

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed odontostomatologiche

Scuola di Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale XXVI° Ciclo

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Sandro Rengo

Valutazione dei fenomeni di osteonecrosi avascolare dei mascellari in pazienti sottoposti a trattamenti con farmaci bifosfonati ed altre molecole utilizzate come antiblastici: “trattare e valutare il rischio; ipotizzare la ricerca di nuove cure”.

RELATORE

Ch.mo Prof. Eduardo Bucci

CANDIDATO

Dott. Cesare Cilvini

INDICE

1) INTRODUZIONE.....	pag. 4
2) MATERIALI E METODI.....	pag. 10
3) FARMACOLOGIA DEI BIFOSFONATI.....	pag. 15
3.1 Farmacocinetica	
3.2 Farmacodinamica	
4) FARMACI BIFOSFONATI NELLA PRATICA CLINICA.....	pag. 29
5) COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON FARMACI BIFOSFONATI.....	pag. 40
5.1 Sindromi simil-influenzali	
5.2 Complicanze oculari	
5.3 Complicanze renali	
5.4 Sindrome nefrosica	
5.5 Turbe elettrolitiche	
5.6 Altre complicanze	
6) OSTEONECROSI AVASCOLARE DEI MASCELLARI DA FARMACI BIFOSFONATI.....	pag.53
6.1 Epidemiologia	

6.2 Meccanismi patogenetici

6.3 Caratteri clinici

**7) MANAGEMENT CLINICO DEL PAZIENTE CHE ASSUME
FARMACI BIFOSFONATIpag. 70**

7.1 Paziente che non ha ancora iniziato la terapia con bifosfonati

**7.2 Paziente che assume farmaci bifosfonati per via orale e non è
affetto da osteonecrosi avascolare dei mascellari**

**7.3 Paziente che assume farmaci bifosfonati per via endovenosa
e non è affetto da osteonecrosi avascolare dei mascellari**

**7.4 Paziente che ha sviluppato osteonecrosi avascolare dei
mascellari da farmaci bifosfonati**

8) ANALISI DELLA LETTERATURA.....pag. 88

9) CONCLUSIONI.....pag. 104

10) NOTA A MARGINE..... pag. 108

10.1 Proposta di studio internazionale

10.2 Ricerca di nuove cure nell'utilizzo di Ca(OH)_2

11) BIBLIOGRAFIA.....pag. 116

1. INTRODUZIONE

I bifosfonati sono farmaci di sintesi caratterizzati da un elevato tropismo per il tessuto osseo. Questa classe di farmaci trova oggi un grosso utilizzo nella pratica clinica, nel trattamento di alcuni tipi di neoplasie ossee, nella cura e trattamento delle metastasi ossee, nelle neoplasie della mammella, della prostata e dei polmoni, in alcuni tipi di mielomi, nel morbo di Paget con sintomatologia a livello osseo, nella ipercalcemia associata ad una patologia maligna, nella perdita di osso associata a terapia corticosteroidea, ed ancora, sono frequentemente utilizzati nella prevenzione e nella cura dell'osteoporosi^{1,2}.

La loro meccanismo di azione sta proprio nell'aumentare il livello di mineralizzazione ossea mediante l'inibizione dell'attività osteoclastica e l'induzione di quella osteoblastica³.

Studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di altri possibili meccanismi d'azione, tra cui anche una attività antineoplastica, dovuta alla capacità da parte di questi farmaci di inibire la proliferazione delle cellule endoteliali, e di conseguenza la neoangiogenesi, indispensabile per la crescita di una neoplasia³.

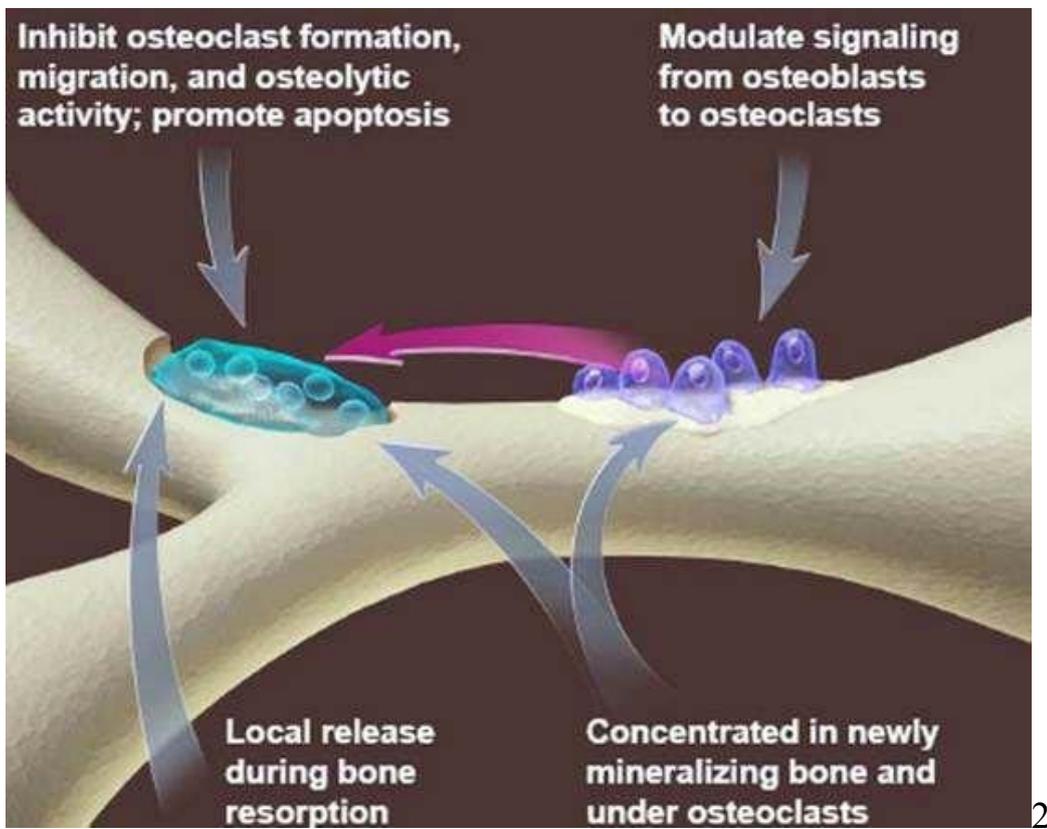
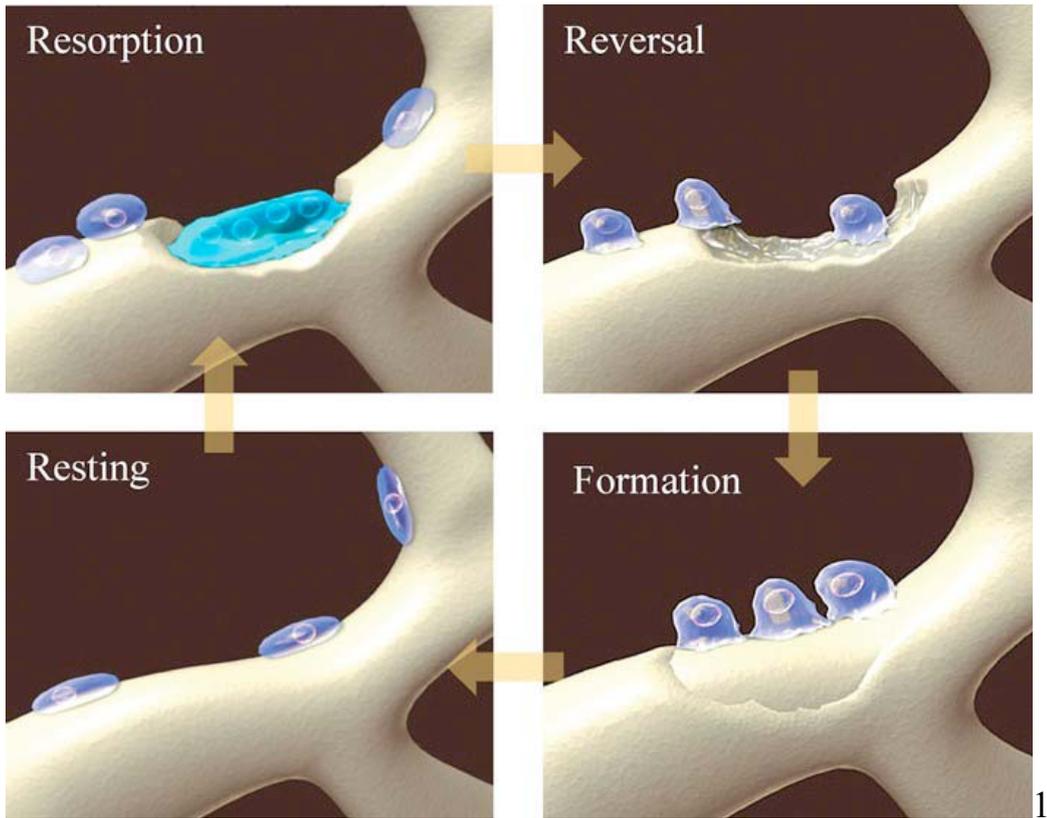


Fig. 1-2 meccanismo di inibizione Osteoclastica

Storicamente, la scoperta dei farmaci bifosfonati può essere datata alla metà del diciannovesimo secolo, quando questi farmaci “ denominati in passato difosfonati”, venivano utilizzati come inibitori della corrosione e fertilizzanti nell’industria olearia.

Chimicamente, essi rappresentano derivati sintetici dei pirofosfati. Nei primi anni ’60 dello scorso secolo, Fleisch scoprì che i pirofosfati prevenivano la calcificazione dei fluidi corporei legandosi ai cristalli di idrossiapatite, rendendosi anche conto che, il legame P-O-P di queste molecole era facilmente inattivato dalle pirofosfatasi secrete a livello gastrointestinale. Si cercò, quindi di sintetizzare molecole che avevano le stesse caratteristiche dei pirofosfati ma che riuscissero ad essere internalizzate dopo assunzione orale. Vennero scoperti, così, i bifosfonati.

Le loro caratteristiche biologiche furono per la prima volta riportate nel 1968: nei primi anni ’70 le molecole cominciarono ad essere sviluppate e utilizzate in medicina, prima come mezzi diagnostici in alcuni disordini ossei e successivamente per motivi terapeutici⁴. Il loro uso per motivi diagnostici è legato al fatto che queste molecole, marcate con il tecnezio 99 sono in grado di legarsi alla superficie ossea nelle aree di rimodellamento, specie se questo è particolarmente

rapido come nel caso di metastasi ossee⁵. Il loro utilizzo clinico fu approvato solo nel 1991 dalla “Food and Drug Administration”².

Oggi il notevole impiego che si fa dei bifosfonati è stato determinante nell'evidenziare gli effetti collaterali che questi stessi farmaci presentano. I bifosfonati sono, infatti, tra i farmaci più comunemente prescritti negli Stati Uniti e in Europa.

Dopo terapia, sono stati descritti vari casi di intolleranza gastro-intestinale, di ipocalcemia sintomatica, alcuni casi di fratture dovute allo stress che questi farmaci determinano sul rimodellamento osseo (la riduzione del rimodellamento osseo ostacola la rimozione delle microfratture che si vengono a creare nell'osso), casi di influenza, di mialgia, di deterioramento della funzionalità renale, casi di necrosi tubulare acuta, di erosioni e ulcerazioni esofagee, di effetti anti-angiogenetici, casi di anemia, di dispnea ed edema^{2, 6}.

Negli ultimi anni, con l'utilizzo di nuove tipi di molecole di bifosfonati e con la somministrazione per via endovenosa, si è riscontrato un effetto collaterale molto interessante da un punto di vista clinico che riguarda da vicino l'attività odontoiatrica: “l'osteonecrosi avascolare dei mascellari”. Questa è una complicanza del loro utilizzo cronico ed è stata descritta per la prima volta da Marx in uno studio che prendeva in esame 36 casi di osteonecrosi dei

mascellari in pazienti che avevano fatto uso di bifosfonati, non erano stati trattati con radioterapia nella regione testa-collo ed erano stati sottoposti a terapie odontoiatriche⁷. In realtà, anche Wang et al. avevano descritto casi di osteonecrosi avascolare della mascella e della mandibola da farmaci bifosfonati, ma avevano attribuito questa patologia alla chemioterapia che questi pazienti avevano ricevuto e non ai farmaci bifosfonati⁸.

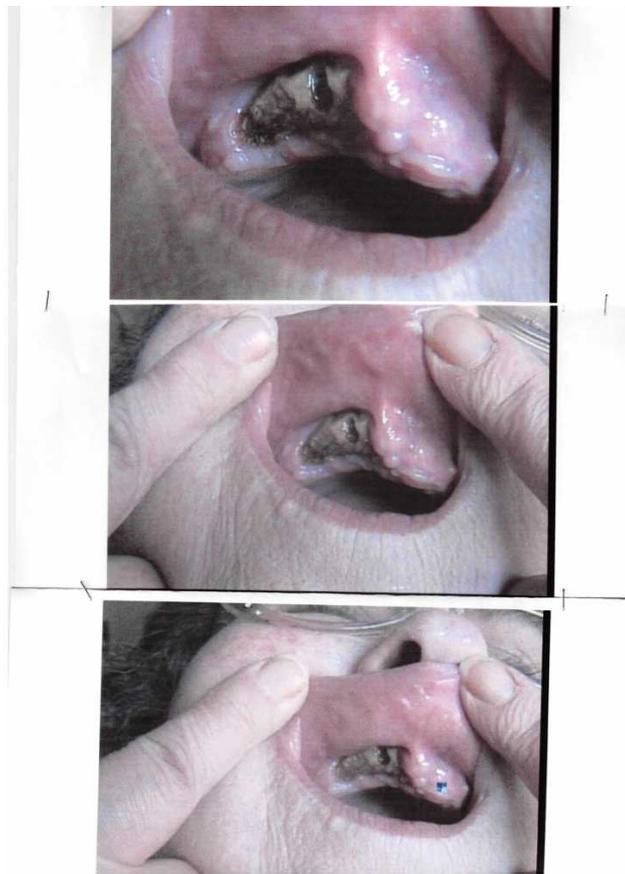


Fig. 3 osteonecrosi avascolare della mascella da farmaci bifosfonati



4



esame OPT fig rif.4

Fig. 4 - rif.4 osteonecrosi avascolare della mandibola da farmaci bifosfonati

Le denominazioni attribuite all'osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati in letteratura sono molteplici e diverse: necrosi avascolare della mandibola, osteomielite da bifosfonati (per la superinfezione che segue la necrosi dei mascellari), osteochemionecrosi ecc. Tutti questi termini possono essere ritenuti corretti e ognuno di questi, infatti, tende a mettere in risalto un principale aspetto della patologia. Alcuni autori, hanno poi usato il termine di “phossy jaw”, richiamando una

patologia che aveva una grossa incidenza nel diciannovesimo secolo, causata da una prolungata esposizione al fosforo bianco. L'accostamento non è del tutto corretto, infatti la necrosi da fosforo e quella da farmaci bifosfonati presentano molti aspetti che tendono a differenziarle l'una dall'altra. Così come l'osteonecrosi da farmaci bifosfonati va differenziata dall'osteoradionecrosi per una chiara differenza istologica: in quella da farmaci bifosfonati vi è una certa povertà di lacune di Howship, rispetto all'osteoradionecrosi dove queste sono molto frequenti⁹.

Dopo i lavori di Wang e Marx, ne sono stati pubblicati molti altri che riportavano fenomeni di necrosi ai mascellari in seguito all'assunzione di farmaci bifosfonati; nella letteratura in lingua inglese, infatti, sono stati descritti più di 1000 casi di necrosi dei mascellari indotta dall'uso dei farmaci bifosfonati, la maggior parte dei quali legata all'assunzione per via endovenosa.

Dal punto di vista patogenetico, l'osteonecrosi avascolare è indotta, probabilmente, dalle modifiche nella struttura vascolare ossea, oltre che dalla maggiore calcificazione e da noxae patogene che possono agire più facilmente a livello dei mascellari (maggiormente sottoposti a stress chirurgico per motivi odontoiatrici e soggetti a colonizzazione

da parte dei batteri presenti nel cavo orale) rispetto ad altre ossa dell'organismo.

La scarsa frequenza della complicità nonché il recente impiego dei farmaci bifosfonati (i primi casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari sono stati descritti nel 2003), non hanno permesso di effettuare degli studi randomizzati e controllati in grado di fornire delle precise informazioni sulla prevenzione e le possibilità di trattamento dell'osteonecrosi. Le conoscenze che abbiamo, e i protocolli utilizzati sono conseguenza di valutazioni empiriche e risultati ottenuti nel trattamento di singoli casi clinici.

In attesa che si possa procedere ad un valido studio randomizzato e controllato, il compito che si propone questo lavoro è quello di analizzare gli articoli degli ultimi sette anni di letteratura, valutando le modalità di trattamento dell'osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati e gli esiti delle terapie utilizzate cercando di valutare e proporre di nuove.

2. MATERIALI E METODI

La valutazione analitica della letteratura ha previsto l'individuazione di articoli che riguardassero i farmaci bifosfonati, rivolgendo una particolare attenzione al meccanismo di azione di questi (soprattutto per quello che ne concerne l'inibizione della neoangiogenesi che i essi sembrano determinare), e al management clinico del paziente che ne assume, o che, in seguito ad assunzione, ha sviluppato osteonecrosi avascolare.

Sono state condotte due ricerche utilizzando come fonte dati pubmed, considerando tutti gli articoli che sono stati pubblicati fino a gennaio 2014, e assumendo come parole chiave: "bisphosphonate and angiogenesis" e "bisphosphonate and osteonecrosis and management". Nel primo caso la ricerca ha prodotto 92 articoli, nel secondo gli articoli trovati in letteratura sono stati 120.

La prima selezione dei risultati ha portato ad escludere gli articoli che non erano in lingua inglese, 10 della prima ricerca e 7 della seconda. Successivamente sono stati vagliati gli abstract per escludere gli articoli che non avevano pertinenza con il tema affrontato. Sono stati esclusi, così, 22 articoli nel primo caso e 26 nel secondo.

L'ultima selezione è stata fatta sulla base della reperibilità delle fonti, non si è riusciti a reperire 38 articoli per la ricerca “bisphosphonate and angiogenesis”, e 49 per quella le cui parole chiave erano “bisphosphonate and osteonecrosis and management”.

Degli articoli selezionati, 7 sono risultati presenti in entrambe le ricerche.

Gli articoli utilizzati per la stesura del lavoro sono dunque 53 come riassunto nella tabella 1.

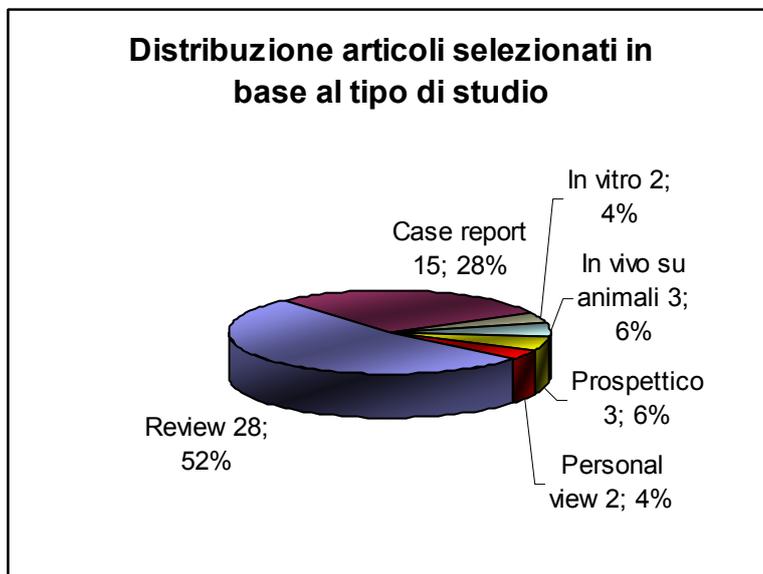
	Bisphosphonate + Angiogenesis	Bisphosphonate + Osteonecrosis + Management	TOTALE
Risultati	92	120	212
Articoli non in lingua inglese	10	7	17
Articoli non attinenti	22	26	48
Articoli non reperibili	38	49	87
Articoli selezionati	22	38	60
Ripetizioni	7		53

Tabella 1. Risultati della ricerca e selezione articoli

Gli articoli selezionati sono così distribuiti in base al tipo di studio:

- 28 review della letteratura;
- 15 case report;
- 2 studi in vitro;
- 3 studi in vivo su animali;

- 3 studi prospettici;
- 2 articoli di opinione.



La metanalisi finale ha preso in considerazione i 377 casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari riportati nei 53 articoli selezionati.

Come variabili si è tenuto conto del sesso e dell'età dei soggetti, della patologia per la quale il farmaco bifosfonato è stato assunto, del tipo di farmaco bifosfonato assunto, del sito dell'osteonecrosi mascellare, se questa era correlata ad un agente scatenante, della terapia somministrata per la cura dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari e dei risultati di tale terapia.

3. FARMACOLOGIA

3.1 FARMACOCINETICA

I farmaci bifosfonati sono analoghi sintetici dei pirofosfati inorganici nei quali il legame fosfoanidritico è stato sostituito da un legame P-C-P che non è soggetto ad idrolisi, né in ambiente acido, né per azione delle pirofosfatasi³. Vi sono, poi, due catene legate covalentemente all'atomo di carbonio (che chiameremo R1 ed R2), che variano a seconda della molecola e contribuiscono nel determinarne una differente potenza. In particolare, la catena R1, solitamente un gruppo ossidrilico, ha la capacità di aumentare l'affinità della molecola nei confronti del tessuto osseo, la catena R2, invece, conferisce la capacità di evitare il riassorbimento all'interno del circolo sanguigno e determina la potenza del farmaco^{3,4}.

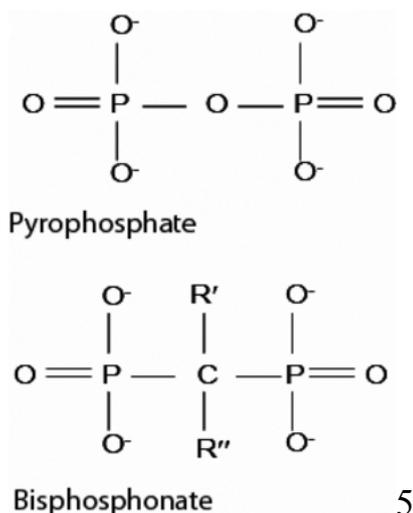


Fig. 5 formula di struttura dei pirofosfati e dei bifosfonati

In Italia tutti i farmaci bifosfonati sono disponibili come sali sodici.

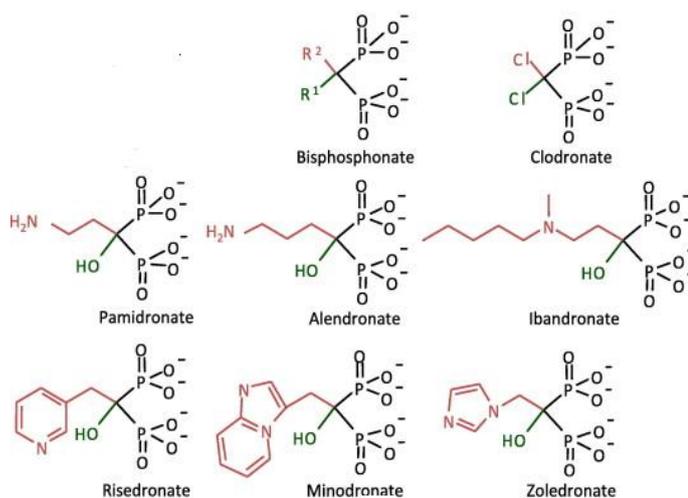
Esistono due gruppi di distinzione dal punto di vista chimico dei farmaci bifosfonati, quelli di prima e quelli di seconda generazione. I farmaci bifosfonati di prima generazione, presentano una catena laterale in R2 che manca di un gruppo contenente un atomo di azoto, tra questi si identificano: clodronato, etidronato e tiludronato. La seconda generazione di farmaci bifosfonati differentemente è costituita da quelli che presentano un gruppo nitrogene nella catena laterale R2 di cui: pamidronato, ibandronato, zoledronato, risedronato, alendronato, olpadronato e icadronato.

Le differenze tra le due generazioni di farmaci bifosfonati sono sostanziali, non solo dal punto di vista chimico, ma soprattutto per l'efficacia e per il meccanismo d'azione che verrà in seguito considerato.

All'interno della stessa generazione di farmaci bifosfonati la potenza delle molecole varia notevolmente se correlata in relazione ai gruppi che si ritrovano sul radicale R2. I farmaci bifosfonati di ultima generazione, come l'ibandronato e lo zoledronato, hanno, infatti, una potenza rispettivamente di 5.000 e 10.000 volte superiore a quella dell'etidronato¹⁰.

Tabella 2: potenza dei principali farmaci bifosfonati

Molecola	Potenza
Etidronato	x 1
Clodronato Tiludronato	x 10
Pamidronato Neridronato	x 100
Olpadronato Alendronato	x 1000
Ibandronato Risendronato	x 5000
Zoledronato	x 10000



6

Fig. 6 Farmaci Bifosfonati: principali molecole

Un'altra modalità di classificazione per questi farmaci dalla differente tipologia di assunzione; quelli che vengono assunti oralmente, come alendronato, ibandronato e risedronato ; quelli che vengono assunti per

via parenterale, in genere per via endovenosa, come il pamidronato e lo zolendronato. Tale differenziazione è importante non solo dal punto di vista terapeutico, ma anche per le complicanze che più spesso si possono presentare nell'assunzione endovenosa (Es. il fenomeno della osteonecrosi mascellare).

I farmaci bifosfonati assunti per via orale vengono utilizzati per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi; per il trattamento del mieloma multiplo, delle metastasi ossee determinate da neoplasie e per la malattia di Paget^{1,2}, vengono utilizzati, per lo più, farmaci bifosfonati assunti per via endovenosa, la cui efficacia è maggiore sia per le caratteristiche delle molecole che per la concentrazione plasmatica che si riesce a raggiungere. Bisogna tenere conto, infatti, che la biodisponibilità dei farmaci bifosfonati orali è solitamente tra l'1% ed il 2%, e comunque non supera mai il 5%, questo perché l'assorbimento a livello intestinale (first pass effect) è molto ridotto ed il 50% di ciò che è stato assorbito si deposita effettivamente sulla superficie ossea per poi essere internalizzato dagli osteoclasti dove viene ad esplicare la sua azione farmacologica, l'altro 50% viene escreto non metabolizzato nelle urine^{4, 11}. A questo punto bisogna dire che risulta molto difficile la possibilità di raggiungere un dosaggio tale per poter trattare efficacemente le patologie maligne. Inoltre il loro

assorbimento è compromesso dal cibo che viene a crearne una ulteriore riduzione, è quindi si rende necessaria la somministrazione a stomaco vuoto.

Questo tipo di somministrazione è però possibile per l'etidronato, che non determina irritazione gastrica; non è possibile invece al contrario per quasi la restante parte di farmaci bifosfonati che possono creare problemi se somministrati in questo modo. È proprio per questo che molti farmaci bifosfonati somministrati per via orale vengono assunti comunque dopo i pasti, e quelli con maggiore potenza (pamidronato, zoledronato) vengono somministrati per via endovenosa¹¹.

Altro motivo per il quale dobbiamo tenere ben presente la modalità di assunzione di questi farmaci è dettata dal fatto che la possibilità che i farmaci assunti per via endovenosa possano dare degli effetti collaterali più elevati, specie l'osteonecrosi dei mascellari. Si è notato, infatti che l'insorgenza della osteonecrosi ha un'incidenza di 1 caso su 100.000 per anno, per pazienti che hanno assunto farmaci bifosfonati per via orale, mentre l'incidenza annua di osteonecrosi per coloro che assumono farmaci bifosfonati per via parenterale si attesta, a seconda degli studi, tra lo 0,8 e il 12%.

I farmaci bifosfonati sono in grado di chelare gli ioni divalenti, e quindi anche gli ioni calcio, in tre differenti maniere, con i due gruppi

fosforici e con il sostituito che si trova in R1^{4, 12}. È questa la ragione della capacità che hanno questi farmaci di penetrare all'interno dell'osso e restare nella compagine di questo tessuto per molti anni. È stato dimostrato, infatti, che il farmaco permane nel tessuto osseo finché non avviene un completo rimodellamento dello stesso¹⁰. Visto che il turn-over osseo è piuttosto lento, soprattutto nei pazienti anziani, e, considerato che i bifosfonati rallentano ancor di più questo processo, è stato stimato che l'emivita di un bifosfonato come l'alendronato possa essere di circa 12 anni².

3.2 FARMACODINAMICA

Come descritto in larga parte della letteratura, l'azione dei farmaci bifosfonati può essere considerata a tre differenti livelli: tissutale, cellulare e molecolare^{4, 5}.

A livello tissutale la principale azione di tutti questi farmaci è di diminuire il turnover osseo. La prima fase di questo processo è la riduzione del riassorbimento, infatti si è visto come in pazienti che assumono tali farmaci si ha una cospicua riduzione dei markers di riassorbimento osseo nelle urine, come polipeptidi collagenici che presentano legami crociati. La diminuzione della formazione ossea

secondaria del riassorbimento, si viene a creare, quindi, un quadro di riduzione del rimodellamento osseo⁵.

A livello cellulare il principale bersaglio dell'azione dei farmaci bifosfonati sono gli osteoclasti, la cui azione viene inibita. Questi riescono ad inibire la formazione di nuovi osteoclasti dai monociti, l'attivazione degli osteoclasti, riducono la loro velocità di maturazione, e la loro attività, oltre che la loro sopravvivenza favorendone l'apoptosi⁵. È stato dimostrato che i farmaci bifosfonati sono potenti inibitori della proliferazione dei macrofagi, che, di fatto, derivano dalla stessa linea cellulare degli osteoclasti¹³.

A livello molecolare la loro azione non è stata ancora chiarita da tutti i punti di vista e non tutti i farmaci bifosfonati agiscono con lo stesso meccanismo d'azione. Vi sono, infatti, differenze sostanziali nell'azione delle due generazioni dei farmaci bifosfonati.

Quelli di prima generazione, che mancano del gruppo nitrogeneo, sono metabolizzati all'interno delle cellule, in particolar modo degli osteoclasti, in analoghi dell'ATP che non sono soggetti ad idrolisi. Tali analoghi si accumulano nel citosol e inducono apoptosi³.

I farmaci bifosfonati di seconda generazione, che contengono il gruppo nitrogeneo nella catena R2 hanno un meccanismo d'azione che li rende molto più potenti di quelli della generazione precedente. Essi

agiscono sulla via del mavalonato inibendo l'enzima chiave farnesildifosfato sintasi (FPP sintasi), e quindi privando le cellule di FPP e geranylgeranildifosfato (GGPP). Queste due molecole sono indispensabili per la prenilazione post-traduttiva di alcuni membri della superfamiglia delle G-protein, incluse alcune piccole GTPasi come Ras, Rac e Rho. Tali proteine, una volta prenilate sono importanti nella regolazione di una serie di processi indispensabili per l'attività e la sopravvivenza della cellula, e si è anche visto che queste proteine hanno un ruolo centrale nella patogenesi di alcuni tipi di neoplasie. È per questo che i farmaci bifosfonati, oltre ad avere un ruolo importante nell'inibizione della decalcificazione indotta da alcune patologie, presentano anche un'attività antineoplastica^{3, 14}.

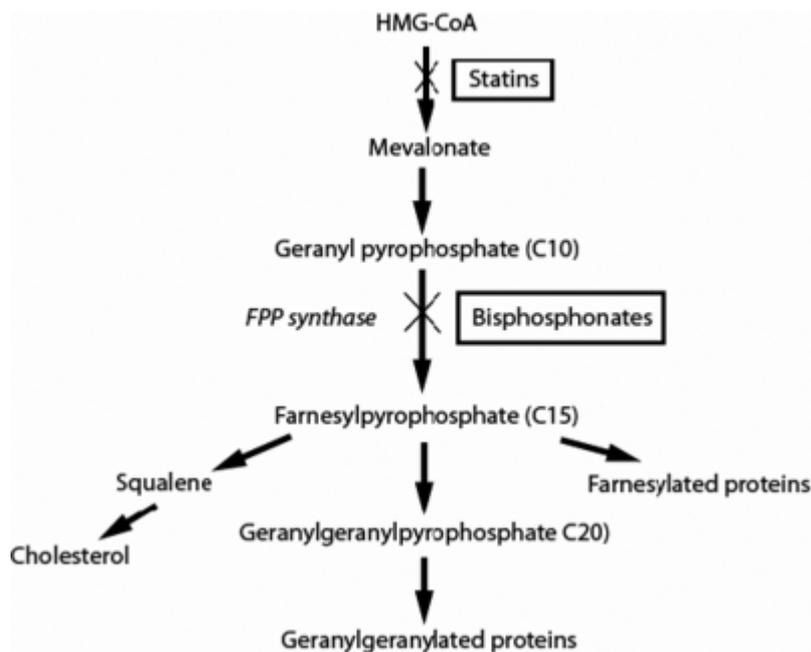


Fig. 7 meccanismo d'azione dei farmaci bifosfonati

L'azione antidecalcificante si esplica secondo meccanismi d'azione che coinvolgono direttamente gli osteoclasti, ma anche attraverso alterazioni della comunicazione che si ha tra le diverse cellule. Infatti alcuni studi sembrano dimostrare che i questo tipo di farmaci stimolino la produzione del fattore inibente gli osteoclasti da parte degli osteoblasti⁴.

Molti studi hanno messo in luce che i farmaci bifosfonati hanno un'attività antineoplastica diretta su molte linee cellulari, sia in vivo che in vitro. La capacità che hanno nell'indurre apoptosi delle cellule neoplastiche è stata dimostrata nei tumori della mammella, della prostata, ovarici, della vescica, nell'epatoma, osteosarcoma, leucemia e melanoma, oltre che nel mieloma, patologia nella quale i farmaci bifosfonati sono usati largamente¹⁵.

Come detto in precedenza l'attività di tali farmaci si esplica a livello delle G protein, la diminuzione della prenilazione di queste molecole determina come ultima fase l'attivazione delle caspasi, ovvero di quelle proteine responsabili dell'apoptosi cellulare. C'è da precisare, a questo punto che la serie di reazioni che portano all'apoptosi cellulare variano a seconda della tipologia di farmaco bifosfonato assunto in considerazione, e a seconda della linea cellulare sulla quale questo viene ad agire. Per esempio è stata descritta un'induzione

dell'apoptosi indipendente dall'attivazione delle caspasi in cellule di osteosarcoma trattate con zolendronato. In questo caso la morte cellulare era caratterizzata da un aumento dell'espressione dell'oncogene Bax e una diminuzione di Bcl-2, vi erano poi alterazioni a livello nucleare e l'attivazione della via mitocondriale attraverso la traslocazione del fattore che induce l'apoptosi e dell'endonucleasi. Infine un altro meccanismo attraverso il quale i farmaci bifosfonati contenenti un gruppo nitrogene possono indurre apoptosi è simile a quello dei farmaci bifosfonati di prima generazione, ovvero si ha la formazione di Apppl, un analogo dell'ATP, che accumulandosi nella cellula è in grado di indurre il bloccaggio della ANT (adenine nucleotide traslocasi), che si ritiene sia coinvolta nel meccanismo di morte cellulare programmata^{3,17}.

I farmaci bifosfonati esplicano la loro azione farmacologica anche in altri livelli.

Si è visto che essi sono in grado di inibire, o almeno ritardare la formazione delle metastasi. Questo perché le G proteins che essi inibiscono sono anche responsabili dell'espressione, da parte delle cellule neoplastiche, di una serie di molecole importanti per l'adesione cellulare come le integrine. Si è visto che tale azione si esplica a concentrazioni abbastanza basse di questi farmaci, a differenza

dell'attività antineoplastica diretta che si esplica per concentrazioni ben più elevate. Per quanto concerne questo aspetto, i farmaci bifosfonati agiscono anche riducendo la degradazione della matrice extracellulare, inibendo l'attività delle metalloproteinasi che per la loro attività proteolitica sono indispensabili per l'invasione metastatica^{16, 17}. Possiamo dire quindi che esistono delle evidenze che ci permettono di affermare che i farmaci bifosfonati sono capaci di inibire direttamente la crescita di neoplasie a partenza dai tessuti duri e dai tessuti molli¹⁸. Naturalmente vi sarà una maggiore efficacia per le neoplasie a partenza da un tessuto calcificato, dato che questi farmaci si accumulano maggiormente in questo tipo di tessuti. Vi sono, d'altra parte, delle neoplasie che producono delle sostanze calcificate, pur essendo originate da tessuti molli, anche in questo caso i farmaci bifosfonati avranno una maggiore efficacia.

Un'altra precisazione va fatta sui regimi terapeutici da utilizzare. Bisogna considerare che i farmaci bifosfonati sono delle molecole che, dopo somministrazione, vengono rimosse immediatamente dal sangue accumulandosi nel tessuto osseo. Onde evitare che si abbia la somministrazione di grosse dosi di farmaco, inefficaci per lo scopo terapeutico che ci siamo preposti (terapia antineoplastica) si può ricorrere ad una somministrazione di piccole dosi di farmaco a più

riprese, in questa maniera i tessuti molli saranno esposti al farmaco per un periodo maggiore.

A questo punto andiamo a considerare uno dei meccanismi d'azione sul quale abbiamo focalizzato la nostra attenzione in fase di ricerca: "l'inibizione della neoangiogenesi".

Questo termine sta ad indicare la formazione di nuovi vasi da uno già esistente. Il processo di angiogenesi è fondamentale per lo sviluppo di una neoplasia, dato che, in tal modo, la neoplasia si assicura il trofismo di cui ha bisogno per accrescersi. È stato infatti dimostrato che una neoplasia riesce ad accrescersi senza lo sviluppo di nuovi vasi finché le sue dimensioni non superino i 2-3 mm, in questo caso i nutrienti raggiungono le cellule per semplice diffusione¹². Per un ulteriore accrescimento c'è bisogno della formazione di nuovi vasi sanguigni che si può brevemente schematizzare in tre fasi: proliferazione di cellule endoteliali, migrazione, ordinamento fino alla formazione di nuovi capillari.

Molti farmaci bifosfonati contenenti un gruppo nitrogeno, si sono rivelati capaci di inibire la funzione delle cellule endoteliali in vivo ed in vitro. Tra questi possiamo menzionare: zoledronato, risedronato, alendronato, ibandronato e clodronato. Tali farmaci, in vitro, non solo

inibiscono la proliferazione degli endotelioцити, ma anche la loro migrazione e l'organizzazione nel formare nuove strutture capillari¹⁹.

Il meccanismo molecolare attraverso il quale si esplica l'azione dei farmaci bifosfonati non è molto diverso dagli altri che abbiamo visto precedentemente. Per via dell'inibizione della prenilazione di Rho si ha una soppressione della proliferazione e dell'adesione da parte delle cellule endoteliali²⁰.

Altra ipotesi presa in considerazione è quella di una capacità da parte dei farmaci bifosfonati di inibire la produzione del VEGF (fattore di crescita vascolare-endoteliale) indispensabile per la formazione di nuovi vasi sanguigni^{20, 22}.

In una ricerca del 2004, Aksoy e coll. propongono una ipotesi interessante sulla capacità di inibire la neoangiogenesi. Secondo i ricercatori gli effetti ipocalcemicici di questi farmaci contribuiscono in maniera sostanziale alla loro attività antiangiogenetica. La diretta conseguenza nella pratica clinica sarebbe la mancata necessità di un supporto con vitamina D e calcio durante la terapia con farmaci bifosfonati, supporto che viene dato nella quasi totalità dei casi, e che questi autori ritengono sia necessario soltanto in quei casi in cui l'ipocalcemia sia sintomatica (circa il 5-17% dei pazienti che assumono farmaci bifosfonati)^{21, 23}.

I farmaci bifosfonati sembrano avere anche la capacità di colpire il tumore modulando le risposte del sistema immunitario. Il fatto che tale sistema sia condizionato, in qualche modo, dalla somministrazione di farmaci bifosfonati è risultato evidente già nei primi utilizzi che si facevano di questi, poiché provocano, in seguito alla prima somministrazione endovenosa ed in alcuni pazienti, una reazione simil-influenzale, con raffreddore e febbre non elevata¹⁴.

Recenti studi hanno dimostrato che pamidronato, ibandronato, alendronato, risedronato e zoledronato determinano, sia in vitro che in vivo, un aumento significativo dei linfociti T. Tali cellule, una volta attivate per mezzo di meccanismi non ben identificati, sembrano essere in grado di uccidere selettivamente le cellule tumorali³.

4. FARMACI BIFOSFONATI NELLA PRATICA CLINICA

4.1) INDICAZIONI GENERALI

I primi utilizzi dei farmaci bifosfonati in campo medico risalgono ai primi anni '70 del secolo scorso, quando l'etidronato (un bifosfonato privo di gruppo nitrogeno) venne impiegato per la terapia della miosite ossificante, e per la prevenzione della formazione di osso

ipertrofico dopo interventi di sostituzione totale di anca. Successivamente tali farmaci sono stati utilizzati in diagnostica per immagini marcati con Tecnezio 99, e ancora, sono stati aggiunti in alcune paste dentifriche perché si riteneva fossero capaci di prevenire la formazione dei calcoli nella polpa dentaria e diminuire la perdita di osso parodontale^{5,9}.

Ad oggi i farmaci bifosfonati presentano una grande quantità di indicazioni cliniche e per questo sono tra i farmaci più utilizzati al mondo. Si stima che ogni anno nei soli Stati Uniti ci siano 30 milioni di prescrizioni riguardanti i farmaci bifosfonati e che questi siano utilizzati da almeno 2,5 milioni di persone nel mondo⁹.

Come detto precedentemente le indicazioni dei farmaci bifosfonati sono diverse in base al tipo di assunzione se per via orale o per via endovenosa.

L'assunzione per via orale è indicata per la cura dell'osteoporosi, anche se qualche studio ne indica l'efficacia anche in altre situazioni patologiche come l'osteopenia e la necrosi ossea avascolare.

Per quanto riguarda l'osteoporosi, che è senza dubbio la patologia in cui i farmaci bifosfonati orali vengono utilizzati più frequentemente; studi epidemiologici hanno messo in luce come questi farmaci vengano prescritti nel 73% dei casi dopo una visita che abbia

riscontrato questa patologia. Inoltre, le prescrizioni dei farmaci bifosfonati assunti per via orale nel mondo sono oggi stimate in un numero maggiore di 190 milioni. L'uso così diffuso di questi farmaci è dovuto alla loro enorme efficacia nel remineralizzare il tessuto osseo e nel prevenire fratture patologiche. Neanche gli effetti collaterali che si sono riscontrati (come l'osteonecrosi avascolare dei mascellari) giustificherebbero un loro abbandono. Infatti si può certamente dire che l'incidenza di osteonecrosi avascolare dopo assunzione di farmaci bifosfonati per via orale è di gran lunga inferiore dell'incidenza di fratture vertebrali o dell'anca prevenibili mediante trattamento farmacologico^{24, 25}.

I farmaci bifosfonati che prevedono un'assunzione per via endovenosa vengono utilizzati per una serie di condizioni. Sebbene essi vengano impiegati clinicamente da 30 anni, il loro uso in oncologia fu approvato per la prima volta nel 1995²⁶, quando farmaci più potenti vennero messi a disposizione per trattare la patologia ossea.

Ad oggi i farmaci bifosfonati vengono impiegati per:

- Mieloma Multiplo, per il quale sono diventati i farmaci più frequentemente utilizzati per la loro capacità nell'inibire la demineralizzazione ossea e, di conseguenza, il dolore associato alla patologia. L'importanza di questi farmaci è ancora maggiore se si

considera che il mieloma multiplo è una neoplasia molto diffusa, è la seconda neoplasia ematologia più comune e ha un'incidenza nei paesi industrializzati dello 0,05 %^{27, 28}.

- prevenzione e cura di metastasi ossee di neoplasie della prostata, mammella e polmone, che sono quelle che più frequentemente metastatizzano a livello osseo, ma anche di neoplasie che originano in altri tessuti molli. È stato dimostrato, infatti, che pamidronato e zoledronato sono in grado di ridurre significativamente i livelli di fratture patologiche dovute a metastasi ossee;
- terapia di neoplasie maligne che originano da componenti dell'osso (osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma di Ewing);
- terapia dell'ipercalcemia provocata da patologie maligne. La principale causa che può determinare questa condizione è il rilascio del peptide correlato all'ormone paratiroideo (PTHrP) da parte di una neoformazione maligna che causa una estesa distruzione ossea e conseguente ipercalcemia. Il fattore di crescita trasformante, un fattore di derivazione ossea rilasciato in seguito al riassorbimento, promuove la produzione di PTHrP da parte delle cellule neoplastiche, determinando un circolo vizioso di crescita tumorale e distruzione ossea. Tale circolo può essere interrotto dai farmaci bifosfonati che

inducono l'apoptosi degli osteoclasti e inibizione del riassorbimento osseo.

Un cenno va fatto alla terapia della malattia di Paget. Gli odierni schemi terapeutici prevedono l'uso dei farmaci bifosfonati per la cura di questa patologia. Secondo alcuni studi, i farmaci bifosfonati orali avrebbero una certa efficacia, ma la maggior parte degli autori ritengono che la patologia vada trattata con iniezione endovenosa di bifosfonati come zoledronato e pamidronato. Verosimilmente la terapia è strettamente dipendente dalla gravità della patologia, si utilizzeranno questi farmaci orali solo nel caso in cui questa sia lieve, mentre in caso di patologia grave saranno indicati quelli per via endovenosa.

Sono in corso, inoltre, studi che intendono testare l'efficacia dei farmaci bifosfonati nella terapia della displasia fibrosa e dell'osteogenesi imperfetta²⁹.

Per quanto riguarda i dosaggi nel caso di somministrazione orale questi farmaci vengono assunti sottoforma di compresse che contengono la quantità di principio attivo prevista; l'assunzione deve essere effettuata lontano dai pasti. I farmaci e i dosaggi più comunemente usati sono l'alendronato 70 mg una volta alla settimana

o 10 mg/die, e il risedronato 35 mg una volta alla settimana o 5 mg/die.

Per i farmaci bifosfonati per via endovenosa la somministrazione è diversa a seconda del tipo di farmaco bifosfonato utilizzato. I tipici schemi terapeutici prevedono per il pamidronato 90 mg di farmaco, infuso almeno in due ore ogni 3-4 settimane. Per l'acido zoledronico è prevista un'infusione di 4 mg almeno in 15 minuti ogni 3-4 settimane^{30, 31}.

4.2) PRINCIPALI MOLECOLE UTILIZZATE IN MEDICINA

Di seguito sono elencati i principali farmaci bifosfonati utilizzati in medicina e le loro caratteristiche salienti.

Alendronato

L'alendronato è un farmaco bifosfonato di seconda generazione (contenente un gruppo nitrogeno), che è utilizzato in medicina dal 1995. Come tutti i farmaci bifosfonati è internalizzato dagli osteoclasti (che hanno una capacità di captazione 10 volte maggiore degli osteoblasti) e svolge in questa sede la sua azione farmacologica.

L'alendronato aumenta la deposizione di osso rimanendo intrappolato nella matrice ossea neoformata e divenendo così farmacologicamente

inattivo. È per questo che è necessario che il paziente assuma continuamente nuove quantità di farmaco.

La biodisponibilità media dopo assunzione orale è del 0,64% comparata con l'equivalente endovena, e può diminuire se l'alendronato è assunto durante i pasti.

È stato dimostrato che questo farmaco è efficace nel determinare una sostanziale riduzione nell'incidenza di fratture nelle donne nel periodo post-menopausa. È anche utilizzato per aumentare la massa ossea negli uomini con osteoporosi indotta da glucocorticoidi e per trattare le lesioni ossee della malattia di Paget.

Nel mondo sono stati riportati circa 170 casi di osteonecrosi indotta da alendronato, tutti in pazienti che hanno preso questo farmaco per diversi anni. Questa rappresenta una incidenza piuttosto bassa se si considera il largo uso che si fa di questo farmaco e la lunga emivita (circa 10 anni)¹¹.

Pamidronato

È un farmaco bifosfonato di seconda generazione assunto mediante somministrazione endovena. Non è metabolizzato dall'organismo, ma eliminato come tale a livello renale.

È altamente efficace per il trattamento dell'ipercalcemia associata a cancro, ma è anche utilizzato nella malattia di Paget.

Nel mondo sono stati riportati circa 211 casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari associata all'uso del Pamidronato¹¹.

Zoledronato

È il più utilizzato dei farmaci bifosfonati di seconda generazione assunti mediante somministrazione endovenosa.

Ha una potenza 100 volte maggiore del Pamidronato e trova le stesse indicazioni cliniche. Sono stati riportati circa 219 casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari dopo assunzione di acido zoledronico¹¹.

Risedronato

È uno degli ultimi farmaci bifosfonati approvati per l'utilizzo in medicina. Esso ha un'elevata affinità per l'idrossiapatite, e, dopo somministrazione orale viene rapidamente assorbito, con una biodisponibilità dello 0,63% comparato con la stessa dose somministrata endovena, tale valore si riduce del 55% se la molecola viene assunta durante i pasti.

Il risedronato ha come indicazioni la cura dell'osteoporosi post-menopausa, l'osteoporosi indotta da glucocorticoidi e la malattia di Paget.

Sono stati riportati 12 casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari imputabile all'uso del risedronato¹¹.

Ibandronato

In passato questo farmaco bifosfonato aveva una somministrazione esclusivamente orale. Oggi è disponibile anche una formulazione di ibandronato per somministrazione endovenosa. L'assorbimento dell'ibandronato in seguito a somministrazione orale è dello 0,6%, ma la sua biodisponibilità diminuisce del 90% con l'assunzione durante i pasti. Come gli altri farmaci bifosfonati, l'ibandronato non è metabolizzato, ma escreto immodificato nelle urine.

È stato riportato un solo caso di osteonecrosi insorta dopo somministrazione di questa molecola¹¹.

Etidronato

È un farmaco bifosfonato di prima generazione, non contenente il gruppo nitrogeno. L'etidronato aumenta la densità ossea agendo direttamente sull'osso. La biodisponibilità dell'etidronato, dopo

somministrazione orale, è circa il 3%, e circa la metà dell'etidronato assorbito va poi ad accumularsi nelle ossa.

È usato per il trattamento delle lesioni ossee da malattia di Paget e per la prevenzione e il trattamento delle ossificazioni eterotopiche, che comunemente insorgono nei pazienti che subiscono un trapianto totale di anca¹¹.

Tiludronato

Anche questo farmaco bifosfonato non contiene il gruppo nitrogeno, ma, a differenza dell'etidronato, previene il riassorbimento osseo inibendo anche l'attività osteoclastica. Dopo la somministrazione orale la sua biodisponibilità è del 6%, ridotta del 90% se assunto con le carni.

Questo farmaco è utilizzato principalmente nella malattia di Paget.

Nella tabella sottostante sono riportati i farmaci bifosfonati in commercio attualmente in Italia ed i loro nomi commerciali.

Nella tabella 3 sono indicati i farmaci bifosfonati in commercio in Italia con il relativo nome commerciale¹¹.

MOLECOLA	NOME COMMERCIALE	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZ.
Clodronato	Ac. Clodronico (Sandoz)	e.v.
	Ac. Clodronico EG	e.v.
	Ac. Clodronico Union Health	e.v.
	Clasteon	os, e.v.
	Climaclod	e.v.
	Clodron	os
	Clodronato (ABC)	e.v.
	Clodronato (TEVA)	e.v.
	Clody	e.v.
	Clodeosten	e.v.
	Difosfonal	os, e.v.
	Di sodio clodronato alter	e.v.
	Moticlod	e.v.
	Niklod	e.v.
	Ossiten	os, e.v.
	Osseonorm	e.v.
Osseostab	e.v.	
Soclonat	e.v.	
Zoledronato	Zometa	e.v.
Alendronato	Adronat	os, e.v.

	Alendros Dronal (Sigmatau) Fosamax Fosavance Genalen	os, e.v. os os, e.v. os os, e.v.
Etidronato	Didronel Etidron Etidronato + Ca Carbonato	os os os
Risedronato	Actonel Optinate	os os, e.v.
Neridronato	Nerixia	e.v.
Ibandronato	Bondronat Bonviva	os os
Pamidronato	Amidrox Aredia Pamidronato disodico (IBP) Pamidronato disodico (MAYNE PHARMA)	e.v. e.v. e.v. e.v. e.v.

Tabella 3: farmaci bifosfonati in commercio in Italia con i relativi nomi commerciali

5. COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON FARMACI BIFOSFONATI

In letteratura sono riportate molti effetti collaterali dovuti a terapia con farmaci bifosfonati, alcuni dei quali si ottengono a dosi che non vengono comunemente usate nella pratica clinica, ma altri sono stati documentati per dosaggi raccomandati del farmaco e per i tempi di infusione previsti. Tra questi analizzeremo: infiammazioni sistemiche acute, complicanze oculari, insufficienza renale acuta e cronica, sindrome nefrosica e anomalie elettrolitiche, senza tralasciare la complicanza che è stata oggetto della nostra ricerca, ovvero l'osteonecrosi dei mascellari, che verrà trattata nel prossimo capitolo.

5.1) SINDROMI SIMIL-INFLUENZALI

Oltre alle risposte infiammatorie, che occasionalmente vengono rilevate nel sito di infusione dei farmaci bifosfonati, sono state osservate infiammazioni sistemiche acute dopo la somministrazione endovenosa, caratterizzate da febbre, mialgia, artralgia, nausea, vomito ed edema.

Per esempio, la febbre è stata riportata come complicanza nel 15-30% dei pazienti che avevano ricevuto pamidronato, la percentuale è variabile a seconda della situazione clinica del paziente. Molti studi

hanno valutato gli effetti derivati dall'infusione di zolendronato. Nei pazienti con cancro prostatico e metastasi ossee si è riscontrato, in seguito a somministrazione del farmaco, febbre nel 21% dei casi e mialgia nel 25%, rispetto al 13 e al 18% che sono stati osservati nei pazienti trattati con il placebo. Nelle pazienti con cancro alla mammella e metastasi ossee, la somministrazione di zolendronato è associata a febbre nel 55% dei casi rispetto alla somministrazione del placebo che si associa a febbre solo nel 33% dei casi. Queste evidenze ci dicono che c'è un'associazione tra l'uso dello zolendronato e lo sviluppo di una sindrome simil-influenzale. L'incidenza di febbre e mialgia in seguito a somministrazione del pamidronato non è significativamente diversa da quella che è stata riscontrata per lo zoledronato, mentre infusioni di ibandronato sembrano essere meno associati a sintomi influenzali.

La febbre incorre tipicamente entro 48 ore dall'infusione ed è tipicamente bassa. In circa la metà dei pazienti sono stati riportati anche dei dolori ossei, alle vertebre, alle coste e agli arti inferiori. Tali dolori non sono sempre riferiti alle zone dove il paziente presenta le metastasi.

In letteratura sono state descritte anche altre sindromi infiammatorie che riguardano, per lo più, l'apparato respiratorio. Sono state riportate

dispnea e polmoniti in bambini che assumevano pamidronato per osteogenesi imperfetta, ma che già avevano una patologia polmonare di base, e ancora dispnea acuta ed edemi polmonari. Tutte queste manifestazioni sono però occasionali.

Durante le reazioni infiammatorie acute da farmaci bifosfonati si sono riscontrate alterazioni degli esami laboratorio. Sono stati descritti aumento della proteina C reattiva, anemia di media entità e leucopenia. Quest'ultima non è infrequente dopo l'uso di pamidronato, mentre la somministrazione di ibandronato sembra associata con una transitoria linfocitosi. Le conseguenze che si riscontrano a livello del sistema immunitario sono probabilmente il risultato di un aumentato rilascio di citochine da parte di macrofagi e monociti.

La reazione infiammatoria è solitamente autolimitantesi e si risolve caratteristicamente entro le 24-48 ore. Possono essere utilizzati, per il trattamento, i comuni farmaci sintomatici (antinfiammatori), una volta che siano state escluse altre cause più serie di febbre come le infezioni. Per patologie come l'anemia e la citopenia è raccomandabile un monitoraggio anche successivo al trattamento con questi farmaci.

Solitamente le sindromi simil-influenzali si riscontrano soltanto in seguito alla prima infusione del farmaco e la riduzione del quantitativo di farmaco non è associata ad una riduzione di questi sintomi. Si è visto, d'altra parte, che l'utilizzo di antinfiammatori prima della terapia con farmaci bifosfonati riduce l'incidenza di questa complicanza¹⁴.

5.2) COMPLICANZE OCULARI

Ad oggi sono state riportate evidenze di una serie di complicanze riscontrate dopo terapia con pamidronato, mentre i casi di complicanze oculari in seguito a terapia con zoledronato e clodronato sono ben più rari.

La compromissione oculare in seguito a infusione di farmaci bifosfonati è stimata avere un'incidenza dello 0,05%. In ordine di frequenza, possiamo avere: congiuntiviti, uveiti, scleriti, episcleriti, edema oculare, infiammazione dell'orbita e patologia dei nervi cranici oculari (II, III, IV, VI).

I fattori che predispongono a questa complicanza restano sconosciuti e la maggior parte dei pazienti non presentano delle patologie oftalmologiche di base. Sono colpiti sia pazienti che assumono

farmaci bifosfonati per neoplasie maligne che quelli che li assumono per patologie benigne.

I sintomi di patologia oculare che vengono riscontrati sono: occhio rosso, fotofobia, dolore orbitale, diplopia, epifora ecc., a volte questi sintomi sono riscontrabili in entrambi gli occhi. La complicanza insorge tra le 6 e le 48 ore e i sintomi sono stati descritti nella maggioranza dei casi dopo la prima o seconda infusione, anche se in letteratura si trovano evidenze di pazienti che hanno riferito questi sintomi anche dopo la sesta somministrazione del farmaco.

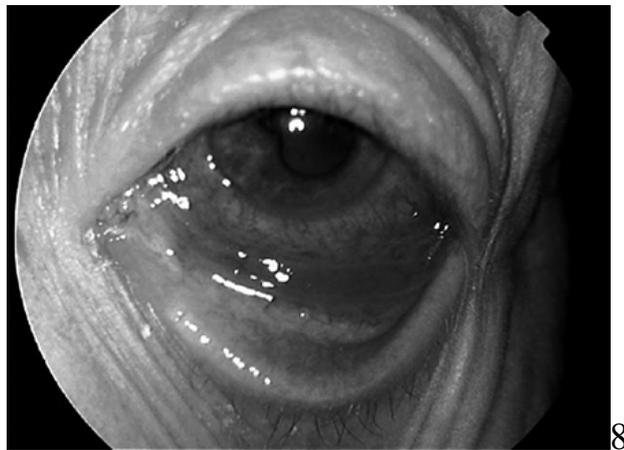


Fig. 8 Complicanza oculare in corso di terapia con farmaci bifosfonati

Molti dei pazienti che accusano questa complicanza presentano anche sintomi di febbre e sindrome parainfluenzale.

Uveite e sclerite possono essere anteriori posteriori o di entrambe le zone. Nei casi più gravi possono esserci edema ed eritema. Il III e il IV paio di nervi cranici possono essere coinvolti per via del rigonfiamento dei muscoli retti dell'orbita, e l'acuità visiva può essere deteriorata rapidamente e anche in maniera abbastanza seria. L'edema muscolare è stato riscontrato in più studi all'esame TC.

I pazienti che presentano una isolata congiuntivite ed episclerite hanno una prognosi buona, spesso si ha una completa risoluzione della patologia in alcuni giorni e senza nessun trattamento specialistico, inoltre un nuovo trattamento con farmaci bifosfonati non provoca nuovamente la complicanza. Per questi pazienti possono essere utilizzate delle gocce con antinfiammatori non steroidei per mitigare i sintomi.

D'altra parte i pazienti che presentano uveite, sclerite o infiammazione orbitale globale possono sviluppare serie conseguenze, e a volte si richiede perfino l'ospedalizzazione. Il trattamento, in questo caso si basa su farmaci steroidei, somministrati anche per via sistemica. Per questi pazienti la guarigione può richiedere un periodo di ricovero anche abbastanza lungo (alcune settimane) e può residuare una certa perdita della capacità visiva. Per questo trattamenti con questi farmaci

ad alta potenza non sono indicati per pazienti che già presentano patologie oculari medio-gravi di base.

Per i pazienti che hanno riportato effetti collaterali a carico dell'occhio si può ipotizzare un cambiamento di piano terapeutico, utilizzando successivamente un farmaco bifosfonato di prima generazione come l'etidronato.

Come detto in precedenza le complicanze oculari sono più frequenti per l'utilizzo di pamidronato, si sono riscontrate, però, anche in seguito all'utilizzo di risedronato e alendronato, bisogna anche ricordare che è stato riportato un caso di reazioni a bifosfonati differenti per un paziente che ha assunto prima risedronato e poi pamidronato¹⁴.

5.3) COMPLICANZE RENALI

Lo zoledronato e il pamidronato sono stati associati con insufficienze renali sia acute che croniche. Ad oggi sono stati riportati molti più casi di insufficienza renale causata dal primo rispetto al secondo. L'ibandronato, invece, sembra avere una nefrotossicità minore degli altri farmaci bifosfonati, in alcuni studi la sua tossicità è addirittura comparabile con quella del placebo. Sebbene la maggior parte delle complicanze riportate parlano di una reazione renale che è acuta e reversibile, gli autori sono concordi nel ritenere che vi sia la

possibilità di una cronicizzazione della complicanza e di avere, dunque, una insufficienza renale cronica. Inoltre il pamidronato è stato associato, anche, a sindrome nefrosica, nefrite interstiziale e sindrome di Fanconi.

Il rischio di un'insufficienza renale è strettamente correlato al tempo e al dosaggio dell'infusione del farmaco. Alte dosi di zolendronato con infusioni di breve durata sono fortemente nefrotossiche. Usando tempi e dosi raccomandate l'incidenza di un coinvolgimento renale varia a seconda dello studio preso in considerazione e a seconda della salute pregressa dei pazienti. Si ha un'incidenza di complicanze renali in circa il 10-20% dei pazienti trattati. Il rischio aumenta per pazienti di età avanzata e che ricevono molti cicli di terapia, e, come dicevamo in precedenza, nei pazienti che già presentano una patologia renale di base, con una ipertrofia funzionale (sovraccarico) dei nefroni rimanenti³².

L'insufficienza renale si ha in media 10 giorni dopo il trattamento e dei pazienti colpiti il 38% vengono sottoposti a dialisi in seguito a questa complicanza. La restante parte ha comunque manifestato problemi renali residui dopo l'insufficienza.

L'analisi al microscopio elettronico dei prelievi bioptici ha dimostrato una perdita dell'orletto a spazzola delle cellule dei tubuli renali, e

molti autori sono concordi nell'affermare che la patogenesi è simile a quella osservata negli osteoclasti, che perdono la loro attività in conseguenza alla perdita della loro architettura. I farmaci bifosfonati, probabilmente interferiscono con le vie metaboliche ATP dipendenti, danneggiando la struttura citoscheletrica delle cellule tubulari.

Poiché i danni possono essere anche molto ingenti, la prevenzione è cruciale. I presidi da mettere in atto includono un'adeguata idratazione, il controllo della creatinina sierica prima di ogni infusione del farmaco, ridurre il dosaggio in pazienti che presentano già un'insufficienza renale di media entità, e considerare un trattamento alternativo per i pazienti che hanno una grave compromissione renale o che in seguito alla terapia con farmaci bifosfonati hanno avuto un peggioramento delle proprie condizioni.

Secondo le linee guida della società americana di oncologia clinica si raccomanda la prosecuzione del regime terapeutico con farmaci bifosfonati finché non vi è un deterioramento dello stato del paziente, d'altra parte bisogna monitorare i livelli di creatinina sierica, che solo in circa il 10% dei pazienti raggiungono livelli particolarmente elevati. Ogni caso clinico deve essere considerato indipendentemente dagli altri valutando i rischi e i benefici che la terapia può determinare¹⁴.

5.4) SINDROME NEFROSICA

Altra complicanza, strettamente correlata alla precedente è rappresentata dalla sindrome nefrosica. Ad oggi, solo il pamidronato è stato correlato a questa condizione clinica. Sebbene la maggior parte degli studi indicano che la sindrome nefrosica compare diversi mesi dopo la prima assunzione del farmaco bifosfonato, vi sono delle evidenze di questa patologia anche dopo soli 4 mesi dalla prima somministrazione. In letteratura non vi sono molti casi riportati, è per questo che non si può fare una stima precisa dell'incidenza di questa complicanza.

Clinicamente si presenta con: edema periferico, ipoalbuminemia, proteinuria "pesante", ipercolesterolemia e, frequentemente, anche altri reperti che confermano la compromissione renale.

All'esame microscopico si nota l'ipertrofia glomerulare e la perdita dei prolungamenti da parte dei podociti, probabilmente, anche questo reperto è imputabile alla perdita dell'architettura citoscheletrica delle cellule in seguito all'interferenza dei farmaci bifosfonati con il metabolismo dell'ATP.

Quando la sindrome nefrosica è accompagnata da segni di insufficienza renale la prognosi è pessima e il pazienti necessita di emodialisi. Altre terapie che vengono utilizzate sono quelle basate

sull'uso di corticosteroidi e inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina, ma la loro efficacia non è ancora stata univocamente dimostrata¹⁴.

5.5) TURBE ELETTROLITICHE

L'infusione dei farmaci bifosfonati può causare, ancora, delle anomalie della concentrazione degli elettroliti nel sangue. Sebbene siano in corso degli studi per convalidare questa ipotesi, sembra ormai chiaro che il pamidronato determini un'aumento dell'incidenza di ipocalcemia e ipofosfatemia se comparata con il placebo. L'ipofosfatemia è molto comune durante il trattamento dell'ipercalcemia dovuta a patologie maligne e, con l'ipofosfatemia può causare seri problemi al paziente. Per esempio sono stati riportati casi di coma, in pazienti anziani, causati da una ipofosfatemia moderata.

L'insorgenza dell'ipercalcemia è variabile, da pochi giorni dopo il primo trattamento con farmaci bifosfonati, a parecchi mesi dopo ripetute infusioni del farmaco. Si riscontrano classici segni e sintomi, come parestesia periorale, tetano, spasmi dei muscoli delle mani e dei piedi e, dal punto di vista elettrocardiografico, si riscontra un allungamento dell'onda QT. Vi possono, però, essere dei sintomi

meno specifici come: letargia, debolezza e tremore⁴. Molto spesso, coesistono, con quelli che già abbiamo menzionato, altri problemi elettrolitici, come l'ipomagnesemia, dovuti ad un coinvolgimento renale.

I fattori di rischio per l'ipocalcemia includono: una pre-esistente ipovitaminosi D, l'ipoparatiroidismo, e l'ipomagnesemia. Tutte queste condizioni deteriorano la funzione compensatoria del paratormone che nei pazienti che subiscono uno stress elettrolitico dovuto all'assunzione di farmaci bifosfonati è indispensabile. Il paratormone, infatti, determina un aumento dell'assorbimento renale del calcio e della produzione della vitamina D3 in risposta ad una minore mobilitazione dallo scheletro dovuta all'azione dei farmaci bifosfonati.

Bisogna, ancora dire che vi sono delle sostanze, come l'interferone alfa, che aumentano il rischio di ipocalcemia per il loro effetto inibitorio sugli osteoclasti. Si deve fare attenzione, quindi ad associare la terapia con farmaci bifosfonati a queste sostanze.

La terapia, in questi casi, si basa sulla correzione dei fattori che possono determinare una precipitazione dell'ipocalcemia e sul monitoraggio della situazione cardiaca di questi pazienti. Empiricamente è spesso usata anche la vitamina D.

Il rischio di ipocalcemia è però minimizzabile evitando sovradosaggi di farmaci bifosfonati e aderendo, quindi strettamente al regime terapeutico sia come dosi, sia come periodo che deve intercorrere tra una somministrazione e l'altra. In tutti i casi, durante la terapia con farmaci bifosfonati endovena, si raccomanda un trattamento di supporto con calcio e vitamina D¹⁴.

5.6) ALTRE COMPLICANZE

Le reazioni allergiche provocate dalla assunzione di pamidronato si possono rilevare nell'assunzione dei farmaci bifosfonati. Tali reazioni hanno una frequenza dell'1% e possono apparire dopo la prima infusione o in quelle successive. La risoluzione di queste lesioni si ha abbastanza facilmente grazie ad una terapia sintomatica e, in seguito, si può prendere in considerazione l'idea di cambiare farmaco e utilizzare, per esempio, il clodronato o l'alendronato.

Il pamidronato è stato anche associato ad ototossicità caratterizzata da tinnito, ipoacusia e vertigini¹⁴.

6. OSTEONECROSI AVASCOLARE DEI MASCELLARI DA FARMACI BIFOSFONATI

L'osteonecrosi avascolare dei mascellari è una complicanza del trattamento a lungo termine con farmaci bifosfonati. Il primo caso fu riportato nel 2003 da Marx, da allora una grande quantità di casi clinici sono stati riportati in letteratura, anche se non sono ancora stati effettuati validi studi clinici randomizzati e controllati per valutare l'associazione tra l'uso dei farmaci bifosfonati e la complicanza ad essi attribuita.

Un caso confermato di osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati è definito come un'area di osso esposto nella regione maxillo-facciale che non guarisce entro 8 settimane, in un paziente che ha ricevuto farmaci bifosfonati e non è stato sottoposto a terapia radiante alla testa e al collo. La durata di otto settimane è indispensabile, perché, per fare diagnosi differenziale, bisogna attendere un periodo entro il quale la maggior parte delle lesioni (per traumi, estrazioni e procedure chirurgiche) guariscono, con chiusura dei tessuti molli. Nel caso in cui non si abbiano indicazioni riguardo la durata dell'esposizione ossea, le otto settimane decorrono dalla prima osservazione da parte del clinico³⁰.

Si definisce caso sospetto di osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati, un'area di osso esposto nella regione maxillo-facciale che è presente da meno di 8 settimane, in un paziente che ha assunto farmaci bifosfonati e non ha ricevuto irradiazioni nella regione della testa e del collo. I casi sospetti di osteonecrosi avascolare devono essere tenuti sotto controllo e rivalutati a breve distanza³⁰.



Fig. 9: osteonecrosi avascolare mascellare da bifosfonati

6.1) EPIDEMIOLOGIA

Molti studi epidemiologici sono stati effettuati per verificare l'associazione tra l'uso dei farmaci bifosfonati e l'osteonecrosi avascolare dei mascellari, è stata riscontrata un'incidenza di 1 caso ogni 100.000 pazienti trattati con farmaci bifosfonati assunti per via orale e dello 0,8-12% per i farmaci bifosfonati che presentano

un'assunzione per via endovenosa che sono anche quelli che hanno maggiore efficacia terapeutica^{33, 34}.

L'osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati è maggiormente frequente nei pazienti di sesso femminile (rapporto 2:1). Questo può essere spiegato dal fatto che questi farmaci sono usati più frequentemente nelle donne, in caso di osteoporosi post-menopausa e di cancro della mammella.

La complicità compare in età avanzata, che è anche l'età nella quale questi farmaci sono utilizzati più frequentemente. Solitamente l'età di comparsa è superiore ai 55 anni, anche se sono documentati casi di osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati in persone più giovani (al di sotto dei 40 anni), e ciò sta a giustificare che questa non è una complicità che dipende dall'età³³.

Le patologie che più frequentemente si associano all'osteonecrosi avascolare sono il Mieloma Multiplo e il cancro alla mammella che insieme rappresentano la patologia pregressa di più dell'80% dei pazienti (41.7-52.1% per il Mieloma e 39.4-42% per il cancro della mammella). Ciò non deve stupire perché le due patologie sono trattate con farmaci bifosfonati per infusione endovenosa, preferenzialmente pamidronato e zoledronato³³.

L'osteonecrosi avascolare appare più precocemente nei pazienti che assumono farmaci bifosfonati per via endovenosa che per coloro che li assumono per via orale; ma naturalmente l'insorgenza della complicanza è influenzata anche da altri fattori, come interventi odontoiatrici che spesso (ma non sempre) sono il vero evento scatenante la patologia.

Le estrazioni dentarie sono, senza dubbio, gli interventi che più spesso causano la complicanza ma anche altri interventi cruenti possono essere chiamati in causa come fattori scatenanti (chirurgia parodontale, chirurgia implantare, apicectomia). Nel 25% dei casi non si riscontra nessun intervento odontoiatrico che possa spiegare l'avvenuta complicanza. Questi casi vengono definiti in letteratura come "spontanei". Come noto, però, la cavità orale è spesso sede di microtraumi che in condizioni normali non provocherebbero alcun danno, ma in questa situazione potrebbero essere il fattore scatenante l'osteonecrosi avascolare dei mascellari³³.

È stato calcolato che il rischio (odds ratio) di osteonecrosi avascolare dei mascellari nel paziente che assume farmaci bifosfonati e si sottopone a chirurgia orale sia 4,24 volte maggiore di quello del paziente che assume lo stesso tipo di farmaco e non necessita di terapia chirurgica³⁰.

In relazione alla sede di insorgenza dell'osteonecrosi va considerato che la sede più frequente è la mandibola per ragioni sia anatomiche che fisiologiche (54.3-68.1%), nel 27.7-29.1% dei casi è interessato il mascellare superiore, mentre nel 4.2-16.5% dei pazienti ad essere interessati sono entrambi i mascellari. Alcuni studi epidemiologici hanno messo in evidenza come in più del 90% dei casi vi sono lesioni monolaterali; è molto infrequente, quindi, la presenza di più lesioni bilaterali^{33, 36}.

Il più colpito in assoluto, è l'area postero-linguale della mandibola, in prossimità della cresta miloioidea, questo fa sì che spesso l'osso necrotico scoperto traumatizzi anche il margine linguale determinando ulcere^{6, 35}.

L'incidenza dell'osteonecrosi avascolare è strettamente legata alla durata dell'esposizione al farmaco, probabilmente per effetti cumulativi. Il periodo medio in cui insorge l'osteonecrosi in pazienti che assumono zoledronato è il diciottesimo mese dall'inizio dell'assunzione. Per il pamidronato l'osteonecrosi insorge mediamente 39-72 mesi dopo l'inizio dell'assunzione³⁰.

6.2) MECCANISMI PATOGENETICI

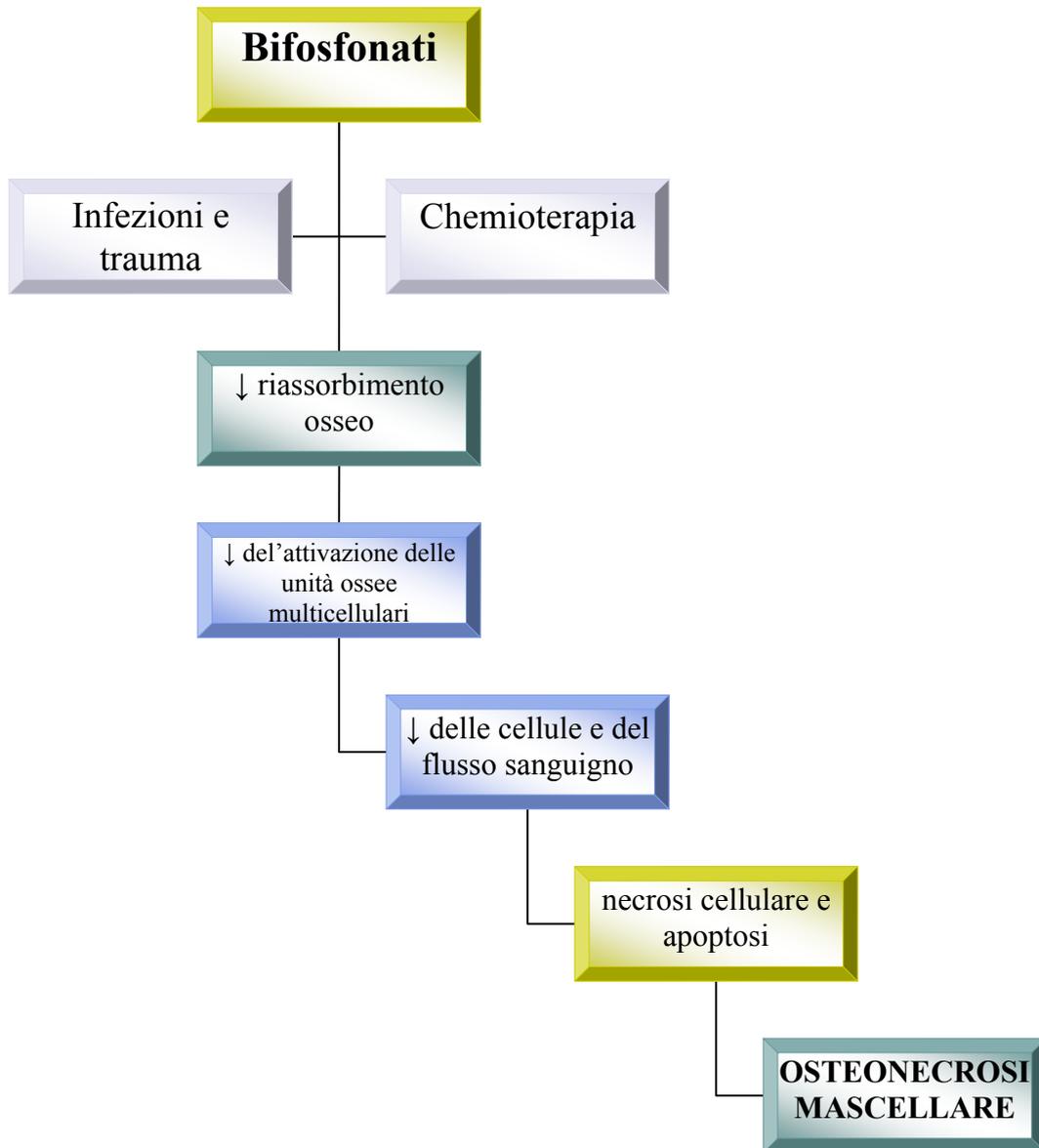
L'esatto meccanismo che è alla base dell'insorgenza osteonecrosi avascolare dei mascellari, in seguito ad uso dei farmaci bifosfonati è ancora sconosciuto. Comunque sono stati riconosciuti i fattori di rischio per questa complicanza e sono state proposte delle teorie per spiegarne l'insorgenza³⁷.

Il rimodellamento osseo è una funzione fisiologica dell'osso normale. Questo meccanismo serve a rimuovere i microdanni dovuti all'attività fisiologica dell'osso, e a rimpiazzarli con nuovo tessuto osseo integro ed elastico. Questo rimodellamento ha luogo in compartimenti che sono denominati "unità ossee multicellulari". Queste unità sono composte da osteoblasti, osteoclasti e vasi sanguigni³⁷.

I farmaci bifosfonati, come già detto in precedenza, si legano all'osso e vengono incorporati nella sua matrice. Durante il rimodellamento osseo essi inibiscono l'attività osteoclastica sia direttamente, sia indirettamente agendo sugli osteoblasti e inibendo la stimolazione di quest'ultimi sull'attività osteoclastica. Conseguenza di ciò è un netto rallentamento del turn-over osseo, l'incapacità degli osteoclasti di riassorbire la matrice ossea causa la morte degli osteoblasti e degli osteociti determinando la formazione di osso acellulare. L'osso diviene fragile e incapace di riparare le fisiologiche microfratture che

si creano nello scheletro umano con l'attività giornaliera. Considerando che nella cavità orale la mascella e la mandibola sono soggette ad un continuo stress, dovuto alle forze masticatorie, si comprende come queste microfratture sono molto frequenti in queste ossa. È stato ipotizzato, quindi, che nel paziente che prende farmaci bifosfonati questi microdanni non vengono riparati e siano il substrato su cui si determini poi la necrosi ossea^{11, 37}.

Il bisogno di riparazione e di rimodellamento osseo è, poi, aumentato nel caso in cui vi sia una infezione della mascella o della mandibola e, ancora, nel caso in cui venga effettuata un'estrazione dentaria. In molti pazienti che assumono tali farmaci l'osso non è capace di andare incontro a queste maggiori necessità, sia per la sua diminuita capacità di rimodellamento, sia per l'ipovascolarizzazione, anch'essa indotta dall'uso dei farmaci bifosfonati.



Altra teoria, proposta da Sato et al., e poi ripresa da altri autori, è quella che considera il ruolo peculiare dei cheratinociti nell'osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati. Secondo questa teoria, anche queste cellule sarebbero influenzate dall'apoptosi indotta dai farmaci bifosfonati; si avrà quindi una riduzione della barriera mucosa del cavo orale. In seguito ad un intervento chirurgico, si ha un'infezione da parte di alcuni batteri comunemente presenti nel cavo

orale (A. israeli, E. coli, B melaninogenicus), questi determinano una riduzione del pH nel microambiente nella ferita chirurgica. Tale riduzione fa sì che i farmaci bifosfonati siano rilasciati dall'osso insieme a sali di calcio. L'ipotesi è che l'alta concentrazione di farmaci bifosfonati che si raggiunge nel microambiente possa incrementare i livelli di apoptosi dei cheratinociti della gengiva aderente, facilitare l'invasione batterica dei tessuti profondi, e ciò può quindi spiegare perché l'osteonecrosi avascolare si verifica soltanto nella regione maxillo-facciale e non in altre ossa dello scheletro^{1,39}.

In realtà è stato documentato il primo caso di osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati in un distretto corporeo diverso dalle ossa mascellari. Poliziotto nel 2006 ha riportato un episodio di osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati del meato uditivo esterno in seguito ad intervento chirurgico in questa zona^{41,42}.

Secondo Reid, invece, il rilascio dei farmaci bifosfonati dall'osso non sarebbe dovuto ad una variazione locale del pH, bensì dall'azione meccanica che un'estrazione, o un'altra chirurgia ossea, esercita nei confronti dell'osso circostante. Secondo lo stesso autore la concentrazione che si raggiunge a livello dell'osso alveolare in seguito all'estrazione di un elemento dentario, sarebbe di 100 volte superiore

di quella che si riscontra nel tessuto osseo circostante, e ciò spiegherebbe gli effetti tossici sui cheratinociti sovrastanti⁴⁰.

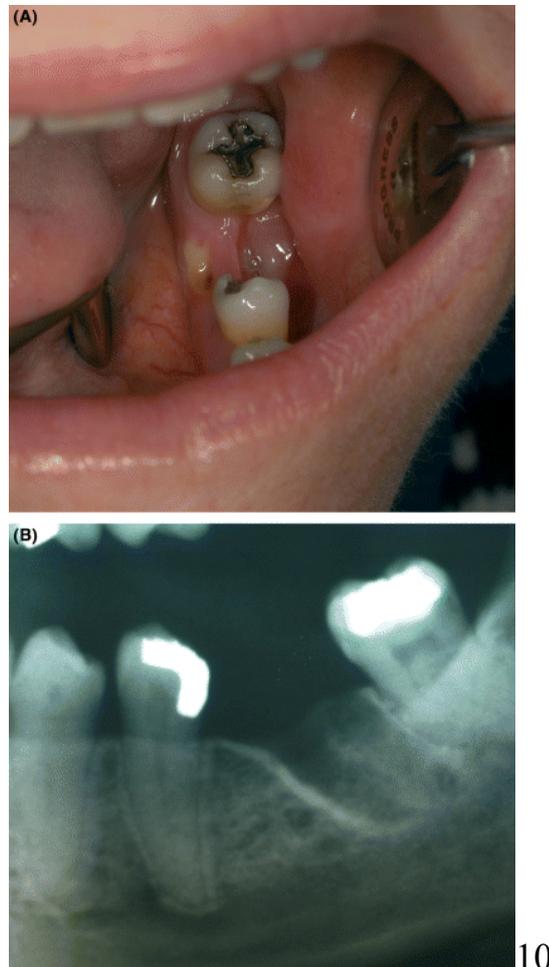


Fig. 10: Osteonecrosi da farmaci bifosfonati in seguito ad estrazione dentaria

Il paziente che assume farmaci bifosfonati endovena è chiaramente più suscettibile ai fenomeni di osteonecrosi rispetto a quello che li assume per via orale, ma, oltre a questo, altri fattori possono giocare un ruolo nel determinare l'osteonecrosi³⁸. Tra i fattori di rischio sistemici associabili alla complicanza sono stati riconosciuti: la presenza di diabete mellito, la presenza di una neoplasia e lo stadio di

questa, lo stato generale del paziente, condizioni di immunosoppressione, la storia di trapianto di cellule staminali, e la storia di utilizzo di farmaci chemioterapici o corticosteroidi. Non va neanche sottovalutato che il paziente affetto da mieloma multiplo è spesso trattato con altri farmaci antiangiogenetici come talidomide e glucocorticoidi che possono giocare un ruolo nella genesi dell'osteonecrosi^{11, 37}.

Altri fattori di rischio sono l'alcol, il fumo e l'età avanzata, che determinano una minore resistenza della mucosa orale nei confronti degli stress a cui è sottoposta⁹.

Tra i fattori di rischio locali per lo sviluppo dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari riconosciamo: stato di igiene orale non soddisfacente, storia di radioterapia e presenza di mieloma o osso metastatico nel sito dello sviluppo dell'osteonecrosi avascolare.

6.3) CARATTERI CLINICI

Nelle fasi iniziali dell'osteonecrosi avascolare i pazienti sono, solitamente, asintomatici ma possono sviluppare una sintomatologia dolorosa importante in seguito a esposizione ed infezione dell'osso necrotico³⁷.

Quando i tessuti sono infetti, il paziente accusa un forte dolore e può riportare anche la perdita della sensibilità o parestesie per la compressione di tronchi nervosi periferici.

Nel paziente che sviluppa osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati senza un fattore scatenante evidente, il quadro clinico iniziale più comune è un senso di discomfort orale e la presenza di una rugosità che lentamente tende a traumatizzare i tessuti circostanti³⁷.

Naturalmente, il quadro può anche non essere così chiaro. In qualche caso il paziente riferisce un dolore che può far sospettare un problema odontoiatrico, ma, una volta trattato il dente che si ritiene responsabile della sintomatologia algica, non si risolverà il problema.

All'osservazione clinica si può spesso riscontrare dell'osso esposto nel cavo orale di colorito che varia dal bianco al giallo. La superficie dell'osso esposto è in un primo momento liscia, successivamente, con il progredire della necrosi tende a diventare sempre più ruvida per via delle fratture dell'osso necrotico durante la masticazione^{6, 9, 15, 43}.



11

Fig. 11: Immagine clinica dell'osteonecrosi avascolare associata a farmaci bifosfonati. Si può notare la presenza di osso esposto e rugoso che traumatizza e produce edema dei tessuti circostanti.

È presente in qualche caso una linfadenopatia laterocervicale.

Il sondaggio dell'osso non determina sanguinamento, e l'area più dolente non è quella della lesione, bensì quella prossima ad essa¹⁴.

L'osteonecrosi avascolare ha spesso un andamento progressivo, l'area necrotica si estende determinando ulcerazioni, deiscenze, ascessi e, spesso, da origine a fistole³⁰.

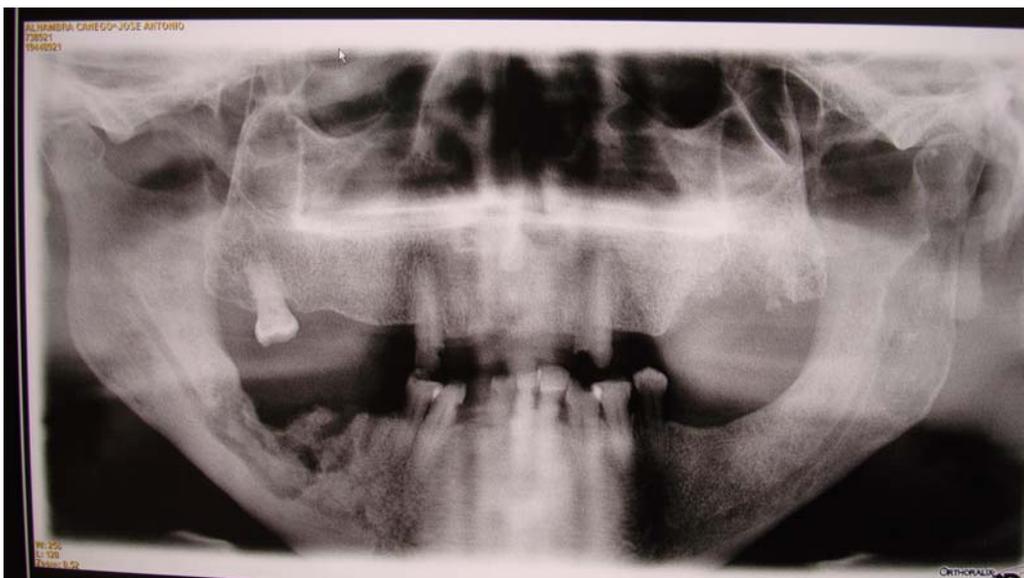
In alcuni casi è stato riportato un indurimento delle labbra e della faccia che suggerisce un coinvolgimento neurale e necessita di terapie più aggressive⁶.

All'esame radiografico l'osteonecrosi avascolare può non essere evidente se siamo in una fase iniziale. C'è bisogno, infatti, della perdita del 30-50% della matrice ossea perché compaia una immagine radiotrasparente³⁰. In questo caso, la radiografia ci può far distinguere

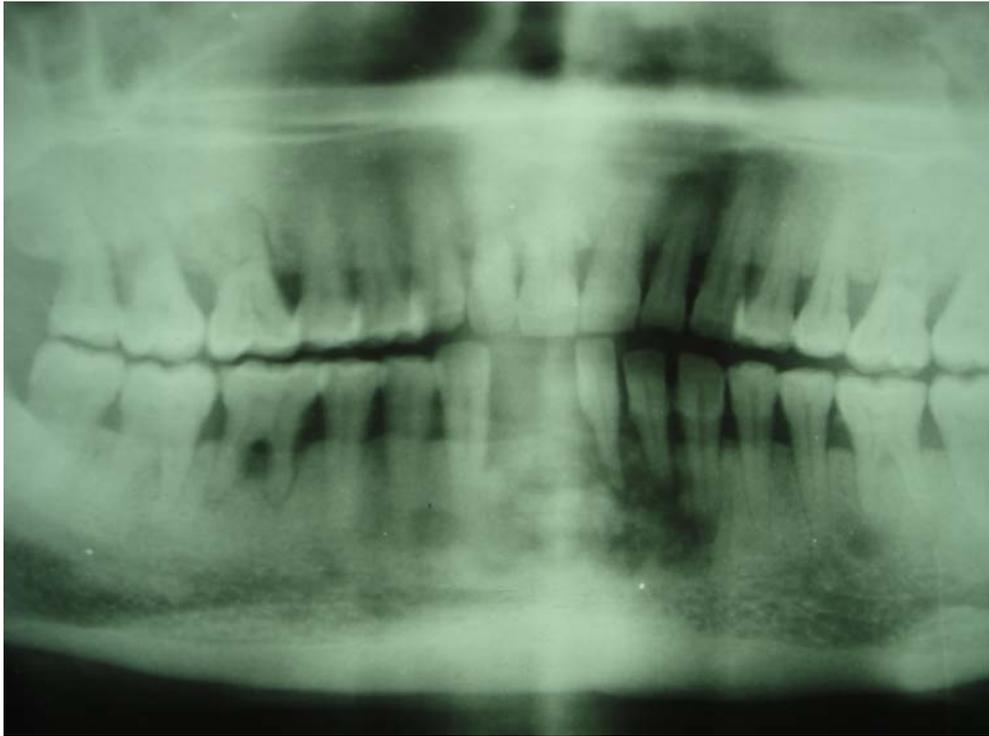
adeguatamente l'osteonecrosi da una metastasi ossea, specie quando l'immagine sia caratteristica con la presenza di osteolisi e osteosclerosi nello stesso sito. Quando invece, la lesione è prevalentemente osteolitica tale differenziazione è più complessa e spesso richiede altri esami come la risonanza magnetica o la TAC.



12-1



12-2



12-3



12-4



Fig. 12(1-2-3-4-5): immagini radiografiche dell'osteonecrosi avascolare. In ogni esame RX- OPT dalla fig. 1 alla 5 è ben evidente l'area di osteolisi e osteosclerosi nello stesso sito

Altre indagini, che possono essere di aiuto per la diagnosi, sono la scintigrafia con tecnezio 99, che permette di valutare la vascolarizzazione ossea, e la PET^{30, 40}.

Istologicamente si rileva la presenza di tessuto duro composto da spicole di osso necrotico che ha perso la caratteristica architettura lamellare, un'assenza del normale sistema haversiano con la scomparsa di vasi sanguigni, linfociti e cellule plasmatiche infiltrate. Inoltre sono presenti frammenti di tessuto molle, costituiti da tessuto epiteliale stratificato, e microrganismi, soprattutto actinomiceti e

candida. Lo strato sottostante di tessuto fibro-connettivale rivela la presenza di plasmacellule e granulociti neutrofili. Il quadro istologico risulta, quindi molto simile a quello dell'osteomielite.

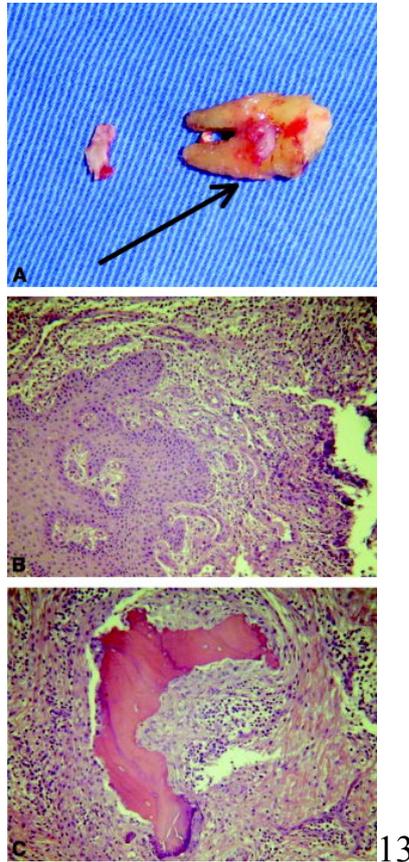


Fig. 13: Istologia dell'osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati. Si nota la scomparsa della normale architettura ossea e la presenza di infiltrato neutrofilo e plasma cellulare

La diagnosi differenziale dell'osteonecrosi avascolare da farmaci bifosfonati va posta con le altre comuni patologie del cavo orale come: malattia parodontale, gengiviti o mucositi, osteomieliti

infettive, disordini temporo-mandibolari, sinusiti, parodontiti apicali, osteoradionecrosi, tumori ossei o metastasi^{30, 44}.

Per tutto quanto detto, la diagnosi di osteonecrosi avascolare si basa sulla anamnesi medica ed odontoiatrica di ogni paziente e sull'osservazione di segni e sintomi del processo patologico che sono, spesso ma non sempre, abbastanza evidenti. Come supporto per una diagnosi adeguata ci si può avvalere anche della radiografia e della tomografia computerizzata, quest'ultima è utile se si decide di intervenire chirurgicamente sulla lesione.

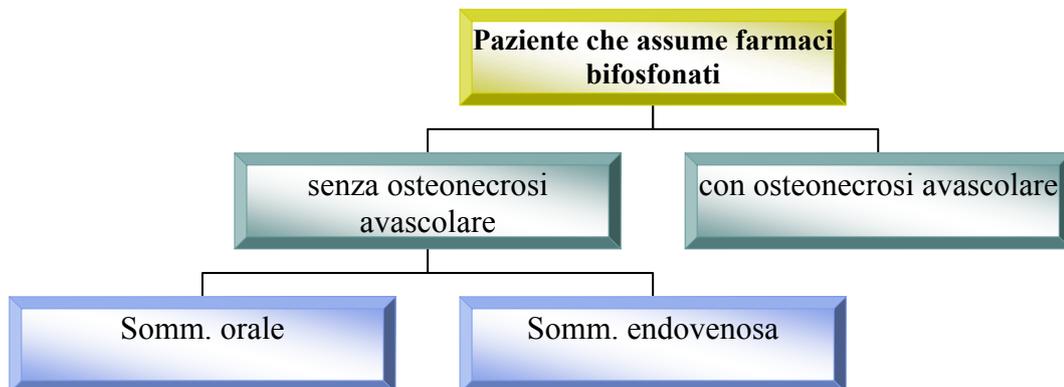
7. MANAGEMENT CLINICO DEL PAZIENTE CHE ASSUME FARMACI BIFOSFONATI

Come già detto in precedenza, i farmaci bifosfonati sono usati nel trattamento di molte patologie: metastasi ossee, mieloma multiplo, morbo di Paget, ipercalcemia da patologie maligne, osteoporosi ecc. Il largo uso che si fa di questi farmaci, impone all'odontoiatra di essere in grado di trattare adeguatamente il paziente che li assume onde prevenire complicanze, e di saper trattare le osteonecrosi che interessano i mascellari, laddove essa sia già insorta.

Bisognerà distinguere, in prima istanza, i pazienti che assumono farmaci bifosfonati o li hanno assunti da quelli che sono in procinto di iniziare una terapia con questi.

Ulteriore distinzione va fatta tra i pazienti che assumono o hanno assunto il farmaco e che non presentano osteonecrosi ai mascellari e quelli a cui è stata diagnosticata osteonecrosi mascellare da farmaci bifosfonati. In entrambi i gruppi di pazienti bisognerà considerare il tipo di somministrazione, se vengano utilizzati farmaci bifosfonati per via entrale o parenterale.

Come già detto in precedenza, infatti, l'assunzione di farmaci bifosfonati per via endovenosa è maggiormente associata allo sviluppo dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari.



7.1) PAZIENTE CHE NON HA ANCORA INIZIATO LA TERAPIA CON FARMACI BIFOSFONATI

Rientrano in questo gruppo, tutti i pazienti che, pur non avendo mai assunto i farmaci bifosfonati devono sottoporsi a trattamento per le numerose patologie descritte in precedenza. In questo caso si effettuerà una terapia preventiva³⁷.

Il medico curante deve inviare il paziente dal dentista prima della terapia con farmaci bifosfonati, per visita specialistica ed eventuali terapie odontoiatriche.

L'odontoiatra, quindi, individua le patologie da cui è affetto il paziente (carie dentarie, lesioni parodontali e periradicolari, irritazioni della mucosa, protesi malfatte) e effettua le eventuali terapie. Queste devono essere attuate in tempi brevi, in modo da non ritardare eccessivamente la terapia con farmaci bifosfonati. Bisogna considerare a tal proposito che molti pazienti vengono contemporaneamente sottoposti a chemioterapia che progressivamente compromette immunologicamente l'ospite rendendolo più suscettibile alle patologie odontoiatriche.

Naturalmente in questa fase possono essere eseguite anche le terapie chirurgiche, a meno che non vi siano altre controindicazioni.

Il paziente deve, infine, essere incoraggiato a mantenere una buona igiene orale e a rispettare un calendario di visite specialistiche periodiche, onde diagnosticare precocemente eventuali nuove patologie³⁷.

7.2) PAZIENTE CHE ASSUME FARMACI BIFOSFONATI PER VIA ORALE E NON È AFFETTO DA OSTEONECROSI AVASCOLARE DEI MASCELLARI

Si stima che al mondo vengano fatte oltre 190 milioni di prescrizioni di farmaci bifosfonati orali ogni anno. Ciò fa sì che questo gruppo di farmaci risulti tra i più utilizzati in medicina, in particolare per la cura e la prevenzione dell'osteoporosi²⁴.

L'efficacia di questi farmaci ha determinato un così largo impiego che complicanze, in verità rare, come l'osteonecrosi avascolare, sono divenute relativamente frequenti.

In un lavoro di Pazianas, pubblicato nel novembre 2007 vengono raccolti e catalogati i casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati assunti per via orale, che sono stati riportati in letteratura fino a settembre 2006. I casi riportati sono 26, un numero esiguo rispetto ai centinaia di casi di osteonecrosi avascolare riportati dopo l'assunzione di farmaci bifosfonati per via endovenosa²⁴.

In un lavoro più recente dell'American Dental Association i casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari in seguito ad assunzione di farmaci bifosfonati orali sono molto più numerosi, essendo 170 causati dalla somministrazione di alendronato, 12 per risedronato e 1 per ibandronato⁴³.

Anche se è difficile stimare la prevalenza dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari causata da farmaci bifosfonati orali, si ritiene che essa sia inferiore ad 1 caso su 100.000 ciò fa sì che questi farmaci possano essere utilizzati con un certo margine di sicurezza. L'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati orali, infatti rappresenterebbe solo il 4% di quelle riportate in letteratura, e quasi sempre colpisce le donne nel periodo post-menopausa, dato che tali farmaci vengono dati prevalentemente per la prevenzione e la cura dell'osteoporosi.

Quanto detto si riflette sul comportamento che deve avere l'odontoiatra quando un paziente in terapia con farmaci bifosfonati necessita di un intervento specialistico.

L'odontoiatra deve fare una buona anamnesi della patologia sistemica di cui soffre il paziente nonché del tipo di farmaco bifosfonato assunto e dello schema terapeutico. Sarà ancora attento a valutare le eventuali complicanze che sono insorte in seguito alla terapia.

I principi da osservare sono: evitare delle procedure particolarmente invasive, attenersi scrupolosamente ai principi di asepsi, prima, durante e dopo l'intervento, e, infine, accompagnare la guarigione con un'efficace terapia antibiotica³⁰.

Nel 2006 l'"American Dental Association" ha pubblicato una serie di raccomandazioni sul comportamento che l'odontoiatra deve avere nei riguardi di un paziente che assuma farmaci bifosfonati orali. Tali raccomandazioni si basano su 4 presupposti fondamentali:

- c'è un rischio piuttosto basso che un paziente che assume farmaci bifosfonati orali vada incontro ad osteonecrosi avascolare dei mascellari (è stimato intorno a 0,7 casi ogni 100000 persone esposte all'anno);
- ci sono delle accortezze che possono minimizzare il rischio di complicanze;
- la cura dell'igiene orale del paziente, sia domiciliare che professionale diminuisce il rischio di osteonecrosi;
- non vi sono tecniche diagnostiche per identificare coloro che hanno un maggior rischio di sviluppare osteonecrosi avascolare dei mascellari⁴³;

Solitamente il piano di trattamento routinario non va modificato sulla base della sola assunzione di farmaci bifosfonati orali. L'accortezza

principale da tenere è quella di informare il paziente sui rischi che la terapia può comportare e della remota possibilità di insorgenza di osteonecrosi avascolare dei mascellari, specie se la terapia è stata iniziata da molto tempo. Empiricamente, si ritengono maggiormente a rischio di osteonecrosi coloro che hanno iniziato la terapia con farmaci bifosfonati da almeno 3 anni³⁰.

Si ritiene opportuno che il paziente rilasci il suo consenso al piano di trattamento, soprattutto se questo preveda interventi che vadano a ledere la continuità di osso e/o periostio⁴³.

Quando un trattamento preveda più interventi, effettuati in diverse sedute, che interessino le strutture ossee, si andrà ad operare in prima istanza su un solo settore, si attenderà, poi, la guarigione ossea e solo successivamente si andrà ad intervenire nelle restanti zone⁴³.

Bisogna considerare, inoltre, che patologie come parodontiti apicali, sinusiti, ascessi parodontali, pericoronariti possono determinare esse stesse l'insorgenza di osteonecrosi avascolare dei mascellari e devono, quindi, essere trattate con una certa urgenza.

Alcuni studi di parodontologia hanno suggerito che i farmaci bifosfonati possono essere benefici nel modulare la risposta dell'ospite nei confronti della malattia parodontale riducendo il riassorbimento osseo e la formazione di tasche. La scelta della terapia parodontale,

nel paziente che assume farmaci bifosfonati ricade quasi sempre su interventi conservativi a cielo coperto di detartrasi e levigatura radicolare. Se la patologia non si risolve in questa maniera è indicato l'intervento chirurgico di esposizione delle radici degli elementi dentari affetti dalla patologia con pulizia e levigatura radicolare a "cielo aperto". Nel caso in cui il piano terapeutico preveda la rigenerazione tissutale e/o ossea, bisognerà sempre considerare questa possibilità in maniera critica, poiché la terapia con farmaci bifosfonati diminuisce la vascolarizzazione dei tessuti, e ciò può avere effetti negativi sui siti che si vanno a trattare⁴³.

L'assunzione di farmaci bifosfonati orali non è una controindicazione assoluta per il ricorso all'implantologia. Sebbene non si hanno dati certi sulle relazioni esistenti tra il posizionamento di un impianto e lo sviluppo di osteonecrosi avascolare dei mascellari, si può certamente dire che il rischio di sviluppo di quest'ultima aumenta nel caso di posizionamento di più impianti o interventi di chirurgia ossea atti ad aumentare l'altezza dell'osso alveolare. Prima del ricorso all'implantoprotesi, il paziente e l'odontoiatra dovrebbero discutere circa rischi, benefici della terapia, nonché soluzioni alternative. Come detto in precedenza, questa discussione deve essere documentata e il

paziente deve rilasciare il consenso informato all'atto chirurgico qualora si proceda alla terapia implantare⁴³.

Al paziente verrà data una terapia di supporto con antibiotici e sciacqui di clorexidina 0,2% da fare due volte al giorno e si dovranno stabilire una serie di controlli ravvicinati, in modo da diagnosticare precocemente eventuali complicanze come perimplantiti.

Per quel che riguarda la chirurgia orale, si cercheranno di evitare le estrazioni dentarie e qualsiasi intervento che possa lasciare osso esposto in cavità orale. Si opterà, quando possibile per soluzioni alternative come il trattamento endodontico, che non è controindicato nei pazienti che assumono bifosfonati⁴³.

Se le estrazioni dentarie sono necessarie, verranno effettuate, cercando di essere quanto più conservativi possibile e ricercando la guarigione per prima intenzione dei tessuti molli sovrastanti, in modo da non lasciare osso esposto in cavità orale, nel periodo post-operatorio il paziente dovrà effettuare sciacqui con clorexidina allo 0,2%, due volte al giorno per due mesi. Secondo l'American Dental Association non è, invece, necessaria una terapia di supporto con antibiotici a meno che non vi sia stata una estesa manipolazione ossea. Da considerare, inoltre, che l'uso di antibiotici nel periodo post-operatorio è

subordinato anche allo stato di salute generale del paziente e ad eventuali problemi concomitanti⁴³.

La sospensione della terapia con farmaci bifosfonati orali è considerata di secondaria importanza, vista la lunga emivita di questi farmaci e la loro capacità di restare all'interno del tessuto osseo per anni.

Recentemente, però, un lavoro di Marx ha indagato la possibilità di sospendere la terapia, monitorando gli effetti che la sospensione ha sull'organismo mediante un markers sierico. Il marker che Marx utilizza nel suo studio è il C-telopeptide, questo è un frammento di collagene che si libera dall'osso durante i processi di rimodellamento. I farmaci bifosfonati riducono i livelli sierici di questa proteina. Marx suggerisce che se un paziente, che assume farmaci bifosfonati orali, deve assolutamente essere sottoposto ad intervento chirurgico è possibile ipotizzare una sospensione della terapia con farmaci bifosfonati per il periodo che serve a riportare i livelli di C-telopeptide al di sopra di 150 pg/mL. Successivamente il paziente non prenderà farmaci bifosfonati per altri tre mesi. Tale protocollo razionalizzerebbe la possibilità di intervenire su pazienti che assumono farmaci bifosfonati orali, ed è ancora oggetto di studi preliminari³⁴.

Per quel che riguarda l'endodonzia, nel paziente che assume farmaci bifosfonati orali possono essere eseguite tutte le procedure di endodonzia ortograde, mentre quella retrograda non è raccomandata. Così come, possono essere eseguiti tutti i comuni restauri e ricostruzioni protesiche, non vi sono evidenze infatti, che le forze masticatorie o la malocclusione incrementino il rischio di sviluppare osteonecrosi avascolare dei mascellari⁴³.

7.3) PAZIENTE CHE ASSUME BIFOSFONATI PER VIA ENDOVENOSA E NON È AFFETTO DA OSTEONECROSI AVASCOLARE DEI MASCELLARI

Il paziente che assume farmaci bifosfonati mediante cicli di infusioni endovenose deve essere considerato più a rischio per lo sviluppo di osteonecrosi avascolare dei mascellari, rispetto a colui che assume farmaci bifosfonati per via orale. D'altra parte, come detto in precedenza, il rischio di osteonecrosi avascolare come complicanza di una terapia a lungo termine con farmaci bifosfonati è, in questi pazienti, di circa il 10%⁴⁵.

Sarà importante, quindi, utilizzare delle misure preventive, onde scongiurare l'insorgenza dell'osteonecrosi. Esse si basano principalmente sull'evitare qualsiasi tipo di procedura invasiva che

possa determinare un'esposizione ossea in cavità orale. Saranno quindi controindicate le estrazioni dentarie, preferendo il trattamento canalare degli elementi dentari anche se questi non siano recuperabili dal punto di vista protesico¹¹.

Nel caso in cui le estrazioni siano strettamente necessarie bisognerà: operare in un campo operatorio quanto meno infetto possibile, utilizzare tecniche poco invasive, preferire la guarigione per prima a quella per seconda intenzione, richiamare periodicamente il paziente a controllo nel periodo post-operatorio.

Si opererà sempre previa una adeguata copertura antibiotica con amoxicillina o, in caso di farmacoallergia e/o farmacoideosincrasia, con cefalosporine o macrolidi³⁸. Lo schema terapeutico raccomandato prevede la somministrazione di 1 compressa di amoxicillina + ac. clavulanico 1g ogni 12 ore, tre giorni prima dell'intervento e fino a riepitelizzazione completa della ferita chirurgica. È raccomandata anche l'uso di sciacqui con collutorio alla clorexidina 0,2% sia prima che dopo l'intervento.

Cheng e coll. hanno proposto di utilizzare una tecnica di estrazione lenta usando bande ortodontiche. Questa tecnica permette l'estrusione e infine l'esfoliazione del dente, che avviene in qualche settimana. In

questa maniera la mucosa orale migra apicalmente e non evidenzia soluzioni di continuo.

Questa metodica è sicuramente la meno traumatica e il suo utilizzo è auspicabile quando possibile. Vi sono però dei limiti dovuti al fatto che non è sempre possibile attendere tempi così lunghi per l'estrazione dentaria e all'indagini della tecnica che potrebbe non essere accettata dal paziente.

Le altre procedure di chirurgia odontoiatrica sono controindicate, e, tra esse è assolutamente controindicata l'implantologia, ci si indirizzerà, quindi, verso altre strategie protesiche^{9,38}.

Per quanto concerne la protesi fissa trovano indicazione le preparazioni sopragengivali, ma sono sconsigliate quelle sottogengivali.

Particolare attenzione bisogna prestare all'adattamento delle protesi rimovibili; in caso di "misfitting", infatti, la protesi può determinare delle lesioni sulla mucosa sottostante. Queste rappresentano, per i batteri, la porta d'ingresso, verso l'osso, e ciò può determinare l'osteonecrosi³⁵.

7.4) PAZIENTE CHE HA SVILUPPATO OSTEONECROSI AVASCOLARE DEI MASCELLARI DA FARMACI BIFOSFONATI

Il trattamento dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati risulta essere un argomento ancora molto dibattuto in letteratura, sia per la mancanza di validi studi che dimostrano l'efficacia di un terapia rispetto ad altre, sia per la mancanza di una terapia eziologica.

Quelle utilizzate si possono differenziare essenzialmente in terapie chirurgiche e non chirurgiche. Le prime comprendono: sciacqui con collutorio a base di clorexidina, terapia antibiotica sistemica, terapia con ossigeno iperbarico; le seconde sono costituite dall'eliminazione dell'osso necrotico (debridment), dalla sequestrectomia e dalla resezione di segmenti ossei mandibolari o mascellari³⁶.

La scelta della terapia deriva da dati empirici: l'esperienza dell'operatore o dell'istituto in cui è ricoverato il paziente, le condizioni generali del paziente (presenza di patologie concomitanti e stadio della patologia che ha comportato l'assunzione dei farmaci bifosfonati) e il tipo di lesione che ha riportato.

Nel 2006 Ruggiero ha proposto una stadiazione clinica dell'osteonecrosi onde razionalizzarne la diagnosi e la terapia^{9, 11, 46}.

Tale sistema divide le lesioni in tre stadi:

- I STADIO: osso necrotico/esposto in un paziente che è asintomatico e non ha segni di infezione;
- II STADIO: osso necrotico/esposto in un paziente con dolore ed evidenza clinica di infezione;
- III STADIO: osso necrotico/esposto in un paziente con dolore, infezione, e uno o più altri segni (fratture patologiche, fistola extraorale, osteolisi che si estende al bordo inferiore della mandibola).

Ai tre stadi sopraelencati corrispondono altrettanti tipi di trattamento:

- I STADIO: trattamento conservativo con sciacqui con collutorio a base di clorexidina allo 0,12% - 0,2% ;
- II STADIO: trattamento con collutori e con antibiotici orali;
- III STADIO: trattamento chirurgico mediante eliminazione dell'osso necrotico o resezione in combinazione con terapia antibiotica. L'estrazione di denti con sintomatologia algica può essere effettuata senza il rischio di peggiorare le condizioni del paziente.

La terapia antibiotica somministrata sarà scelta sulla base dell'antibiogramma³⁷. Nel caso in cui non si dispone di esso ci si può indirizzare verso antibiotici ad ampio spettro come l'amoxicillina e antibiotici attivi contro gli agenti anaerobi come il metronidazolo.

Lo schema di trattamento prevede una terapia di attacco con amoxicillina e ac. clavulanico 1 gr/8 ore + metronidazolo 500 mg/12 ore per 2 giorni, una terapia di mantenimento con amoxicillina e ac. Clavulanico 1 gr/12 ore + metronidazolo 500 mg/12 ore. La terapia va prolungata fino alla scomparsa del sintomo e ripetuta qualora il dolore ricompaia. Nel caso di allergia alle penicilline è consigliato l'utilizzo della clindamicina o della doxiciclina⁴⁷.

Da aggiungere che all'occorrenza possono essere utilizzati antidolorifici e antinfiammatori.

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia chirurgica, vi sono opinioni contrastanti in letteratura. Molti autori, infatti, ritengono che non vi sia una riduzione significativa della sintomatologia algica in seguito a terapia chirurgica ed antibiotica, rispetto alla sola terapia antibiotica. In uno studio si è rilevato che il dolore regredisce nel 90% di casi con la sola terapia antibiotica e gli sciacqui orali con clorexidina^{48, 49, 50}.

La chirurgia aggressiva non determina, apparentemente, risultati migliori, perché il farmaco è presente all'interno dell'intero osso e non è possibile individuare margini liberi, a differenza di quel che avviene per l'osteoradionecrosi. Il risultato è che una volta effettuato

l'intervento di sequestrectomia si avrà l'estensione dell'osteonecrosi ai capi ossei residui⁵⁰.

D'altra parte, anche la terapia con ossigeno iperbarico è stata messa in discussione, non essendo chiara la sua reale utilità³⁰. Tuttavia, in uno studio di Agrillo l'ossigenoterapia sembra aver determinato un cospicuo miglioramento delle condizioni dei pazienti affetti da osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati⁵¹.

Alcuni autori propongono la ricopertura con delle membrane dell'osso necrotico esposto. Il razionale di tale procedura è quello di isolare l'osso patologico e diminuire il disagio per il paziente. Questa terapia, però, non ha avuto fortuna data la tendenza all'apertura di fistole e deiscenze all'interno della membrana, e vista la mancata risoluzione della sintomatologia algica¹⁴. La ricopertura, a volte viene effettuata con degli innesti mucosi, tale terapia risulta più vantaggiosa e in letteratura si riscontrano casi risolti con questa tecnica³⁴.

Recentemente Vescovi ha realizzato un interessante studio sulla capacità della terapia laser a basso livello di stimolare la proliferazione degli epitelociti e di avere una certa potenzialità antimicrobica. Dal suo studio, condotto su 28 pazienti affetti da osteonecrosi avascolare dei mascellari, si evince che la stimolazione laser riesce a migliorare le condizioni del paziente affetto da

osteonecrosi, facilitando la guarigione della lesione. Bisogna considerare, però, che il campione usato da Vescovi è troppo esiguo per essere statisticamente significativo, si dovrà procedere, quindi, ad ulteriori studi, su un campione più ampio per provare l'effettiva efficacia di tale trattamento⁵².

Nonostante le terapie instaurate, spesso, non si giunge ad una guarigione completa, i pazienti dovranno convivere con la situazione di esposizione ossea, purché l'osso non sia dolente e si mantenga sufficientemente solido e resistente da permettere la funzione masticatoria. A tal proposito, nel caso in cui la capacità di alimentarsi del paziente risulti inficiata, si può ricorrere a supplementi dietetici o alimentazione non orale (sondino naso-gastrico)³⁰.

Sono stati descritti, inoltre, casi di perdita dell'appetito e di depressione, ciò implica la necessità di un adeguato supporto psicologico al paziente vittima di osteonecrosi⁵³.

Parametri di una parziale guarigione possono essere considerati: mancanza di dolore e segni di infezione; assenza di una fistola drenante oro-cutanea; guarigione della mucosa circostante l'osso esposto; nessun altro segno e sintomo nell'area affetta.

8) ANALISI DELLA LETTERATURA

Di seguito sono riportati i casi clinici di osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati documentati negli articoli oggetto di ricerca. Dei 377 casi clinici riportati non tutti sono completi delle informazioni ricercate, alcuni articoli mancano infatti delle informazioni circa età, sesso, modalità di trattamento e esito del trattamento. Si è poi proceduto all'analisi statistica dei dati riportati.

AUTORE	N° PZ	ETÀ	DIAGNOSI	BIFOSFONATO UTILIZZATO	FATTORI SCATENANTI L'ONJ	SITO DELL'ONJ	TRATTAMENTO	ESITO
Marx	36	-	MM (18) CS (17) Osteoporosi (1)	Pamidr. (24) Zoledr. (6) P + Z (6)	Estrazioni dentarie (28)	MDB (29) MAX (5) MDB+MAX (2)	-	-
Migliorati	5	-	-	P + Z	Estrazioni dentarie (2)	MDB	-	-
Wang	3 (F)	-	CS (1) Diabete (1) Trombosi venosa (1)	Pamidr. (3)	Estrazioni dentarie (2)	MDB (1) MAX (2)	Sequestrectomia	-
Ruggiero	63 (18M, 45F)	-	MM (28) CS (21) Cancro metastatico (7) Osteopor. (7)	-	Estrazioni dentarie (54)	MDB (39) MAX (23) MDB+MAX (1)	Sequestrectomia (45) Resezione (10) Maxillectomia (6) Ossigeno iperbarico (2)	-
Bagan	10 (2M, 8F)	-	MM (4) CS (6)	-	Estrazioni dentarie (7)	MDB (5) MDB+MAX (5)	-	-
Vannucchi	1M	-	MM	zoledronato	-	MDB	Antibiotici e clorexidina	Riduzione sintomi
Migliorati	18 4M, 14F)	-	MM (3) CS (10) CP (1) Cancro alle ovaie (1) Osteopor. (1)	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Estrazioni dentarie (6)	-	Sequestrectomia, terapia antibiotica, clorexidina e membrana parodontale	-

Lugassy	3 (2M, 1F)	-	MM	Pamidronato Zoledronato	Estrazioni dentarie (1)	MDB	sequestrectomia	-
Purcell	13 (7M, 6F)	-	MM (3) CS (5) CP (4) Osteopor. (1)	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Estrazioni dentarie (5)	-	-	-
Schirmer	6 (4M, 2F)	-	MM (4) CS (2)	-	-	-	Chirurgia conservativa e antibiotici	-
Viale	1F	-	Cancro del polmone	zoledronato	Nessuno	MDB	Antibiotici e clorexidina	-
Maerevoet	9	-	MM (4) CS (5)	Zoledronato Pamidronato	-	-	-	-
Sarathy	2M	-	CP (2)	Zoledronato (1) Pamidronato (1)	Nessuno	MDB (1) MAX (1)	Chirurgia conservativa e antibiotici	
Ficarra	9 (3M, 6F)	-	MM (3) CS (3) CP (1) Cancro al polmone (1) Linfoma non- Hdgkin's (1)	Zoledronato Pamidronato	Estrazioni dentarie (9)	MDB (7) MDB+MA X (2)	Chirurgia conservativa e antibiotici	-
Zervas	28	60 anni	MM (28)	Zoledronato (6) Pamidronato (1) Z + P (21)	Estrazioni dentarie (13) Traumi meccanici (3)	MDB (13) MAX (15)	Antibiotici (24) Sequestrectom. (3) Antibiotico+ossigeno iperbarico (1)	Leggero miglioramento dopo 14,5 mesi
Wutzl	17	64,8	MM (12)	Pamidronato (5)	Estrazioni	MDB (9)	Chirurgia invasiva	Guarigione

	(8M, 9F)	anni	CS (4) Istiocitosi X (1)	Zoledronato (12)	dentarie (13)	MAX (8)	(15) Chirurgia conservativa (1) Antibiotici (1)	dopo controllo a 2 mesi
Engroff	1F	74 anni	osteoporosi	alendronato	-	MAX	Chirurgia invasiva con trasferimento tissutale	Guarigione dopo controllo a 2 mesi
Magopoulos	60 (28M, 32F)	61 anni	MM (32) CS (18) CP (5) Cancro al polmone (2) Cancro neuroend. (1) Displasia fibrosa (1) Amiloioi. (1)	Zoledronato (33) P + Z (24) P + Z + A (3)	Estrazioni dentarie (41) Traumi meccanici (9)	MDB (30) MAX (22) MDB + MAX (8)	Sospensione della terapia con bif. + ossigeno iperbarico + chirurgia + antibiotici (4); sospensione della terapia con bif. + chirurgia + antibiotici (5); ossigeno iperbarico + chirurgia + antibiotici (6); chirurgia + antibiotici (10) sospensione della terapia con bif. + antibiotici (24); antibiotici (11);	con il primo e il secondo protocollo guarigione completa (7); con il terzo quarto e quinto recidiva (18); con il sesto stabilizzazione della necrosi (24); con il settimo progressione dell'osteonecrosi (7)
Dimitrakopoulos	11 (5M, 6F)	61anni	MM (5) CP (2) CS (1) Cancro neuroend. (1)	Zoledronato (6) P + Z (5)	Estrazioni dentarie (7) Traumi meccanici (1)	MDB (7) MAX (4)	Sequestrectomia (1); Sospensione terapia con bif. + Sequestrectomia (2); sospensione terapia	Con sola sequestrectomia 1 recidiva; con sequestrectomia

			Cancro al polmone (1) Displasia fibrosa (1)				con bif. + ch. conservativa (6); sospensione della terapia con bif. (2); in tutti i casi terapia antibiotica.	e sosp. Terapia 1 guarigione e 1 recidiva; con ch. conservativa 2 recidiva, 4 guarigione; con sola terapia antibiotica 2 stabilizzazione osteonecrosi.
Montebugnoli	16 (8M, 8F)	61,25 anni	MM (10) CS (3) CP (3)	Pamidronato (3) Zoledronato (10) P + Z (3)	Estrazioni dentarie (10)	MDB (11) MAX (5)	Ch. conservativa + antibioticoter. (4); sequestrectomia + antibioticoter. (3); antibioticoter. (9).	Riduzione dell'osteonecrosi in 5 dei 7 pz trattati con terapia chirurg.; riduzione dell'osteonecrosi in 7 dei 9 pz trattati con antibioticoterapia.
Bedogni	2 (1M, 1F)	61 anni	CS (1) Carcinoma tiroideo (1)	Zoledronato (1) P + Z (1)	Nessuno	MDB (1) MAX (1)	Sospensione bif. + ossigeno iperbarico + antibioticoterapia + resezione Max (1); Ch conservativa seguita da emimandibolect. (1)	Guarigione
Satish	13	72,3	MM (2)	Pamidronato (1)	Estrazioni	MDB(9)	Antibioticoterapia +	-

	(3M, 10F)	anni	CS (1) CP (1) Osteopor (9)	Zoledronato (3) Alendronato (9)	dentarie (6); Traumi meccanici (6); Estrazioni dentarie + traumi meccanici (1)	MAX (3) MDB + MAX (1)	ch. Conservativa + sciacqui con clorexidina (4); antibioticoterapia + ch. Conservativa + sciacqui con clorexidina + membrana (1); sciacqui con clorexidina (1); sospensione bif. + antibioticoterapia + ch. Conservativa + sciacqui con clorexidina (2); sospensione bif.+ antibioticoterapia + sequestrectomia + clorexidina (3); antibioticoterapia + clorexidina (1); ch. Conservativa + clorexidina (1)	
Vieillard	13 (1M, 12F)	62,6 anni	MM (5) CS (7) Osteoporosi (1)	Zoledronato (6) Pamidronato (1) P + Z (1) C + P (1) C + P + Z (3) Alendronato (1)	Estrazioni dentarie (11)	MDB (10) MAX (3)	Sequestrectomia + antibioticoter. (11); resezione mandibolare + antibioticoterap. (1); antibioticoterap. (1)	Recidiva in 8 pazienti; guarigione in 5 pazienti
Olson	1 (M)	62	CP (1)	Zoledronato (1)	Estrazioni	MDB (1)	Sospensione bif. +	Guarigione

		anni			dentarie (1)		antibioticoterapia (1)	
Brooks	2 (2F)	66 anni	Osteoporosi (2)	Risedronato (2)	Estrazioni dentarie (2)	MDB (1) MAX (1)	Antibioticoterapia + clorexidina (1); ch. Conservativa + antibioticoterap. (1)	Guarigione per la pz non trattata chirurgicamente , recidiva per l'altra.
Cavanna	5 (5F)	60,2 anni	MM (2) CS (1) Mesotelioma pleurico (1) Carcinoma renale (1)	Zoledronato (3) P + Z (2)	Estrazioni dentarie (2)	MDB (3) MAX (2)	Antibioticoterapia + sospensione bif. + ch. Conservativa	Recidiva in tutti i 5 pazienti trattati
Melo	1 (F)	72 anni	CS (1)	Zoledronato (1)	Estrazioni dentarie (1)	MAX (1)	Ch. Conservativa (1)	Guarigione
Vescovi	28 (7M, 21F)	72,7 5 anni	MM (11) CS (12) CP (1) osteopor. (3) cancro al polmone (1)	Zoledronato (14) Alendronato (1) C + A (1) A + Z (1) P + Z (11)	Estrazioni dentarie (6)	MDB (20) MAX (7) MDB + MAX (1)	Antibioticoterapia + clorexidina (8); antibioticoterapia + clorexidina + sequestrectomia (6); antibioticoterapia + clorexidina + stimolaz. Laser (6); antibioticoterapia + clorexidina + sequestrectomia + stimolaz. Laser (8)	Nel primo gruppo non sono reperibili dati riguardo 5 pz, recidiva (1), miglioramento (1), guarigione (1); nel secondo gruppo: guarigione (4), nessun miglioramento (2); nel terzo

								<p>gruppo: guarigione (3), miglioramento (1), nessun miglioramento (2); nel quarto gruppo: guarigione (6), miglioramento (1), recidiva (1)</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

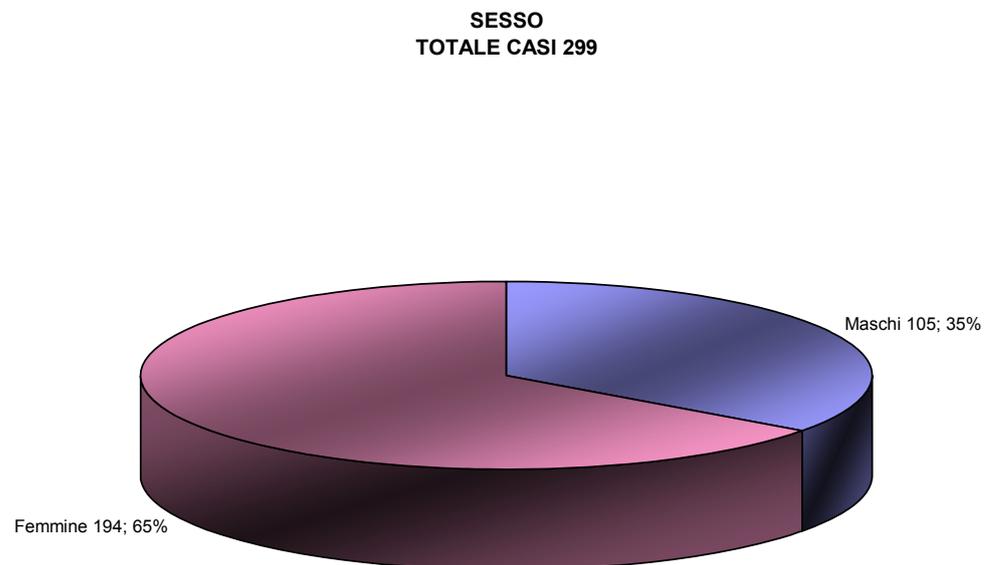
Leggenda

- MM – Mieloma Multiplo
- CS – cancro del seno
- CP – cancro della prostata
- Z – zoledronato
- P – pamidronato
- C – clodronato
- A – alendronato
- MDB – mandibola
- MAX – mascellare

Tab. 3: casi di osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati riportati in letteratura.

Sesso

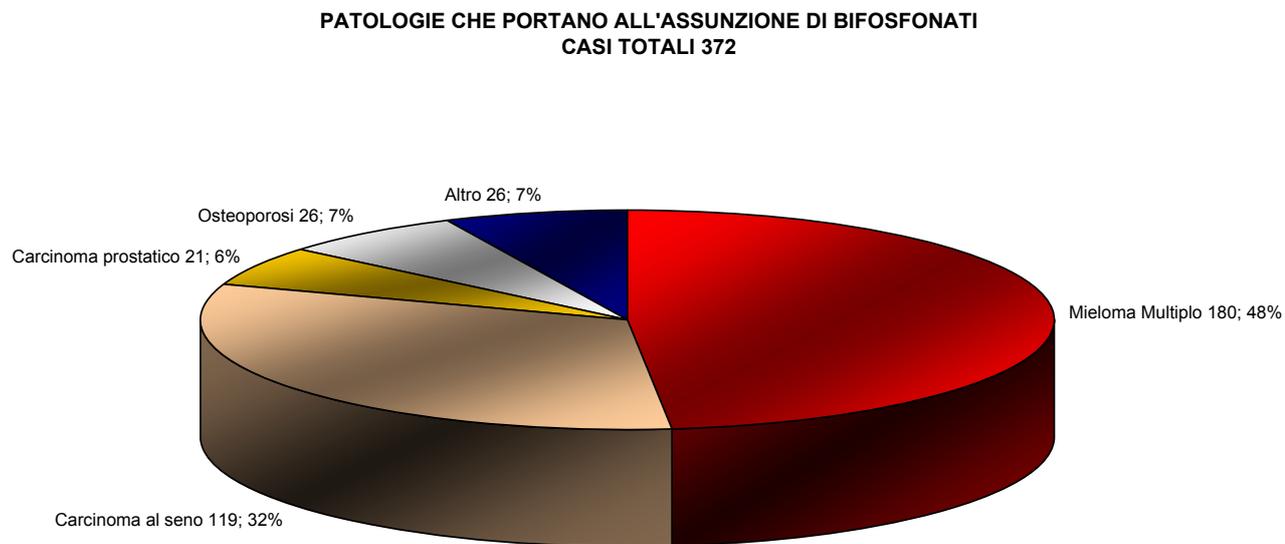
L'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati insorge più spesso nel sesso femminile, probabilmente ciò è dovuto al fatto che più frequentemente tali farmaci vengono somministrati alle donne per le varie patologie nei confronti delle quali questi farmaci sono efficaci (osteoporosi e carcinoma del seno). In questa ricerca il rapporto M:F è di circa 1:2.



Diagnosi

Quattro sono le patologie che più frequentemente prevedono il ricorso ai farmaci bifosfonati: mieloma multiplo, cancro del seno metastatico, cancro della prostata metastatico, osteoporosi. D'altra parte i farmaci

bifosfonati vengono somministrati anche per qualsiasi altro tipo di cancro che abbia dato metastasi ossee e per altre condizioni patologiche: displasia fibrosa e malattia di Paget.



Età

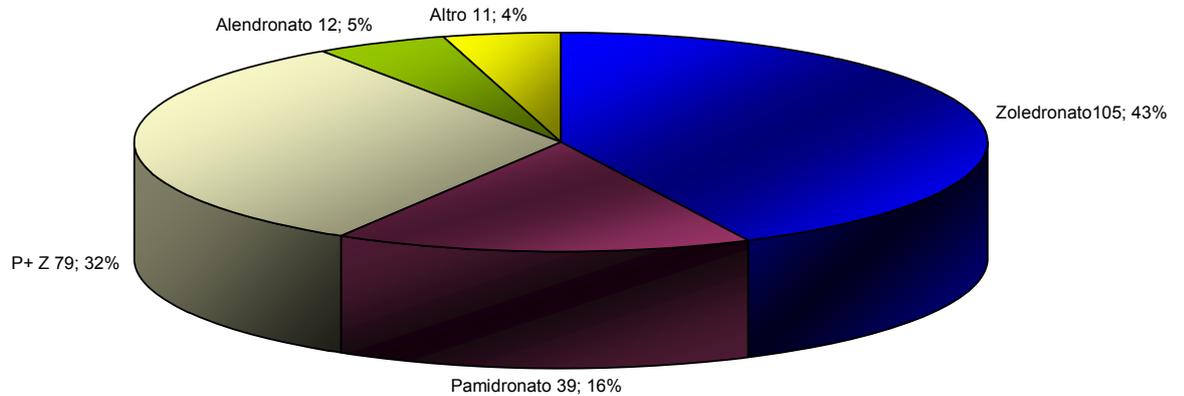
Dalla ricerca si è evinto che l'età di insorgenza dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari, in media è 63,86 anni, valore che è in linea con quanto affermato in altri studi, con una deviazione standard di 5,473713 anni.

Bifosfonato somministrato

I farmaci bifosfonati che più frequentemente causano osteonecrosi avascolare dei mascellari sono quelli assunti per via endovenosa, specie lo zoledronato che ha una potenza maggiore rispetto agli altri farmaci bifosfonati (il potenziale di induzione dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari è direttamente proporzionale alla potenza del farmaco). In molti casi si ha l'assunzione di più farmaci bifosfonati, vi può essere il caso, infatti di un cambiamento di somministrazione, da quella orale a quella endovenosa, per un aggravamento delle condizioni cliniche del soggetto, oppure un passaggio da un farmaco bifosfonato endovenoso all'altro (pamidronato seguito da zoledronato) derivante dalla necessità di somministrare un farmaco di maggiore efficacia.

C'è da considerare, inoltre, che la percentuale delle osteonecrosi causata dalla somministrazione orale di farmaci bifosfonati è, in questo studio, del 6,09%. In letteratura, invece è riportato che l'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati orali non supera il 4% del totale. La percentuale maggiore riscontrata in questo studio è probabilmente dovuta al fatto che in letteratura c'è una maggior tendenza a riportare casi manifestatisi dopo somministrazione orale, data la loro particolare rarità.

**BIFOSFONATO CHE HA DETERMINATO L'OSTEONECROSI
CASI TOTALI 246**



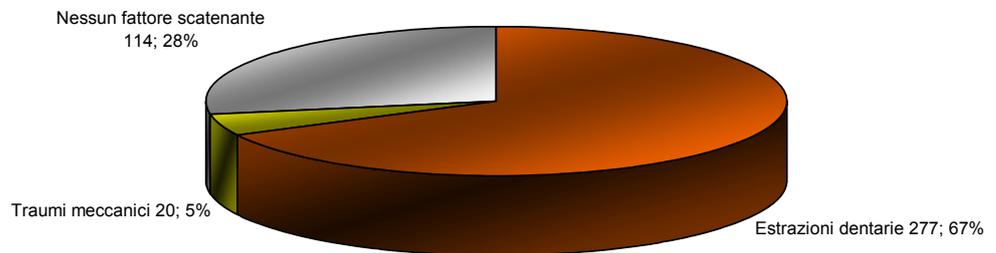
Tra gli altri farmaci bifosfonati assunti rientrano il risedronato (2) e le associazioni di pamidronato, zoledronato, clodronato e alendronato.

Fattori scatenanti l'osteonecrosi avascolare dei mascellari

Nella valutazione anamnestica della maggior parte dei pazienti che hanno manifestato l'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati si riscontra la presenza di un intervento di chirurgia odontoiatrica, come l'estrazione dentaria, che ha preceduto il manifestarsi della lesione. In altri casi, il fattore scatenante può essere manifestato da traumi acuti o cronici che, ledendo la continuità della mucosa orale, danno la possibilità ai batteri saprofiti del cavo orale di

accedere ai tessuti profondi. L'incidenza di un evento traumatico che ha determinato l'osteonecrosi avascolare dei mascellari è riportata di seguito.

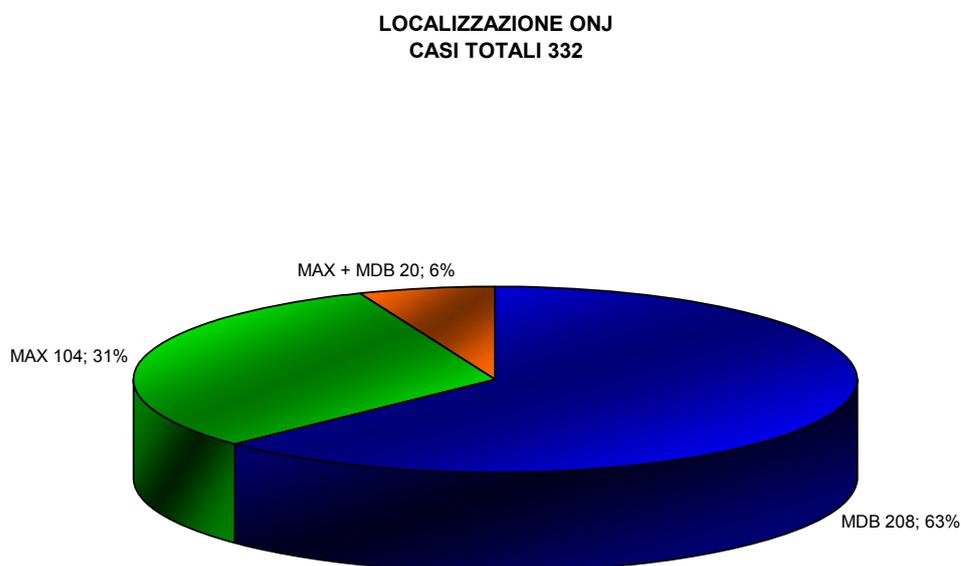
FATTORE SCATENANTE L'ONJ
CASI TOTALI 361



Le estrazioni rappresentano circa i due terzi dei fattori scatenanti, mentre il 5% è rappresentato da traumi meccanici tra i quali protesi malfatte o denti malposti. C'è da considerare che il 28% circa delle osteonecrosi avascolari dei mascellari non riconosce un fattore scatenante (le cosiddette osteonecrosi spontanee), questo dato è in accordo con la maggior parte della letteratura.

Sito dell'osteonecrosi

Più frequentemente l'osteonecrosi avascolare si localizza alla mandibola, specie nella zona della cresta miloioidea. La seconda localizzazione più frequente è quella alla mascella e in qualche caso possiamo avere una localizzazione in contemporanea sia alla mandibola che alla mascella.



Trattamento dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari ed esito della terapia

Come evidenziato nella tabella 3 le possibilità di trattamento dell'osteonecrosi avascolare dei mascellari sono varie, molte delle quali basate su principi empirici, ovvero non testati scientificamente. In questo lavoro si è cercato di classificare le terapie e gli esiti di

queste. Sono stati riscontrati 178 casi in letteratura in cui venivano descritti i piani di trattamento dei pazienti.

Questi piani sono stati divisi in 11 gruppi. In tutti i gruppi vengono somministrati antibiotici e sciacqui con clorexidina:

1° gruppo: solo terapia di base con clorexidina e antibiotico (50 casi);

2° gruppo: sospensione terapia con farmaci bifosfonati + terapia base (27 casi);

3° gruppo: chirurgia conservativa (debridment) + terapia base (17 casi);

4° gruppo: sospensione terapia con farmaci bifosfonati + chirurgia conservativa + terapia base (16 casi);

5° gruppo: chirurgia invasiva (sequestrectomia) + terapia base (40 casi);

6° gruppo: sospensione terapia con farmaci bifosfonati + chirurgia invasiva + terapia base (2 casi);

7° gruppo: terapia base + ossigeno iperbarico (1 caso);

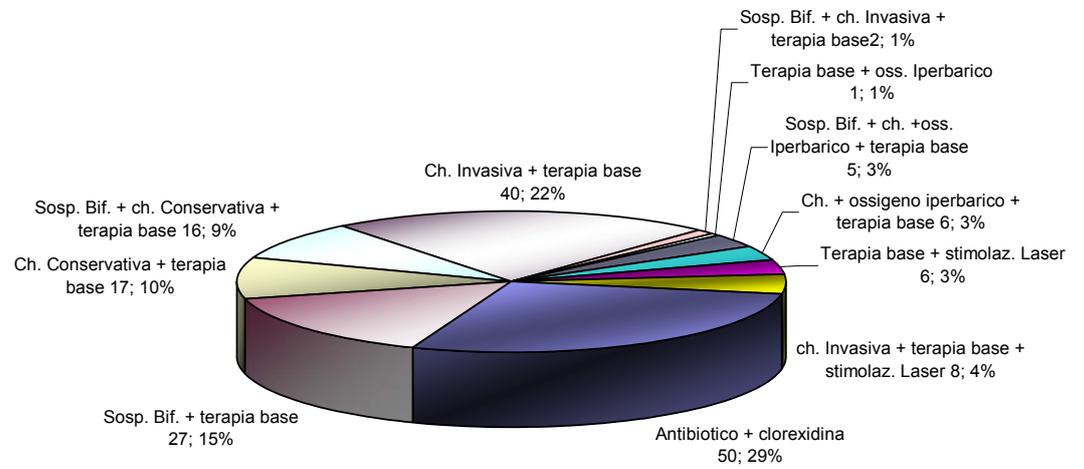
8° gruppo: sospensione terapia con farmaci bifosfonati + chirurgia + ossigeno iperbarico + terapia base (5 casi);

9° gruppo: chirurgia + ossigeno iperbarico + terapia base (6 casi);

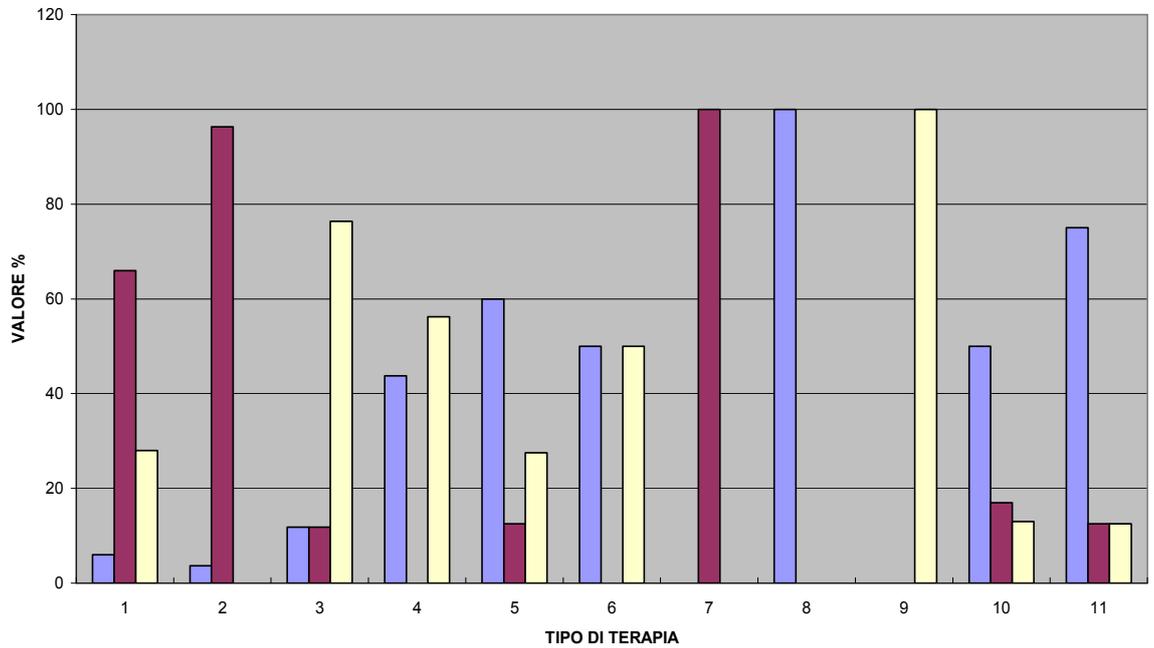
10° gruppo: terapia base + stimolazione laser (6 casi);

11° gruppo: chirurgia + stimolazione laser + terapia base (8 casi).

**TRATTAMENTO IN PZ CON BON
CASI TOTALI 178**



ESITO TERAPIA BON



LEGENDA

- Guarigione
- Stabilizzazione/Miglioramento
- Progressione/Recidiva

9) CONCLUSIONI

L'osteonecrosi avascolare dei mascellari è una complicanza che deve assolutamente essere conosciuta sia dal medico specialista che prescrive farmaci bifosfonati, sia dall'odontoiatra che ha in trattamento pazienti affetti da patologie che prevedono il ricorso a tali farmaci⁵⁴.

Una stretta collaborazione tra oncologo e odontoiatra è indispensabile²⁶, data la possibilità di prevenire un notevole numero di casi mettendo in atto i seguenti accorgimenti:

- inviare il paziente dall'odontoiatra prima della somministrazione del farmaco bifosfonato;
- sospendere, ove possibile, la somministrazione del farmaco bifosfonato prima dell'intervento odontoiatrico;
- preferire procedure odontoiatriche conservative a quelle invasive;
- somministrare prima, durante e dopo la terapia chirurgica un'adeguata antibiotico-terapia;
- preferire la guarigione per prima a quella per seconda intenzione;

- far seguire l'intervento da un follow up ravvicinato, onde intercettare precocemente i primi segni di osteonecrosi.

L'importanza e l'efficacia della strategia preventiva sono state messe in luce da uno studio prospettico condotto nel 2007 da Addeo e coll. In questo studio, condotto su 86 pazienti, prima di somministrare la terapia con zoledronato veniva fatta un'approfondita visita specialistica odontoiatrica. In seguito ad almeno 3 infusioni del suddetto farmaco si era manifestato solo un caso di osteonecrosi avascolare dei mascellari, un'incidenza di gran lunga inferiore a quella stimata per i farmaci bifosfonati infusi endovena⁵⁵.

Nel caso in cui si sia già manifestata l'osteonecrosi avascolare dei mascellari la ricerca condotta indica che:

- la terapia di base con antibiotico e clorexidina è utile in più del 70% dei casi nell'arrestare la sintomatologia algica o, in una piccola percentuale degli stessi, nel farla regredire;
- la chirurgia conservativa (débridement), pur in associazione alla terapia di base, non determina un miglioramento della sintomatologia e dell'estensione dell'osteonecrosi;

- la chirurgia demolitiva (sequestrectomia, resezione ossea) determina, in associazione con la terapia di base, una guarigione o un miglioramento della sintomatologia nel 73% dei casi;
- altri trattamenti come quello con ossigeno iperbarico o la terapia laser sembrano dare dei risultati soddisfacenti, specie in associazione con terapia antibiotica e antisettica topica, ma il numero dei casi riportato è troppo esiguo per esprimere un giudizio in merito;
- la sospensione della terapia con bifosfonati determina un miglioramento della prognosi che, però, in questo studio, non risulta essere statisticamente significativo.

Alla luce di tutto ciò bisogna considerare che l'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati è una patologia di difficile gestione. Quando possibile, è necessario avere un approccio piuttosto conservativo utilizzando una terapia medica con antibiotici e sciacqui di clorexidina, che riducono la sintomatologia algica e limitano il progredire dell'osteonecrosi in una buona percentuale di casi. Bisognerà, invece, intervenire chirurgicamente solo quando è

realmente necessario, dato che, sebbene l'intervento chirurgico risolva la complicanza nei $\frac{3}{4}$ dei casi una recidiva dell'osteonecrosi sarà verosimilmente molto estesa e inoperabile.

D'altra parte la chirurgia conservativa (dèbridement) sembra trovare delle indicazioni solo nel caso di pazienti refrattari alla terapia antibiotica e che non vogliono o non possono sottoporsi ad un intervento più demolitivo, in questo caso è possibile utilizzare delle terapie alternative come l'ossigenoterapia o la terapia laser.

Molto spesso, l'osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati risulta essere una complicanza che non trova una risoluzione definitiva, l'obiettivo della terapia sarà quello di ridurre la sintomatologia algica, e il discomfort del paziente, ma egli dovrà imparare a convivere con una situazione di esposizione ossea in cavità orale.

10) NOTA A MARGINE

Lo studio sui farmaci bifosfonati eseguito è mirato a chiarire , se possibile , l'effetto anti-angiogenico dovuto probabilmente alla loro capacità di ridurre il livello circolatorio del fattore di crescita vascolo-endoteliale sommato a microtraumi e successivi fenomeni di natura infiammatoria e quindi algica.

I quadri clinici dei pazienti osservati nel dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche dell'Università Federico II di Napoli, si sono presentati all'incirca simili nei vari casi esaminati e cioè come un focolaio osteomielitico , singolo o multiplo, che appare nelle fasi iniziali come una banale patologia infiammatoria alveolare, refrattaria alle comuni manovre terapeutiche sia locali che sistemiche e che tende ad estendersi alle zone limitrofe fino a manifestarsi con vaste aree di necrosi e che crea nell'individuo disagio , infezione e forte dolore. L'osso esposto si presenta in genere di colore giallastro, circondato da aree mucose fortemente edematose ed arrossate. Il paziente riferisce una sintomatologia algica e conseguente difficoltà all'alimentazione. Alcuni pazienti riferiscono anche parestesie cutanee e fenomeni di accessi ricorrenti.

10.1) Proposta di studio Internazionale

Presso il laboratorio di Analisi Chimiche “**Labiofarm**” del Havana in Cuba e quello di Tirana in Albania ,è stato proposto ed effettuato uno studio sperimentale del loro prodotto **ESCOZUL-VITADOX(in Italia non utilizzato perché non riconosciuto dalla farmacopea nazionale)** definito analgesico, rivitalizzante ed antitumorale.

Vidatox è un preparato naturale che viene ottenuto per lavorazione dell'estratto in soluzione acquosa della tossina del *Rophalurus junceus*. Vidatox è preparato da Labiofam, una azienda statale cubana. E' in tale sede che avviene la distribuzione del farmaco. LABIOFAM è la struttura autorizzata a produrlo dal Ministero della salute Pubblica di Cuba, dal Ministero della Scienza Tecnologia e dell'ambiente, dal Centro statale di controllo farmaceutico e dalla OCPI, sita in:Avenida Independencia km. 16 1/2 Boyeros, Santiago de las Vegas Havana, Cuba Telefono: +53 683 3188/683 215.Tale prodotto non ha nessuna tossicità dimostrata anche se è proprio dalla tossina che viene ricavato. Il veleno dello scorpione *Rophalurus junceus*, da cui si estrae l'Escozul, ha una DL₅₀ (dose letale per il 50% della popolazione di cavie a cui viene somministrata in una sola volta) di 8 mg/kg, poco pericolosa rispetto alle altre specie. Generalmente la via di somministrazione è orale, sebbene possano essere utilizzate altre

modalità per ottimizzare l'effetto dell'assorbimento del principio attivo. Tale assorbimento potrà anche vedere associata l'esigenza di modificare sensibilmente il proprio regime alimentare. La diluizione terapeutica il più delle volte risulta pari a 0,003 mg/l. La posologia del preparato alcolico in gocce alla quale ci si attende più frequentemente è la seguente: 5 gocce 30 minuti prima della colazione e 5 gocce 30 minuti prima della cena; modalità della somministrazione: sublinguale.

L'innovazione sta nella mia proposta che indirizza la sperimentazione del loro prodotto in campo orale non per via sublinguale bensì immesso direttamente sulla lesione per valutare se questo prodotto sia in grado di alleviare e/o ridurre le alterazioni ed i fenomeni algici nei pazienti affetti da fenomenologia osteonecrotica avascolare dei mascellari. A tuttora la Labiofarm riferisce che oltre ai pazienti da me li in sede valutati, sta eseguendo tale tipo di applicazione in ampio spettro e che la fenomenologia algica ed infiammatoria nei pazienti affetti da osteonecrosi avascolare dei mascellari da farmaci bifosfonati e sottoposti al trattamento con prodotto Escozul-Vitadox si è ridotta notevolmente ed in alcuni casi è del tutto scomparsa.

10.2) Ricerca di nuove cure nell'utilizzo di Ca(OH)₂

Collaborazione, studio e presentazione al **Greater New York Dental Meeting, USA**, 29 Novembre – 04 Dicembre 2013 – dello studio scientifico internazionale sotto forma di Poster **“calcium hydroxide in the prevention of bisphosphonate osteonecrosis”** **GNYD n°284390 passport line 88550 work TkT 254**

-Università degli studi di Napoli Federico II - Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche (Direttore Prof. L. Annunziato)

-Università degli studi di Trieste - Ambulatorio Osteoporosi Severa (Direttore Prof. G. Fancellu) Clinica Ortopedica

E' stato eseguito uno studio su 16 pazienti che assumono tuttora ed hanno assunto per il passato farmaci bisfosfonati per via iniettiva intramuscolare e per via orale. Su questi si è valutata la possibilità di attuare un differente protocollo clinico separando i soggetti in due gruppi da 8 elementi ciascuno utilizzando prima su un campione di 8 casi un innesto in alveolo tipo post-estrattivo di una struttura composta da spugna di fibrina impregnata di Ca(OH)₂ e successivamente su un

altro campione di 8 casi sempre in alveolo tipo post-estrattivo una struttura composta da spugna di fibrina impregnata di $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + soluzione fisiologica + propylene glicol + glycerine + eugenolo($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$)5%. Da qui si è evidenziato che grazie alle sue capacità antibatteriche, dovute alla liberazione di Ioni idrossilici che determinano un complessivo innalzamento del pH ed un progressivo assorbimento dell'anidride carbonica (Canalda e Primarola 1989), l'idrossido di calcio nel complesso migliora le capacità osseorigenerative del sito ospite garantendone una bassa tossicità nei riguardi dei tessuti vitali; si è rivelato quindi un ottimo materiale naturale in aggiunta ad una corretta terapia farmacologica per evitare il fenomeno dell'ONJ.

- Presentazione e studio di un caso clinico

Paziente di sesso femminile dell'età di 67 anni alla quale nel 1992 le viene diagnosticata ipertensione arteriosa; nel 1999 viene sottoposta ad intervento di glaucoma occhio DX; nel 2000 le viene diagnosticata arteriosclerosi ed osteoporosi severa e da qui a seguito le viene consigliata l'assunzione di farmaco acido zoledronico; nel mese di marzo 2012 si presenta alla nostra attenzione riferendo algia emivolto DX e presentando esame clinico RX – OPT – e TC – Denta SCAN che evidenziano l'elemento 48 in inclusione osteo-mucosa; viene valutata l'eventualità dell'estrazione di elemento 48 seguendo il classico protocollo chirurgico e farmacologico con l'aggiunta della variante di un innesto post estrattivo di spugna di fibrina impregnata di $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + soluzione fisiologica + propylene glicol + glycerine + eugenolo($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$)5%.

Valutazione radiografica (48)

-preparazione della spugna di Fibrina impregnata di $\text{Ca}(\text{OH})_2$
guarigione e controllo a 6 mesi



- 1) Studio e valutazione della posizione elemento 48 in esame RX-OPT-
 - 2) Particolare ingrandito e valutazione distanza dell'elemento 48 dal canale mandibolare
 - 3) Studio e valutazione posizione 48 in esame TC Dental-scan
 - 4) 1°Preparazione spugna di fibrina
 - 5) 2°spugna di fibrina impregnata di Ca(OH)_2
 - 6) Follow-up di controllo a 6 mesi
 - 7) Follow-up di controllo a 12 mesi
- Alla fine di ogni trattamento chirurgico sono stati utilizzati punti di sutura staccati in seta 3-0 per creare una guarigione per prima intenzione onde evitare la perdita della struttura fibrosa ivi introdotta.

Risultato, in tutti i 16 pazienti sottoposti ad intervento estrattivo di elementi dentari ad entrambi i mascellari ,tutti sottoposti a preventiva copertura antibiotica della durata di una settimana quindi ridotta di molto rispetto ai comuni e consigliati protocolli , non si è verificato né dolore né comparsa di ONJ.

Questo studio insieme alle recenti ricerche di biologia cellulare ossea e di farmacologia dei bisfosfonati offre quindi uno stimolo incoraggiante e promettente sulla variazione delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento dell'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) nei pazienti tumorali,in quelli affetti da osteoporosi severa e nell'osteoporosi post-menopausale ad alto turn-over,da mieloma multiplo,da osteolisi neoplastiche, da ipercalcemia maligna, da osteodistrofia di Paget,da iperparatiroidismo primitivo,trattati con farmaci bisfosfonati per via endovenosa ed orale continuata nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos C, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K and Delaroudis S,. Osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposal. *Am. J. of ORL-head and neck med. And surg.* (2007). Vol. 28 pag. 158-163.
- [2] Kumar SKS, Meru MC and Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of jaw secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J of Cont. Dent. Pract.* (2008) Vol. 9.
- [3] Stresing V, Daubin  F, Benzaid I, Monkkonen H and Clezardin P. Bisphosphonate in cancer therapy. *Cancer Letters* (2007), Vol. 257 pag. 16-35.
- [4] Hewitt C and Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J OralPathol Med* (2007) Vol 36, pag. 319-328.
- [5] Oades GM, Coxon J and Colston K. W. The potential role of bisphosphonate in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic diseases* (2002). Vol. 5 pag 264-272.
- [6] Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE and Seneda LM. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. *Cancer* (2005) Vol. 104 pag. 83-93.
- [7] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* (2003) Vol. 61 pag. 1115-1117.
- [8] Wang J, Goodger NM and Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* (2003) Vol. 1104-1107.
- [9] Gutta R and Luis PJ. Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod* (2007) Vol. 104 pag.186-193.

- [10] Anderson KC, Kyle RA, Dalton WS, Landowski T., Shain K., Jove R, Hazlehurst L and Berenson J. Multiple Myeloma: New Insights and Therapeutic Approaches. *Haematology* (2000). *Pag. 147-165.*
- [11] Sarin J, De Rossi SS and Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases* (2008). *Vol. 14, pag. 277-285.*
- [12] Kenny PA, Lee GY and Bissell MJ. Targeting the tumor microenvironment. *Frontiers in Bioscience (Mag. 2007)*. *Vol. 12, pag. 3468-3474.*
- [13] Yamamoto K, Yoshino S, Shue G and Nagashima M. Inhibitory effect of bone resorption and inflammation with etidronate therapy in patients with rheumatoid arthritis, for 3 years and in vitro assay in arthritis models. *Rheumatol. Int.* (2006). *Vol. 26, pag. 627-632.*
- [14] Tanvetyanon T and Stiff P. J. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology* (2006). *Vol. 17, pag. 897-907.*
- [15] Olson KB, Hellie CM and Pienta KJ. Osteonecrosis of the jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* (2005). *Vol. 66, pag. 658.e1-658.e3.*
- [16] Retter A, Gulley JL and Dahut WL. Novel Therapeutic Strategies in Prostate Cancer. *Cancer Biology and Therapy* (2004). *Vol. 3, pag. 371-376.*
- [17] Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O and Ruegg C. Zoledronate Sensitizes Endothelial Cells to Tumor Necrosis Factor-induced Programmed Cell Death. *J. of Biological Chemistry* (2003) *Vol. 278 pag. 43603-43614.*
- [18] Tuomela JM, Valta MP, Vaananen K and Harkonen PL. Alendronate decreases orthotopic PC-3 prostate tumor growth and metastasis to prostate-draining lymph nodes in nude mice. *BMC Cancer* (2008). *Vol. 8.*

- [19] Epstein H, Berger V, Levi I, Eisenberg G, Koroukhov N, Gao J and Golomb G. Naonosuspensions of alendronate with gallium or gadolinium attenuate neointimal hyperplasia in rats. *Journal of Controlled Release* (2007). Vol. 117, pag. 322-332.
- [20] Hashimoto K, Morishige K, Sawada K, Tahara M, Shimizu S, Ogata S, Sakata M, Tasaka K and Kimura T. Alendronate suppresses tumor angiogenesis by inhibiting Rho activation of endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2007). Vol. 354, pag. 478-484.
- [21] Aksoy S, Abali H, Dincer M, Kilickap S, Gullu I and Tekuzman G. Hypocalcemic effect of zoledronic acid or other bisphosphonates may contribute to their antiangiogenic properties. *Medical Hypotheses* (2004). Vol. 62, pag. 942-944.
- [22] Yamagishi S, Abe R, Inagaki Y, Nakamura K, Sugawara H, Inokuma D, Nakamura H, Shimizu T, Takeuchi M, Yoshimura A, Bucala R, Shimizu H and Imaizumi T. Minodronate, a newly developed nitrogen-containing Bisphosphonate, Suppresses Melanoma Growth and Improves Survival in Nude Mice by Blocking Vascular Endothelial Growth Factor Signaling. *American Journal of Pathology* (2004). Vol. 165 pag. 1865-1874.
- [23] Tanvetyanon T. Is hypocalcemia during therapy with zoledronic acid or other bisphosphonates beneficial to cancer patients? *Medical Hypotheses* (2004). Vol 63, pag. 764-765.
- [24] Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M and Kothawala P. A review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in patient with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics* (2007). Vol 29, pag. 1548-1558.
- [25] Benhamou CL. Effect of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine* (2007). Vol. 74, pag. 39-47.
- [26] Migliorati CA, Siegel MA and Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* (2006) Vol. 7 pag. 508-514.

[27] Sjak-shie NN, Vescio RA, and Bereson JR. Recent advances in multiple Myeloma. *Curr. Opin. Hematol.* (2000). Vol. 7, pag. 241-246.

[28] Stoopler ET, Vogl DT and Stadtmauer EA. Medical management update: Multiple Myeloma. *Oral Surgery, oral Medicine, oral Pathology, oral Radiology and Endodontology* (2007). Vol. 103, pag. 599-609.

[29] Dimitrakopoulos I, Magopoulos C and Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int. J. of Oral Maxillofacial Surgery* (2006). Vol. 35, pag. 588-593.

[30] Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB and Shane E. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the America Society for Bone and Mineral Research. *J. of Bone and Mineral Research* (2007). Vol. 22, pag 1479-1491.

[31] Marunick M and Gordon S. Prosthodontic treatment during active osteonecrosis related to radiation and bisphosphonate therapy: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry* (2006) Vol. 96, pag. 7-12.

[32] Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suarez MA and Aguiar Morales J. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zolendronic acid for bone metastasis. *Annals of Oncology* (2007) Vol 18, pag. 556-560.

[33] Fresco RE, Fernandez NP and Urizar JMA, Bisphosphonates and Oral Pathology II. Osteonecrosis of the jaws: Review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (2006) Vol. 11 pag. E456-E461.

[34] Lam KD, Sando GKB, Holmes HI, Evans AW and Clokie C. M. L. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the Jaws and its management. *Jcda* (2007) Vol. 73.

[35] Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JH and Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of current knowledge, *J Am. Dent. Association* dec. 2005, vol. 136 pag 1669-1704.

[36] Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashan SG, Schwartz KG and Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2007) Vol. 103 pag. 780-786.

[37] Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA and Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. *J. of the American Dental Association* (2005). Vol. 136, pag. 1658-1668.

[38] Melo MD and Obeid G. osteonecrosis of the Maxilla in a Patient with a History of Bisphosphonate Therapy. *J of the Canadian Association* (2005). Vol. 71, pag. 111-113.

[39] Reid IR and Bolland MJ. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* (2007). Vol. 41, pag. 318-320.

[40] Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M and Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* (2008). Vol. 42, pag. 841-847.

[41] Cavanna L, Bertè R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R and Vallisa D. osteonecrosis of the jaw. A newly emergine side-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *European Journal of Internal Medicine* (2007). Vol. 18, pag. 417-422.

[42] Polizzotto MN, Cousins V and Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *British Journal of Haematology* (2006). Vol. 132, pag 417-422.

- [43] American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *Journal of the American Dental Association* (Ago. 2006). Vol. 137, pag. 1145-1150.
- [44] Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L and Blandamura S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone* (2007). Vol. 41, pag.942-945.
- [45] Zervas K, Verrou E, Zisis T, Vahtevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D and Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British journal of Haematology* (2006). Vol. 134, pag. 620-623.
- [46] Engroff SL and Coletti D. Bisphosphonate related osteonecrosis of the palate: report of a case managed with free tissue transfer. *Oral Surgery, oral Medicine, oral Pathology, oral Radiology and Endodontology* (2008). Vol. 105, pag. 580-582.
- [47] Capsoni F, Longhi M and Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Research and Therapy* (2006). Vol. 8.
- [48] Berenson JR, Rajdev L and Broder M. Treatment Strategies for Skeletal Complications of Cancer. *Cancer Biology and Therapy* (2006). Vol. 5, pag. 1074-1077.
- [49] Wutzl A, Eisenmenger G, Hoffmann M, Czerny C, Moser D, Pietschmann P, Ewers R and Baumann A. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. *The Middle European Journal of Medicine* (2006). Vol. 118, pag. 473-478.
- [50] Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA and Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surgery, oral Medicine, oral Pathology, oral Radiology and Endodontology* (2007). Vol. 104, pag. 473-477.

- [51] Agrillo A, Ungari C, Fialici F, Priore P and Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofacial Surgery* (2007). Vol.18, pag. 1071-1075.
- [52] Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP and Nammour S. Nd:YAG Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. *Photomedicine and Laser Surgery* (2008). Vol. 26, pag. 37-46.
- [53] Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J and Cortet B. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* (2008). Vol 75, pag. 34-40.
- [54] Barker K, Lowe D, Olujihungbe A, Low E and Rogers SN. Survey of members of myeloma UK on bisphosphonates-associated jaw osteonecrosis. *British Journal of Haematology* (2007). Vol.. 139, pag 621-628.
- [55] Addeo R, Vincenzi B, Guarrasi R, Cennamo G and Santini D. management of pain in elderly patients receiving infusion of zoledronic acid for bone metastasis: a single-institution report. *Support Care Cancer* (2008). Vol. 16, pag. 209-214.
- [56] Grant BT, Amenedo C, Freeman K and Kraut RA. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J. of Oral and Maxillofacial Surgery* (2003). Vol. 61, pag. 1115-1117.
- [57] P.Brunamonti,A. Decensi, C. Caroti, A. Merlini, V. Del Buono, D. De Angelis, P. Balbi. Osteonecrosi avascolare dei mascellari con osteomielite secondaria in pazienti sottoposti a trattamento con bifosfonati. Caso clinico. *Quintessenza Internazionale* 2007 n°1
- [58] C. Miani, R. Deli . Ca(OH)₂ chimera o realtà scientifica?. *Dental Cadmos* 10/92
- [59] F. Perez, M. Franchi, J.F. Peli. Effect of calcium hydroxide from and placement on root: Dentine PH. *Int J Endo* 2001; 34:417-23