimplantite solitamente si sviluppano dopo circa 41 mesi dalla chirurgia (IPTO)¹⁰⁴. La revisione della letteratura mostra che pochi studi hanno un follow-up che supera i 3 anni; per tanto, i risultati ottenuti dai ricercatori, sebbene eccellenti, andrebbero sempre rapportati al tempo medio di sviluppo di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica in trattamento con farmaci ONJ-relati.

Perciò, nel paziente con patologia osteometabolica (Ost) "in terapia" (con BP o denosumab) le riabilitazioni implanto-protesiche non sono considerate esplicitamente controindicate ma procedure elettive possibili, sia per la categoria Ost-R₀ che per la categoria Ost-R_x. Di fatto, andrà valutato insieme al paziente il rapporto rischio/beneficio, lo stesso paziente andrà informato del rischio non definibile di ONJ a breve termine nel caso di pazienti Ost-R_x (rischio associato alla procedura chirurgica) e a lungo termine in entrambi i gruppi di pazienti

(Ost-R₀, Ost-R_x), in questo ultimo caso, per rischio legato al possibile sviluppo di perimplantite^{11,103,112,113,119}.

Se si decide di procedere con il posizionamento di impianti osteointegrati in pazienti con patologia osteometabolica (Ost), è necessario ottenere il consenso informato per rischio non definibile di ONJ a breve termine (rischio legato alla procedura chirurgica) nel caso di pazienti Ost-R_x, e a lungo termine (rischio legato alla perimplantite) sia per i pazienti Ost-R₀ sia per gli Ost-R_x; nei pazienti Ost-R_x andranno predisposti protocolli implantologici con lembo mucoperiosteo per la chiusura primaria del sito chirurgico e profilassi medica (vedi paragrafo Chirurgia dento-alveolare). In più, previo accordo con il medico prescrittore, è raccomandata la sospensione della terapia con farmaci ONJ-relati, attendendo la guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) prima della loro riassunzione.

Si riporta dalla letteratura che, al fine di prevenire l'evento ONJ farmaco-relato in pazienti con patologia osteometabolica (Ost), vi sono risultati incoraggianti in merito all'applicazione di APC durante la procedura chirurgica di posizionamento delle fixture implantari e assenza di sviluppo di ONJ nel medio-lungo termine¹⁰⁰.

E' opinione della Commissione che sia dovere dell'odontoiatra/chirurgo orale informare il paziente affetto da patologia osteometabolica in terapia con farmaci AR, già in fase di pianificazione terapeutiche, che esiste un potenziale, seppur non quantificabile, rischio di sviluppare ONJ a livello del sito implantare, rischio legato al protrarsi negli anni della terapia con farmaci ONJ-relati e all'eventuale insorgenza di fenomeni di perimplantite. Si afferma, quindi, la necessità di condividere con il paziente la scelta della riabilitazione implantologica e l'indispensabile adesione da parte del paziente a uno stretto programma di igiene orale (domiciliare e professionale) e follow-up negli anni successivi. Nel caso di pazienti Ost-R_x (soprattutto in presenza di concomitanti fattori di rischio sistemici) è opinione della commissione che l'odontoiatra valuti attentamente le strategie protesiche alternative, pur non essendo controindicato il ricorso a tecniche di chirurgia implantare.

Chirurgia parodontale e chirurgia endodontica

Così come le avulsioni dentarie, anche la chirurgia parodontale e la chirurgia endodontica sono assolutamente indicate se finalizzate a rimuovere i foci infettivi, quando questi non sono risolvibili mediante te-

rapie conservative^{11,40}. Andrebbero, tuttavia, sempre preferite opzioni e tecniche chirurgiche che minimizzano la manipolazione ossea, tenendo in considerazione i protocolli di profilassi antibiotica indicati a proposito della chirurgia dento-alveolare. Nel caso le procedure terapeutiche invasive siano predisposte prima dell'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati nei pazienti (Onc) con patologia oncologica con MTS ossee o MM, la commissione ritiene necessaria l'attesa della guarigione biologica dei tessuti prima dell'inizio della terapia farmacologica (4-6 settimane). Se l'inizio della terapia farmacologica non fosse procrastinabile, è consigliabile valutare soluzioni alternative come la chirurgia estrattiva.

Se il piano di trattamento richiede procedure con coinvolgimento dell'osso e/o del periostio in sestanti differenti, alcuni autori hanno consigliato di trattare prima un sestante o un singolo dente. Se dopo la terapia, durante i 2 mesi di follow-up, non si evidenzia l'insorgenza di segni o sintomi di ONJ il trattamento può essere ragionevolmente eseguito anche negli altri sestanti. Se vi è un successo completo nel primo sestante (assenza di aree infiammate, irritate o eritematose) si può prendere in considerazione un approccio chirurgico con coinvolgimento contemporaneo di più sestanti. Il "sextant approach" a fini preventivi per ONJ ha comunque un basso livello di *evidence based medicine*¹²⁰.

E' opinione di questa Commissione che le procedure invasive con finalità terapeutiche (cioè l'eliminazione di rilevanti processi infiammatori-infettivi in atto nelle ossa mascellari) siano sempre indicate in tutte le categorie di pazienti.

È opinione di questa Commissione che le procedure di elezione invasive (e.g. chirurgia estetica muco-gengivale) siano da ritenersi controindicate nei pazienti oncologici (Onc) prima, durante e dopo il trattamento con farmaci ONJ-relati (Onc-R₀, Onc-R₊, Onc-R₊₊). Per quanto riguarda i pazienti affetti da patologia osteometabolica (Ost) le procedure di chirurgia parodontale elettiva, pur se gravate da un rischio tendenzialmente basso, sono possibili anche dopo i 3 anni di terapia e anche in presenza di fattori di rischio aggiuntivi (Ost-R_x). La Commissione rileva l'importanza di un'attenta valutazione del singolo caso e di un'adeguata informativa al paziente sul rischio, anche quando valutato minimo/non definibile, di sviluppare ONJ farmaco-relata.

Per una sintesi dei percorsi terapeutici consigliati prima dell'inizio del trattamento con farmaci ONJ-relati o in corso di loro assunzione, si faccia riferimento alle Tabelle 2.3 e 2.4.

Prevenzione secondaria di ONJ farmaco-relata

La prevenzione secondaria si attua nei pazienti (Onc e Ost) già in corso di trattamento con farmaci AR e/o AA, in cui è necessario intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia. Sebbene il segno clinico più evidente e frequente di ONJ farmaco-relata sia l'esposizione dell'osso necrotico, vi sono numerosi segni clinici che possono portare al sospetto di ONJ in uno stadio precoce (vedi Capitolo I). Nel caso di sospetto di ONJ farmaco-relata, la diagnosi clinica va sempre correlata con indagini strumentali radiologiche di I e II livello.

La Commissione sottolinea nuovamente la necessità di inserire tutti i pazienti a rischio di ONJ in un idoneo programma di prevenzione primaria e secondaria, con controlli periodici utili non solo per il mantenimento di un corretto stato di salute orale ma anche per la possibilità di intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia.

È parere di questa Commissione che il paziente con patologia oncologica (Onc) che necessiti di farmaci ONJ-relati (AR e/o AA) deve essere sottoposto a un approccio preventivo (i.e. eliminazione fattori di rischio locali, raggiungimento e mantenimento di salute orale) pianificato ancor prima dell'inizio della somministrazione e proseguito regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche al termine di esso (nel rispetto dell'emivita del farmaco), attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per la gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'oncologo (per la gestione della patologia oncologica) e il medico curante e/o altri specialisti coinvolti (per la gestione delle comorbidità).

È parere di questa Commissione che il paziente con patologia osteometabolica (Ost) che debba iniziare una terapia con farmaci AR necessiti di un approccio preventivo, paragonabile a quello della po-

polazione generale di pari età e sesso, che consista nella diagnosi e cura delle patologie dento-parodontali, all'interno di quella fascia temporale teoricamente libera da rischio (come precedentemente indicato). Tale approccio dovrebbe proseguire regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche al termine di esso (nel rispetto dell'emivita del farmaco), attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per la gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti coinvolti (per la gestione delle comorbidità).

Bibliografia

1. Bedogni A., Campisi G., Fusco V. *Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*. Qeios; 2018.
2. Fusco V., Santini D., Armento G., Tonini G., Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**(7):925–35. Doi: 10.1080/14740338.2016.1177021.
3. Nicolatou-Galitis O., Kouri M., Papadopoulou E., Vardas E., Galiti D., Epstein JB., et al. *Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. Support Care Cancer* 2019;**27**(2):383–94. Doi: 10.1007/s00520-018-4501-x
4. Campisi G., Fedele S., Fusco V., Pizzo G., Di Fede O., Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol* 2014;**10**(2):257–75. Doi: 10.2217/fon.13.211.
5. Bonacina R., Mariani U., Villa F., Villa A. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc (Tor)* 2011;**77**:b147.
6. Dimopoulos MA., Kastiris E., Bamia C., Melakopoulos I., Gika D., Roussou M., et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;**20**(1):117–20. Doi: 10.1093/annonc/mdn554.
7. Vandone AM., Donadio M., Mozzati M., Ardine M., Polimeni MA., Beatrice S., et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012;**23**(1):193–200. Doi: 10.1093/annonc/mdr039.
8. Saad F., Brown JE., Van Poznak C., Ibrahim T., Stemmer SM., Stopeck AT., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;**23**(5):1341–7. Doi: 10.1093/annonc/mdr435.

9. Mücke T., Deppe H., Hein J., Wolff K-D., Mitchell DA., Kesting MR., et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(10):1689–93. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.026.
10. Owosho AA., Liang STY., Sax AZ., Wu K., Yom SHK., Huryn JM., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(5):440–5. Doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.003.
11. Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–10. Doi: 10.1155/2018/2684924.
12. Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(10):1938–56. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
13. Bamias A., Kastiris E., Bamia C., Mouloupoulos LA., Melakopoulos I., Bozas G., et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;**23**(34):8580–7. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.8670.
14. Zhang X., Hamadeh IS., Song S., Katz J., Moreb JS., Langgaa TY., et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 2016;**31**(2):336–40. Doi: 10.1002/jbmr.2693.
15. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):415–23. Doi: 10.1016/j.joms.2006.10.061.
16. Otto S., Sotlar K., Ehrenfeld M., Pautke C. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate

- administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep* 2011;**5**:477. Doi: 10.1186/1752-1947-5-477.
17. Lee CYS., Suzuki JB. Medication-related osteonecrosis of the jaws from once per year intravenous zoledronic acid (Reclast): report of 4 cases. *Implant Dent* 2015;**24**(2):227–31. Doi: 10.1097/ID.0000000000000227.
 18. Ripamonti CI., Maniezzo M., Campa T., Fagnoni E., Brunelli C., Saibene G., et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;**20**(1):137–45. Doi: 10.1093/annonc/mdn526.
 19. Ministero Della Salute DDSPED. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica*. 2014.
 20. Cohen RE; Research, Science and Therapy Committee AA of P., Maintenance P. Position Paper Periodontal Maintenance. *J Periodontol* 2003;**74**(9):1395–401. Doi: 10.1902/jop.2003.74.9.1395.
 21. AAP. Parameter on periodontal maintenance. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 2000;**71**(5 Suppl):849–50. Doi: 10.1902/jop.2000.71.5-S.849.
 22. Renvert S., Persson GR. Supportive periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2004;**36**:179–95. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03680.x.
 23. Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi SG., Dmochowski J., Genco RJ. Periodontal Disease and the Incidence of Tooth Loss in Postmenopausal Women. *J Periodontol* 2005;**76**(7):1123–8. Doi: 10.1902/jop.2005.76.7.1123.
 24. Damm DD., Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013;**61**(5):33–8.
 25. Hayashida S., Yanamoto S., Fujita S., Hasegawa T., Komori T., Kojima Y., et al. Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis

- cases of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2020;**38**(1):126–34. Doi: 10.1007/s00774-019-01035-7.
26. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK., O’Ryan F., et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(1):3–23. Doi: 10.1002/jbmr.2405.
 27. Borromeo GL., Tsao CE., Darby IB., Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011;2–9. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x.
 28. Hasegawa T., Kawakita A., Ueda N., Funahara R., Tachibana A., Kobayashi M., et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 2017;**28**(8):2465–73. Doi: 10.1007/s00198-017-4063-7.
 29. Saia G., Blandamura S., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):797–804. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
 30. Kobayashi Y., Hiraga T., Ueda A., Wang L., Matsumoto-Nakano M., Hata K., et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab* 2010;**28**(2):165–75. Doi: 10.1007/s00774-009-0128-9.
 31. Ravosa MJ., Ning J., Liu Y., Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2011;**56**(5):491–8. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.11.003.
 32. Hoefert S., Schmitz I., Weichert F., Gaspar M., Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. *Clin Oral Invest* 2015;**19**(2):497–508. Doi: 10.1007/s00784-014-1273-7.

33. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;**27**(4):527–36. Doi: 10.1016/j.coms.2015.06.006.
34. Ruggiero SL., Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. *Annu Rev Med* 2009;**60**(1):85–96. Doi: 10.1146/annurev.med.60.063007.134350.
35. Eming SA., Krieg T. Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, vol. 11. 2006. p. 79–86.
36. Scappaticci FA., Fehrenbacher L., Cartwright T., Hainsworth JD., Heim W., Berlin J., et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005:173–80. Doi: 10.1002/jso.20301.
37. Gruenberger B., Tamandl D., Schueller J., Scheithauer W., Zielinski C., Herbst F., et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26**(11):1830–5. Doi: 10.1200/JCO.2007.13.7679.
38. EMA - AIFA. *Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Sutent*. n.d.
39. Caserta C. Eventi avversi da bevacizumab. *CASCO* 2012;**2**(1, gennaio-marzo):18–23.
40. Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione*. Cleup Ed. n.d.
41. Gallego L., Junquera L., Pelaz A., Díaz-Bobes C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: A risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(6):e93–5. Doi: 10.1016/j.joms.2010.06.197.
42. Sarathy AP., Bourgeois SL., Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: Two case reports. *J Endod* 2005;**31**(10):759–63. Doi: 10.1097/01.don.0000182737.09980.2c.

43. Fugazzotto PA., Lightfoot S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Mass Dent Soc* 2006;**55**(2):5.
44. Ozmeric N. Localized alveolar bone necrosis following the use of an arsenical paste: a case report. *Int Endod J* 2002;**35**(3):295–9.
45. Dumlu A., Yalcinkaya S., Olgac V., Güvercin M. Osteomyelitis due to arsenic trioxide use for tooth devitalization. *Int Endod J* 2007;**40**(4):317–22. Doi: 10.1111/j.0143-2885.2007.01230.x.
46. Walters JD., Rawal SY. Severe periodontal damage by an ultrasonic endodontic device: a case report. *Dent Traumatol* 2007;**23**(2):123–7. Doi: 10.1111/j.1600-9657.2005.00384.x.
47. Kyrgidis A., Arora A., Lyroutdia K., Antoniadis K. Root canal therapy for the prevention of osteonecrosis of the jaws: An evidence-based clinical update. *Aust Endod J* 2010;**36**(3):130–3. Doi: 10.1111/j.1747-4477.2010.00280.x.
48. Moinezhadeh AT., Shemesh H., Neirynck NAM., Aubert C., Wesselink PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J* 2013;**46**(5):391–8. Doi: 10.1111/iej.12018.
49. Kyrgidis A., Arora A., Antoniadis K. Rubber Dam Clamp Trauma, Root Canal Therapy, and Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(7):1854–5. Doi: 10.1016/j.joms.2011.02.143.
50. Kyrgidis A., Tzellos T-G., Toulis K., Arora A., Kouvelas D., Triaridis S. An Evidence-Based Review of Risk-Reductive Strategies for Osteonecrosis of the Jaws Among Cancer Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;**8**(2):124–34. Doi: 10.2174/1574884711308020005.
51. Ruggiero SL., Mehrotra B., Rosenberg TJ., Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;**62**(5):527–34. Doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004.
52. Ruggiero S., Gralow J., Marx RE., Hoff AO., Schubert MM., Huryn JM., et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2006;**2**(1):7–14. Doi: 10.1200/jop.2006.2.1.7.

53. Woo S-B., Hellstein JW., Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;**144**(10):753–61.
54. Japanese Allied Committee On Osteonecrosis Of The Jaw., Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;**35**(1):1–14. Doi: 10.1007/s00774-016-0810-7.
55. Rao NJ., Wang JY., Yu RQ., Leung YY., Zheng LW. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Biomed Res Int* 2017;**2017**. Doi: 10.1155/2017/1560175.
56. Cheong S., Sun S., Kang B., Bezouglaia O., Elashoff D., McKenna CE., et al. Bisphosphonate uptake in areas of tooth extraction or periapical disease. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(12):2461–8. Doi: 10.1016/j.joms.2014.07.004.
57. Li CL., Lu WW., Jayampath C., Seneviratne., Leung WK., Zwahlen RA., et al. Role of periodontal disease in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats. *Clin Oral Implants Res* 2016;**27**(1):1–6. Doi: 10.1111/clr.12502.
58. Nicolatou-Galitis O., Razis E., Galiti D., Galitis E., Labropoulos S., Tsimpidakis A., et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: Report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;**120**(6):699–706. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.08.007.
59. Yarom N., Shapiro CL., Peterson DE., Van Poznak CH., Bohlke K., Ruggiero SL., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;**37**(25):2270–90. Doi: 10.1200/JCO.19.01186.
60. Campisi G., Di Fede O., Musciotto A., Lo Casto A., Lo Muzio L., Fulfaro F., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;**18**(Supplement 6):vi168–72. Doi: 10.1093/annonc/mdm250.
61. Stewart DL. Prosthodontic treatment of a patient taking nitrogen-containing bisphosphonates to preserve the integrity

- of the epithelial attachment: A clinical report. *J Prosthet Dent* 2011;**106**(6):350–4. Doi: 10.1016/S0022-3913(11)60144-3.
62. Kyrgidis A., Vahtsevanos K. Increased Risk for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Patients Wearing Dentures Could be Attributable to Impaired Mucosal Cell Wound Healing. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(6):1355–6. Doi: 10.1016/j.joms.2008.05.368.
 63. Levin L., Laviv A., Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;**138**(9):1218–20. Doi: 10.14219/jada.archive.2007.0346.
 64. Niibe K., Ouchi T., Iwasaki R., Nakagawa T., Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res* 2015;**59**(1):3–5. Doi: 10.1016/j.jpor.2014.08.001.
 65. Tripathi A., Pandey S., Singh S V., Kumar Sharma N., Singh R. Bisphosphonate therapy for skeletal malignancies and metastases: Impact on jaw bones and prosthodontic concerns. *J Prosthodont* 2011;**20**(7):601–3. Doi: 10.1111/j.1532-849X.2011.00738.x.
 66. Göllner M., Holst S., Fenner M., Schmitt J. Prosthodontic treatment of a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw using a removable dental prosthesis with a heat-polymerized resilient liner: A clinical report. *J Prosthet Dent* 2010;**103**(4):196–201. Doi: 10.1016/S0022-3913(10)00052-1.
 67. Melo MD., Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;**136**(12):1675–81. Doi: 10.14219/jada.archive.2005.0110.
 68. Hasegawa Y., Kawabe M., Kimura H., Kurita K., Fukuta J., Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;**114**(3):318–24. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.002.
 69. Ghoneima AA., Allam ES., Zunt SL., Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 2010;**13**(1):1–10. Doi: 10.1111/j.1601-6343.2009.01472.x.

70. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007;**131**(3):311–20. Doi: 10.1016/j.ajodo.2006.09.035.
71. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009;**135**(3):361–74. Doi: 10.1016/j.ajodo.2008.08.017.
72. Fujimura Y., Kitaura H., Yoshimatsu M., Eguchi T., Kohara H., Morita Y., et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 2009;**31**(6):572–7. Doi: 10.1093/ejo/cjp068.
73. Zaoui F. Light forces and orthodontic displacement: a critical review. *Int Orthod* 2009;**7**(1):3–13. Doi: 10.1016/S1761-7227(09)72455-6.
74. Regev E., Lustmann J., Nashef R. Atraumatic Teeth Extraction in Bisphosphonate-Treated Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(6):1157–61. Doi: 10.1016/j.joms.2008.01.059.
75. Smidt A., Lipovetsky-Adler M., Sharon E. Forced eruption as an alternative to tooth extraction in long-term use of oral bisphosphonates: Review, risks and technique. *J Am Dent Assoc* 2012;**143**(12):1303–12. Doi: 10.14219/jada.archive.2012.0091.
76. Vescovi P., Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010.
77. Nicolatou-Galitis O., Papadopoulou E., Vardas E., Kouri M., Galiti D., Galitis E., et al. Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone targeting agents. *Oral Dis* 2020. Doi: 10.1111/odi.13294.
78. Terpos E., Sezer O., Croucher PJ., García-Sanz R., Boccadoro M., San Miguel J., et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;**20**(8):1303–17. Doi: 10.1093/annonc/mdn796.
79. Heufelder MJ., Hendricks J., Remmerbach T., Frerich B., Hemprich A., Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;**117**(6):e429–35. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.442.

80. Vescovi P., Giovannacci I., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., et al. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg* 2015;**26**(3):696–9. Doi: 10.1097/SCS.0000000000001665.
81. Mozzati M., Arata V., Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2013;**24**(5):1707–12. Doi: 10.1007/s00198-012-2239-8.
82. Otto S., Troltsch M., Jambrovic V., Panya S., Probst F., Ristow O., et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;**43**(6):847–54. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039.
83. Migliorati CA., Saunders D., Conlon MS., Ingstad HK., Vaagen P., Palazzolo MJ., et al. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc* 2013;**144**(4):406–14.
84. Lodi G., Sardella A., Salis A., Demarosi F., Tarozzi M., Carrassi A. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(1):107–10. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.068.
85. Bodem JP., Kargus S., Eckstein S., Saure D., Engel M., Hoffmann J., et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;**43**(4):510–4. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.018.
86. McGowan K., Ware RS., Acton C., Ivanovski S., Johnson NW. Both non-surgical dental treatment and extractions increase the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: case-control study. *Clin Oral Investig* 2019;**23**(11):3967–75. Doi: 10.1007/s00784-019-02828-w.
87. Scoletta M., Arduino PG., Pol R., Arata V., Silvestri S., Chiecchio A., et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(2):456–62. Doi: 10.1016/j.joms.2010.07.026.

88. Mozzati M., Arata V., Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012;**48**(9):817–21. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.009.
89. Vescovi P., Meleti M., Merigo E., Manfredi M., Fornaini C., Guidotti R., et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;**18**(4):1–6. Doi: 10.4317/medoral.18812.
90. Ferlito S., Puzzo S., Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: A case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(6):e1. Doi: 10.1016/j.joms.2010.10.055.
91. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2015;**51**(1):62–74. Doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.
92. Scoletta M., Arata V., Arduino PG., Lerda E., Chiecchio A., Gallesio G., et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;**71**(6):994–9. Doi: 10.1016/j.joms.2013.01.006.
93. Asaka T., Ohga N., Yamazaki Y., Sato J., Satoh C., Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig* 2017;**21**(7):2165–72. Doi: 10.1007/s00784-016-2004-z.
94. Jeffcoat M., Watts NB. Osteonecrosis of the jaw: balancing the benefits and risks of oral bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Gen Dent* n.d.;**56**(1):96–102; quiz 103–4, 111–2.
95. Fugazzotto PA., Lightfoot WS., Jaffin R., Kumar A. Implant Placement With or Without Simultaneous Tooth Extraction in Patients Taking Oral Bisphosphonates: Postoperative Healing, Early Follow-Up, and the Incidence of Complications in Two Private Practices. *J Periodontol* 2007;**78**(9):1664–9. Doi: 10.1902/jop.2007.060514.
96. Koka S., Babu NMS., Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 2010;**54**(3):108–11. Doi: 10.1016/j.jpor.2010.04.002.

97. Leonida A., Vescovi P., Baldoni M., Rossi G., Lauritano D. Immediate loading in mandible full-ARCH: Pilot study in patients with osteoporosis in bisphosphonate therapy. *J Oral Implantol* 2012;**38**(1):85–94. Doi: 10.1563/AAID-JOI-D-09-00132.1.
98. Grant B-T., Amenedo C., Freeman K., Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(2):223–30. Doi: 10.1016/j.joms.2007.09.019.
99. Tallarico M., Canullo L., Xhanari E., Meloni SM. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clin Oral Implants Res* 2016;**27**(8):943–9. Doi: 10.1111/clr.12662.
100. Mozzati M., Arata V., Giacomello M., Del Fabbro M., Gallesio G., Mortellaro C., et al. Failure Risk Estimates After Dental Implants Placement Associated With Plasma Rich in Growth Factor-Endoret in Osteoporotic Women Under Bisphosphonate Therapy. *J Craniofac Surg* 2015;**26**(3):749–55. Doi: 10.1097/SCS.0000000000001535.
101. Bell BM., Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(5):1022–4. Doi: 10.1016/j.joms.2007.12.040.
102. Vescovi P., Campisi G., Fusco V., Mergoni G., Manfredi M., Merigo E., et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011;**47**(3):191–4. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.11.007.
103. Giovannacci I., Meleti M., Manfredi M., Mortellaro C., Greco Lucchina A., Bonanini M., et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016;**27**(3):697–701. Doi: 10.1097/SCS.0000000000002564.
104. Escobedo MF., Cobo JL., Junquera S., Milla J., Olay S., Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;**121**(1):40–8. Doi: 10.1016/j.jormas.2019.04.012.

105. Granate-Marques A., Polis-Yanes C., Seminario-Amez M., Jané-Salas E., López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;**24**(2):e195–203. Doi: 10.4317/medoral.22691.
106. Walter C., Al-Nawas B., Wolff T., Schiegnitz E., Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016;**2**(1). Doi: 10.1186/s40729-016-0041-7.
107. Tam Y., Kar K., Nowzari H., Cha H-S., Ahn K-M. Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates - A Presentation of Six Consecutive Cases. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;**16**(5):751–61. Doi: 10.1111/cid.12048.
108. Manfredi M., Mergoni G., Goldoni M., Salvagni S., Merigo E., Meleti M., et al. A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;**22**(3):e342–8.
109. Matsuo A., Hamada H., Takahashi H., Okamoto A., Kaise H., Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology* 2016;**104**(3):363–71. Doi: 10.1007/s10266-015-0207-4.
110. Pogrel MA., Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;**47**(2):220–2. Doi: 10.1016/j.ijom.2017.07.012.
111. Kwon TG., Lee CO., Park JW., Choi SY., Rijal G., Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res* 2014;**25**(5):632–40. Doi: 10.1111/clr.12088.
112. Troeltzsch M., Cagna D., St??hler P., Probst F., Kaeppler G., Troeltzsch M., et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Cranio-Maxillofac Surg* 2016;**44**(12):1945–51. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.09.018.

113. Mendes V., Dos Santos GO., Calasans-Maia MD., Granjeiro JM., Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;**48**(3):373–81. Doi: 10.1016/j.ijom.2018.09.006.
114. Savoldelli C., Le Page F., Santini J., Scortecchi G., Odin G. [Maxillar osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007;**108**(6):555–8. Doi: 10.1016/j.stomax.2007.05.001.
115. Bedogni A., Bettini G., Totola A., Saia G., Nocini PF. Oral Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant Surgery: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(7):1662–6. Doi: 10.1016/j.joms.2010.02.037.
116. Lazarovici TS., Yahalom R., Taicher S., Schwartz-Arad D., Peleg O., Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):790–6. Doi: 10.1016/j.joms.2009.09.017.
117. López-Cedrún JL., Sanromán JF., García A., Penarrocha M., Feijoo JF., Limeres J., et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A case series. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;**51**(8):874–9. Doi: 10.1016/j.bjoms.2013.06.011.
118. Cheng A., Daly CG., Logan RM., Stein B., Goss AN. Alveolar bone and the bisphosphonates. *Aust Dent J* 2009;**54**:S51–61. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01143.x.
119. de-Freitas NR., Lima LB., de-Moura MB., Veloso-Guedes C do CF., Simamoto-Júnior PC., de-Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016:e644–51. Doi: 10.4317/medoral.20920.
120. Fedele S., Kumar N., Davies R., Fiske J., Greening S., Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;**15**(8):527–37. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01581.x.

CAPITOLO III

TRATTAMENTO DELLA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO-RELATA (ONJ)

(redatto con la collaborazione di Claudio Marchetti - UNIBO, Rodolfo Mauceri - UNIPA, Giorgia Saia - UNIPD, Paolo Vescovi - UNIPR)*

* in ordine alfabetico

Introduzione

Il trattamento di ONJ è, dalla sua comparsa in letteratura, argomento molto dibattuto, prima, come osteonecrosi delle ossa mascellari (BRONJ) associata a bisfosfonati (BP), recentemente un'ulteriore complessità si è aggiunta con l'identificazione di numerose molecole di nuova generazione, diverse dai BP, in grado di favorire lo sviluppo di ONJ (definite nel presente testo "non-BRONJ"); queste molecole, nei pazienti oncologici per lesioni scheletriche, sono prescritte più o meno in associazione o in sequenza con i BP stessi (e.g. denosumab, inibitori delle tirosin-kinasi, anticorpi monoclonali anti-VEGF, inibitori di mTOR)¹⁻³.

Per tutte le nuove forme di non-BRONJ, le informazioni disponibili sono iniziali, limitate e difficilmente generalizzabili. Per maggiore chiarezza espositiva si è quindi deciso di mantenere separate le indicazioni all'utilizzo dei possibili approcci terapeutici per le forme di BRONJ da quelli per le non-BRONJ.

In linea generale, due sono gli approcci possibili nel trattamento di ONJ farmaco-relata: "non chirurgico" e chirurgico.

Il primo, detto anche "conservativo" è basato sull'utilizzo quasi esclusivo di farmaci per il controllo dell'infezione e del dolore allo scopo di stabilizzare il quadro clinico, rallentando la progressione di malattia¹; trattasi della prima forma di terapia storicamente proposta per BRONJ e ancora oggi la più suggerita nelle fasi iniziali di malattia.

Il secondo approccio, chirurgico, è stato riservato, nel recente passato, alle forme avanzate di ONJ farmaco-relata o a quelle refrattarie al trattamento conservativo^{1,4,5}.

Da una revisione approfondita della letteratura si evince che un atteggiamento conservativo può portare alla risoluzione del problema solo negli stadi iniziali di BRONJ e in un numero comunque limitato

di casi secondo l'attuale schema classificativo della AAOMS, mentre sarebbe scarsamente efficace negli stadi più avanzati di malattia⁶⁻⁹. Di recente, l'approccio chirurgico è stato tenuto in considerazione anche nelle fasi iniziali di malattia, con l'intento principale di arrestare la progressione di malattia il più precocemente ed efficacemente possibile⁷. La letteratura ha sempre considerato la chirurgia più adeguata negli stadi avanzati^{4,10-1}, ma negli ultimi anni essa si è tenuta positivamente in considerazione anche negli stadi iniziali di BRONJ^{6,15,24,25,16-23}.

Ancora incerto è invece il possibile ruolo della terapia chirurgica nelle forme di malattia non-BRONJ²⁶.

La Commissione SICMF-SIPMO si propone di descrivere in questo capitolo le principali opzioni terapeutiche conosciute, mediche e chirurgiche, e di definirne l'ambito di utilizzo nelle diverse forme di ONJ farmaco-relata (BRONJ e non-BRONJ), in base alle più recenti evidenze fornite dalla letteratura.

Si illustrerà nel capitolo anche una parziale revisione del protocollo di trattamento SICMF-SIPMO per BRONJ, descritto nella versione 1.1 delle raccomandazioni²⁷.

Preliminarmente, si riprendono alcuni concetti di patogenesi per facilitare la successiva lettura. Due sono le principali ipotesi patogenetiche accreditate sul ruolo potenziale della colonizzazione batterica nell'origine e nella progressione della BRONJ:

- 1) l'infezione come evento iniziale (primario) nel meccanismo patogenetico^{28,29,38,39,30-37};
- 2) l'infezione come evento secondario all'instaurarsi dell'osteonecrosi⁴⁰⁻⁴⁶.

Nella prima ipotesi, il processo patologico sarebbe assimilabile a un'osteomielite con una spiccata tendenza alla cronicizzazione, legata almeno in parte all'inibizione dei processi riparativi ossei⁴⁷ e dell'attività cellulare non ossea⁴⁸⁻⁵¹ indotti dal farmaco. In particolare, l'interruzione dell'integrità mucosa delle gengive causata da fattori traumatici o da processi infettivi dento-parodontali locali determinerebbe il passaggio di germi residenti in cavo orale all'interno della struttura ossea, la cui attività riparativa è ampiamente compromessa dall'azione del farmaco anti-riassorbitivo. A favore di questa teoria il fatto che l'osso in corso di terapia con BP sembrerebbe da un pun-

to di vista istologico del tutto paragonabile a quello di soggetti della stessa età non in trattamento con BP^{52,5}. La recente scoperta di un effetto inibitorio esercitato dai BP sulla risposta immunitaria dell'osso sosterebbe questa teoria⁵⁴⁻⁵⁸. La seconda ipotesi considera, invece, l'infezione come un evento secondario, cioè successivo alla formazione di osso necrotico e alla sua esposizione in cavo orale. In particolare, l'effetto inibitorio dei farmaci anti-riassorbitivi sul rimaneggiamento osseo causerebbe l'accumulo di tessuto osseo non vitale sotto alle gengive, apparentemente integre, con successiva esposizione e superinfezione. Recentemente questa teoria è stata messa in discussione, in seguito all'identificazione di un numero elevato di soggetti che presentavano segni clinici e radiologici di infezione delle ossa mascellari e di ONJ in assenza di osso esposto in cavo orale o fistole mucosa sondanti l'osso, oggi ancora inclusi nello stadio 0 secondo AAOMS^{1,44,59-62}.

Va comunque considerato che l'osteonecrosi in generale è un processo istopatologico che inizia a livello microscopico, per cui l'assenza di osso esposto in cavo orale non significa necessariamente assenza di alterazioni istologiche dell'osso in senso necrotico; un'osteonecrosi in fase molto iniziale, quando ancora non identificabile da un punto di vista clinico e radiologico, potrebbe avere già causato una ridotta resistenza meccanica e strutturale dell'osso alle infezioni, in caso di interruzione della barriera muco-gengivale^{29,63}.

Terapia medica

Terapia antisettica

L'uso di collutori a base di clorexidina (e.g. 0.12% soluzione non alcolica, 0.2% soluzione alcolica) è largamente consigliato per la disinfezione del cavo orale in presenza di soluzioni di continuo della mucosa orale, siano esse conseguenti a traumatismo spontaneo o a procedure odontoiatriche-chirurgiche invasive^{64,65}.

L'uso dei collutori a base di clorexidina in odontoiatria è solitamente limitato alla fase di guarigione delle ferite (2-3 settimane), pena la possibile progressiva comparsa di effetti secondari quali pigmentazioni delle mucose e disgeusia, ma soprattutto per la possibile insorgenza di resistenze batteriche.

L'utilizzo continuato e prolungato dei collutori a base di clorexidina viene consigliato ancora oggi in letteratura come adiuvante nel trattamento di ONJ farmaco-relata, sia essa associata a farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici (vedi Tabella 3.1) poiché la malattia ha andamento cronico, caratterizzato dall'alternarsi di periodi di relativa stabilità a fasi di recrudescenza con dolore e suppurazione^{1,3,4,43,66-6}.

Tabella 3.1: indicazioni all'uso di collutori a base di clorexidina.

	Clorexidina	Concentrazione	Durata	Stadio AAOMS
Marx RE, et al. J Oral Maxillofac Surg 2007 (AAOMS PP*)	sì	ns ^{II}	indefinita	1,2,3
Kosla S, et al. J Bone Miner Res 2007 (ASBMR PP*)	sì	0.12	ns ^{II}	ns ^{II}
Khan AA, et al. J Rheumatol 2008 (Canadian PP*)	ns ^{II}	ns ^{II}	ns ^{II}	2
Ruggiero SL, et al. J Oral Maxillofac Surg 2009 (AAOMS PP*)	sì	0.12%	indefinita	1,2,3
Tubiana-Hulin M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009 (French PP*)	sì	0.12%	ns ^{II}	1,2,3
Yoneda T, et al. J Bone Miner Metab. 2010 (Japanese PP*)	ns ^{II}	ns ^{II}	ns ^{II}	2
Ruggiero SL, et al. J Oral Maxillofac Surg 2014 (AAOMS PP*)	sì	0.12%	indefinita	1,2,3

PP*: position paper

ns^{II}:non specificata

È opinione di questa Commissione che alla luce delle attuali conoscenze sia da preferire un utilizzo «transitorio» della clorexidina, limitato alle fasi di riaccutizzazione di una sovrainfezione o nel perioperatorio dopo interventi chirurgici più o meno invasivi in cavo orale. In questa situazione, è consigliabile l'utilizzo di clorexidina alcolica allo 0.2%.

E' altresì consigliabile l'istituzione di un protocollo antisettico di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die, 1 settimana/mese) in soggetti affetti da ONJ farmaco-relata che non possano essere sottoposti a protocolli terapeutici ad intento curativo per motivi di comorbidità o terapie antineoplastiche non differibili, sì da limitare l'insorgenza di resistenze batteriche e gli effetti indesiderati della terapia cronica con clorexidina. In alternativa o in aggiunta alla terapia ciclica con clorexidina, può fornire un beneficio al paziente l'uso di sciacqui con altri disinfettanti orali (e.g. acqua miscelata a bicarbonato, acqua ossigenata) sulla cui specifica efficacia non vi sono ad oggi dati della letteratura.

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica è considerata uno strumento di grande utilità nel trattamento di ONJ farmaco-relata^{70,71}. Le informazioni cliniche più

consistenti derivano certamente dall'esperienza decennale nel trattamento della forma BRONJ, ma possono ugualmente essere estese, in assenza di informazioni supplementari, alle forme non-BRONJ.

Diverse sono le ragioni che motivano l'uso degli antibiotici, in primis il fatto che l'infezione è comunque una condizione che accompagna, se non determina, le manifestazioni cliniche della malattia, e quindi la terapia antibiotica riveste un ruolo decisivo nella gestione dei segni e sintomi correlati.

In assenza di conoscenze sufficienti sul ruolo dell'infezione nella patogenesi delle diverse forme di ONJ farmaco-relata, non è chiaro se la terapia antibiotica possa avere anche un ruolo primario o "eziologico" nella cura dell'osteonecrosi.

Gli antibiotici utilizzati nella terapia di ONJ farmaco-relata sono numerosi (i.e. penicilline, cefalosporine, metronidazolo, chinolonici, clindamicina e lincomicina, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, spiroomicina); pur tuttavia, non esistono ad oggi prove di efficacia per specifiche molecole, anche in associazione tra loro, nel controllo della componente infettiva di ONJ farmaco-relata e dei segni e sintomi correlati.

La pressoché completa assenza di studi sperimentali randomizzati controllati (RCT) sul trattamento antibiotico nei pazienti affetti da ONJ farmaco-relata non permette di definire con sicurezza l'efficacia delle singole molecole nel trattamento di questa malattia.

Nonostante diversi studi abbiano descritto l'uso più o meno prolungato di antibiotici nel trattamento di BRONJ, essi vengono sempre associati ad altri interventi medici o chirurgici, per cui è impossibile estrapolare informazioni sulla reale efficacia delle stesse molecole (i.e. utilizzo di posologie diverse, in popolazioni eterogenee, in stadi di malattia diversi ed in assenza di gruppi di controllo)^{67,72-75}. Pertanto, la terapia antibiotica in corso di BRONJ, e più in generale di ONJ farmaco-relata, è oggi basata più sull'esperienza clinica che non sull'evidenza, sia per quanto riguarda le molecole da utilizzare sia per la via di somministrazione e la posologia.

Partendo dall'esperienza clinica, si ritiene che in linea generale l'uso degli antibiotici debba essere sempre associato ad altri trattamenti, quando l'obiettivo terapeutico sia la risoluzione completa di ONJ farmaco-relata. E' riconosciuta, infatti, la refrattarietà delle malattie infettive dell'osso ad andamento cronico, quando gestite solo con antibioticotераpia⁷⁶. L'utilizzo dell'antibiotico come principale o unico presidio terapeutico dovrebbe essere limitato alla gestione delle fasi

di riacutizzazione del processo infettivo, tipiche della malattia, e nei pazienti defedati in cui non sia possibile un trattamento invasivo. La componente infettiva del dolore in soggetti affetti da ONJ farmaco-relata risponde bene al trattamento antibiotico nelle fasi iniziali di malattia, ma tende con il tempo a perdere di efficacia^{18,75,77}.

Si ritiene che l'antibiotico debba essere prescritto in presenza di suppurazione e dolore franco, al fine di evitare farmaco-resistenze; a tal proposito, l'uso di scale di misurazione del dolore (e.g. VAS 0-10) renderebbe più razionale lo schema di somministrazione della terapia antibiotica. Inoltre, la terapia antibiotica, a dosaggio pieno, dovrebbe avere una durata desiderabile di 10-14 giorni, estensibile fino a 3 settimane sulla base del caso specifico e ripetibile nel tempo. L'associazione antibiotica è da prediligere ogni qualvolta possibile, allo scopo di aumentare lo spettro di efficacia riducendo le complicanze farmaco-correlate; la via di somministrazione consigliabile è quella per os, limitando la via parenterale alle forme più gravi o in concomitanza di trattamenti chirurgici invasivi (vedi paragrafo "Terapia chirurgica").

L'utilizzo di antibiotici per uso topico, seppur descritto in letteratura^{4,78}, non ha ad oggi dimostrato alcun vantaggio rispetto ai protocolli normalmente utilizzati nel trattamento di BRONJ.

Questa Commissione, preso atto dell'eterogeneità dei protocolli proposti in letteratura e tenuto conto dell'esperienza clinica, ha identificato uno schema generale di utilizzo degli antibiotici (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO"), basato sui seguenti principi:

- utilizzo di associazioni antibiotiche di penicilline (attive contro Gram-negativi e Gram-positivi β -lattamasi resistenti) e metronidazolo (attivo contro anaerobi, particolarmente *Bacteroides* spp. e cocchi gram-positivi), come prima scelta;
- durata della terapia da un minimo di 7 ad un massimo di 14 giorni, a dosaggio pieno;
- via di somministrazione *per os* nel paziente non ospedalizzato; preferibile somministrazione in caso di ospedalizzazione per complicanze infettive o interventi chirurgici associati;
- molecole alternative (e.g. eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina) da utilizzarsi in caso di allergie a penicilline/cefalosporine,

di comprovata inefficacia del trattamento standard, di disturbi legati all'assunzione o di problemi di funzionalità renale.

Questa Commissione riconosce alla terapia antibiotica sistemica un ruolo importante nel trattamento dell'infezione e della componente algica, pur tenendo conto delle limitate conoscenze dell'efficacia specifica delle singole molecole.

Terapia antidolorifica

Il dolore è un sintomo di frequente riscontro nei pazienti affetti da BRONJ^{79,80} e più in generale da ONJ farmaco-relata. Il dolore, sulla cui natura sono state avanzate diverse ipotesi (i.e. dolore neuropatico, infettivo, infiammatorio o miogeno)⁸¹⁻⁸³, è considerato un fattore aggravante la storia clinica della malattia, perché spesso mal controllato e in taluni casi refrattario alla terapia medica. Per questo motivo il sintomo dolore è ancora oggi considerato elemento discriminante dall'AOOMS¹ in presenza di osso esposto in cavo orale e/o fistole mucose sondati l'osso dento-alveolare, per definire il passaggio ad uno stadio più avanzato di ONJ farmaco-relata.

Stabilito che a oggi non esiste alcuna evidenza secondo cui la presenza o la comparsa di dolore in un paziente con ONJ farmaco-relata possano definire un grado di malattia più avanzato, la presente Commissione SICMF-SIPMO ritiene opportuno utilizzare il sintomo dolore per distinguere condizioni cliniche diverse nell'ambito dello stesso stadio di malattia, piuttosto che per definire stadi diversi (vedi Capitolo I, Paragrafo "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata"). Il dolore, quando presente è certamente il sintomo che più affligge il paziente affetto da ONJ farmaco-relata; esso è spesso di elevata intensità, anche notturno, e arriva a limitare in modo significativo la vita di relazione del paziente²⁷. Il dolore è generalmente presente in pazienti affetti da neoplasie disseminate, che già fanno uso di farmaci oppioidi per la gestione del dolore scheletrico metastatico, senza peraltro ottenere un beneficio diretto sulla sintomatologia dolorosa associata a ONJ farmaco-relata.

Il trattamento del sintomo dolore è un punto critico della terapia di BRONJ e più in generale di ONJ farmaco-relata, essendo il dolore un sintomo che influenza spesso la scelta dei trattamenti o la loro successiva ripetizione, la Commissione consiglia che venga di prassi

eseguita una misurazione soggettiva del dolore riferito mediante l'utilizzo di una scala analogica visiva graduata (VAS), da sottoporre al paziente al primo incontro e ad ogni successiva visita di controllo, per monitorare l'andamento della malattia e l'efficacia dei trattamenti, non solo dal punto di vista dell'operatore, ma anche del paziente^{72,79,84,85}.

Vista la natura multimodale del dolore in ONJ farmaco-relata, è auspicabile un approccio terapeutico parimenti multimodale, dove farmaci diversi agiscono su componenti separate del dolore.

Fatta eccezione per la componente algica "acuta" legata alla riacutizzazione del processo infettivo, la cui gestione è competenza dell'Odontoiatra/Chirurgo orale-maxillo-facciale attraverso la prescrizione di terapie specifiche (vedi Paragrafo "Terapia medica"), la complessità del problema è tale da rendere necessario il coinvolgimento di altri specialisti.

L'utilizzo di FANS, oppioidi, ketamina⁸⁶, neurolettici o altro per il trattamento del dolore cronico neuropatico in soggetti con ONJ farmaco-relate dovrebbe essere gestito interamente da specialisti in terapia antalgica, per evitare di incorrere in fenomeni di intossicazione (i.e. per oppioidi) o ridotta efficacia nel tempo.

In conclusione, è opinione di questa Commissione che la componente neuropatica del dolore cronico in corso di ONJ farmaco-relata debba essere gestita da specialisti in terapia del dolore. Diversamente, la componente infettiva del dolore dovrebbe essere trattata dall'Odontoiatra/Chirurgo oro-maxillo-facciale che ha in carico il paziente, applicando i protocolli esistenti e descritti, riservandosi di riferire il paziente a specialisti di malattie infettive in situazioni complesse che richiedano terapia endovenosa e ospedalizzazione (e.g. forme refrattarie di ONJ farmaco-relata).

Sospensione della terapia farmacologica in atto

A differenza dei BP per cui si riconosce un effetto di accumulo progressivo nelle ossa che è particolarmente evidente nel caso di somministrazione, per tutte le restanti forme di ONJ farmaco-relata oggi conosciute (forme non-BRONJ) l'attività del farmaco si manifesta nell'osso, esclusivamente o meno, per il tempo necessario alla sua eliminazione dall'organismo (i.e. emivita), senza alcun effetto di accu-

mulo documentato. Di conseguenza, la sospensione del farmaco potrebbe avere effetti positivi nel controllo delle forme di non-BRONJ^{87,88}. Per queste considerazioni e per chiarezza espositiva, la Commissione ha deciso di analizzare separatamente il quesito della sospensione del farmaco per le due categorie di osteonecrosi (forme BRONJ e forme non-BRONJ).

Sospensione della terapia farmacologica in atto per BRONJ

La sospensione della terapia con BP in seguito alla diagnosi di BRONJ, diversa dalla drug holiday profilattica (definita e descritta nel Capitolo II come “Sospensione della terapia farmacologica ONJ-relata prima di procedure invasive odontoiatriche”) è un’evenienza di frequente riscontro, soprattutto nei pazienti oncologici metastatici, pur non adeguatamente studiata nei suoi effetti⁸⁹.

Non esiste al momento un’opinione condivisa in merito alla sospensione terapeutica di BP, esistendo due linee opposte di pensiero. In particolare, una parte della comunità scientifica ritiene che la sospensione prolungata della terapia con BP, ancorché resa possibile dalla relativa stabilità della malattia di base, possa determinare un vantaggio nella gestione dei sintomi correlati alla BRONJ e nella stabilizzazione del processo osteonecrotico⁹⁰⁻⁹². Diverse Società Medico-Scientifiche soprattutto di area oncologica hanno apertamente suggerito la sospensione di BP in caso di insorgenza di BRONJ, subordinando la ripresa dello stesso ai primi segni di progressione della malattia di base^{3,93-95}. In alcuni casi si è empiricamente stabilito anche un periodo minimo di 4 mesi di sospensione della terapia da mettere in atto prima di qualsiasi trattamento chirurgico⁹⁶. Rimane il fatto che oggi non esistono studi di efficacia che supportino la sospensione del BP nella terapia della osteonecrosi⁹⁷.

Diversamente, una parte più cospicua della comunità scientifica ritiene che la sospensione di BP, farmaco che ancora oggi viene prescritto e assunto per diversi anni con un considerevole effetto di accumulo nelle ossa, non possa modificare in modo significativo lo stato clinico di BRONJ^{98,99}. Gli effetti inibitori sul rimodellamento osseo indotti dal farmaco sarebbero resi durevoli dal fatto che il farmaco si accumula in forma non attiva nelle ossa e tale può rimanere fino a che la sede di accumulo non venga coinvolta in un processo di rimodellamento osseo anomalo (e.g. metastasi ossea, fratture da osteoporosi, traumi)^{33,42,99,100}. A questo si aggiunga la lunga emivita dei BP¹⁰¹ e, così,

la sospensione di breve durata potrebbe non avere alcun effetto positivo, privando inoltre il soggetto degli effetti benefici del BP sulla malattia oncologica o osteometabolica per cui è stato indicato il trattamento^{4,102-104}.

Questione a parte riveste la sospensione temporanea del farmaco in concomitanza di terapie chirurgiche per il trattamento di BRONJ (vedi successivo paragrafo "Terapia chirurgica").

E' parere di questa Commissione che in presenza di BRONJ la sospensione della terapia con BP rappresenti un atto medico con potenziali ricadute sulla salute del paziente, e che quindi debba essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, in accordo con l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale.

Sospensione della terapia farmacologica in atto per non-BRONJ

Denosumab

Per i farmaci anti-RANK-L e il denosumab in particolare è verosimile che la sua temporanea sospensione in corso di ONJ possa essere di qualche beneficio sul controllo della malattia. Infatti, il denosumab non ha alcun effetto di accumulo nelle ossa e la sua attività anti-riassorbitiva si esaurisce del tutto nello spazio dei 6 mesi all'ultima somministrazione, a differenza dei BP¹⁰⁵. Nel caso del paziente in terapia con denosumab per patologia osteometabolica (Prolia®), il turnover risalirebbe oltre il 60% del valore basale a 3 mesi dall'ultima somministrazione per attestarsi ai valori pre-dose alla fine del 6° mese. La massa ossea (BMD) entro un anno dalla sospensione è ritornata ai valori di partenza¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. La ripresa del metabolismo osseo e dell'attività riparativa/immunitaria dello stesso potrebbe favorire la delimitazione del processo e l'espulsione del tessuto necrotico stimolando la riparazione tissutale senza la necessità di interventi chirurgici invasivi¹⁰⁹. D'altro canto, si deve considerare la possibilità che la sospensione protratta di denosumab possa determinare nel tempo la ripresa della malattia per cui lo stesso viene impiegato^{108,110-114}. Scarsa l'informazione in letteratura per i pazienti in terapia con denosumab per patologia oncologica.

Nel caso la somministrazione di denosumab sia stata successiva a quella di BP, l'efficacia attesa di una sua sospensione è certamente inferiore, essendo teoricamente vanificata dalla persistenza nell'osso

dei BP accumulati in precedenza che tenderebbero a mantenere un effetto inibitorio sui processi riparativi dell'osso¹¹⁵.

È parere di questa Commissione che in corso di forme non-BRONJ associate a molecole anti-RANK-L, la sospensione temporanea di tali farmaci possa rappresentare nel futuro un'arma efficace per contrastare la progressione della malattia, nell'ottica di un trattamento multimodale della ONJ, per limitare il ricorso alle terapie chirurgiche più invasive. La sospensione deve comunque essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, in accordo con l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale, valutato il rapporto rischio/beneficio della cessazione della terapia in relazione alla malattia per cui lo stesso viene impiegato, e deve sempre prevedere un attento monitoraggio clinico-strumentale del rimaneggiamento osseo nel tempo.

Altri farmaci ONJ-relati

Nel caso di ONJ associata all'uso esclusivo di farmaci a documentato effetto anti-angiogenetico (e.g. inibitori delle tirosin-kinasi, anticorpi monoclonali anti-VEGF, inibitori di mTOR), la sospensione della terapia in atto rappresenta una potenziale arma per il controllo di ONJ, qualora le condizioni cliniche generali del paziente lo permettano, a maggior ragione nel caso in cui sia indicata una terapia chirurgica, in ragione dello scarso potenziale riparativo delle gengive/mucose¹¹⁶⁻¹¹⁹. Nel caso in cui la somministrazione di farmaci a documentato effetto anti-angiogenetico sia contemporanea a quella di BP, l'efficacia attesa di una sospensione della molecola sull'andamento dell'osteonecrosi è ragionevolmente inferiore, in ragione della persistenza nell'osso dei BP accumulati in precedenza che tenderebbero a mantenere l'effetto inibitorio sul metabolismo e sull'immunità dell'osso^{115,120}. La sospensione della molecola effetto anti-angiogenetico dovrebbe, in ogni caso, essere considerata con adeguato anticipo se si opta per il trattamento chirurgico di ONJ.

E' parere di questa Commissione che in presenza di ONJ associata a farmaci a documentato effetto anti-angiogenetico, la sospensione della molecola possa rappresentare un'arma efficace per contrastare la progressione della malattia e debba essere sempre valutata per tempo se è previsto il trattamento chirurgico della lesione, nell'ottica di un trattamento multimodale di ONJ. La sospensione deve essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, in accordo con

l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale, valutato il rapporto rischio/beneficio della cessazione della terapia in relazione alla malattia per cui lo stesso viene impiegato.

Teriparatide

Il teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)], molecola derivata dal paratormone, è utilizzato nel trattamento della osteoporosi severa da ormai una decina di anni¹²¹. Il suo meccanismo d'azione consiste nella stimolazione della produzione ossea da parte degli osteoblasti. Ha quindi un effetto anabolico diretto sull'osso, aumentando la massa e la resistenza dell'osso stesso, diversamente dai bisfosfonati che contrastano la perdita di massa ossea bloccando il rimaneggiamento osteoclasto-mediato¹²².

E' oggi ipotizzato che l'utilizzo del teriparatide in condizioni patologiche delle ossa mascellari associate ad alterazioni del metabolismo osseo possa produrre effetti benefici sia in termini di riduzione o risoluzione della perdita ossea sia di controllo dei segni clinici di malattia. A conferma di ciò, recentemente è stato dimostrato che il teriparatide migliora l'efficacia della chirurgia dento-alveolare nella parodontite severa, rispetto al placebo^{122,123}. Inoltre, un possibile spazio terapeutico per il teriparatide è stato ipotizzato su alcuni modelli animali nel trattamento delle fratture mandibolari^{124,125}. Alcune segnalazioni in letteratura riportano risultati positivi anche nel trattamento di ONJ farmaco-relata refrattaria alla terapia antibiotica e antisettica comunemente utilizzata, con un netto miglioramento del quadro clinico e radiografico dopo terapia con teriparatide¹²⁶⁻¹³². Non è chiaro comunque al momento perché solo una parte minore dei pazienti sottoposti a terapia con teriparatide risponda positivamente al trattamento^{133,134}. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nella durata del trattamento e nelle diverse schede di somministrazione sinora utilizzate¹³⁴. L'uso del teriparatide è sconsigliato nei pazienti oncologici con metastasi ossee per il rischio di peggiorare o indurre la nuova formazione di metastasi¹³⁵⁻¹³⁷, pertanto, il teriparatide potrebbe trovare indicazione nel trattamento delle ONJ associate a farmaci anti-riassorbitivi in pazienti non-oncologici. Vista l'attuale inferiore incidenza di ONJ stimata in soggetti non oncologici in trattamento con NBP/denosumab, la costruzione di trials clinici per lo studio dell'efficacia del teriparatide è certamente a oggi poco praticabile.

Si precisa che la terapia con teriparatide non può essere protratta oltre i due anni per il rischio di indurre la crescita di osteosarcomi¹³⁸, anche se questo dato non sembrerebbe trovare conferma in studi più recenti¹³⁹. In conclusione, nonostante gli effetti positivi studiati sulle ossa mascellari in genere e alcune segnalazioni di efficacia nella ONJ farmaco-relata, il teriparatide non può essere ancora considerata oggi una terapia riproducibile. Si percepisce, comunque, la necessità di implementare la ricerca sui modelli patogenetici sperimentali di ONJ per verificare un suo possibile futuro ruolo¹⁴⁰.

E' opinione di questa Commissione che la scelta di utilizzare teriparatide per il trattamento di ONJ da farmaci anti-riassorbitivi in pazienti esclusivamente non oncologici debba essere valutata caso per caso, l'eventuale indicazione debba essere condivisa con l'esperto in osteoporosi/specialista in Medicina Interna, e che l'inizio della terapia sia subordinata alla certificata consapevolezza da parte del paziente circa l'assenza di un'indicazione ministeriale specifica al suo utilizzo per ONJ farmaco-relata (acquisizione del consenso a terapia off-label).

Biostimolazione

Biostimolazione mediante Ozonoterapia

In passato, alcuni Autori hanno riportato risultati positivi nella gestione di BRONJ grazie all'utilizzo della ozonoterapia, sistema di biostimolazione che sembrerebbe migliorare la risposta locale dei fisiologici meccanismi riparativi¹⁴¹⁻¹⁴⁵.

Le più importanti caratteristiche dell'Ozono sono:

- il potere antimicrobico, contro batteri aerobi e anaerobi, miceti, virus^{146,147};
- la stimolazione del sistema circolatorio, con incremento del tasso di emoglobina e dei globuli rossi e miglioramento dell'ossigenazione tissutale¹⁴⁸;
- la modulazione di cellule immunitarie, agendo come una citochina, con aumento della fagocitosi e diapedesi dei fagociti¹⁴⁹;
- la riduzione del dolore¹⁵⁰.

Si ritiene che l'ozono favorisca il processo di auto-sequestrazione. L'applicazione dell'Ozonoterapia in BRONJ si avvale di diversi presidi e metodi. E' stato somministrato ozono topicamente mediante insufflazioni ripetute¹⁴⁴ o come olio ozonizzato¹⁴⁵ così come riportato

su i lavori sin qui pubblicati, che ipotizzano un effetto stimolante la neoangiogenesi ed il sistema immunitario, con formazione di tessuto di granulazione a delimitare le aree di osso necrotico. La successiva espulsione del sequestro osseo lascerebbe spazio ad un tessuto epiteliale in maturazione, che può portare alla completa copertura dell'osso vitale sottostante, senza la necessità di ulteriori interventi chirurgici di chiusura dei tessuti^{144,145,151}.

I futuri studi dovranno essere rivolti a stabilire i reali meccanismi d'azione dell'Ozono sulle BRONJ, in modo da correlare gli incoraggianti risultati clinici ottenuti con l'ausilio di questo sistema di biostimolazione, valutando anche le sue potenziali applicazioni in ausilio alle procedure chirurgiche di ONJ¹⁵².

Va aggiunto che negli ultimi 10 anni, il numero di studi clinici o su modello animale per il trattamento delle ONJ farmaco-relata pubblicati in letteratura scientifica internazionale sono così esigui da non poter trarre conclusioni definitive sulla metodica.

E' opinione di questa Commissione che, in assenza di una sua validazione definitiva, la biostimolazione mediante ozonoterapia possa essere utilizzata in tutti gli stadi di ONJ farmaco-relata come complemento al trattamento medico, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del sanitario che ha in cura il paziente o quando vi sia specifica controindicazione o rifiuto della terapia chirurgica (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO").

Biostimolazione mediante Laser-terapia

L'applicazione di laser a bassa intensità (Low Level Laser Therapy – LLLT) è stata riportata con successo come trattamento ausiliario nella gestione medica o chirurgica di BRONJ^{142,153–158}. Alcuni casi di non-BRONJ associate a denosumab iniziano a comparire nelle casistiche dei trattamenti con LLLT, ma la gran parte degli studi clinici sinora pubblicati riguarda il trattamento di BRONJ. L'effetto biostimolante di numerose lunghezze d'onda migliora i processi riparativi, aumenta la matrice ossea inorganica e l'indice mitotico degli osteoblasti nonché stimola la crescita dei vasi sanguigni e linfatici^{159–164}.

Gli effetti dell'applicazione di differenti lunghezze d'onda laser a bassa intensità sul tropismo della cute o della mucosa e sulla stimolazione del flusso sanguigno sono stati descritti da numerosi Autori e queste osservazioni rappresentano un supporto al possibile impiego

della biostimolazione laser nel trattamento di tutte le forme di ONJ farmaco-relata. Molti studi relativi alla guarigione delle ferite mucose riferivano gli effetti della LLLT sulla crescita dei fibroblasti, sulla locomozione e sulla produzione di collagene¹⁶⁵.

E' stato riportato inoltre che la LLLT migliora la guarigione ossea nei siti traumatizzati e aumenta la mineralizzazione durante i processi rigenerativi dopo il posizionamento di impianti stimolando l'attività e la differenziazione degli osteoblasti¹⁶⁶. Più recentemente, alcuni studi in vitro hanno dimostrato gli effetti positivi di trattamenti laser ripetuti sulla vitalità cellulare dell'osso anche in presenza di BP, seppur in maniera ridotta rispetto al controllo¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Molti autori hanno riportato un successo clinico nel trattamento di BRONJ mediante LLLT praticata con diverse lunghezze d'onda e differenti parametri: laser Nd:YAG (1064 nm), a diodi (GaAs - 904 nm), (GaAs - 650, 904-910 nm)^{159,164}. È riportata in generale una consistente riduzione del dolore, dell'edema, delle dimensioni dell'esposizione ossea, del pus, delle fistole e dell'alitosi ed in un certo numero di casi la guarigione completa delle mucose a distanza^{155,163,170}.

Alla luce delle precedenti considerazioni la biostimolazione laser, praticabile con diverse lunghezze d'onda, potrebbe rappresentare anche una terapia di ausilio nel trattamento delle forme "iniziali" di ONJ farmaco-relata, essendo una tecnica sicura, scarsamente invasiva, e ben tollerata²¹.

E' quindi consigliabile quando si renda opportuno un trattamento non invasivo delle lesioni ossee in pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati sia per patologia oncologica sia per patologia osteometabolica¹⁷¹.

E' opinione di questa Commissione che, in attesa di una sua validazione definitiva, la biostimolazione laser possa essere utilizzata in tutti gli stadi di ONJ farmaco-relata come complemento al trattamento medico, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del centro che ha in cura il paziente o vi sia specifica controindicazione o rifiuto all'utilizzo della terapia chirurgica (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO").

Biostimolazione mediante Ossigenoterapia iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è una terapia incruenta, attuata mediante respirazione di O₂ puro a pressione superiore a quella

ambientale, in camere iperbariche pressurizzate ad aria^{142,157,172,173}.

Il principio fondamentale dell'ossigenoterapia iperbarica consiste nell'incrementare la quota di O₂ disciolto nel plasma e permetterne la diffusione nei vari liquidi e tessuti. L'OTI agisce come un farmaco, dato che genera il raggiungimento di PpO₂ sovralfisiologiche in regime iperbarico. Il periodo di iperossia limitato alla seduta iperbarica innescava una cascata di eventi, che continuano tra le varie sedute¹⁷⁴.

L'OTI è una procedura terapeutica volta ad assicurare il ripristino di condizioni normossiche nei tessuti che, per cause patogenetiche le più svariate, vadano incontro ad uno stato di sofferenza per carenza di ossigeno. Tra gli effetti positivi dell'OTI dimostrati sui tessuti umani, di interesse specifico sono il più rapido ed efficace controllo delle infezioni, l'aumento del potenziale di cicatrizzazione delle ferite (replicazione dei fibroblasti e della deposizione di collagene, lo stimolo all'epitelizzazione), lo stimolo alla neo-vascularizzazione dei tessuti, la più rapida demarcazione del tessuto necrotico da quello ischemico ma recuperabile, la riduzione dell'infiammazione e dell'edema tissutale e, non ultimo, lo stimolo osteogenetico (mediato dalla mobilitazione delle cellule staminali endoteliali dal midollo osseo e dalla induzione di fattori di crescita e dei recettori per i fattori di crescita).

Per tutti questi motivi, l'OTI ha trovato ampia applicazione anche nel trattamento delle infezioni croniche delle ossa mascellari, quali osteoradionecrosi e osteomieliti^{175,176}.

L'idea dell'utilizzo medico dell'OTI nel trattamento di ONJ farmaco-relate nasce subito dopo la segnalazione dei primi casi di BRONJ, tra il 2003 ed il 2006, quando si ipotizzò che la necrosi ossea dei mascellari dipendesse in larga misura dall'ischemia indotta dal farmaco. BRONJ, allora, venne definita come una forma di necrosi avascolare dell'osso causata dall'effetto anti-angiogenetico del farmaco, in somiglianza alla osteonecrosi post-attinica¹⁷⁷. In realtà la patogenesi e i meccanismi biologici attraverso cui i BP sono responsabili della compromissione del rimodellamento osseo e dell'angiogenesi nelle ossa mascellari rimangono tuttora non certi e quindi difficilmente confrontabili con quelli più delineati dell'osteoradionecrosi e delle osteomieliti croniche refrattarie¹⁷⁸. La maggior parte dei dati attualmente disponibili sull'utilità dell'OTI nel trattamento di ONJ farmaco-relata deriva da serie cliniche di pazienti^{72,90,179-182}.

Se da un lato la pressione d'infusione dell'ossigeno utilizzata in queste serie cliniche è simile tra i diversi protocolli (2-3 ATA), il numero e

la durata delle sedute descritte varia rispettivamente da 10 a 40 e da 60 a 120 minuti ciascuna.

L'ossigenoterapia è stata utilizzata in sicurezza anche in soggetti affetti da malattia oncologica metastatica, in quanto non è stato dimostrato negli anni alcun effetto favorente la progressione del tumore o lo sviluppo di nuove metastasi, sebbene va anche sottolineato che l'OTI ha controindicazioni assolute (e.g. pazienti affetti da metastasi diffuse al SNC) e relative individuali (e.g. pazienti affetti da patologie polmonari, patologie otologiche, claustrofobia)^{175,183,184}.

Nella quasi totalità dei casi riportati l'OTI è inoltre associata ad un trattamento chirurgico, ad una terapia antibiotica e, quasi sempre, alla sospensione dell'assunzione di NBP^{72,185,186}. Ciò ha reso, in pratica, impossibile identificare univocamente i possibili effetti positivi dell'OTI sull'ONJ in confronto agli altri trattamenti concomitanti. I risultati positivi raggiunti nel controllo di BRONJ e descritti da diversi protocolli che utilizzano OTI devono pertanto essere intesi come effetto del protocollo nel suo complesso. Per cercare una più chiara definizione del ruolo dell'OTI nel trattamento di BRONJ è stato condotto uno studio randomizzato controllato, in cui si è valutata l'efficacia dell'OTI in associazione alla chirurgia conservativa ed alla antibiotico terapia¹⁷⁹. Nel gruppo di pazienti sottoposti anche a OTI è stato registrato un miglioramento della sintomatologia nel tempo, ma il campione è risultato ampiamente insufficiente per trarre conclusioni definitive.

Diversamente, dai risultati di uno studio osservazionale condotto su due coorti prospettiche di pazienti affetti da BRONJ, è emerso che associare un ciclo di OTI (30 sedute) all'antibiotico terapia ed alla concomitante sospensione del farmaco non produce un miglioramento significativo della sintomatologia e non arresta la progressione dell'osteonecrosi radiologicamente monitorata ad un anno di follow-up. L'OTI, inoltre, non migliorerebbe il controllo del dolore, esercitando solo un modesto effetto sugli eventi di riacutizzazione del processo patologico nel breve termine¹⁸⁷.

In mancanza di risultati conclusivi non è possibile sostenere l'efficacia dell'impiego dell'OTI come terapia unimodale o in associazione a terapia medica conservativa nella cura di ONJ farmaco-relata, anche in considerazione del fatto che il trattamento iperbarico non si configurerebbe come una terapia eziopatogenetica.

E' opinione di questa Commissione che l'ossigenoterapia iperbarica debba essere intesa ad oggi come un trattamento sintomatico e quin-

di dovrebbe essere offerto ai pazienti, dopo attenta valutazione dei vantaggi e degli svantaggi legati ad una terapia alquanto impegnativa per il soggetto coinvolto, solo in associazione ad altri trattamenti che offrono maggiori garanzie di controllo della malattia (i.e. antibiotico-terapia e chirurgia). Questo principio è da ritenersi valido sia nel caso delle più studiate BRONJ sia delle forme non-BRONJ e delle forme miste associate all'uso contemporaneo/successivo di farmaci anti-riassorbitivi e anti-angiogenetici.

Terapia chirurgica

Considerazioni generali

L'approccio chirurgico a ONJ farmaco-relata è uno degli argomenti più analizzati in letteratura^{5,142,173,188-19} con i suoi relativi documenti (2007-2009-2014), in cui i trattamenti sono stati collocati in base a una stadiazione clinica della malattia. Per l'AAOMS, per tutte le Società e singole Istituzioni che hanno complessivamente aderito ai principi espressi nei position paper che si sono succeduti^{1,4,43}, la chirurgia ha un ruolo marginale o "palliativo" nella terapia di ONJ farmaco-relata, per l'impossibilità di ottenere una guarigione completa^{6,69,192}. Questa impostazione si baserebbe su due principi fondanti: 1) lo spiccato farmaco-tropismo dei mascellari, legato all'elevato turn-over osseo di questa sede, che fa sì che la malattia interessi tutta la struttura scheletrica^{98,100,193,194} e 2) la limitata aspettanza di vita di gran parte dei pazienti con BRONJ^{19,22}, in larga misura affetti da tumori solidi metastatici o mieloma multiplo. Entrambe queste motivazioni sono oggi oggetto di grande discussione e non sembrerebbero più sufficienti a giustificare il rifiuto a priori della chirurgia come parte integrante del trattamento di ONJ farmaco-relata^{195,196}.

E' stato evidenziato, in anni recenti, che la ONJ farmaco-relata è una malattia focale dell'osso e come tale può essere curata attraverso la rimozione dell'osso coinvolto; inoltre, con un'adequata selezione del paziente, la chirurgia in uno studio recente, non sembrerebbe modificare in modo sostanziale le curve di sopravvivenza dei soggetti trattati⁷². Il principio che il turn-over osseo dento-alveolare delle ossa mascellari possa essere più elevato, soprattutto in presenza di processi infettivi-infiammatori dento-alveolari o dopo chirurgia ossea, giustificerebbe solamente un possibile aumento di attività del farmaco anti-riassorbitivo in quella sede, non certamente il fatto che la ONJ farmaco-relata sia da considerare una malattia che colpisce i

mascellari nella loro interezza³⁷. Ancor meno sostenibile è oggi l'idea secondo cui l'alto tasso di mortalità presunta nei pazienti con ONJ farmaco-relata, soprattutto se affetti da malattia oncologica sistemica metastatica, controindichi il ricorso ad interventi chirurgici in quanto di per sé debilitanti. Esistono sporadici studi prospettici di sopravvivenza in soggetti con tumori metastatici o mieloma multiplo in cui la sopravvivenza generale a distanza di 2-3 anni dalla diagnosi di ONJ farmaco-relata è ancora superiore al 70%^{197,198}. Questi studi non analizzano in modo specifico gli effetti della chirurgia di ONJ farmaco-relata sulla sopravvivenza in generale, ma, quando quest'ultima è indagata, a 2 anni, dopo chirurgia demolitiva in soggetti onco-ematologici affetti da BRONJ, essa è risultata essere superiore all'80%⁷². Secondo recente e autorevole letteratura, l'intento primario della terapia chirurgia in ONJ farmaco-relata non dovrebbe essere palliativo, bensì curativo; così come lo è, in genere, per tutte le patologie dello scheletro facciale a eziologia infettiva acuta e cronica (e.g. alveolite, sinusite, osteomielite) e per le forme di osteonecrosi (i.e. osteoradionecrosi). L'intento curativo di una procedura chirurgica s'identifica materialmente nell'asportazione completa del tessuto macroscopicamente coinvolto dalla malattia e nel raggiungimento di un tessuto sano che permetta una guarigione stabile nel tempo. Un intervento chirurgico sarà certamente meno invasivo e avrà un margine maggiore di successo se la malattia da trattare avrà un'estensione limitata^{159,195,199}; pertanto il riservare la chirurgia alle fasi più avanzate di malattia come sinora oggi sostenuto⁶ non è più una scelta auspicabile, soprattutto alla luce degli scarsi risultati ottenuti con i trattamenti conservativi, anche in stadi iniziali di ONJ^{7,20,25,200}.

La presente Commissione ritiene che la chirurgia oro-maxillo-facciale abbia un ruolo attivo, più efficiente ed efficace, nella finalità curative, e non solo palliative, del trattamento di ONJ farmaco-relata. Ne auspica un uso precoce, decidendo con ponderazione le tecniche chirurgiche più idonee per ogni fase della malattia.

Finalità chirurgica

Per meglio comprendere l'intento curativo della chirurgia che questa Commissione intende proporre, è necessario definire tre concetti basilari:

1) quale è il tessuto coinvolto dalla malattia e oggetto della chirurgia;

- 2) cosa si intende per tessuto sano e come è possibile identificarlo con ragionevole certezza prima o in sede di intervento chirurgico;
- 3) cosa si intende per guarigione stabile.

Sappiamo oggi che il tessuto interessato direttamente da ONJ farmaco-relata sin dalle sue fasi iniziali è l'osso. Questo vale principalmente per le forme di ONJ associate a farmaci anti-riassorbitivi. Tutti i farmaci anti-riassorbitivi hanno un elevato tropismo osseo e, in base alla via di somministrazione utilizzata, si concentrano in maggiore (ev) o minore (per os) misura nel comparto osseo già poche ore dopo l'assunzione; la parte non fissata nello scheletro viene rapidamente eliminata dai reni²⁰¹.

I tessuti mucosi gengivali, la mucosa orale in genere, i muscoli, i tessuti cutanei e sottocutanei del volto sono coinvolti più come conseguenza infiammatoria di ONJ da farmaci anti-riassorbitivi che non per azione diretta del farmaco. Un'ipotesi di danno gengivale diretto farmaco-indotto è stata avanzata sulla base dei risultati di studi in vitro e su animale⁴⁸, ma non ha trovato, almeno sino ad oggi, una conferma nella realtà clinica.

E' stato dimostrato da studi di Risonanza Magnetica (RM), condotti in pazienti affetti da ONJ da farmaci anti-riassorbitivi, che i tessuti molli facciali presentano segni di infiammazione/infezione, che sono in genere limitati alle zone adiacenti alla sede ossea di malattia^{52,202}. Sarebbe, quindi, la malattia ONJ da farmaci anti-riassorbitivi a determinare i segni e i sintomi clinici legati all'infiammazione/infezione secondaria dei tessuti molli (i.e. edema, fistole, mucose e cutanee, raccolte purulente, trisma). Per questo motivo, l'eliminazione completa del tessuto osseo coinvolto dovrebbe portare a risoluzione del quadro clinico, rendendo in pratica superflua l'asportazione dei tessuti molli coinvolti²⁰³, contrariamente a quanto riportato da alcuni autori in letteratura²⁰⁴. Basterebbe la presenza di tessuto osseo istologicamente normale al margine di resezione ossea per ottenere una guarigione completa e stabile nel tempo⁷².

Questa Commissione ritiene che, in generale, l'atto chirurgico debba essere mirato alla completa rimozione del tessuto osseo sede di ONJ da farmaci anti-riassorbitivi. Diversamente, i tessuti orali e cutanei possano essere direttamente coinvolti nelle forme di ONJ da farmaci biologici (i.e. targeted therapies), per l'azione anti-angiogenetica che questi farmaci esercitano non solo sulle cellule tumorali,

ma anche sui tessuti normali (tossicità orale). Pertanto, nelle forme di ONJ da farmaci biologici e nelle forme miste da anti-riassorbitivi e farmaci biologici nei pazienti oncologici, il quadro di ONJ è più complesso e può coinvolgere anche i tessuti molli orali. E' altresì da considerare che, come già descritto in precedenza, i farmaci biologici, associati sino ad oggi al rischio di sviluppare ONJ, producono un danno tessutale temporaneo, che si risolve in funzione del tempo di dimezzamento, con la loro sospensione.

Valutazione del coinvolgimento osseo

Per la completa asportazione del tessuto osseo patologico si rende necessario identificare con un buon margine di sicurezza il tessuto sano circostante la lesione.

Se l'esame istologico eseguito su biopsie ossee rappresenta idealmente il metodo diagnostico più efficace per la diagnosi qualunque forma di osteonecrosi/osteomielite delle ossa mascellari, questo non è certamente praticabile per studiare l'estensione del processo patologico nelle forme di ONJ farmaco-relata. Il problema principale rimane quindi quello di poter identificare con precisione il limite tra osso coinvolto dalla malattia e tessuto sano, per programmare un intervento realmente curativo.

Nella pratica clinica attuale esistono due orientamenti: il primo si basa esclusivamente sulla determinazione intraoperatoria dei margini di resezione, il secondo invece si pone come obiettivo l'identificazione della reale estensione del tessuto patologico prima dell'intervento chirurgico, attraverso l'impiego di metodiche radiologiche^{19,22}. La valutazione del sanguinamento osseo rappresenta ancora oggi il mezzo più utilizzato per l'identificazione intraoperatoria dei margini chirurgici in BRONJ^{14,16,19,22,205}. Il raggiungimento di osso sanguinante per confronto con la parte ossea necrotica è interpretato come il conseguimento di tessuto osseo sano. Tutti gli interventi mirati all'asportazione del solo tessuto osseo necrotico (i.e. sequestrectomia e curettage) si fondano ancora su questo principio, e così spesso anche interventi più estesi in cui l'osso viene resecato completamente. Per aumentare la predicibilità della valutazione intraoperatoria dell'osso necrotico e di quello ancora vitale, è stato proposto nel recente passato l'utilizzo di una lampada a fluorescenza che ne faciliterebbe il riconoscimento²⁰⁶⁻²⁰⁸.

Questa metodica, inizialmente basata sulla marcatura dell'osso con tetracicline sfruttando la loro capacità di fissazione all'osso vitale e fluorescenza (i.e. doxiciclina)^{64,172}, è stata recentemente applicata con successo senza marcatura, sfruttando la diversa fluorescenza dell'osso necrotico e di quello vitale^{209,210}. Durante l'intervento chirurgico, l'utilizzo di una lampada a fluorescenza permetterebbe il riconoscimento dell'osso francamente necrotico da quello ancora vitale²¹¹. Sinora, il limite principale degli studi che riportano l'uso della fluorescenza intraoperatoria è rappresentato dal limitato periodo di osservazione post-operatoria, ben inferiore al tempo di sviluppo di potenziali recidive (i.e. 1 anno), e dalla scelta di outcome chirurgici esclusivamente clinici, senza riportare alcun dato radiologico sull'osso trattato nel tempo.

In linea generale, la semplice valutazione intraoperatoria espone al rischio di sottostimare la reale estensione del processo patologico, permettendo di delimitare macroscopicamente la componente necrotica ma non di distinguere "nell'osso sanguinante" la quota di osso normale dalla componente infiammatoria che, in misura maggiore o minore, è sempre presente ai bordi del tessuto necrotico^{52,212}. E' importante sottolineare come la persistenza di tessuto osteomielitico dopo intervento sia associato ad una elevata probabilità di recidiva della malattia, anche in sedi contigue^{72,212}. La valutazione intraoperatoria del punto di sanguinamento avrebbe, di contro, maggiore probabilità di successo se utilizzata nel trattamento chirurgico delle forme iniziali di osteonecrosi, dove l'entità della componente osteomielitica associata è potenzialmente più ridotta rispetto alle forme avanzate.

Indubbiamente, per riconoscere forme iniziali di ONJ farmaco-relata è sempre più evidente la necessità di un'accurata valutazione radiologica, come già discusso in precedenza (Capitolo I, Paragrafi "Criteri diagnostici di ONJ farmaco-relata" e "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata").

La Commissione SICMF-SIPMO, dopo avere sottolineato il ruolo fondamentale dell'imaging e in particolare della Tomografia computerizzata (TC) per la diagnosi clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata, ritiene che la TC debba essere utilizzata anche nella valutazione preoperatoria dell'estensione della malattia, in associazione alla Risonanza Magnetica (RM)²¹³ ove applicabile.

Se da un lato, infatti, la TC per lo studio dell'osso consente una dettagliata identificazione delle lesioni osteolitiche, dei sequestri e delle alterazioni di densità del midollo^{214,215}, essa è certamente inferiore alla RM nel valutare il grado di infiammazione e di ischemia del midollo osseo che corrispondono rispettivamente alle aree di osteomielite e di osteonecrosi, quasi sempre coesistenti nella ONJ farmaco-relata^{202,216}. L'addensamento osseo degli spazi midollari in corso di infiammazione/infezione cronica può essere difficilmente differenziabile alla TC dalla presenza di osteosclerosi tardiva (una sorta di "cicatrice" irreversibile dell'osso) inquadrabile come "esito di malattia" a remissione completa dei sintomi. Questo è soprattutto vero nelle forme paucisintomatiche e tardive di ONJ farmaco-relata senza esposizione ossea, dove il dato radiologico TC è difficilmente interpretabile. Posto che la clinica è di aiuto nel differenziare le forme attive di ONJ farmaco-relata da quelle in remissione, la RM è certamente l'esame di elezione in ogni situazione dubbia alla TC. La RM permette di identificare anche il grado di coinvolgimento dei tessuti molli adiacenti (e.g. presenza di ascessi, flemmoni, interessamento degli spazi masticatori)²¹⁷. Recentemente la RM è stata utilizzata con risultati equivalenti nella definizione dell'osso necrotico e dell'osso sano, rispetto alla CBCT, ma con, in aggiunta, una migliore visualizzazione delle strutture non ossee coinvolte: nervi, tessuti molli orali e cutanei²¹⁸.

I costi inferiori della tecnologia TC rispetto alla RM, la sua maggiore fruibilità sul territorio controbilanciano il limite principale della metodica costituito dalla dose di irradiazione, oggi comunque decisamente ridotta rispetto al passato.

Questa Commissione ritiene essenziale la diagnosi radiologica dell'estensione della malattia prima di un intervento chirurgico che abbia finalità curative. Tra tutte le tecniche radiologiche, la TC e la RM forniscono le informazioni preoperatorie più utili e precise e pertanto dovrebbero essere considerate di elezione per lo studio preoperatorio di ONJ farmaco-relata, anche se non sono presenti ancora in letteratura dati predittivi certi dell'estensione di malattia.

Valutazione dei risultati

Per valutare gli effetti di uno o più trattamenti sull'andamento di una malattia, è necessario utilizzare dei criteri di valutazione standard, che siano applicabili a prescindere dalla terapia adottata. Questo è il principio fondante che regola la confrontabilità dei trattamenti e la scelta di quelli più efficaci nelle diverse situazioni cliniche².

In letteratura esiste ancora oggi una notevole disparità nella valutazione dell'efficacia dei trattamenti per BRONJ e più in generale per ONJ farmaco-relata, che origina da una lacunosa definizione dei criteri di valutazione. Ciò è particolarmente vero per la definizione più utilizzata di guarigione di ONJ farmaco-relata, basata quasi esclusivamente su criteri clinici^{16,19,50,219}. Per guarigione si è genericamente inteso, infatti, il semplice mantenimento del sigillo delle gengive/mucosa orale in assenza di sintomi^{19,26}. Questa definizione è largamente incompleta, mancando del tutto la valutazione dell'osso, che è la sede in cui la malattia si sviluppa e può recidivare nel tempo, a prescindere dalla persistenza del sigillo mucoso sovrastante².

Un secondo importante aspetto non chiarito è il tempo che deve trascorrere dopo un trattamento per considerare un paziente effettivamente guarito da ONJ farmaco-relata. Infatti, la stabilità nel tempo degli effetti di un trattamento è il requisito essenziale che permette di valutarne il grado di efficacia, in modo particolare per le terapie chirurgiche. La durata del follow-up, la cadenza delle visite di controllo e degli esami radiologici dipende dalla definizione temporale di guarigione.

Da una revisione della letteratura disponibile sulla terapia chirurgica di BRONJ (Gennaio 2004 - Luglio 2012) e più recentemente di ONJ farmaco-relata (Agosto 2012 – Novembre 2019) si evidenzia che la maggior parte delle recidive cliniche di malattia si manifesta entro i 6 mesi (almeno di quelle documentate), ma un numero significativo di recidive si rivela anche nei 6 mesi successivi e comunque entro l'anno, qualunque sia la terapia chirurgica adottata^{2,16,19,22,72}.

La maggior parte delle esperienze cliniche pubblicate anche di recente valuta i risultati della chirurgia sulla base di follow-up medi inferiori o uguali a 6 mesi^{45,220,221}. Inoltre, è comune a diversi studi il fatto che una parte anche rilevante dei soggetti trattati abbia un

follow-up inferiore ai 6 mesi⁶⁷. La diretta conseguenza di ciò è la sovrastima dell'effetto dei trattamenti adottati, dovuta alla mancata segnalazione delle recidive di malattia tra i 6 e i 12 mesi di follow-up. Inoltre, spesso si tende a confondere il concetto di recidiva con quello di "nuova localizzazione di malattia" già nei primi 6 mesi di osservazione, quale comparsa di esposizione ossea o di segni clinici di malattia svincolata dalla manifestazione pregressa^{2,16}.

Questa Commissione sottolinea l'importanza di stabilire un limite temporale minimo per il follow-up dei pazienti con ONJ farmaco-relata sottoposti a trattamenti chirurgici; suggerisce di considerare come elementi critici per la valutazione dell'efficacia di qualsiasi nuova terapia chirurgica la corretta definizione del risultato atteso, delle misure utilizzate per valutarlo, e la durata del follow-up.

In conclusione, questa Commissione intende promuovere il concetto di guarigione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata, intendendo con essa la documentata assenza, per ciascun paziente trattato, sia di sintomi e segni clinici di ONJ farmaco-relata sia di segni radiologici di malattia per un periodo pari e non inferiore ai 12 mesi.

Ne consegue che la ricomparsa di manifestazioni cliniche e radiologiche associate nei 12 mesi successivi alla terapia chirurgica sia da considerarsi una recidiva e non una nuova localizzazione di ONJ farmaco-relata anche quando si realizzi in aree contigue a quelle trattate (vedi Tabella 3.2).

Tabella 3.2: Indicatori di prognosi di ONJ farmaco-relata

	Definizione
Guarigione	Assenza di sintomi e segni clinici maggiori e minori, e segni radiologici di malattia alla TC o RM, ad 1 anno dal completamento del trattamento
Remissione	Scomparsa dei sintomi (dolore) e dei segni clinici associati alla malattia, in presenza di stabilità radiologica alla TC o RM
Recidiva	Comparsa di ONJ farmaco-relata (clinico-radiologica) nella stessa sede trattata o in una sede contigua entro un anno dal termine del trattamento
Nuova localizzazione	Comparsa di ONJ farmaco-relata (clinico-radiologica) in una sede diversa da quella identificata in precedenza. Per fare diagnosi di nuova localizzazione in sedi contigue ad aree già trattate, deve essere trascorso un anno in assenza di segni clinico-radiologici di malattia dal precedente trattamento

Tecniche chirurgiche

In premessa si afferma che l'assenza di protocolli chirurgici condivisi e standardizzati nel trattamento di ONJ farmaco-relata ha reso in pratica impossibile confrontarne l'efficacia²⁶.

E' quindi intenzione della Commissione fornire un mero elenco descrittivo degli interventi più utilizzati nel trattamento di ONJ farmaco-relata, in modo da favorire la scelta dell'operatore nelle diverse fasi della malattia.

Osteoplastica di superficie

Per "osteoplastica di superficie" (cfr: *surface bone smoothing, bone re-surfacing*) è da intendersi una procedura chirurgica minimamente invasiva condotta con pinze ossivore o frese rotanti e senza l'ausilio di anestesia locale, allo scopo di eliminare piccole asperità nel contesto di aree di osso esposto in cavo orale. Questa procedura non richiede lo scolpimento di lembi muco-periostei né di sutura; essa è utilizzata in particolare per eliminare traumatismi cronici tra le zone di osso esposto e le mucose orali. L'osteoplastica di superficie è un trattamento meramente palliativo, viene riservato ai casi giudicati non operabili, in associazione alle terapie mediche per il controllo del dolore e dell'infezione. Non è pertanto da considerarsi a nessun titolo trattamento chirurgico di ONJ farmaco-relata²⁶.

Curettage dento-alveolare

Per “curettage osseo” (cfr. *debridement, bone curettage*) s'intende l'asportazione chirurgica del tessuto osseo necrotico sino all'identificazione di una superficie ossea sanguinante, seguito dalla chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo. Questo intervento prevede che l'osso necrotico non sia ancora separato dall'osso vitale circostante, altrimenti si tratterebbe di una sequestrectomia. L'intervento è condotto in anestesia loco-regionale o in narcosi, in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche ed alla compliance del paziente. L'osso è asportato per strati mediante uso di frese rotanti e, ove disponibili, strumenti a minore invasività (e.g. strumenti piezosonici). L'utilizzo di strumenti scarsamente invasivi offre un teorico vantaggio nella manipolazione del tessuto osseo adiacente alle aree necrotiche.

L'intervento “curettage dento-alveolare” prevede sempre in aggiunta un'osteoplastica della superficie ossea per eliminare possibili asperità residue e favorire la chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo. La chiusura in singolo o multiplo strato deve avvenire in assenza di tensione (Figura 3.1, 3.2, 3.3).

Figura 3.1: storia di assunzione di BP per osteoporosi primaria (alendronato orale per 6 anni [70mg/settimana], seguito da pamidronato per 2 anni [60mg/mese]). BRONJ di stadio 1b SICMF-SIPMO della mandibola, conseguente ad estrazione di 3.7 per odontalgia. Mancata guarigione clinica dopo due successive revisioni chirurgiche con contestuale estrazione di 3.6. A: la paziente si presenta con fistola sondante osso e secernente materiale purulento al sondaggio, edema del fornice vestibolare e alitosi orale (freccia). B: OPT mostra la radiopacità del processo dento-alveolare sinistro, rispetto al controlaterale (freccia triangolare). C e D: nelle sequenze T1 e STIR rispettivamente, si evidenzia la componente osteomiellitica del processo dento-alveolare (freccia triangolare).

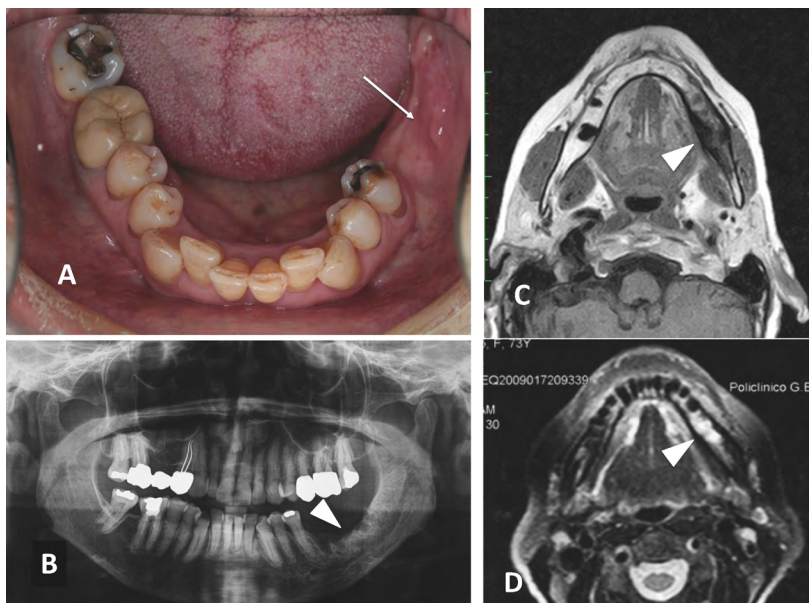


Figura 3.2: curettage osseo e sequestrectomia della regione alveolare 3.6-3.7, in a.l. con vasocostrittore. A/B: identificazione del sequestro, asportazione e curettage osseo con fresa rotante fino al tessuto osseo sanguinante (freccia); C: pezzo operatorio che mostra il sequestro dell'alveolo 3.7 (freccia); D: sutura diretta del piano mucoso.

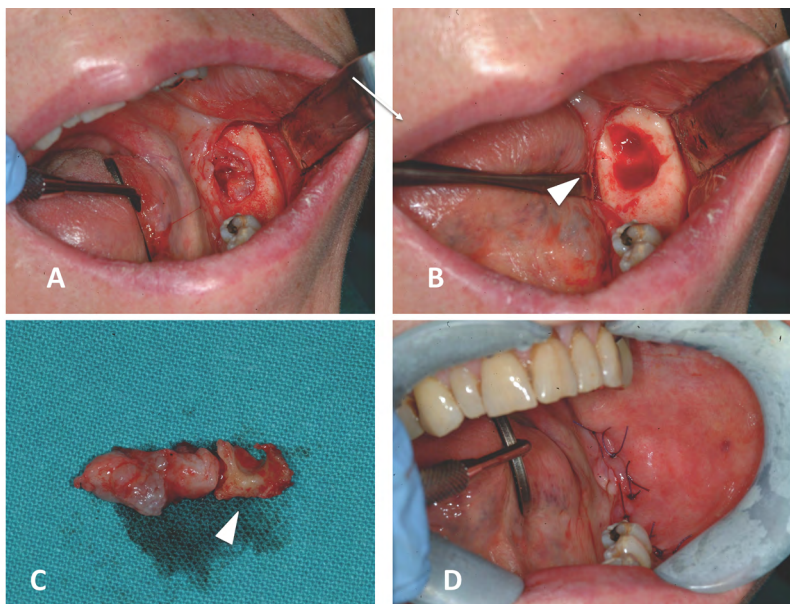
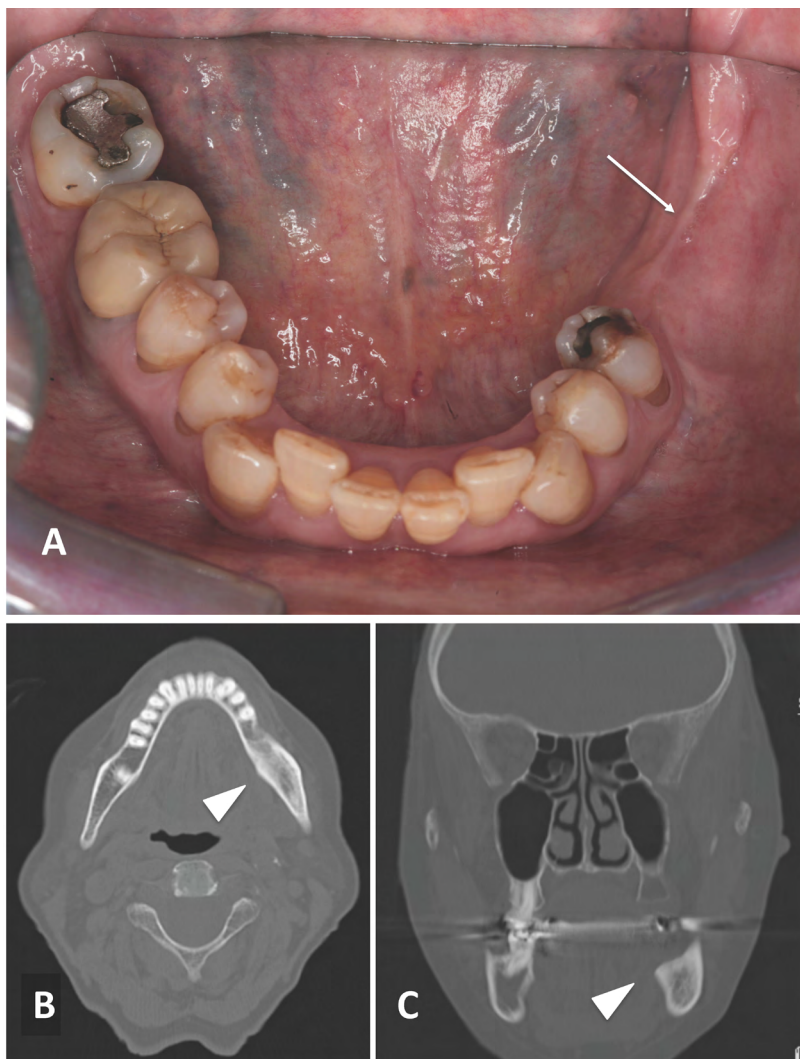


Figura 3.3: controllo clinico-radiologico a 2 anni da intervento, in assenza di dolore (VAS=0). A: mucose rosee e trofiche, in assenza di segni di infiammazione/infezione (freccia); B/C: proiezione TC assiale e coronale del sito chirurgico che mostra un lieve affastellamento della trama midollare dell'osso basale rispetto al lato non affetto, con completa corticalizzazione del processo dento-alveolare residuo (freccia triangolare). La paziente era ancora in sospensione di AR al controllo.



Sequestrectomia

Il sequestro osseo consiste in una porzione di osso necrotico, includente o no elementi dentali, che si distacca progressivamente dall'osso circostante che mantiene invece caratteristiche di vitalità. Il sequestro osseo è tipico dei processi osteonecrotici ed osteomielitici cronici ed è un evento frequente anche in ONJ farmaco-relata²²¹. Il sequestro è stato considerato a lungo un segno tardivo di osteonecrosi (stadio III secondo AAOMS), pur essendo tipicamente un segno precoce nell'osteomielite acuta dei mascellari. Dati recenti sembrerebbero dimostrare che il sequestro in ONJ farmaco-relata in realtà non ha una specifica collocazione temporale, potendo realizzarsi in qualunque fase della malattia. Infatti, il processo di sequestrazione in ONJ farmaco-relata richiede un tempo variabile che dipende da molteplici fattori, tra cui certamente la capacità residua di rimodellamento dell'osso in funzione della durata della terapia con i farmaci anti-riassorbitivi.

Il processo di sequestrazione può portare all'espulsione spontanea del sequestro (cfr. esfoliazione) quando la porzione necrotica sia separata completamente dall'osso vitale circostante mediante interposizione di tessuto di granulazione ben vascolarizzato. In queste condizioni, l'eliminazione del sequestro può avvenire anche senza la necessità di anestesia o di un intervento chirurgico.

Con il termine "sequestrectomia" s'intende pertanto la rimozione chirurgica di un sequestro osseo generalmente interessante il processo alveolare dei mascellari, anche in parte ancora solidale ai tessuti circostanti. L'intervento può essere eseguito in anestesia loco-regionale (in regime ambulatoriale) o in anestesia generale (previa ospedalizzazione), in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche ed alla compliance del paziente.

Le aree di osso necrotico, a prescindere dalla stadiazione di malattia ONJ, sono una fonte costante di irritazione dei tessuti molli e devono essere rimosse senza esposizione di osso non coinvolto. L'intervento chirurgico di sequestrectomia prevede sempre in aggiunta un'osteoplastica della superficie ossea adiacente per eliminare possibili asperità residue, e la chiusura mucosa per prima intenzione del difetto, mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo^{19,222}.

Chirurgia resettiva

Con il termine di "chirurgia resettiva" s'intende l'asportazione in blocco dell'osso patologico sino ad arrivare a tessuto, verosimilmente e

auspicabilmente, normale. L'intervento chirurgico resettivo nella ONJ farmaco-relata deve sempre prevedere in aggiunta un'osteoplastica dei margini di resezione per eliminare possibili asperità residue, e assicurare la chiusura mucosa per prima intenzione del difetto, mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo.

Diversamente dalla chirurgia oncologica, i margini di resezione ossea in ONJ farmaco-relata, come in tutte le forme di osteonecrosi e osteomielite dei mascellari, non sono codificati. Per definizione, un margine di resezione dovrebbe cadere nell'area di tessuto normale da un punto di vista clinico e radiologico, subito antistante, retrostante e/o sottostante il tratto di osso patologico da asportare, tale da assicurare una guarigione stabile nel tempo. In ONJ farmaco-relata, la valutazione preoperatoria con TC e RM dei margini di resezione permette di identificare con buona precisione il tessuto osseo normale adiacente che, qualora non patologico all'esame istologico⁵², assicura una guarigione completa e stabile nel tempo^{72,223}.

La chirurgia resettiva si distingue nettamente sia dal curettage dento-alveolare sia dalla sequestrectomia, nei quali il tessuto è asportato per strati successivi, senza una chiara definizione dei margini d'intervento. Si distinguono due forme di chirurgia resettiva: quella marginale e quella segmentale (a tutto spessore).

La *chirurgia resettiva marginale* consiste nell'asportazione in blocco del tessuto patologico, senza interruzione della continuità anatomica del segmento scheletrico interessato (altrimenti detta "asportazione a cassetto", terminologia di frequente riscontro nella letteratura scientifica italiana). L'intervento può essere eseguito in anestesia loco-regionale (regime ambulatoriale) o in anestesia generale (previa ospedalizzazione), in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche ed alla compliance del paziente. La resezione marginale interessa di regola i processi dento-alveolari della mandibola e dell'osso mascellare, limitandosi alle sole basi scheletriche in rare circostanze (Figura 3.4, 3.5, 3.,6)¹⁶. Il concetto di chirurgia resettiva marginale è facilmente intuibile a livello mandibolare, dove l'asportazione di un cassetto osseo dento-alveolare non intacca la continuità basale dell'osso. Nella maggior parte dei casi, infatti, il canale osseo del nervo alveolare inferiore rappresenta il limite naturale della resezione dento-alveolare, sebbene talvolta esso possa trovarsi a ridosso della corticale inferiore della mandibola, rendendo meno distinguibile il processo dento-alveolare da quello basale. In presenza di mandibole dentate, può essere di aiuto considerare il limite degli apici delle radici dentali come passaggio tra

osso dento-alveolare e basale. Nel mascellare superiore la distinzione tra chirurgia marginale e segmentale è meno netta, poiché l'asportazione del processo dento-alveolare nei settori posteriori comporta spesso la creazione di una comunicazione oro-antrale e quindi di una discontinuità ossea. Da un punto di vista anatomico, infatti, la porzione basale del mascellare posteriore superiore è esigua, coincidendo con lo spazio esistente tra l'osso dento-alveolare (contenete le radici degli elementi dentari) e i seni paranasali. Ciononostante, è possibile eseguire resezioni dento-alveolari anche all'osso mascellare senza violare il seno mascellare o il naso, in caso di osteonecrosi in stadio iniziale.

Figura 3.4: storia di assunzione di BP per osteoporosi primaria di pamidronato per 6 anni [60mg/mese] e ibandronato orale per 28 mesi [150mg/mese]. BRONJ di stadio 2b SICMF-SIPMO della mandibola, conseguente a estrazione infezione di elemento 3.8 su base infettiva dento-parodontale, senza guarigione dopo due successivi interventi di curettage in a.l. A: la paziente si presenta con fistola sondante osso e secernente materiale purulento, edema del fornice vestibolare e alitosi orale (freccia). B/C: proiezione TC assiale e coronale che mostra un addensamento osseo midollare con interessamento anche dell'osso basale dell'emimandibola sinistra rispetto al lato non affetto (freccia triangolare). 4 impianti endossei appaiono coinvolti nel processo infettivo.

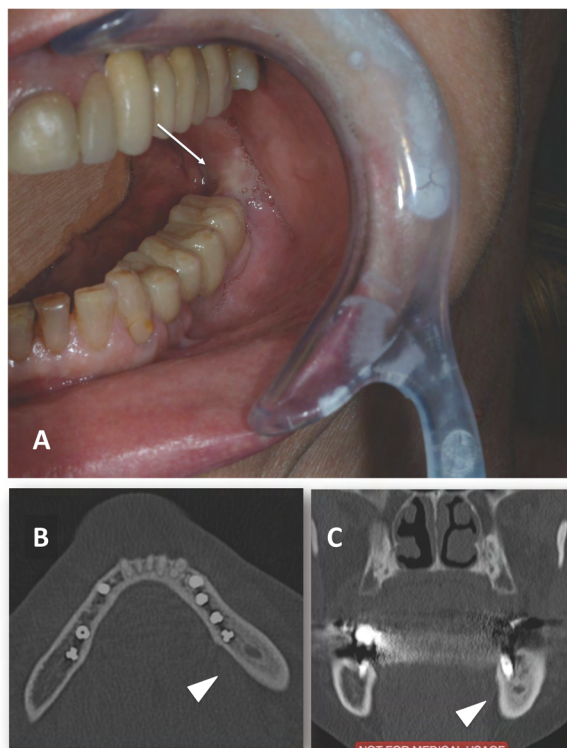


Figura 3.5: resezione marginale del processo dento-alveolare da 3.3 a 3.8 con strumento piezoelettrico. A: identificazione del tessuto francamente necrotico distalmente all'ultimo impianto (freccia); B: sede di intervento dopo osteoplastica di rimodellamento, con osso sanguinante (freccia triangolare).

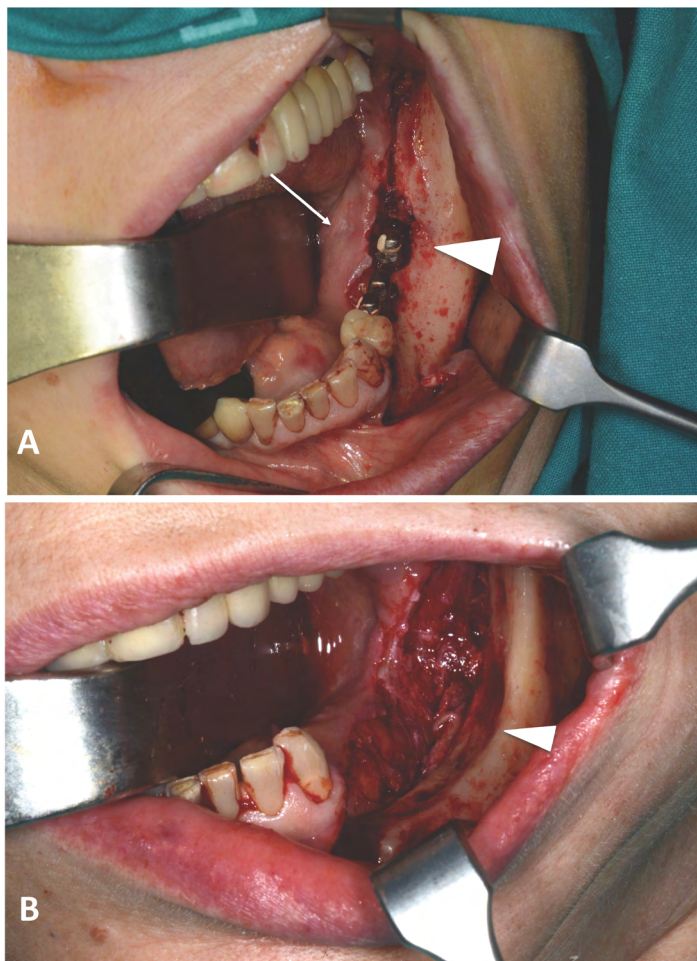
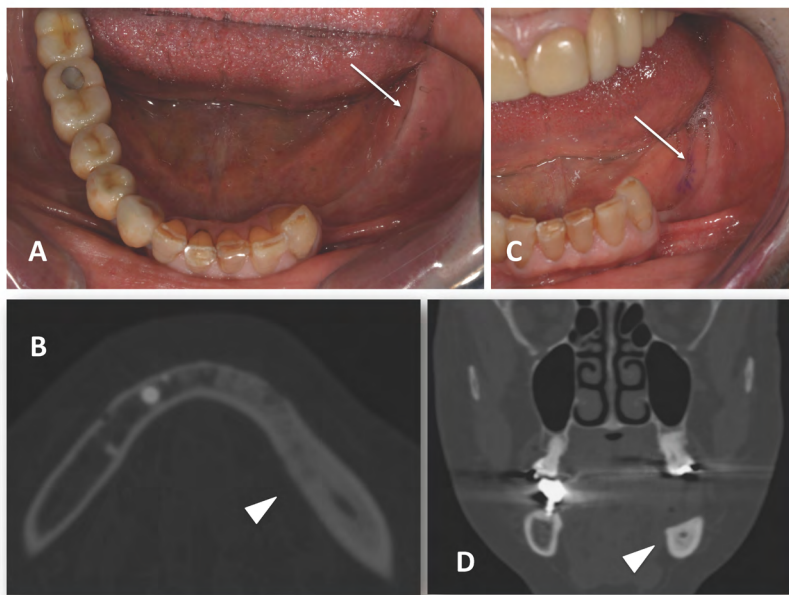


Figura 3.6: controllo clinico-radiologico a 2 anni da intervento, in assenza di dolore (VAS=0). A/B: mucose rosee e trofiche, in assenza di segni di infiammazione/infezione (freccia); C/D: proiezione TC assiale e coronale del sito chirurgico che mostra la sostanziale stabilità dell'addensamento osseo della trama midollare dell'osso basale rispetto al lato non affetto, con completa corticalizzazione del processo dento-alveolare residuo e assenza di reazione periostale (freccia triangolare). La paziente era ancora in sospensione di AR al controllo.



Per *chirurgia resettiva segmentale* s'intende l'asportazione in blocco (a tutto spessore) di un segmento scheletrico con interruzione della sua continuità anatomica.

L'intervento è eseguito in anestesia generale, in regime di ospedalizzazione. Esso deve sempre prevedere in aggiunta un'osteoplastica dei margini di resezione per eliminare possibili asperità residue e la chiusura mucosa per prima intenzione del difetto (meglio se in doppio strato), mediante mobilizzazione di un lembo mucoperiosteale, ove non indicata altra forma di ricostruzione.

La chirurgia resettiva segmentale porta in sé il concetto di amputazione, ovvero di interruzione della continuità ossea di un segmento scheletrico. L'intervento resettivo standard per la mandibola è la mandibolectomia. Essa causa sempre la perdita della simmetria del terzo inferiore del volto e dell'occlusione. Per questo motivo è largamente condiviso il fatto che la creazione di un difetto mandibolare a tutto spessore, ove non specificamente controindicato, consiglia la ricostruzione immediata della

continuità ossea per ripristinare la morfologia del volto, assicurare un recupero funzionale il migliore possibile (e.g. fonazione, deglutizione e masticazione) e favorire un rapido reinserimento sociale. La ricostruzione dell'integrità mandibolare dopo mandibulectomia può essere ottenuta con placca da ricostruzione in titanio in sostituzione dell'osso asportato, con repliche anatomiche mandibolari²²⁴ o, in alternativa, con lembi ossei vascolarizzati. Questi ultimi sono ampiamente descritti in letteratura per il trattamento degli stadi avanzati di BRONJ^{14,203,225-227}. Se da un lato la ricostruzione con sistemi di osteosintesi in titanio ha delle specifiche indicazioni (Figura 3.7, 3.8, 3.9), essendo applicabile solo nel caso di difetti mandibolari laterali che non superino la linea mediana e con il condilo preservato per mantenere una dimensione adeguata, la ricostruzione con protesi in titanio e quella con osso vascolarizzato possono essere impiegate per pressoché qualsiasi difetto mandibolare^{228,229}. E' altresì vero che la durata dell'intervento ed i rischi d'insuccesso legati alla procedura sono diversi, essendo in generale superiori per la ricostruzione con osso vascolarizzato. I tempi di ospedalizzazione, la ripresa dell'alimentazione, e la ripresa delle normali funzioni è certamente più rapida quando la mandibola è ricostruita con placche in titanio o protesi mandibolari, piuttosto che non con lembi ossei vascolarizzati^{72,224}. Il vantaggio principale della ricostruzione mandibolare con osso vascolarizzato è quello di evitare la esteriorizzazione della placca nei mesi successivi l'intervento chirurgico, soprattutto nel settore anteriore. Ulteriore vantaggio consiste nella possibilità di riabilitare protesicamente l'arcata in un secondo momento^{225,230}, al contrario della ricostruzione con placca o protesi customizzata in titanio, che non permette ad oggi alcuna forma di protesizzazione. In realtà, essendo largamente condiviso che l'implantologia osteointegrata è controindicata nei pazienti oncologici esposti al trattamento con farmaci anti-riassorbitivi in genere e in particolare con BP¹, le possibilità di una riabilitazione protesica su osso vascolarizzato nel paziente con ONJ farmaco-relata sono decisamente limitate. In ultima analisi, la decisione sull'intervento ricostruttivo da utilizzare dopo mandibulectomia dovrebbe essere valutata caso per caso e condivisa con il paziente secondo una logica cautelativa, che tenga soprattutto conto del reale vantaggio della tecnica utilizzata e delle condizioni generali del paziente.

Alla luce di queste considerazioni, è parere della presente Commissione che i sistemi di ricostruzione mediante placche/protesi mandibolari siano da preferire ai lembi ossei vascolarizzati in pazienti con

condizioni cliniche scadenti, mentre i secondi rappresentino la scelta più indicata in caso di difetti estesi controlateralmente.

Tra i possibili siti di prelievo di osso vascolarizzato, la fibula, la cresta iliaca e la scapola sono certamente i più usati. La fibula è un sito molto raro di metastasi ossea mentre la cresta iliaca e la scapola, essendo ricche in osso spongioso, sono più frequentemente sede di metastasi²³¹. Ne consegue che nel paziente con ONJ farmaco-relata, solitamente affetto da neoplasie maligne metastatiche alle ossa o mieloma multiplo, la scelta dell'osso vascolarizzato dovrebbe cadere preferenzialmente sulla fibula, non solo in virtù delle sue caratteristiche intrinseche e della lunghezza, ma soprattutto per la sua elevata resistenza all'infiltrazione neoplastica. L'intervento resettivo segmentale per il mascellare superiore è la maxillectomia, che viene solitamente classificata in base all'estensione verticale ed orizzontale del difetto che viene creato per asportare il tessuto patologico²³². Si distinguono maxillectomie parziali e totali, la prima caratterizzata dall'asportazione del solo processo dento-alveolare, con o senza conservazione del palato; la seconda è contraddistinta invece dall'asportazione in blocco di tutte le pareti, incluso il pavimento orbitario.

E' opinione di questa Commissione che la maxillectomia parziale (mono o bilaterale) con conservazione del palato rappresenti l'intervento resettivo più opportuno nel trattamento di ONJ farmaco-relata.

Non sempre la ricostruzione ossea del mascellare superiore dopo maxillectomia parziale è necessaria, soprattutto negli interventi di minore entità. Deve essere sempre e comunque garantita la separazione tra le fosse nasali e i seni mascellari da un lato e la cavità orale dall'altro, utilizzando di preferenza tessuti locali per ottenere una chiusura in doppio strato. A tale scopo, la preservazione della mucosa palatale e di gran parte delle gengive permette di ottenere una chiusura mucosa superficiale molto stabile, quando contestualmente associata alla separazione in profondità delle cavità sino-nasali con un lembo peduncolato di bolla di Bichat²³³⁻²³⁵. La maggior parte dei difetti conseguenti a maxillectomia parziale può essere corretta con questa metodica, senza necessità di utilizzare lembi cutanei o muscolari⁷². Viceversa in caso di demolizioni più estese con necessità di ricostruzione del diaframma palatino, è indicato l'utilizzo di lembo di muscolo temporale omolaterale o di lembi di osso vascolarizzato, seguendo le medesime indicazioni descritte in precedenza per la riabilitazione ossea dopo mandibulectomia.

Figura 3.7: storia di assunzione di BP per Mieloma Multiplo (pamidronato per 30 mesi [90mg/mese] e zoledronato per 3 anni [4mg/mese]). BRONJ di stadio 3 SICMF-SIPMO della mandibola, conseguente a infezione dento-parodontale ed estrazione degli elementi 3.6-3.7, senza mai guarigione. A/B: quadro di presentazione clinica all'accesso con fistola mucosa secernente e sondante osso in sede crestale, e iperemia mucosa (freccia); tumefazione dei tessuti molli peri-mandibolari di sinistra con raccolta ascessuale palpabile e fistolizzata (freccia triangolare). Segno di Vincent positivo a sinistra. C: la proiezione TC assiale mostra un addensamento osseo midollare a tutto spessore esteso da elemento 3.3 allo Spix, con reazione periostale e sequestrazione ossea all'angolo mandibolare (freccia triangolare). D: ricostruzione 3D che mostra la presenza di frattura scomposta dell'angolo mandibolare sinistro nella sede di osteonecrosi.

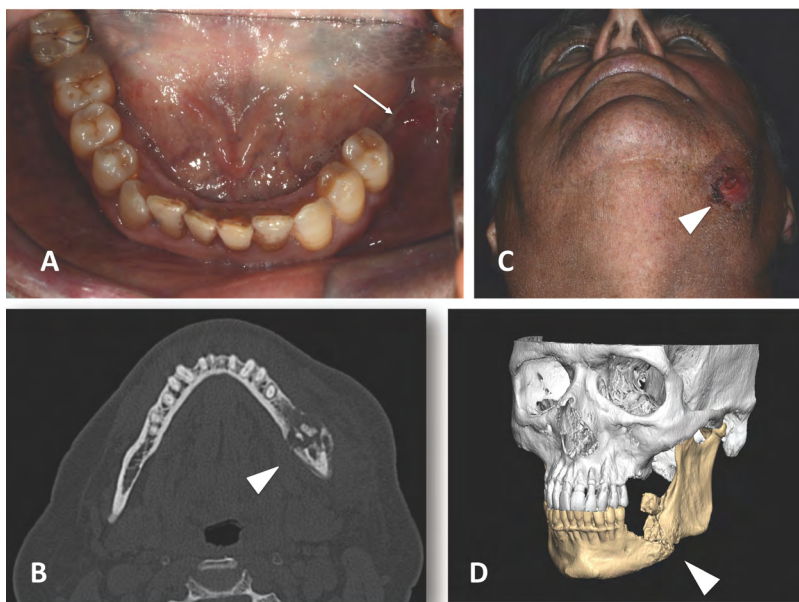


Figura 3.8: Intervento di emi-mandibulectomia sinistra con strumento piezoelettrico. Data la mancanza di spessore osseo sufficiente al ramo mandibolare sinistro per la stabilizzazione di una placca standard da ricostruzione, si è optato per la contestuale disarticolazione condilare e ricostruzione con protesi in titanio personalizzata (tecnologia CAD-CAM). *A*: disegno preoperatorio della cervicotomia e delimitazione della fistolectomia cutanea (freccia). *B*: scheletrizzazione sovra-periosteale della mandibola, posizionamento della dima di taglio customizzata e esecuzione dei fori finali della protesi al mento (freccia). Particolare del focolaio fratturativo con evidenza di importante componente necrotica circostante (freccia triangolare). *C*: pezzo operatorio finale; particolare del passaggio della dissezione da sopra a sottoperiosteale nel tessuto osseo sano, per ridurre il traumatismo ai tessuti molli circostanti (freccia). *D*: ricostruzione della continuità mandibolare con la protesi personalizzata; il condilo viene posizionato nella fossa in cui sono stati appositamente mantenuti il disco articolare e la struttura capsulare.

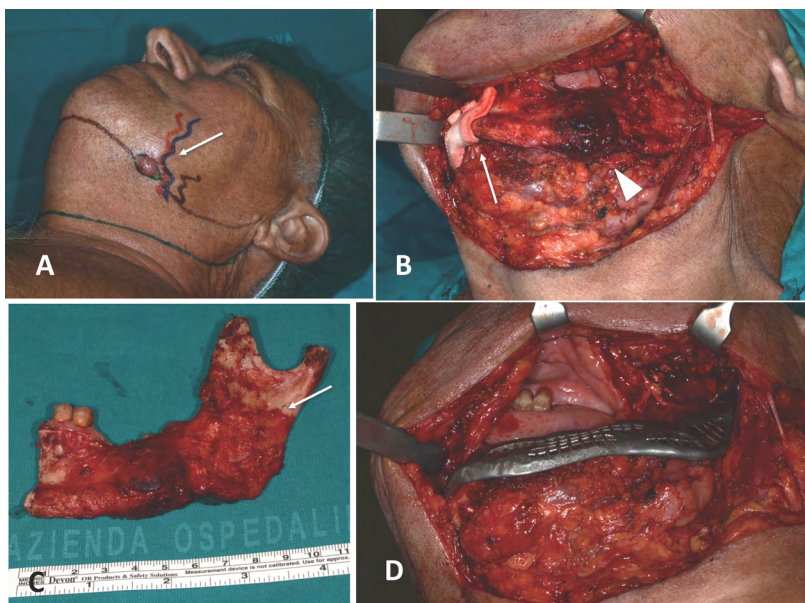
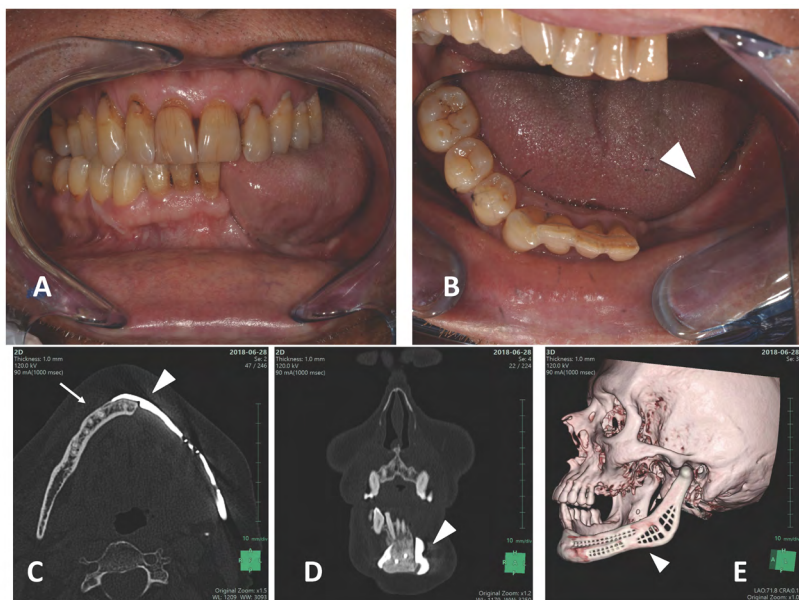


Figura 3.9: controllo clinico-radiologico a 3 anni, in assenza di dolore (VAS=0). **A:** occlusale diretta che mostra l'allineamento inter-incisivo e i contatti occlusali conservati. **B:** Aspetto trofico delle mucose del 3 quadrante, sede di intervento, in assenza di segni infettivi. La protesi è stabilmente coperta da mucosa. **C/D:** proiezione TC assiale e coronale del sito chirurgico che mostra una differenziazione cortico-midollare normale del moncone mandibolare destro in assenza di addensamento osseo e altri segni radiologici sospetti per osteomielite/osteonecrosi (freccia); simmetria dell'arco mandibolare conservata con stabilità della protesi all'interfaccia ossea (freccia triangolare). **E:** proiezione laterale 3D che mostra la struttura protesica e la posizione congrua del condilo all'interno della fossa articolare (freccia triangolare).



Utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale nel trattamento di ONJ farmaco-relata

Grazie ai progressi medico-tecnologici, negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi protocolli chirurgici di ONJ in cui era prevista l'applicazione di emocomponenti per uso non trasfusionale (APC) (e.g. PRP, PRGF, L-PRF), in combinazione o meno ad altre terapie, con la finalità di promuovere/accelerare la guarigione tissutale^{236,237,246,247,238-245}.

Gli APC sono componenti del sangue intero che danno origine a prodotti con livelli sopra-fisiologici di fattori di crescita (*growth factors*) derivati dalla presenza di piastrine o di lisato piastrinico²⁴⁸⁻²⁵⁰. I principali fattori di crescita piastrinici sono il *platelet-derived growth factor* (PDGF), il *transforming growth factor-β* (TGF-β), il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e l'*epidermal growth factor* (EGF). La guarigione dei siti chirurgici del cavo orale sarebbe pertanto favorita dal rilascio nei tessuti di queste elevate concentrazioni di fattori di crescita e delle altre molecole, che svolgono un ruolo fisiologico nella guarigione e nella rigenerazione tissutale.

In una prima revisione sistematica della letteratura il tasso di successo in 157 casi di ONJ trattati chirurgicamente con l'aggiunta di APC è stato stimato nell'ordine del 85.98%²⁵¹. In una più recente revisione sistematica, il tasso di successo stimato in 362 pazienti ONJ trattati chirurgicamente con l'aggiunta di APC è stato del 91.6%²⁵².

Va sottolineato che in Italia l'uso degli APC è possibile solo nella terapia di ONJ farmaco-relata in pazienti osteometabolici, poiché, sulla base delle "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (vedi DM n°300 del 28/12/2015), sono esclusi i donatori affetti da patologie oncologiche.

E' opinione di questa Commissione che, pur in attesa di una prova definitiva della sua efficacia, l'utilizzo di APC sia possibile come complemento al trattamento chirurgico di ONJ farmaco-relata nei pazienti osteometabolici, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del centro che ha in cura il paziente. (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO").

Protocollo di trattamento SICMF-SIPMO delle ONJ farmaco-relate

In letteratura, sono presenti robuste informazioni sulle varie modalità di terapia di BRONJ, pur mancando livelli di evidenza sufficienti per definire il trattamento più idoneo, di contro, non vi sono ancora consistenti dati sui risultati del trattamento delle forme di non-BRONJ. In ragione della diversa cinetica dei farmaci anti-RANK-L (i.e. denosumab) e di quelli biologici associati a sviluppo di ONJ, la cui sospensione comporta la ripresa della normale attività cellulare dei tessuti, questa Commissione ha ritenuto opportuno stabilire protocolli di trattamento diversificati per le forme di BRONJ e di non-BRONJ.

Protocollo di trattamento delle forme di BRONJ

In questo contesto non è semplice stabilire la superiorità di un trattamento chirurgico rispetto ad uno medico o viceversa, anche in considerazione del fatto che gli interventi chirurgici sono in pratica sempre preceduti o seguiti da terapie mediche (e.g. disinfettanti, antibiotici, OTI, ozonoterapia^{141,145}, biostimolazione laser¹⁵⁹, sospensione farmaco) nell'ottica di un trattamento multimodale.

Di nota, si rileva che iniziano a comparire in letteratura segnalazioni sempre più convincenti circa la superiorità della chirurgia rispetto alle terapie mediche conservative, sia negli stadi iniziali sia in quelli più avanzati di malattia^{20,199,200}. Se consideriamo solamente l'ambito chirurgico, si evince una potenziale superiorità delle procedure chirurgiche resettive nel controllo della malattia rispetto alla chirurgia meno invasiva pur essendo la prima tipicamente applicata nello stadi avanzati di BRONJ^{17-19,77,196,253-255}. A tal proposito, si può ipotizzare che l'inferiorità presunta della chirurgia scarsamente invasiva rispetto alla chirurgia resettiva sia primariamente dovuta a un errore di selezione dei pazienti, basato su un'imprecisa definizione degli stadi della malattia⁶¹.

Il fatto che BRONJ continui ancora oggi, da parte di molti studiosi, ad essere classificata in base a criteri quasi esclusivamente clinici^{1,3}, fa sì che pazienti con estensione clinico-radiologica di malattia molto diversa tra loro confluiscono in uno stesso stadio di malattia e ricevano pertanto i medesimi trattamenti, ovviamente con risultati potenzialmente molto diversi tra loro.

*E' opinione di questa Commissione che l'erronea assegnazione degli stessi ai pazienti, avvenuta sulla base di una classificazione di stadio basata in larga misura sul dolore e i segni di infezione, sia da considerarsi la principale responsabile del fallimento delle diverse forme di terapia nella BRONJ piuttosto che i trattamenti in sé, quando eseguiti *lege artis* e secondo le indicazioni di estensione di malattia.*

La chirurgia, quindi, dovrebbe permettere, quando applicata secondo un principio di assegnazione progressivo in cui l'entità della procedura dipende dall'effettivo grado di estensione della malattia a livello scheletrico, sul piano teorico, di ottenere risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nel trattamento di forme diverse di osteonecrosi/osteomielite.

Da quanto sinora esposto, emerge chiaro il fatto che non esiste un intervento per la cura di BRONJ migliore degli altri in assoluto, ma una serie di terapie mediche e chirurgiche progressivamente più invasive, che devono essere adottate in base ad un preciso stadio di progressione della malattia.

La Commissione SICMF-SIPMO, dopo avere analizzato tutte le possibili terapie mediche e chirurgiche adottabili singolarmente o in combinazione tra loro per il trattamento di BRONJ, propone uno schema terapeutico graduato sull'estensione clinico-radiologica della malattia (vedi Capitolo I, Paragrafo "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata").

Questo protocollo multimodale è basato - ove possibile - sul trattamento chirurgico di BRONJ, da applicare in ogni stadio della malattia in associazione alla terapia medica per favorire la guarigione definitiva. La terapia chirurgica proposta è la più semplice possibile da eseguire, per rendere fruibile il protocollo a tutti i centri che si occupano di diagnosi e trattamento della BRONJ sul territorio nazionale. Gli strumenti a bassa invasività, quali laser e ultrasuoni, sono altamente consigliabili ove disponibili, così come l'utilizzo di APC, ma non rappresentano ad oggi lo standard per il raggiungimento del risultato.

Lo schema proposto (Tabella 3.3) prevede l'assegnazione di un trattamento multimodale chirurgico (i.e. protocollo standard), e di un trattamento medico esclusivo (i.e. trattamento alternativo), nel caso in cui le condizioni cliniche generali del paziente controindichino la scelta chirurgica ovvero non sia applicabile il trattamento standard per qualun-

que altro motivo (vedi Appendice 1 “Protocollo terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO”).

Protocollo di trattamento delle forme di non-BRONJ

In base alle considerazioni esposte in precedenza circa l'assenza di un effetto di accumulo osseo per i farmaci anti-RANK-L (denosumab) e di quelli ad attività anti-angiogenetica, il trattamento delle forme vere di non-BRONJ potrebbe non richiedere interventi chirurgici invasivi, se non per le forme refrattarie.

La ripresa del metabolismo osseo e dell'attività riparativa/immunitaria che avviene a circa 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab¹⁰⁵, potrebbe favorire la delimitazione del processo e l'espulsione del tessuto necrotico stimolando la riparazione tissutale senza la necessità di interventi chirurgici invasivi¹⁰⁹.

Pertanto la Commissione SICMF-SIPMO, dopo avere analizzato tutti i dati disponibili in letteratura, ritiene opportuno definire un protocollo di trattamento specifico e scarsamente invasivo per tutte le forme di non-BRONJ. Nel caso di ONJ relate a denosumab, se la sua sospensione non possa essere garantita, la Commissione SICMF-SIPMO ritiene opportuno, al momento, fare riferimento ai protocolli di trattamento di BRONJ.

Lo schema proposto (Tabella 3.4) prevede l'assegnazione di un trattamento multimodale che indica come condizione necessaria la sospensione del farmaco per un tempo sufficiente a consentire la ripresa del rimaneggiamento osseo locale, in modo da poter limitare l'invasività della chirurgia in tutti gli stadi di malattia, sfruttando il potenziale riparativo dell'organismo (i.e. protocollo standard). Indicato, ove disponibili, anche l'uso di APC e strumenti a bassa invasività.

Tabella 3.3: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ)

	Protocollo standard	Protocollo alternativo
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA	TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA
Stadio 1 (BRONJ focale)	- Chirurgia dento-alveolare* #: 1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolettomia 2. Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage - Terapia antisettica topica - Terapia antibiotica sistemica perioperatoria - Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)	- Terapia antisettica topica - Terapia antibiotica sistemica al bisogno - con/senza: - Blostimolazione (Ozonoterapia, laser) - Ossigenoterapia iperbarica - Teriparatide (paziente osteoporotico)
Stadio 2 (BRONJ diffusa)	- Chirurgia resettiva* #: 1. Marginale: consigliabile solo per BRONJ in pazienti osteometabolici 2. Segmentale: in pazienti oncologici o in caso di recidiva dopo resezione marginale - Terapia antibiotica sistemica perioperatoria - Terapia antisettica topica - Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)	Finalità: - controllo della sintomatologia (palliazione); - autosequstrazione - remissione
Stadio 3 (BRONJ complicata)	- Chirurgia resettiva segmentale* # (con o senza ricostruzione) - Terapia antibiotica sistemica perioperatoria - Terapia antisettica topica - Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)	Consigliabile quando controindicato l'utilizzo del protocollo standard o dopo rifiuto della chirurgia da parte del paziente

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ

Tabella 3.4: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a denosumab e farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (non-BRONJ)

	Protocollo standard
Stadio 1 (ONJ focale)	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia dento-alveolare*#: 1. <i>Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia</i> ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 2 (ONJ diffusa)	▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia dento-alveolare*#: 1. <i>Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia</i> 2. <i>Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage</i> ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 3 (ONJ complicata)	▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) - Chirurgia resettiva*#: 1. <i>Chirurgia resettiva marginale</i> 2. <i>Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva dopo curettage (con o senza ricostruzione)</i> ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della ONJ farmaco-relata.

Appendice 1: Protocollo terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO

	TERAPIA
Stadio 1 (ONI focale)	Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA - Chirurgia dento-alveolare - Terapia antisettica topica - Terapia antibiotica sistemica perioperatoria - Sospensione perioperatoria NBP <i>Dettaglio per chirurgia dento-alveolare:</i> curatage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistoletomia, (anestesia locale/loco-regionale) con utilizzo di lembi muco-periostei per la chiusura primaria del sito chirurgico, in assenza di tensione; chirurgia resettiva marginale, (anestesia locale/loco-regionale): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periostei, in assenza di tensione. <i>Indicazione:</i> recidiva di BRONJ dopo curettage osseo <i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo su osso e mucose orali <i>Dettaglio per terapia antisettica:</i> stadio 1a (assenza di suppurazione): dorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento stadio 1b (in presenza suppurazione): dorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione del sito chirurgico <i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i> stadio 1a (assenza di suppurazione) Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die]. Possibile associazione con metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina Via di somministrazione: per os Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico stadio 1b (presenza di suppurazione) Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina Via di somministrazione: per os Durata: da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up. Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi: - biostimolazione (azonoterapia, laser) - ossigenoterapia perbatica - teriparatide (solo in paziente osteoporotico)

	Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA ▪ Chirurgia resettiva ▪ Terapia antitettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione perioperatoria NBP <i>Dettaglio per Chirurgia resettiva:</i> 1. marginale (anestesia loco-regionale o narcosi): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periosteali in assenza di tensione 2. segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinuali; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostutture; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione. <u>Indicazione:</u> per localizzazione mascellare di BRONJ , per recidiva BRONJ dopo resezione marginale della mandibola. <u>Consigliabile:</u> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo <i>Dettaglio per Terapia antitettica:</i> ▪ stadio 2a (assenza di suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento; ▪ stadio 2b (in presenza suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) iniziata 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento <i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i> stadio 2a (assenza di suppurazione) ▪ Molecola: sulbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone³ associata a Metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: sistemica e.v. ▪ Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico stadio 2b (presenza di suppurazione) ▪ Molecola: preoperatorio: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die], o sultamicillina [750mg x 2/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die] peri-postoperatorio: sulbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone³ associata a metronidazolo² [500mgx 3/die] In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: per os preoperatoria, sistemica post-operatoria ▪ Durata: da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> È consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore. Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up. <u>Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA.</u> Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antitettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi: ▪ biostimolazione (azooaterapia, laser) ▪ ossigenoterapia iperbarica ▪ terapanatide (solo in paziente osteoporotico)
stadio 2 (ONJ diffusa)	

	Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA - Chirurgia resettiva - Terapia antisettica topica - Terapia antibiotica sistemica perioperatoria - Sospensione perioperatoria NBP <i>Dettaglio per Chirurgia resettiva:</i> segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, incluso del perostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione. Idiagione: pazienti in NBP per malattie oncologiche, ovvero recidiva BRONJ dopo resezione marginale, in pazienti con malattia di base giudicata stabile dal curante Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo <i>Dettaglio per Terapia antisettica:</i> cloridina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antisettica preoperatoria come per stadio 2b <i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i> Molecola: subbactam/ampicillina¹ [1gr x 3(die)] o ceftriaxone² associata a Metronidazolo³ [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina Via di somministrazione: sistemica e.v. Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica preoperatoria come per stadio 2b. <i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con cloridina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi: biostimolazione (ozonoterapia, laser) ossigenoterapia iperbarica teriparatide (solo in paziente osteoporotico)
Stadio 3 (ONJ complicata)	

¹attivi contro Gram-negativi e Gram-positivi β-lattamasi resistenti

²prevenzione delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi, particolarmente Bacteroides e cocchi gram-positivi anaerobi

³attivi contro Gram-negativi o flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici - utile in pazienti defedati

Bibliografia

1. Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(10):1938–56. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
2. Campisi G., Fedele S., Fusco V., Pizzo G., Di Fede O., Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol* 2014;**10**(2):257–75. Doi: 10.2217/fon.13.211.
3. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK., O’Ryan F., et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(1):3–23. Doi: 10.1002/jbmr.2405.
4. Ruggiero SL., Dodson TB., Assael LA., Landesberg R., Marx RE., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 SUPPL.):2–12. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009.
5. Khan AA., Morrison A., Kendler DL., Rizzoli R., Hanley DA., Felsenberg D., et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017;**20**(1):8–24. Doi: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.
6. Kühl S., Walter C., Acham S., Pfeffer R., Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral Oncol* 2012;938–47. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.028.
7. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M., Contardo L., Tirelli G., Vescovi P., et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 2014;**50**(11):1049–57. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
8. Ristow O., Rückschloß T., Müller M., Berger M., Kargus S., Pautke C., et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate

- treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2019;**47**(3):491–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.12.014.
9. Lee HK., Seo MH., Pang KM., Song S Il., Lee JK. Comparative Study on Surgical and Conservative Management of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) in Disease Stage 2. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2013;**35**(5):302–9. Doi: 10.14402/jkamprs.2013.35.5.302.
 10. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;**98**(3):259–60. Doi: 10.1016/j.tripleo.2004.08.001.
 11. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2005:135. Doi: 10.1016/j.tripleo.2004.10.001.
 12. Badros A., Weikel D., Salama A., Goloubeva O., Schneider A., Rapoport A., et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;**24**(6):945–52. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.2465.
 13. Woo S-B., Hellstein JW., Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;**144**(10):753–61.
 14. Mücke T., Haarmann S., Wolff K-D., Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;**37**(5):291–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2008.12.004.
 15. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M., Contardo L., Tirelli G., Vescovi P., et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRRupel, K., Ottaviani, G., Gobbo, M., Contardo, L., Tirelli, G., Vescovi, P., ... Biasotto, M. (2014). A systematic review of therapeutical approaches in b. *Oral Oncol* 2014;**50**(11):1049–57. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
 16. Carlson ER., Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):85–95. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.006.

17. Stockmann P., Vairaktaris E., Wehrhan F., Seiss M., Schwarz S., Spriewald B., et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010;**18**(4):449–60. Doi: 10.1007/s00520-009-0688-1.
18. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;**39**(3):251–5. Doi: 10.1016/j.ijom.2009.11.014.
19. Wilde F., Heufelder M., Winter K., Hendricks JJ., Frerich B., Schramm A., et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2011;**111**(2):153–63. Doi: 10.1016/j.tripleo.2010.04.015.
20. Graziani F., Vescovi P., Campisi G., Favia G., Gabriele M., Gaeta GM., et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;**70**(11):2501–7. Doi: 10.1016/j.joms.2012.05.019.
21. Vescovi P., Manfredi M., Merigo E., Guidotti R., Meleti M., Pedrazzi G., et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg* 2012;**30**(1):5–13. Doi: 10.1089/pho.2010.2955.
22. Voss PJ., Joshi Oshero J., Kovalova-Müller A., Veigel Merino EA., Sauerbier S., Al-Jamali J., et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;**40**(8):719–25. Doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.005.
23. Favia G., Tempesta A., Limongelli L., Crincoli V., Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 2018;**24**(1–2):238–42. Doi: 10.1111/odi.12764.
24. Japanese Allied Committee On Osteonecrosis Of The Jaw., Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis

- of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;**35**(1):1–14. Doi: 10.1007/s00774-016-0810-7.
25. Matsuda S., Yoshimura H., Sano K. Risk factors and treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year single-institution experience. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* 2018;**30**(1):10–6. Doi: 10.1016/j.ajoms.2017.08.004.
 26. Schiodt M., Otto S., Fedele S., Bedogni A., Nicolatou-Galitis O., Guggenberger R., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Diseases*, vol. 25. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1815–21.
 27. Ministero Della Salute DDSPED. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica*. 2014.
 28. Aspenberg P. Osteonecrosis: What does it mean? One condition partly caused by bisphosphonates - Or another one, preferably treated with them? *Acta Orthop* 2006;693–4. Doi: 10.1080/17453670610012845.
 29. Hansen T., Kunkel M., Weber A., James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;**35**(3):155–60. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x.
 30. Sedghizadeh PP., Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(4):767–75. Doi: 10.1016/j.joms.2007.11.035.
 31. Kos M., Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. *Biosci Hypotheses* 2009;**2**(1):34–6. Doi: 10.1016/j.bihy.2008.08.004.
 32. Lesclous P., Abi Najm S., Carrel JP., Baroukh B., Lombardi T., Willi JP., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 2009;**45**(5):843–52. Doi: 10.1016/j.bone.2009.07.011.
 33. Reid IR. *Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why?*. vol. 44. Elsevier; 2009.

34. Sedghizadeh PP., Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2009;**140**(10):1259–65. Doi: 10.14219/jada.archive.2009.0049.
35. Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW., Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010;40–8. Doi: 10.1007/s11914-010-0008-1.
36. Aghaloo TL., Kang B., Sung EC., Shoff M., Ronconi M., Gotcher JE., et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011;**26**(8):1871–82. Doi: 10.1002/jbmr.379.
37. Abtahi J., Agholme F., Sandberg O., Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med* 2012;**41**(6):494–9. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01125.x.
38. Wei X., Pushalkar S., Estilo C., Wong C., Farooki A., Fornier M., et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2012;**18**(6):602–12. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01916.x.
39. Katsarelis H., Shah NP., Dhariwal DK., Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015;**94**(4):534–9. Doi: 10.1177/0022034515572021.
40. Martin TJ. Report on the American Society for Bone and Mineral Research Annual Scientific Meeting, St Louis, MO, USA, 30 September–4 October 1999. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 11. 2000. p. 72–3.
41. Marx RE., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;**63**(11):1567–75. Doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
42. Migliorati CA., Schubert MM., Peterson DE., Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;**104**(1):83–93. Doi: 10.1002/cncr.21130.

43. Paper AP. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):369–76. Doi: 10.1016/j.joms.2006.11.003.
44. Silverman SL., Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;**122**(2 Suppl):S33–45. Doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.005.
45. Marx RE., Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: A blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;**41**(3):283–9. Doi: 10.1016/j.ijom.2011.12.016.
46. Ruggiero SL., Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. *Annu Rev Med* 2009;**60**(1):85–96. Doi: 10.1146/annurev.med.60.063007.134350.
47. Allen MR., Kubek DJ., Burr DB., Ruggiero SL., Chu T-MG. Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs. *Osteoporos Int* 2011;**22**(2):693–702. Doi: 10.1007/s00198-010-1268-4.
48. Landesberg R., Cozin M., Cremers S., Woo V., Kousteni S., Sinha S., et al. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(5):839–47. Doi: 10.1016/j.joms.2008.01.026.
49. Kobayashi Y., Hiraga T., Ueda A., Wang L., Matsumoto-Nakano M., Hata K., et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab* 2010;**28**(2):165–75. Doi: 10.1007/s00774-009-0128-9.
50. Cornish J., Bava U., Callon KE., Bai J., Naot D., Reid IR. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone* 2011;**49**(4):710–6. Doi: 10.1016/j.bone.2011.07.020.
51. Ravosa MJ., Ning J., Liu Y., Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2011;**56**(5):491–8. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.11.003.

52. Bedogni A., Blandamura S., Lokmic Z., Palumbo C., Ragazzo M., Ferrari F., et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2008;**105**(3):358–64. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.08.040.
53. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G., Abbasi N., saia giorgia., blandamura stella. Exposure to antiresorptive therapy with bisphosphonates does not induce histological changes in human alveolar jawbone. *Qeios* 2018. Doi: 10.32388/191840.
54. Kalyan S., Chandrasekaran V., Quabius ES., Lindhorst TK., Kabelitz D. Neutrophil uptake of nitrogen-bisphosphonates leads to the suppression of human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells. *Cell Mol Life Sci* 2014;**71**(12):2335–46. Doi: 10.1007/s00018-013-1495-x.
55. Kalyan S., Quabius ES., Wiltfang J., Mönig H., Kabelitz D. Can peripheral blood $\gamma\delta$ T cells predict osteonecrosis of the jaw? An immunological perspective on the adverse drug effects of aminobisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2013;**28**(4):728–35. Doi: 10.1002/jbmr.1769.
56. Favot CL., Forster C., Glogauer M. The effect of bisphosphonate therapy on neutrophil function: A potential biomarker. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;**42**(5):619–26. Doi: 10.1016/j.ijom.2012.12.011.
57. Zhang Q., Atsuta I., Liu S., Chen C., Shi S., Shi S., et al. IL-17-mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Cancer Res* 2013;**19**(12):3176–88. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0042.
58. Roelofs AJ., Jauhiainen M., Mönkkönen H., Rogers MJ., Mönkkönen J., Thompson K. Peripheral blood monocytes are responsible for $\gamma\delta$ T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol* 2009;**144**(2):245–50. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07435.x.
59. Colella G., Campisi G., Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The

- Need to Refine the BRONJ Definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(12):2698–9. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.097.
60. Fedele S., Porter SR., D'Aiuto F., Aljohani S., Vescovi P., Manfredi M., et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;**123**(11):1060–4. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.033.
 61. Bedogni A., Fusco V., Agrillo A., Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis* 2012;**18**(6):621–3. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01903.x.
 62. Bedogni A., Fedele S., Bedogni G., Scoletta M., Favia G., Colella G., et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;**52**(7):603–8. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.04.009.
 63. Hansen T., Kirkpatrick CJ., Walter C., Kunkel M. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis - A paradoxical observation? *Virchows Arch* 2006;**449**(4):448–54. Doi: 10.1007/s00428-006-0261-y.
 64. Karasneh JA., Al-Eryani K., Clark GT., Sedghizadeh PP. Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases. *J Oral Pathol Med* 2016;**45**(9):718–20. Doi: 10.1111/jop.12419.
 65. Krishnakumar N., Sulfikkarali NK., Manoharan S., Venkatachalam P. Raman spectroscopic investigation of the chemopreventive response of naringenin and its nanoparticles in DMBA-induced oral carcinogenesis. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2013;**115**:648–53. Doi: 10.1016/j.saa.2013.05.076.
 66. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for

- Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010;365–83. Doi: 10.1007/s00774-010-0162-7.
67. Khan AA., Sándor GKB., Dore E., Morrison AD., Alsahli M., Amin F., et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35(7):1391–7.
 68. Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster DW., Ebeling PR., Felsenberg D., et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research 2007;22(10). Doi: 10.1359/jbmr.0707onj.
 69. Tubiana-Hulin M., Spielmann M., Roux C., Campone M., Zelek L., Gligorov J., et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;12–21. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.10.009.
 70. de Souza Póvoa RC., Marlierè DAA., da Silveira HM., Pires FR. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws: successful management with a conservative surgical approach. *Spec Care Dent* 2016;36(4):231–6. Doi: 10.1111/scd.12168.
 71. Bermúdez-Bejarano E-B., Serrera-Figallo M-Á., Gutiérrez-Corrales A., Romero-Ruiz M-M., Castillo-de-Oyagüe R., Gutiérrez-Pérez J-L., et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2017;9(1):e141–9. Doi: 10.4317/jced.53372.
 72. Bedogni A., Saia G., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011;47(5):420–4. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024.
 73. Ikeda T., Kuraguchi J., Kogashiwa Y., Yokoi H., Satomi T., Kohno N. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone* 2015;73:217–22. Doi: 10.1016/j.bone.2014.12.021.

74. Hoefert S., Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(2):362–80. Doi: 10.1016/j.joms.2010.06.200.
75. Moretti F., Pelliccioni GA., Montebugnoli L., Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;**112**(6):777–82. Doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.004.
76. Lew PDP., Waldvogel PFA. Osteomyelitis. *Lancet*, vol. 364. 2004. p. 369–79.
77. Hoff AO., Toth BB., Altundag K., Johnson MM., Warneke CL., Hu M., et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;**23**(6):826–36. Doi: 10.1359/jbmr.080205.
78. Vescovi P., Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010.
79. Miksad RA., Lai K-C., Dodson TB., Woo S-B., Treister NS., Akinyemi O., et al. Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oncologist* 2011;**16**(1):121–32. Doi: 10.1634/theoncologist.2010-0183.
80. Kyrgidis A., Tzellos T-G., Toulis K., Arora A., Kouvelas D., Triaridis S. An Evidence-Based Review of Risk-Reductive Strategies for Osteonecrosis of the Jaws Among Cancer Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;**8**(2):124–34. Doi: 10.2174/1574884711308020005.
81. Bouquot JE., McMahon RE. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;**58**(9):1003–20. Doi: 10.1053/joms.2000.8744.
82. Ruggiero SL., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol Endod* 2006;**102**(4):433–41. Doi: 10.1016/j.tripleo.2006.06.004.
83. Greenberg M. *Burket's Oral Medicine - 11th Ed.* 2008.
 84. Saia G., Blandamura S., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):797–804. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
 85. Kyrgidis A., Triaridis S., Kontos K., Patrikidou A., Andreadis C., Constantinidis J., et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: A comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res* 2012;**32**(8):3527–34.
 86. Jackson K., Ashby M., Martin P., Pisasale M., Brumley D., Hayes B. “Burst” ketamine for refractory cancer pain: An open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;**22**(4):834–42. Doi: 10.1016/S0885-3924(01)00340-2.
 87. Colapinto G., Volpi R., Forino G., Tricarico V., De Benedittis M., Cortelazzi R., et al. Patients' osteometabolic control improves the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(2):147–56. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.015.
 88. de Molon RS., Shimamoto H., Bezouglaia O., Pirih FQ., Dry SM., Kostenuik P., et al. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(9):1627–40. Doi: 10.1002/jbmr.2490.
 89. Reid IR., McClung M., Harris ST., Miller PD., Bauer DC., Davison KS., et al. *Bisphosphonate therapy for osteoporosis: Benefits, risks, and drug holiday.* vol. 126. Elsevier Inc.; 2013.
 90. Magopoulos C., Karakinaris G., Telioudis Z., Vahtsevanos K., Dimitrakopoulos I., Antoniadis K., et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;**28**(3):158–63. Doi: 10.1016/j.amjoto.2006.08.004.
 91. Cremers S., Farooki A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. *Ann N Y Acad Sci* 2011;**1218**(1):80–7. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05770.x.

92. Martins AS., Correia JA., Salvado F., Caldas C., Santos N., Capelo A., et al. Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws – A retrospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2017;**45**(10):1736–42. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.07.014.
93. Terpos E., Sezer O., Croucher PJ., García-Sanz R., Boccadoro M., San Miguel J., et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;**20**(8):1303–17. Doi: 10.1093/annonc/mdn796.
94. Adler RA., El-Hajj Fuleihan G., Bauer DC., Camacho PM., Clarke BL., Clines GA., et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;16–35. Doi: 10.1002/jbmr.2708.
95. Lee JK., Kim K-W., Choi J-Y., Moon S-Y., Kim S-G., Kim C-H., et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;**39**(1):9. Doi: 10.5125/jkaoms.2013.39.1.9.
96. Kim YH., Lee HK., Song S Il., Lee JK. Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014;**40**(5):206–10. Doi: 10.5125/jkaoms.2014.40.5.206.
97. Holzinger D., Seemann R., Klug C., Ewers R., Millesi G., Baumann A., et al. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 2013;**49**(1):66–70. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.008.
98. Marx RE., Cillo JE., Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(12):2397–410. Doi: 10.1016/j.joms.2007.08.003.
99. Ruggiero SL., Woo S-B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008;**52**(1):111–28, ix. Doi: 10.1016/j.cden.2007.09.002.
100. Otto S., Hafner S., Mast G., Tischer T., Volkmer E., Schieker M., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH

- the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(5):1158–61. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.079.
101. Ebetino FH., Hogan AML., Sun S., Tsoumpra MK., Duan X., Triffitt JT., et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011;20–33. Doi: 10.1016/j.bone.2011.03.774.
 102. Migliorati CA., Epstein JB., Abt E., Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: A narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 2011;34–42. Doi: 10.1038/nrendo.2010.195.
 103. Rollason V., Laverrière A., Lci M., Walsh T., Nb V. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) (Review). *Cochrane Libr* 2016;(2). Doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2.www.cochranelibrary.com.
 104. Brozoski MA., Traina AA., Deboni MCZ., Marques MM., Nacério-Homem M da G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol* n.d.;**52**(2):265–70.
 105. Ristow O., Gerngroß C., Schwaiger M., Hohlweg-Majert B., Kehl V., Jansen H., et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: Denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;**52**(4):308–13. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.021.
 106. Cummings SR., Ferrari S., Eastell R., Gilchrist N., Jensen JEB., McClung M., et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018;**33**(2):190–8. Doi: 10.1002/jbmr.3337.
 107. Bone HG., Bolognese MA., Yuen CK., Kendler DL., Miller PD., Yang Y-C., et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**(4):972–80. Doi: 10.1210/jc.2010-1502.
 108. Lamy O., Stoll D., Aubry-Rozier B., Rodriguez EG. *Stopping Denosumab*. vol. 17. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
 109. Malan J., Ettinger K., Naumann E., Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;**114**(6):671–6. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.439.

110. Anagnostis P., Paschou SA., Mintziori G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I., et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas* 2017;**101**:23–30. Doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
111. Hellstein JW., Adler RA., Edwards B., Jacobsen PL., Kalmar JR., Koka S., et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;**142**(11):1243–51.
112. Aubry-Rozier B., Gonzalez-Rodriguez E., Stoll D., Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016;**27**(5):1923–5. Doi: 10.1007/s00198-015-3380-y.
113. Popp AW., Zysset PK., Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016;**27**(5):1917–21. Doi: 10.1007/s00198-015-3458-6.
114. Anastasilakis AD., Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016:1929–30. Doi: 10.1007/s00198-015-3459-5.
115. Fusco V., Porta C., Saia G., Paglino C., Bettini G., Scoletta M., et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Treated with Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2015;**13**(4):287–94. Doi: 10.1016/j.clgc.2014.12.002.
116. Pimolbutr K., Porter S., Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–14. Doi: 10.1155/2018/8071579.
117. Bettini G., Blandamura S., Saia G., Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep* 2012;**2012**. Doi: 10.1136/bcr-2012-007284.

118. Fusco V., Santini D., Armento G., Tonini G., Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**(7):925–35. Doi: 10.1080/14740338.2016.1177021.
119. Nicolatou-Galitis O., Kouri M., Papadopoulou E., Vardas E., Galiti D., Epstein JB., et al. *Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review*. vol. 27. Springer Verlag; n.d.
120. Abel Mahedi Mohamed H., Nielsen CEN., Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(2):157–63. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.010.
121. Neer RM., Arnaud CD., Zanchetta JR., Prince R., Gaich GA., Reginster JY., et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;**344**(19):1434–41. Doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
122. Bashutski JD., Eber RM., Kinney JS., Benavides E., Maitra S., Braun TM., et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010;**363**(25):2396–405. Doi: 10.1056/NEJMoa1005361.
123. Ohbayashi Y., Miyake M., Sawai F., Minami Y., Iwasaki A., Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;**115**(4):e31–7. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.09.006.
124. Zandi M., Dehghan A., Zandipoor N., Amini P., Doulati S. Effect of different doses and durations of teriparatide therapy on resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2018;**46**(3):466–72. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.12.027.
125. Rowshan HH., Parham MA., Baur DA., McEntee RD., Cauley E., Carriere DT., et al. Effect of intermittent systemic administration of recombinant parathyroid hormone (1-34) on mandibular fracture healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(2):260–7. Doi: 10.1016/j.joms.2009.09.045.

126. Harper RP., Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):573–80. Doi: 10.1016/j.joms.2006.10.076.
127. Lau AN., Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 2009;**36**(8):1835–7. Doi: 10.3899/jrheum.081176.
128. Cheung A., Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010;**363**(25):2473–4. Doi: 10.1056/NEJMc1002684.
129. Tsai KY., Huang CS., Huang GM., Yu CT. More on the resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2010:675. Doi: 10.3899/jrheum.091022.
130. Kwon Y-D., Lee D-W., Choi B-J., Lee J-W., Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2012;**23**(11):2721–5. Doi: 10.1007/s00198-011-1882-9.
131. Narongroeknawin P., Danila ML., Humphreys LG., Barasch A., Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist* 2010;**30**(2):77–82. Doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00128.x.
132. Kim KM., Park W., Oh SY., Kim HJ., Nam W., Lim SK., et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2014;**25**(5):1625–32. Doi: 10.1007/s00198-014-2622-8.
133. Narváez J., Narváez JA., Gómez-Vaquero C., Nolla JM. Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2013;**24**(2):731–3. Doi: 10.1007/s00198-012-1918-9.
134. Ohbayashi Y., Iwasaki A., Nakai F., Mashiba T., Miyake M. A comparative effectiveness pilot study of teriparatide for medication-related osteonecrosis of the jaw: daily versus weekly administration. *Osteoporos Int* 2019:1–9. Doi: 10.1007/s00198-019-05199-w.

135. Braun S., Vogl FD., Naume B., Janni W., Osborne MP., Coombes RC., et al. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**(8):793–802. Doi: 10.1056/NEJMoa050434.
136. Gralow JR., Biermann JS., Farooki A., Fornier MN., Gagel RF., Kumar R., et al. NCCN task force report: Bone health in cancer care. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2013;**11**(SUP-PL.3):S1-32; quiz S33-5. Doi: 10.6004/jnccn.2009.0076.
137. Grey A. Teriparatide for bone loss in the jaw. *N Engl J Med* 2010;2458–9. Doi: 10.1056/NEJMe1010459.
138. Vahle JL., Sato M., Long GG., Young JK., Francis PC., Engelhardt JA., et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;**30**(3):312–21. Doi: 10.1080/01926230252929882.
139. Andrews EB., Gilsenan AW., Midkiff K., Sherrill B., Wu Y., Mann BH., et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* 2012;**27**(12):2429–37. Doi: 10.1002/jbmr.1768.
140. Subramanian G., Cohen H V., Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;**112**(6):744–53. Doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.020.
141. Agrillo A., Filiaci F., Ramieri V., Riccardi E., Quarato D., Rina C., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;**16**(12):1741–7.
142. Silva LF., Curra C., Munerato MS., Deantoni CC., Matsumoto MA., Cardoso CL., et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg* 2016:9–17. Doi: 10.1007/s10006-015-0538-x.
143. Agrillo A., Petrucci MT., Tedaldi M., Mustazza MC., Marino SMF., Gallucci C., et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2006;**17**(6):1080–3. Doi: 10.1097/01.scs.0000249350.59096.d0.

144. Agrillo A., Ungari C., Filiaci F., Priore P., Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg* 2007;**18**(5):1071–5. Doi: 10.1097/scs.0b013e31857261f.
145. Ripamonti Cl., Cislighi E., Mariani L., Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol* 2011;**47**(3):185–90. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002.
146. Müller P., Guggenheim B., Schmidlin PR. Efficacy of gas-form ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur J Oral Sci* 2007;**115**(1):77–80. Doi: 10.1111/j.1600-0722.2007.00418.x.
147. Dyas A., Boughton BJ., Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species; microbiological testing of a domestic ozone generator. *J Clin Pathol* 1983;**36**(10):1102–4. Doi: 10.1136/jcp.36.10.1102.
148. Bocci V., Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone. 1. Induction of interferon γ on human leucocytes. *Haematologica* 1990;**75**(6):510–5.
149. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. *J Biol Regul Homeost Agents* 1996:31–53.
150. Bocci V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm* 2004:3–11. Doi: 10.1080/0962935062000197083.
151. Ripamonti Cl., Maniezzo M., Boldini S., Pessi MA., Mariani L., Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *J Bone Oncol* 2012;**1**(3):81–7. Doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001.
152. Mauceri R., Grigoli A Di., Giuliani M., Mascitti M., Gaizo C Del., Fede O Di. Application of Ozone Therapy in the Conser-

- vative Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaw : Preliminary Results † 2019;20–2. Doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001.2.
153. Fornaini C., Cella L., Oppici A., Parlatore A., Clini F., Fontana M., et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. *LASER Ther* 2017;**26**(3):223–7. Doi: 10.5978/islsm.17-CR-04.
 154. Robijns J., Censabella S., Bulens P., Maes A., Mebis J. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature. *Lasers Med Sci* 2017;**32**(1):229–42. Doi: 10.1007/s10103-016-2056-y.
 155. Weber JBB., Camilotti RS., Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;**31**(6):1261–72. Doi: 10.1007/s10103-016-1929-4.
 156. Heggendorf FL., Leite TC., Cunha KSG., Junior AS., Gonçalves LS., Da Costa KBFF., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. *Spec Care Dent* 2016;**36**(1):43–7. Doi: 10.1111/scd.12143.
 157. Khan A., Morrison A., Cheung A., Hashem W., Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016;**27**(3):853–9. Doi: 10.1007/s00198-015-3335-3.
 158. Mergoni G., Vescovi P., Sala R., Merigo E., Passerini P., Maestri R., et al. The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. *Support Care Cancer* 2016;**24**(2):807–13. Doi: 10.1007/s00520-015-2847-x.
 159. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., Nammour S., et al. Conservative surgical management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2014;**2014**:107690. Doi: 10.1155/2014/107690.
 160. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., Nammour S. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos* 2012;**2012**:585434. Doi: 10.1155/2012/585434.
 161. Angiero F., Sannino C., Borloni R., Crippa R., Benedicenti S., Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphos-

- phonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 2009;**24**(6):849–56. Doi: 10.1007/s10103-009-0654-7.
162. Stübinger S., Dissmann J-P., Pinho NC., Saldamli B., Seitz O., Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 2009;**41**(1):26–30. Doi: 10.1002/lsm.20730.
 163. Scoletta M., Arduino PG., Reggio L., Dalmaso P., Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg* 2010;**28**(2):179–84. Doi: 10.1089/pho.2009.2501.
 164. Romeo U., Galanakis A., Marias C., Vecchio A Del., Tenore G., Palaia G., et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg* 2011;**29**(7):447–52. Doi: 10.1089/pho.2010.2835.
 165. Posten W., Wrone DA., Dover JS., Arndt KA., Silapunt S., Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: Mechanism and efficacy. *Dermatologic Surg* 2005;**31**(3):334–40. Doi: 10.1097/00042728-200503000-00016.
 166. Guzzardella GA., Fini M., Torricelli P., Giavaresi G., Giardino R. Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers Med Sci* 2002;**17**(3):216–20. Doi: 10.1007/s101030200031.
 167. Basso FGG., Turrioni APS., Soares DG., Bagnato VS., Hebling J., de Souza Costa CA. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer* 2014;**22**(10):2741–8. Doi: 10.1007/s00520-014-2267-3.
 168. Pansani TN., Basso FG., Turirioni APS., Kurachi C., Hebling J., de Souza Costa CA. Effects of low-level laser therapy on the proliferation and apoptosis of gingival fibroblasts treated with zoledronic acid. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;**43**(8):1030–4. Doi: 10.1016/j.ijom.2014.02.011.
 169. Lee J-Y., Kim I-R., Park B-S., Kim Y-D., Chung I-K., Song J-M., et al. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes

- exposed to bisphosphonate. *Lasers Med Sci* 2015;**30**(2):635–43. Doi: 10.1007/s10103-013-1382-6.
170. Li FL., Wu CB., Sun HJ., Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020. Doi: 10.1016/j.bjoms.2019.12.001.
 171. Vescovi P., Merigo E., Manfredi M., Meleti M., Fornaini C., Bonanini M., et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008;**26**(1):37–46. Doi: 10.1089/pho.2007.2181.
 172. Beth-Tasdogan NH., Mayer B., Hussein H., Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**10**:CD012432. Doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2.
 173. El-Rabbany M., Sgro A., Lam DK., Shah PS., Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2017:584–594.e2. Doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002.
 174. Hopf HW., Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;**22**(3):553–69. Doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.001.
 175. Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: Does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003:1–18.
 176. Epstein J., Van Der Meij E., McKenzie M., Wong F., Lepawsky M., Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: A long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;**83**(6):657–62. Doi: 10.1016/S1079-2104(97)90314-0.
 177. Dimitrakopoulos I., Magopoulos C., Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;**35**(7):588–93. Doi: 10.1016/j.ijom.2006.02.022.
 178. Ruggiero SL., Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;**86**(11):1013–21. Doi: 10.1177/154405910708601101.

179. Freiburger JJ., Padilla-Burgos R., McGraw T., Suliman HB., Kraft KH., Stolp BW., et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;**70**(7):1573–83. Doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001.
180. Kumar SKS., Meru MC., Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: A case series. *J Contemp Dent Pract* 2008;**9**(1):063–9. Doi: 10.5005/jcdp-9-1-63.
181. Yamazaki Y., Kitagawa Y., Hata H., Abe T., Murai C., Shiga T., et al. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med* 2010;**35**(8):590–1. Doi: 10.1097/RLU.0b013e3181e4df11.
182. Souza Tolentino E., Castro TF., Michellon FC., Passoni ACC., Ortega LJA., Iwaki LC V., et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck* 2019;**41**(12):4209–28. Doi: 10.1002/hed.25944.
183. Rollason V., Laverrière A., Macdonald LCI., Walsh T., Tramèr MR., Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD008455. Doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2.
184. Moen I., Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer - A review. *Target Oncol* 2012:233–42. Doi: 10.1007/s11523-012-0233-x.
185. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):96–106. Doi: 10.1016/j.joms.2008.12.003.
186. Chiu CT., Chiang WF., Chuang CY., Chang SW. Resolution of Oral Bisphosphonate and Steroid-Related Osteonecrosis of the Jaw-A Serial Case Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(5):1055–63. Doi: 10.1016/j.joms.2009.12.030.

187. Marangoni, S., Bettini, G. et al. L'ossigenoterapia iperbarica non modifica l'andamento della BRONJ: risultati di uno studio sperimentale. *Atti del XVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF), Como, Italy. Monduzzi Ed.* 2011. p. 447–8.
188. Hayashida S., Soutome S., Yanamoto S., Fujita S., Hasegawa T., Komori T., et al. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res* 2017;**32**(10):2022–9. Doi: 10.1002/jbmr.3191.
189. Giovannacci I., Meleti M., Corradi D., Vescovi P. Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;**75**(6):1216–22. Doi: 10.1016/j.joms.2016.12.011.
190. Bodem JP., Schaal C., Kargus S., Saure D., Mertens C., Engel M., et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;**121**(4):367–72. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.033.
191. Yazan M., Atil F., Kocyigit ID., Tekin U., Tuz HH., Misirlioglu M. Spontaneous healing of mandibular noncontinuous defect caused by medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg* 2016;**27**(4):e390–2. Doi: 10.1097/SCS.0000000000002665.
192. Cheng A., Mavrokokki A., Carter G., Stein B., Fazzalari N., Wilson D., et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005;**50**(s2):S4–S4. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00384.x.
193. Bertoldo F., Santini D., Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;**4**(12):711–21. Doi: 10.1038/ncponc1000.
194. Allen MR. Skeletal accumulation of bisphosphonates: Implications for osteoporosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008:1371–8. Doi: 10.1517/17425255.4.11.1371.
195. Ristow O., Otto S., Troeltzsch M., Hohlweg-Majert B., Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis

- of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;290–3. Doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014.
196. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(4):655–7. Doi: 10.1016/j.joms.2013.12.007.
 197. Corraini P., Heide-Jørgensen U., Schiødt M., Nørholt SE., Acquavella J., Sørensen HT., et al. Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Med* 2017;**6**(10):2271–7. Doi: 10.1002/cam4.1173.
 198. Badros A., Terpos E., Katodritou E., Goloubeva O., Kastiris E., Verrou E., et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;**26**(36):5904–9. Doi: 10.1200/JCO.2008.16.9300.
 199. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T., Niepel D., Schiødt M. *Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases*. vol. 69. W.B. Saunders Ltd; 2018.
 200. Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J., Ehrenfeld M., Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;**44**(5):568–85. Doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.
 201. Cremers S., Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011;42–9. Doi: 10.1016/j.bone.2011.01.014.
 202. Bisdas S., Chambron Pinho N., Smolarz A., Sader R., Vogl TJ., Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008;**63**(1):71–7. Doi: 10.1016/j.crad.2007.04.023.
 203. Nocini PF., Saia G., Bettini G., Ragazzo M., Blandamura S., Chiarini L., et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;**35**(4):373–9. Doi: 10.1016/j.ejso.2008.05.002.
 204. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):107–19. Doi: 10.1016/j.joms.2008.12.007.

205. Kos M., Kuebler JF., Luczak K., Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2010;**38**(4):255–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2009.06.005.
206. Pautke C., Bauer F., Bissinger O., Tischer T., Kreutzer K., Steiner T., et al. Tetracycline Bone Fluorescence: A Valuable Marker for Osteonecrosis Characterization and Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(1):125–9. Doi: 10.1016/j.joms.2009.05.442.
207. Pautke C., Bauer F., Otto S., Tischer T., Steiner T., Weitz J., et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: First clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(1):84–91. Doi: 10.1016/j.joms.2010.07.014.
208. Wehrhan F., Weber M., Neukam FW., Geppert CI., Kesting M., Preidl RHM. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2019;**47**(10):1600–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2019.07.012.
209. Otto S., Ristow O., Pache C., Troeltzsch M., Fliefel R., Ehrenfeld M., et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(8):1073–80. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.018.
210. Ristow O., Otto S., Gei?? C., Kehl V., Berger M., Troeltzsch M., et al. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**(2):157–66. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.008.
211. Yoshiga D., Sasaguri M., Matsuo K., Kokuryou S., Habu M., Oda M., et al. Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int* 2015;**26**(7):1997–2006. Doi: 10.1007/s00198-015-3096-z.
212. Assaf AT., Zrnc TA., Riecke B., Wikner J., Zustin J., Friedrich RE., et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by

- Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Cranio-Maxillofac Surg* 2014;**42**(5):e157–64. Doi: 10.1016/j.jcms.2013.07.014.
213. Furudate K., Satake A., Narita N., Kobayashi W. Methotrexate-Related Lymphoproliferative Disorder in Patients With Osteonecrosis of the Jaw: A 3-Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;**76**(1):97–111. Doi: 10.1016/j.joms.2017.05.027.
 214. Bagan J V., Cibrian RM., Lopez J., Leopoldo-Rodado M., Carbonell E., Bagán L., et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: Study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;**53**(3):257–62. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.12.004.
 215. Bagan L., Leopoldo-Rodado M., Poveda-Roda R., Murillo-Cortes J., Diaz-Fernández JM., Bagan J. Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**(2):167–72. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.025.
 216. Guggenberger R., Fischer DR., Metzler P., Andreisek G., Nanz D., Jacobsen C., et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: Comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *Am J Neuroradiol* 2013;**34**(6):1242–7. Doi: 10.3174/ajnr.A3355.
 217. García-Ferrer L., Bagán J V., Martínez-Sanjuan V., Hernandez-Bazan S., García R., Jiménez-Soriano Y., et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *Am J Roentgenol* 2008;**190**(4):949–55. Doi: 10.2214/AJR.07.3045.
 218. Huber FA., Schumann P., von Spiczak J., Wurnig MC., Klarhöfer M., Finkstaedt T., et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—Comparison of Bone Imaging Using Ultra-short Echo-Time Magnetic Resonance Imaging and Cone-Beam Computed Tomography. *Invest Radiol* 2019;1. Doi: 10.1097/rli.0000000000000617.

219. Aljohani S., Troeltzsch M., Hafner S., Kaeppler G., Mast G., Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis* 2019;**25**(2):497–507. Doi: 10.1111/odi.12992.
220. Wutzl A., Pohl S., Sulzbacher I., Seemann R., Lauer G., Ewers R., et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2012;**34**(2):194–200. Doi: 10.1002/hed.21708.
221. Ferlito S., Puzzo S., Palermo F., Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;**50**(5):425–9. Doi: 10.1016/j.bjoms.2011.08.004.
222. Nisi M., La Ferla F., Karapetsa D., Gennai S., Ramaglia L., Graziani F., et al. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;**54**(8):930–5. Doi: 10.1016/j.bjoms.2016.06.015.
223. Assaf AT., Zrnc TA., Remus CC., Adam G., Zustin J., Heiland M., et al. Intraindividual comparison of preoperative 99mTc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;**43**(8):1461–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.025.
224. Bedogni A., Bettini G., Ferronato G., Fusetti S., Saia G. Replacement of fractured reconstruction plate with customized mandible implant: A novel technique. *Laryngoscope* 2014;**124**(2):401–4. Doi: 10.1002/lary.24230.
225. Caldrony S., Ghazali N., Dyalram D., Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**(7):871–6. Doi: 10.1016/j.ijom.2017.01.023.
226. Mücke T., Jung M., Koerdts S., Mitchell DA., Loeffelbein D., Kesting MR. Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(2):142–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.11.015.

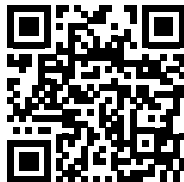
227. Kademani D., Koka S., Lacy MQ., Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006;**81**(8):1100–3. Doi: 10.4065/81.8.1100.
228. Sacco R., Sacco N., Hamid U., Ali SH., Singh M., Blythe JSJ. Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2018. Doi: 10.1155/2018/9858921.
229. Bedogni A., Bettini G., Rossi M., Ferronato G., Sandi A., Saia G. 'Boneless' reconstruction of complex mandibular defects with CAD-CAM anatomic replicas: a novel approach. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;**44**:e36. Doi: 10.1016/j.ijom.2015.08.466.
230. Ferrari S., Bianchi B., Savi A., Poli T., Multinu A., Balestreri A., et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(5):999–1003. Doi: 10.1016/j.joms.2007.06.631.
231. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;584–93. Doi: 10.1038/nrc867.
232. Brown JS., Rogers SN., McNally DN., Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. *Head Neck* 2000;**22**(1):17–26. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(200001)22:1<17::AID-HED4>3.0.CO;2-2.
233. Gallego L., Junquera L., Pelaz A., Hernando J., Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;**17**(2):236–41. Doi: 10.4317/medoral.17422.
234. Melville JC., Tursun R., Shum JW., Young S., Hanna IA., Marx RE. A technique for the treatment of oral–antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 122. Mosby Inc.; 2016. p. 287–91.

235. Rotaru H., Kim MK., Kim SG., Park YW. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;**73**(3):437–42. Doi: 10.1016/j.joms.2014.09.023.
236. Longo F., Guida A., Aversa C., Pavone E., Di Costanzo G., Ramaglia L., et al. Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Personal Experience and Review of the Literature. *Int J Dent* 2014;**2014**:298945. Doi: 10.1155/2014/298945.
237. Mozzati M., Gallesio G., Arata V., Pol R., Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol* 2012;**48**(5):469–74. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.004.
238. Martins MATMDMAT., Martins MATMDMAT., Lascalea CA., Curi MM., Migliorati CA., Tenis CA., et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncol* 2012;**48**(1):79–84. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.010.
239. Inchingolo F., Cantore S., Dipalma G., Georgakopoulos I., Almasri M., Gheno E., et al. Platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A clinical and histopathological evaluation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;**31**(3):811–6.
240. Szentpeteri S., Schmidt L., Restar L., Csaki G., Szabo G., Vaszilko M. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2020. Doi: 10.1016/j.joms.2019.12.008.
241. Nørholt SE., Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;**45**(10):1256–60. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.04.010.
242. Maluf G., de Pinho MC., da Cunha SR de B., Santos PS da S., Fregnani ER. Surgery combined with lprf in denosumab osteonecrosis of the jaw: Case report. *Braz Dent J* 2016;**27**(3):353–8. Doi: 10.1590/0103-6440201600662.

243. Merigo E., Cella L., Oppici A., Arbasi MC., Clini F., Fontana M., et al. Combined approach to treat medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Lasers Med Sci* 2018;**9**(2):92–100. Doi: 10.15171/jlms.2018.19.
244. Giudice A., Barone S., Giudice C., Bennardo F., Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**126**(5):390–403. Doi: 10.1016/j.oooo.2018.06.007.
245. Fernando de Almeida Barros Mourão C., Calasans-Maia MD., Del Fabbro M., Le Drapper Vieira F., Coutinho de Mello Machado R., Capella R., et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;**121**(1):84–9. Doi: 10.1016/j.jormas.2019.02.011.
246. Valente NA., Chatelain S., Alfonsi F., Mortellaro C., Barone A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: The use of leukocyte-platelet-rich fibrin as an adjunct in the treatment. *J Craniofac Surg* 2019;**30**(4):1095–101. Doi: 10.1097/SCS.00000000000005475.
247. Mauceri R., Panzarella V., Maniscalco L., Bedogni A., Licata ME., Albanese A., et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–10. Doi: 10.1155/2018/3982540.
248. Albanese A., Licata ME., Polizzi B., Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing* 2013;**10**(1):23. Doi: 10.1186/1742-4933-10-23.
249. Passaretti F., Tia M., D'Esposito V., Pascale M De., Corso M Del., Sepulveres R., et al. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets* 2014;**25**(4):252–6. Doi: 10.3109/09537104.2013.809060.
250. Dohan Ehrenfest DM., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma

- (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;**27**(3):158–67. Doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
251. Lopez-Jornet P., Sanchez Perez A., Amaral Mendes R., Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(8):1067–72. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.004.
 252. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2015;**51**(1):62–74. Doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.
 253. ABU-ID MH., WARNKE PH., GOTTSCHALK J., SPRINGER I., WILTFANG J., ACIL Y., et al. “Bis-phossy jaws” - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2008;**36**(2):95–103. Doi: 10.1016/j.jcms.2007.06.008.
 254. Lazarovici TS., Yahalom R., Taicher S., Elad S., Hardan I., Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(4):850–5. Doi: 10.1016/j.joms.2008.11.015.
 255. Wutzl A., Biedermann E., Wanschitz F., Seemann R., Klug C., Baumann A., et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008;**30**(9):1224–30. Doi: 10.1002/hed.20864.

Visita il nostro catalogo:



Finito di stampare nel mese di

Luglio 2020

Presso la ditta Photograph s.r.l - Palermo

Editing e typesetting: Valentina Tusa - Paragraphics Società Cooperativa per conto di NDF

Progetto grafico copertina: Luminita Petac