



**Segreteria Scientifica:**  
*Vittorio Fusco - Alessandria*  
*Giuseppina Campisi (SIPMO) - Palermo*

**Coordinamento :**  
*Vittorio Fusco - Anna Baraldi*

*5 Giugno 2010*  
*Associazione Cultura e Sviluppo*  
*Piazza F. De Andrè 76 - Alessandria*

**Segreteria Organizzativa ed ECM**

M & B s.n.c.  
 Via Cialdini, 41 - 10138 Torino  
 tel. 011.433.23.36  
 cell. 334.57.71.646 - 348.09.60.100 - 347.25.11.673  
 e-mail: info@mb-meeting.com  
 sito internet: www.mb-meeting.com

**Con il Patrocinio di :**



AIL-ONLUS  
Alessandria



Lega Italiana per la  
Lotta contro i Tumori  
Sez. di Alessandria



Associazione  
G. Cilberto  
Novi Ligure

- AIOM- Associazione Italiana Oncologia Medica
- Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
- ISO • Società Italiana di Osteoncologia
- Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Alessandria
- Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta
- SICMF • Società Italiana Maxillo • Facciale
- SIE - Società Italiana Ematologia (richiesto)
- SIPMO • Società Italiana di Patologia e Medicina Orale

**Il Centro Documentazione Osteonecrosi**

(tel 0131206753 - osteonecrosi@ospedale.al.it)

e' supportato da



# ATTI DEL CONVEGNO

**ABSTRACTS DEGLI INTERVENTI PREORDINATI**

**E DEI CONTRIBUTI**

**( COMUNICAZIONI ORALI E POSTER )**

Segreteria Organizzativa  
ed ECM  
M & B s.n.c.  
Via Cialdini, 41 - 10138 Torino  
tel. 011.433.23.36  
cell. 348.09.60.100 - 347.25.11.673  
e-mail: info@mb-meeting.com  
sito internet: www.mb-meeting.com

**Il Centro Documentazione Osteonecrosi**  
(tel 0131206753 - osteonecrosi@ospedale.al.it)  
e' supportato da



# Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ): Prevenzione, Diagnosi, Trattamento UPDATE 2010

Presidenti:

*Guido Bottero, Alessandro Levis*

Segreteria Scientifica:

*Vittorio Fusco - Alessandria  
Giuseppina Campisi (SIPMO) - Palermo*

Coordinamento:

*Vittorio Fusco - Anna Baraldi*

**5 Giugno 2010**

**Associazione Cultura e Sviluppo  
Piazza F. De Andre' 76 - Alessandria**

Con il Patrocinio di:



Lega Italiana per la Lotta  
contro i tumori  
Sez. di Alessandria



Associazione  
G. Ciliberto  
Novi Ligure

-AIOM- Associazione Italiana Oncologia Medica  
-Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo  
-ISO - Società Italiana di Osteoncologia  
-Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Alessandria  
-Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta  
-SICMF - Società Italiana Maxillo - Facciale  
-SIE - Società Italiana Ematologia  
-SIPMO - Società Italiana di Patologia e Medicina Orale

## PROGRAMMA

08.30 Registrazione partecipanti  
08.45 Presentazione del Convegno  
*O. Bertetto, G. Bottero, A. Levis*  
Saluti Autorità  
09.00 **TERAPIE MEDICHE: UPDATE**  
Moderatori: *M. Airoidi, M. Boccadoro*  
-Novità nel trattamento della metastasi ossee: *C. Ortega*  
-Novità nel trattamento del mieloma: *A. Baraldi*  
-Novità nel trattamento dell'osteoporosi: *F. Bertoldo*  
09.40 **I Sessione:** Mod.: *A. Angeli, L. Lo Muzio*  
**ONJ: ETIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO**  
-I modelli animali di ONJ: *M. Biasotto*  
-Fattori di rischio di ONJ: *F. La Ferla*  
**IMAGING E STAGING: UPDATE 2010**  
-Diagnostica per immagini: *A. Lo Casto*  
-Stage 0: è ONJ?: *G. Lodi*  
10.30 Discussione  
10.45 Coffee Break  
11.00 **II Sessione:** Mod.: *A. Majorana, A. Tel*  
**EPIDEMIOLOGIA**  
-Nuovi dati della letteratura: *C. Galassi*  
-Dati AIFA ed EMEA, Update 2010: *L. Sottosanti*  
**PREVENZIONE**  
-Bifosfonati endovenosi: misure preventive per i pazienti oncologici ed ematologici: *M. Mignogna*  
-Bifosfonati orali: protocolli odontoiatrici prima e durante la terapia: *S. Abati*  
-Le raccomandazioni ministeriali: *G. Campisi*  
-Il ruolo dell'odontoiatra libero professionista: *M. Bellarda*  
12.00 Discussione  
12.20 **ALCUNE ESPERIENZE REGIONALI**  
-Piemonte - Valle d'Aosta: *I. Ciuffreda*  
-Marche: *V. Zavaglia*  
-Basilicata: *L. Lo Muzio*  
-Sicilia: *N. D'Alessandro, I. Morreale*

13.00 *Lecture:* ONJ in USA: 2003-2010 *C. Migliorati*  
13.30 Lunch time  
14.30 **COMUNICAZIONI SELEZIONATE E POSTER REVIEW DELLA PRIMA E SECONDA SESSIONE**  
Mod.: *G. Favia, M. Giuliani*  
-Presentazione orale delle comunicazioni selezionate  
-Poster review  
Abstracts reviewers: *G. Lorenzini, F. Goia, V. Fusco*  
15.00 **III Sessione:** Mod.: *F. De Ponte, P. Ronchi*  
**TRATTAMENTO DELLA ONJ: UPDATE DELLA LETTERATURA**  
-I trattamenti conservativi: *F. G. De Rosa*  
-Terapia chirurgica non estesa: *E. Pomatto*  
-Terapia chirurgica estesa: *G. Saia*  
-Laser e altre terapie: *M. Mozzati*  
15.30 Discussione  
16.00 **IV Sessione:** Mod.: *T. Ibrahim, C. Marciotti*  
**ONJ: NON SOLO DA BIFOSFONATI**  
-Bevacizumab e altri agenti biologici: *M. Venegoni*  
-Denosumab: *N. Calipari*  
16.20 Coffee Break  
16.30 **PRESENTAZIONE DI LAVORO DELLA COMMISSIONE SICMF-SIPMO**  
A cura di: *A. Agrillo, A. Bedogni, G. Campisi, V. Fusco, E. Nastro*  
Commenter: *E. Gherlone*  
17.00 **COMUNICAZIONI SELEZIONATE E POSTER REVIEW DELLA TERZA E QUARTA SESSIONE**  
Mod.: *P. Bellingeri, F. Carini*  
-Presentazione orale delle comunicazioni selezionate  
-Poster review  
Abstracts reviewers: *G. Campisi, A. Fasciolo, M. Scoletta*  
17.30 **Cerimonia per consegna dei premi**  
17.45 Conclusioni  
18.00 Compilazione dei questionari  
Chiusura dei lavori

## FACULTY

Prof. Silvio Abati (Milano)  
Dott. Alessandro Agrillo (Roma)  
Dott. Mario Airoidi (Torino)  
Prof. Alberto Angeli (Torino)  
Dott.ssa Anna Baraldi (Alessandria)  
Dott. Alberto Bedogni (Verona)  
Dott. Marco Bellarda (Alessandria)  
Dott. Paolo Bellingeri (Alessandria)  
Dott. Oscar Bertetto (Torino)  
Dott. Francesco Bertoldo (Verona)  
Dott. Matteo Biasotto (Trieste)  
Prof. Mario Boccadoro (Torino)  
Dott. Guido Bottero (Alessandria)  
Dott. Nicola Calipari (Reggio Calabria)  
Prof.ssa Giuseppina Campisi (Palermo)  
Prof. Fabrizio Carini (Monza)  
Dott. Libero Ciuffreda (Torino)  
Prof. Nicola D'Alessandro (Palermo)  
Prof. Francesco De Ponte (Messina)  
Prof. Francesco Giuseppe De Rosa (Torino)  
Dott.ssa Antonella Fasciolo (Alessandria)  
Prof. Gianfranco Favia (Bari)  
Dott. Vittorio Fusco (Alessandria)  
Dott.ssa Claudia Galassi (Torino)  
Prof. Enrico Gherlone (Roma)  
Prof. Michele Giuliani (Roma)  
Dott. Franco Goia (Torino)  
Dott. Toni Ibrahim (Forlì)  
Dott. Fabio La Ferla (Pisa)  
Dott. Alessandro Levis (Alessandria)  
Prof. Antonio Lo Casto (Palermo)  
Prof. Lorenzo Lo Muzio (Foggia)  
Dott. Giovanni Lodi (Milano)  
Prof. Guido Lorenzini (Siena)  
Prof.ssa Alessandra Majorana (Brescia)  
Prof. Claudio Marchetti (Bologna)  
Prof. Cesar Migliorati (Memphis)  
Prof. Michele Mignogna (Napoli)  
Dott.ssa Ilaria Morreale (Palermo)  
Dott. Marco Mozzati (Torino)  
Dott. Enrico Nastro (Messina)  
Dott.ssa Cinzia Ortega (Candiolo)  
Prof. Eraldo Pomatto (Orbassano)  
Dott. Paolo Ronchi (Como)  
Dott.ssa Giorgia Saia (Padova)  
Dott. Matteo Scoletta (Torino)  
Dott.ssa Laura Sottosanti (Roma)  
Prof. Agostino Tel (Genova)  
Dott. Mauro Venegoni (Milano)  
Dott. Vittorio Zavaglia (Ancona)

## Modalità di partecipazione

La partecipazione è libera e gratuita sino ad esaurimento dei posti disponibili.  
Per ragioni organizzative è richiesta una pre-iscrizione, per tutte le figure per cui è stata inoltrata pratica ECM, mediante compilazione del modulo di iscrizione elettronico, disponibile su internet, collegandosi al sito [www.mb-meeting.com](http://www.mb-meeting.com) (selezionando la voce eventi scegliere quello desiderato, cliccare sullo stesso e compilare in ogni sua parte il modulo on line che vi comparirà a seconda della professione.

In questo modo riceverete immediatamente conferma dell'avvenuta iscrizione all'indirizzo di posta elettronica da Voi indicato) e per tutti coloro che non hanno necessità o diritto ai crediti ECM inviare una e-mail con richiesta di partecipazione all'evento all'indirizzo di posta elettronica [info@mb-meeting.com](mailto:info@mb-meeting.com)  
Termine per le pre-registrazioni martedì 1 giugno 2010.  
La pre-registrazione darà diritto al posto riservato in sala sino alle ore 10.30.

È possibile la registrazione in sede di Convegno, compatibilmente con i posti ancora disponibili.  
L'iscrizione all'evento dà diritto a:  
o partecipazione al Convegno  
o attestato di partecipazione  
o attestato ECM.

## Informazioni

Il Convegno, della durata di 8 ore di effettiva formazione e rivolto ad un massimo di 140 partecipanti, è destinato a 60 Medici Chirurghi: Area Interdisciplinare; 60 Odontoiatri; 20 Igienisti dentali

## INDICE

### PRIMA SESSIONE

#### TERAPIE MEDICHE : UPDATE

|  |                                |   |
|--|--------------------------------|---|
| - Novità nel trattamento delle metastasi ossee | Dott.ssa Ortega (Candiolo-TO)  | 3 |
| - Novità nel trattamento del mieloma           | Dott.ssa Baraldi (Alessandria) | 4 |
| - Novità nel trattamento dell'osteoporosi      | Dott. Bertoldo (Verona)        | 5 |

#### ONJ: ETIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

|                             |                          |   |
|-----------------------------|--------------------------|---|
| - I modelli animali di ONJ  | Dott. Biasotto (Trieste) | 6 |
| - Fattori di rischio di ONJ | Dott. La Ferla (Pisa)    | 7 |

#### IMAGING E STAGING

|                            |                          |   |
|----------------------------|--------------------------|---|
| - Diagnostica per immagini | Prof. Lo Casto (Palermo) | 8 |
| - Stage 0 : è ONJ ?        | Dott. Lodi (Milano)      | 9 |

### SECONDA SESSIONE

#### EPIDEMIOLOGIA

|                                   |                            |    |
|-----------------------------------|----------------------------|----|
| - Nuovi dati dalla letteratura    | Dott.ssa Galassi (Torino)  | 10 |
| - Dati AIFA ed EMEA : update 2010 | Dott.ssa Sottosanti (AIFA) | 11 |

#### PREVENZIONE

|   |                              |    |
|---|------------------------------|----|
| - Bifosfonati endovena : Misure preventive per i pazienti oncologici ed ematologici | Prof. Mignogna (Napoli)      | 12 |
| - Bifosfonati orali : protocolli odontoiatrici prima e durante la terapia           | Prof. Abati (Milano)         | 13 |
| - Le raccomandazioni ministeriali   | Prof.ssa Campisi (Palermo)   | 15 |
| - Il ruolo dell'odontoiatra libero professionista                                   | Dott. Bellanda (Alessandria) | 16 |

### SESSIONE SPECIALE : ALCUNE ESPERIENZE REGIONALI

|                            |                                |    |
|----------------------------|--------------------------------|----|
| - Piemonte – Valle d'Aosta | Dott. Ciuffreda(Torino)        | 17 |
| - Marche                   | Dott. Zavaglia (Ancona)        | 18 |
| - Basilicata               | Prof. Lo Muzio (Rionero del V) | 19 |
| - Sicilia                  | Dott.ssa Morreale (Palermo)    | 20 |

|  |  |    |
|--|--|----|
| <b>Contributi (categorie 1 – 2 – 3 – 4 )</b> |  | 21 |
|--|--|----|

### TERZA SESSIONE

#### TRATTAMENTO DELLA ONJ : UPDATE DELLA LETTERATURA

|                                 |                                  |    |
|---------------------------------|----------------------------------|----|
| - I trattamenti conservativi    | Prof. De Rosa (Torino)           | 44 |
| - Terapia chirurgica non estesa | Prof. Pomatto (Orbassano)        | 45 |
| - Terapia chirurgica estesa     | Dott.ssa Saia (Padova-Verona)    | 46 |
| - Laserterapia e altre terapie  | Dott. Pol- Dott Mozzati (Torino) | 48 |

### QUARTA SESSIONE

#### ONJ: NON SOLO DA BIFOSFONATI

|   |                                  |    |
|---|----------------------------------|----|
| - Bevacizumab ed altri agenti biologici | Dott. Venegoni (Milano)          | 49 |
| - Denosumab                             | Dott. Calipari (Reggio Calabria) | 50 |

|                                   |  |    |
|-----------------------------------|--|----|
| <b>Contributi (categorie 5-6)</b> |  | 51 |
|-----------------------------------|--|----|

.....

LEGENDA : Categorie per contributi (poster / comunicazioni selezionate) :

- 1) Epidemiologia; Descrizione di casistiche di ONJ
- 2) Imaging ; Staging
- 3) Esperienze di prevenzione pre-trattamento con BP
- 4) Esperienze di follow-up e terapie odontoiatriche durante trattamento con BP
- 5) Esperienze di trattamento della ONJ
- 6) Case reports. Recent issues.

## **NOVITA' NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE**

Dott.ssa Cinzia Ortega – Sc Oncologia - Istituto Ricerca sul Cancro - Candiolo, Torino

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## NOVITA' NEL TRATTAMENTO DEL MIELOMA

Dott.ssa Anna Baraldi – SOC Ematologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria

Il Mieloma Multiplo (MM) rappresenta il 10% di tutte le neoplasie ematologiche, con un picco di diagnosi tra i 65 e 75 anni.

Attualmente è considerata una patologia curabile ma non guaribile, nonostante le nuove terapie abbiano migliorato sia la durata che la qualità della vita.

Dopo la svolta indotta dal trapianto autologo in prima linea, all'inizio degli anni '90, è toccato alla Talidomide aprire il campo ai nuovi farmaci che agiscono sul microambiente midollare.

Vorrei quindi soffermarmi dapprima sugli analoghi immunomodulatori della Talidomide denominati IMiDs: Lenalidomide e Pomalidomide.

Altra nuova classe di farmaci sono gli inibitori del proteosoma: Bortezomib e Carfilzomib.

Ed infine un accenno al Vorinostat, un inibitore delle istone deacetilasi.

Bortezomib e Lenalidomide sono già impiegati nei regimi di induzione sia nei pazienti giovani (<65 anni) che nei pazienti anziani (>65 anni).

Numerosi studi sono in corso per chiarire sia la possibilità di associazione tra i due farmaci, sia dei singoli farmaci con steroidi o altri chemioterapici, ed infine individuarne il migliore timing di utilizzo nelle varie fasi di trattamento.

## **NOVITA' NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI**

Dott. Francesco Bertoldo – Università di Verona

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## I MODELLI ANIMALI DI ONJ

Dott. Matteo Biasotto – Università di Trieste

Saranno presentati i dati di letteratura relativi ai modelli animali che hanno cercato di replicare i possibili meccanismi patogenetici della ONJ.

Bibliografia recente (da PubMed) :

a) [A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw.](#)

Biasotto M, Chiandussi S, Zacchigna S, Moimas S, Dore F, Pozzato G, Cavalli F, Zanconati F, Contardo L, Giacca M, Di Lenarda R.  
J Oral Pathol Med. 2010 Feb 28. [Epub ahead of print]

b) [Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats.](#)

Hokugo A, Christensen R, Chung E, Sung E, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I.  
J Bone Miner Res. 2010 Jan 14. [Epub ahead of print]

c) [Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate.](#)

Senel FC, Duman MK, Muci E, Cankaya M, Pampu AA, Ersoz S, Gunhan O.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 Mar;109(3):385-91. Epub 2010 Jan 8.

d) [Mandibular necrosis in beagle dogs treated with bisphosphonates.](#)

Burr DB, Allen MR.  
Orthod Craniofac Res. 2009 Aug;12(3):221-8.

e) [Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients.](#)

Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC.  
Oral Oncol. 2009 Feb;45(2):164-72. Epub 2008 Aug 19.

f) [Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench.](#)

Allen MR.  
Cells Tissues Organs. 2009;189(1-4):289-94. Epub 2008 Aug 13. Review.

g) [Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs.](#)

Allen MR, Kubek DJ, Burr DB, Ruggiero SL, Chu TM.  
Osteoporos Int. 2010 May 11. [Epub ahead of print]

h) [Bisphosphonates Cause Osteonecrosis of the Jaw-Like Disease in Mice.](#)

Bi Y, Gao Y, Ehrichiou D, Cao C, Kikuri T, Le A, Shi S, Zhang L.  
Am J Pathol. 2010 May 14. [Epub ahead of print]

## FATTORI DI RISCHIO DI ONJ

Dott. Fabio La Ferla, Prof. Mario Gabriele. Università di Pisa, Dipartimento di Chirurgia.

La difficoltà di ricreare in laboratorio dei modelli sperimentali di ONJ ha reso difficile una chiara individuazione dei potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di questa patologia. Questi sono molteplici e suddivisibili per praticità didattica in sistemici e locali.

Nei pazienti oncologici i principali fattori sistemici sono rappresentati primariamente dalle concomitanti chemioterapie antitumorali, dalla terapia corticosteroidica e dalla terapia con farmaci ad attività anti-neoangiogenetica (Ruggiero et al. 2006). Le terapie antitumorali determinano spesso una leucopenia a cui segue un aumento della suscettibilità alle infezioni ed il cavo orale dei pazienti sottoposti a queste terapie frequentemente è interessato da mucositi batteriche o micotiche (O'Brien et al. 2003).

A questi fattori correlati alla patologia neoplastica, si aggiungono fattori propri del soggetto come età, malnutrizione, immunodepressione, disordini vascolari, diabete, abuso di alcool, tabagismo ed obesità. Tutti questi fattori sono in grado di compromettere la salute del cavo orale incrementando il rischio di sviluppare processi infettivi. Il fumo di sigaretta ha effetti sistemici sull'intero organismo umano ed in particolare a livello del cavo orale gli agenti carcinogeni determinano un ritardo nel processo di guarigione delle ferite delle mucose. Inoltre la nicotina incrementa la vasocostrizione a livello osseo che è coinvolta nel meccanismo patogenetico. L'obesità riscontrata nei pazienti affetti da ONJ, è un fattore al momento discusso poiché le prolungate terapie con corticosteroidi portano ad un aumento ponderale dei pazienti ed inoltre i pazienti oncologici obesi presentano una miglior prognosi di vita, quindi assumono nel corso della loro vita dosi cumulative maggiori di steroidi e chemioterapici (Wessel et al. 2008). Recentemente tra i fattori di rischio per lo sviluppo di ONJ sono stati individuati dei polimorfismi genetici che influenzano il metabolismo di alcuni farmaci, l'omeostasi del tessuto osseo ed il tono vascolare (Sarasquete et al. 2008).

I fattori locali come si è potuto evincere dall'analisi epidemiologica sono rappresentati da tutti i processi infettivi del cavo orale come: mucositi, gengiviti, parodontiti. Queste sono patologie facilmente riscontrabili nei pazienti oncologici, poiché i chemioterapici risultano tossici per la mucosa orale ed alterano la microflora del cavo orale (Sonis 1998). Frequentemente i pazienti oncologici presentano colonizzazione sub gengivale da parte di patogeni parodontali responsabili della malattia parodontale. Numerosi sono anche i batteri presenti durante le infezioni endodontiche (Gomes et al. 2004).

L'ONJ è una patologia multifattoriale ed è sempre riconducibile alla concomitante azione di fattori locali e sistemici.

## **DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**

Prof. Antonio Lo Casto – Università di Palermo

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## **STAGE 0 : E' ONJ ?**

Dott.Giovanni Lodi – Università di Milano

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## **EPIDEMIOLOGIA : NUOVI DATI DALLA LETTERATURA**

Dott.ssa Claudia Galassi – Azienda Ospedaliera – Universitaria S.Giovanni Battista di Torino

I dati epidemiologici disponibili sull'osteonecrosi delle ossa mandibolari e mascellari (ONJ) associata all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con mieloma multiplo e metastasi ossee da tumori solidi sono ancora carenti, in particolare quelli derivanti da trial clinici controllati randomizzati (RCT) condotti in pazienti trattati con BF per motivi oncologici.

Nella recente revisione sistematica condotta dalla Cochrane Collaboration sull'utilizzo dei BF in pazienti con Mieloma Multiplo (Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3) sono stati individuati due soli RCT che riportavano una stima della frequenza di ONJ (Attal 2006, Musto 2008).

Una stima della frequenza di ONJ è ottenibile da alcuni studi osservazionali, più spesso retrospettivi. Gli studi sono di difficile comparazione, in relazione all'eterogeneità dei pazienti inclusi e dei tipi e dosaggi di BF utilizzati, nonché delle modalità di individuazione dei casi di ONJ. L'utilizzo di BF per via endovenosa e la dose cumulata dei BF rimangono i principali fattori di rischio ad oggi noti. Sono stati ipotizzati altri fattori di rischio, ma i dati finora disponibili derivano in larga parte da serie di casi e da analisi retrospettive di gruppi eterogenei di pazienti, spesso in assenza di adeguato gruppo di controllo e di un formale disegno di studio.

I principali aspetti epidemiologici dell'ONJ da BF verranno discussi durante il convegno.

## ONJ : DATI AIFA ED EMEA . UPDATE 2010

Dott.ssa Laura Sottosanti - AIFA (Roma)

L'attuale normativa nazionale (DL.vo 219/2006) prevede che gli operatori sanitari segnalino tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. La segnalazione deve avvenire avverse tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di FV della struttura sanitaria di appartenenza.

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza alla data del 24 maggio 2010 sono state registrate 639 segnalazioni di ONJ da BP.

Queste segnalazioni rappresentano solo una piccola percentuale delle reale situazione italiana relativamente ai casi di ONJ da BP.

La conferma di ciò è avvenuta con la partecipazione l'anno scorso dell'AIFA al Congresso ad Alessandria sull'"Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ): Prevenzione, Diagnosi, Trattamento UPDATE 2009". Dagli atti del congresso è emerso infatti che le segnalazioni inserite nella RNF e relative all'ONJ da BP rappresentano solo una minima parte dei casi italiani.

Il dato è particolarmente allarmante poiché si tratta di centinaia, se non addirittura di circa un migliaio, di casi non segnalati all'Autorità regolatoria contrariamente quindi a quanto previsto dalla normativa vigente.

Questa situazione fa sì che i casi italiani pubblicati in letteratura siano superiori a quelli della RNF.

L'AIFA si è pertanto attivata invitando formalmente tutti i Responsabili di farmacovigilanza (RFV) delle strutture pubbliche (ASL, AO, IRCCS, Regioni e Centri Regionali) ad attivarsi a loro volta per sensibilizzare gli operatori sanitari appartenenti alla propria struttura, al fine di recuperare nel tempo più breve possibile i casi di ONJ da BP non ancora segnalati.

Ciò ha fatto sì che nel 2009 le segnalazioni di ONJ da BP sono notevolmente aumentate e precisamente l'incremento è stato pari al 67%.

La maggior parte delle segnalazioni sono soprattutto correlate all'acido zoledronico, all'acido pamidronico e all'acido alendronico.

A livello internazionale l'Italia si colloca come il terzo paese con il più alto numero di segnalazioni di ONJ da BP dopo gli Stati Uniti e la Germania.

## **BIFOSFONATI ENDOVENA: MISURE PREVENTIVE PER I PAZIENTI ONCOLOGICI ED EMATOLOGICI**

Prof. Michele Mignogna – Università di Napoli

La principale indicazione dei bifosfonati per via endovenosa si configura in ambito oncologico soprattutto nel trattamento e nel management delle metastasi ossee (in presenza o meno di ipercalcemia) di tumori solidi (soprattutto mammella, prostata, polmone) e di lesioni ossee in pazienti affetti da mieloma multiplo. Sebbene non esista ancora evidenza sul miglioramento della sopravvivenza nei pazienti oncologici sottoposti a terapia sistemica con bifosfonati, tali farmaci hanno sicuramente un essenziale valore sul miglioramento della qualità di vita.

In accordo agli studi controllati pubblicati in letteratura, l'incidenza cumulativa di osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti esposti ai bifosfonati per via endovenosa sembra essere compresa tra lo 0.8 e il 12%.

Generalmente, la maggior parte dei pazienti oncologici presenta osteonecrosi delle ossa mascellari come complicanza della terapia con bifosfonati successivamente a procedure di chirurgia dento-alveolare, nonostante siano stati descritti in letteratura casi di osteonecrosi spontanea.

In tutti i pazienti oncologici, prima di essere sottoposti a trattamento con bifosfonati, se le condizioni generali sistemiche lo consentono, bisognerebbe ritardare l'assunzione di tali farmaci prima del completamento di un check-up specialistico odontoiatrico al fine di individuare eventuali focolai microbici o condizioni patologiche e procedere alla bonifica preventiva del cavo orale. Questa include controllo delle patologie dentarie, chirurgia parodontale, terapia canalare, eventuali estrazioni di elementi dentari compromessi e tutte quelle condizioni patologiche che, se trattate successivamente all'assunzione di bifosfonati, possono rappresentare la causa di insorgenza di osteonecrosi. Dopo chirurgia estrattiva, la terapia infusiva con bifosfonati dovrebbe essere iniziata dopo riepitelizzazione mucosa completa (14-21 giorni), se le condizioni generali del paziente lo consentono.

## **BIFOSFONATI ORALI: PROTOCOLLI ODONTOIATRICI PRIMA E DURANTE LA TERAPIA**

Prof. Silvio Abati - UOSD di Diagnosi Orale e DH - AO San Paolo - Polo Universitario - Milano  
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria - Università degli Studi di Milano  
Sede di Via Beldiletto, 1 - 20142 - Milano – Italy , email: [silvio.abati@unimi.it](mailto:silvio.abati@unimi.it)

L'analisi degli studi pubblicati e dei report delle società scientifiche internazionali evidenzia che l'incidenza dell'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) nei pazienti trattati con farmaci bifosfonati (BP) per via orale è estremamente bassa, con valori approssimativi annui compresi tra 0,5 e 20 per 100.000.

Considerando tuttavia l'ampio numero di pazienti, in particolare le donne in età perimenopausale sottoposte nei trascorsi decenni alle terapie con BP, l'incidenza globale dell'ONJ può assumere valori significativi nel caso non vengano adottate specifiche misure preventive dalle categorie sanitarie interessate (medici di medicina generale, odontoiatri, specialisti ortopedici, farmacisti). La revisione delle recenti raccomandazioni delle comunità scientifiche, delle associazioni scientifiche e delle organizzazioni sanitarie, tra cui le raccomandazioni del ministero della salute italiano (2009) consente di delineare i seguenti principali suggerimenti condivisi:

(i) Nei pazienti in cui è previsto l'inizio del trattamento con BP per via orale:

- prima dell'inizio della terapia è indicata una visita odontoiatrica per il controllo delle condizioni di igiene orale individuale e delle terapie odontoiatriche effettuate: se esse sono adeguate, non è necessario dilazionare l'inizio della terapia con BP per via orale;
- è indicato istruire il paziente al mantenimento di elevati standard igienici, alla cessazione dell'uso di tabacco e di alcolici;
- nel caso in cui siano inevitabili trattamenti odontoiatrici invasivi, è opportuno che la terapia con BP venga iniziata dopo verifica della completa guarigione dei tessuti ossei e mucosi, mediamente dopo 4-8 settimane;
- è opportuno considerare la rimozione degli elementi dentali compromessi con prognosi inadeguata dei possibili trattamenti conservativi;
- è opportuno verificare l'adeguatezza dei manufatti protesici ad appoggio mucoso e provvedere alla loro correzione se incongrui.

(ii) Nei pazienti che già assumono BP per via orale:

- il rischio di insorgenza dell'ONJ si ritiene assuma valori significativi dopo tre anni dall'inizio della terapia orale con BP;
- la misura preventiva principale consiste nel mantenimento della salute orale con condizioni di igiene locale ottimali e controlli odontoiatrici seriatati; l'informazione e l'educazione sanitaria del paziente sono a questo proposito fondamentali;
- è comunque indicata la rimozione professionale dei fattori batterici irritanti locali periodicamente e preliminarmente ad ogni trattamento odontoiatrico;
- nei pazienti che assumono la terapia con BP da meno di tre anni, non si ritiene necessario evitare i trattamenti odontoiatrici necessari o interrompere la somministrazione di BP;
- se le terapie odontoiatriche invasive si rendono necessarie nei pazienti in terapia da oltre 3 anni, è opportuno valutare insieme al medico, allo specialista ortopedico e al paziente stesso il rischio di fratture ossee conseguente all'eventuale interruzione della terapia con BP in relazione ad altri fattori di rischio di ONJ coesistenti (fattori di rischio locali, diabete, immunosoppressione, tabagismo, alcolismo) e alle terapie odontoiatriche previste; una adeguata informazione sulle opzioni terapeutiche e i rischi è indispensabile prima di ottenere il consenso alle terapie;
- se il rischio di fratture ossee è minimo e la somministrazione di BP può essere interrotta, viene suggerita l'opportunità di intraprendere le terapie odontoiatriche invasive dopo almeno 3 mesi dalla

sospensione del BP, per il ripristino di adeguate condizioni metaboliche ossee; questa misura non è supportata da prove scientifiche;

- è indicato la sutura delle ferite chirurgiche come misura preventiva della colonizzazione batterica ossea; questa misura non è supportata da prove scientifiche ma non è potenzialmente dannosa;

- è indicato l'utilizzo di antibatterici locali (clorexidina) prima, durante e fino a due mesi dopo le procedure chirurgiche orali; questa misura non è supportata da prove scientifiche ma non è potenzialmente dannosa

- in caso di interventi invasivi estesi, può essere considerata la somministrazione di farmaci antibatterici sistemici prima, durante e dopo le terapia chirurgiche orali; questa misura non è supportata da prove scientifiche e può risultare potenzialmente dannosa per rischio di resistenze batteriche e reazioni allergiche.

Le prove scientifiche attualmente disponibili non supportano il proposto valore predittivo dei markers del metabolismo osseo (CTx) in merito al rischio di sviluppare ONJ nei pazienti trattati per lungo tempo con bifosfonati per via orale, da utilizzarsi come guida per l'inizio in sicurezza delle terapie invasive odontoiatriche, dopo la sospensione della terapia con BP orali.

Alcune casistiche recentemente pubblicate hanno riportato che le terapie riabilitative orali con impianti endossei non costituiscano un fattore di rischio correlabile con l'insorgenza di ONJ nei pazienti affetti da osteoporosi trattati con BP.

## LE RACCOMANDAZIONI MINISTERIALI

Prof.ssa Giuseppina Campisi – Università di Palermo

La stretta collaborazione tra Aziende sanitarie, Regioni e Pubblica Amministrazione e Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, costituisce la base per il miglioramento della sicurezza dei pazienti e per la prevenzione di eventi avversi associati all'uso di farmaci, tra cui l'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) da bifosfonati (BF).

I BF vengono utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie metaboliche ed oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica, dal morbo di Paget all'osteogenesi imperfetta ed anche alle varie forme di osteoporosi (post-menopausale, maschile e da corticosteroidi).

Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONJ associata prevalentemente al trattamento con amino-BF in pazienti oncologici. Sebbene il numero dei casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONJ e della incompleta descrizione dei casi.

La European Medicines Agency (EMA) ha adottato alcuni provvedimenti regolatori consistenti nella modifica del *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci* (RCP) a base di BF somministrati per via parenterale e per via orale con l'inserimento di informazioni sul rischio di ONJ. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato una determinazione di modifica degli stampati delle specialità suddette (Gazzetta Ufficiale n. 267 del 16 novembre 006), dalla quale sono esclusi l'acido zoledronico, pamidronico e ibandronico in quanto per essi la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata effettuata direttamente dall'EMA.

Recentemente Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali ha pubblicato la Raccomandazione n° 10 (*Settembre 2009*) per la prevenzione dell'ONJ da BF, redatta dalla Direzione Generale della programmazione sanitaria nell'ambito delle attività del gruppo di lavoro sulla sicurezza dei pazienti e concordata con esperti del settore. Il documento, rivolto a tutti gli operatori sanitari, si pone come supporto alla corretta gestione dei pazienti oncologici che necessitano di cure odontoiatriche e che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere BF in ambito oncologico. Obiettivo della presente Raccomandazione è fornire indicazioni proprio in ambito oncologico per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con BF, specialmente quelli sottoposti a terapia per via endovenosa e che devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche.

## **L'ESPERIENZA DI UN ODONTOIATRA LIBERO PROFESSIONISTA**

Dott. Marco Bellanda – Odontoiatra Libero Professionista – Alessandria

La mia relazione inizia con una doverosa precisazione:

L'oncologo, l'ematologo, il reumatologo lavorano spesso quoad vitam, l'odontoiatra lavora quoad valetudinem.

Fatta questa premessa va però sottolineato che le condizioni odontoiatriche del paziente possono radicalmente influenzare la sua qualità di vita, sia nel sociale che nel privato.

La mia esperienza personale si basa su questi presupposti:

Gran parte della mia professione è dedicata all'implantologia, una pratica invasiva.

L'età media dei pazienti non è giovanile, molti pazienti mi vengono riferiti da colleghi non solo alessandrini, con realtà sociali e geografiche differenti.

Siamo quindi di fronte ad una campionatura molto varia.

Categoricamente non eseguo interventi implantologici su pazienti che assumano bifosfonati secondariamente a patologia oncologica.

Invece, dopo profilassi locale e farmacologica per os, inserisco impianti a pazienti in cura con bifosfonati per osteoporosi.

Nonostante l'elevato numero di casi trattati ed un follow-up che risale molto nel tempo non ho mai registrato casi di osteonecrosi.

Parallelamente va rimarcata la collaborazione con l'Ospedale di Alessandria per i pazienti da me non trattabili, che possiamo quindi non abbandonare.

Penso che tra dentisti il problema debba essere più dibattuto e che la comunicazione tra le varie specialità possa migliorare.

Infine una domanda che non vuole essere retorica: nei casi non oncologici, è possibile rimandare o sostituire in qualche modo l'uso dei bifosfonati?

**ESPERIENZE REGIONALI:  
PIEMONTE E VALLE D'AOSTA**

Dott. Libero Ciuffreda – SC Oncologia - Azienda Ospedaliera S.Giovanni Battista – Torino

Saranno presentate sinteticamente le attività della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta nell'ambito della rilevazione dei dati sui casi di ONJ osservati sul territorio, della diffusione delle informazioni in riferimento a tale patologia, ed infine della implementazione delle misure di prevenzione.

|  |
|--|
| L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti. |
|--|

## ESPERIENZE REGIONALI: MARCHE

### **PDTA e BRONJ: esperienza della regione Marche**

Dott. Vittorio Zavaglia Direttore SOD di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale  
Dott.ssa Alessandra Nori D.M. referente Bronj della SOD di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale  
Dott.ssa C. Serafini Odontoiatra F.V. SOD di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale  
Dott. H. Mastrovincenzo F.V. SOD di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale  
A.O.U. “Ospedali Riuniti” di Ancona

Si è costituito nell'anno 2010 il **“Gruppo interdisciplinare di lavoro per la prevenzione e cura delle patologie orali ed osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati”** con lo scopo di creare in forma strutturata, una piattaforma comune, espressione della attiva collaborazione di coloro che a partire dal 2005 sono stati coinvolti in questo progetto: A.O.U. “Ospedali Riuniti” di Ancona (SOD di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale, Unità Gestione Rischio Aziendale e Centro Regionale per la gestione del Rischio Clinico, Clinica di Oncologia, Clinica di Ematologia); le strutture sanitarie pubbliche del territorio e le strutture private con la partecipazione attiva delle associazioni di categoria ANDI e AIO Regione Marche.

Gli obiettivi di questo progetto per quanto concerne la BRONJ sono stati:

- **Incremento della prevenzione**
- **l'implementazione dell'assistenza sanitaria alla popolazione marchigiana (PDTA)**
- **Divulgazione / Formazione degli operatori sanitari**
- **presenza nella rete (sito dell'ARS – Regione Marche Centro Regionale per la gestione del Rischio Clinico e prossimamente nella rete oncologica)**

Il percorso assistenziale aziendale che è stato definito sulla base della nostra esperienza e dei dati forniti dalla Letteratura, prevede la coordinazione tra le strutture sanitarie pubbliche sia aziendali (AOU. “Ospedali Riuniti”- Ancona) che territoriali (dodici reparti oncologici della Regione Marche) e gli odontoiatri libero professionisti, con la SOD di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale per l'attuazione di un percorso preferenziale che prevede l'impiego di un numero telefonico diretto finalizzato alla programmazione della visita odontoiatrica inserita nel protocollo oncologico di preterapia con bifosfonati (fase I del protocollo operativo) o in caso di lesioni sospette insorte durante o dopo la terapia con Bifosfonati (Fase II e III del protocollo) per programmare la visita pre operatoria secondo protocollo.

Il paziente viene “preso in carico” e in base all'esame clinico (apposita cartella clinica) e radiografico viene programmata la prestazione odontoiatrica di igiene e chirurgica da effettuare in anestesia locale o generale in regime di ricovero in Day Surgery o ambulatoriale.

L'igiene orale professionale, la terapia conservativa, endodontica e /o protesica viene affidata alla struttura pubblica del territorio o ai medici od odontoiatri libero professionisti curanti del paziente. La fase successiva di Follow-up (durante e dopo la terapia con Bifosfonati) viene effettuata dall'odontoiatra curante in collaborazione con l'Odontostomatologia Chirurgica e Speciale.

**ESPERIENZE REGIONALI:  
BASILICATA**

Prof. Lorenzo Lo Muzio – Università di Foggia e Centro Oncologico di Rionero del Vulture

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

**ESPERIENZE REGIONALI:  
SICILIA**

Dott.ssa Ilaria Morreale - Palermo

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## Contributi delle categorie 1-2 -3-4

Pag

### Comunicazioni orali :

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Totola (Verona) - cat.2    | 22 |
| Maiavacca (Milano) - cat.3 | 23 |

### Poster :

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Barzelloni (Salerno) - cat.3       | 24 |
| Bignozzi (Roma) - cat.4            | 25 |
| Di Rosario (Brescia) - cat.3       | 26 |
| Ferrari (Genova) - cat.1           | 27 |
| Ferrieri (Milano) - cat.1          | 28 |
| Franco (Torino) - cat.4            | 29 |
| Icardi (Torino) - cat.3            | 30 |
| La Ferla (Pisa) - cat.1            | 31 |
| Lauritano (Milano Bicocca) - cat.1 | 32 |
| Lerda (Torino) - cat.3             | 34 |
| Lodi (Milano) - cat.3              | 35 |
| Loidoris (Alessandria) - cat.1     | 36 |
| Merigo (Parma) - cat.1             | 38 |
| Migliario (Novara) - cat.1         | 39 |
| Silvestri (Torino) - cat.3         | 40 |
| Viganò (Milano) - cat.1            | 41 |
| Viviano (Siena) - cat.3            | 42 |
| Zambelli (Torino) - cat.1          | 43 |

## CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELL'OSSO ALVEOLARE IN CORSO DI TRATTAMENTO CON AMINOBISFOSFONATI: RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA CASO-CONTROLLO.

Totola A<sup>1</sup>, Bettini G<sup>1</sup>, Bresciani F<sup>1</sup>, Tronchet A<sup>2</sup>, Bedogni A<sup>1</sup>, Saia G<sup>2</sup> e Nocini PF<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sezione di Chirurgia orale e Maxillo-facciale, Università di Verona - Italia

<sup>2</sup> Unità di Chirurgia Maxillo-Facciale, Università di Padova - Italia

**Obiettivo:** Confrontare biopsie di osso alveolare di pazienti trattati con aminobisfosfonati (BP) con quelle di pazienti non esposti a BP al fine di valutare qualitativamente la presenza di alterazioni istologiche farmaco-specifiche.

**Materiali e metodi:** Lo studio caso-controllo ha coinvolto un gruppo sperimentale (A) costituito da pazienti esposti a BP, senza segni clinico/radiografici di osteonecrosi dei mascellari (BRONJ), necessitanti di estrazione di elementi dentari compromessi e un gruppo controllo (B) di pazienti non esposti a BP sottoposti ad estrazione per le stesse indicazioni.

In entrambi i gruppi di studio sono state prelevate biopsie di osso alveolare durante la procedura estrattiva. I campioni prelevati dai 2 gruppi non presentanti artefatti di preparazione o osteomielite (drop-out) sono stati abbinati per sesso ed età per l'analisi statistica.

Sono state analizzate 18 variabili istologiche per le componenti ossee lamellare/midollare e vascolare. È stata inoltre valutata in assente, lieve e moderata la presenza di infiltrato infiammatorio. Ogni campione è stato sottoposto all'analisi a luce polarizzata per la quantità di tessuto osseo neoformato.

La regressione logistica esatta è stata utilizzata per valutare l'associazione tra stato (BP=1/0) e i 18 potenziali predittori. Esatta odd-ratio e intervallo di confidenza al 95% sono stati riportati per il modello univariato e dopo correzione per sesso e l'età espressi come variabili continue (modello multivariabile). A causa dei confronti multipli, il valore  $p$  critico utilizzato per definire un'associazione statisticamente significativa, è stato impostato a 0,003 (0.05/18) utilizzando la correzione di Bonferroni.

**Risultati:** Sono state prelevate 122 biopsie di osso alveolare nel gruppo A e 100 nel gruppo B; 21 campioni del gruppo A e 40 del gruppo B sono stati esclusi dall'analisi statistica (drop-out). I 101 rimanenti campioni del gruppo A sono stati abbinati per età e sesso con i 60 del gruppo B. Sessanta campioni di entrambi i gruppi sono stati analizzati per le 18 variabili istologiche. I gruppi A e B consistevano di 14 maschi e 46 femmine con età media rispettivamente di 64,5 anni (mediana 66,5) e 65 anni (mediana 66).

Solamente la congestione vasale è risultata statisticamente maggiore nel gruppo B rispetto al gruppo A ( $p = 0,0006$ ). Le restanti 17 variabili non hanno presentato differenze significative tra i 2 gruppi.

**Conclusioni:** La somministrazione di BP non sembra produrre alterazioni ossee significative nell'osso alveolare prima della comparsa di segni di BRONJ. Le alterazioni istologiche osservate in entrambi i gruppi possono essere collegate a stadi iniziali di malattia su base ischemica; tali modificazioni non sembrano indotte dall'accumulo di BP, perché nessuna delle variabili indagate ha raggiunto valori statisticamente significativi nel gruppo sperimentale. Sono necessarie, comunque, ulteriori analisi quantitative per confermare questi dati.

## DOSAGGIO DI $\beta$ CTX NEL SIERO IN CLINICA ODONTOIATRICA

**R. Maiavacca, G.B. Grossi\*, G. Conti\*, N. Failla, F. Napolitano, E. Torresani**

Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia dir. Dott E. Torresani

\*Clinica Odontoiatrica dir. Prof. F. Santoro

Fondazione IRCCS Cà Granda Milano Ospedale Maggiore Policlinico

$\beta$ CTX è costituito dai telopeptidi C-terminali isomerizzati specifici della degradazione del collagene di tipo I e rappresenta un valido marcatore di riassorbimento osseo utile anche nel monitoraggio della terapia con farmaci antiassorbitivi come i bifosfonati.

Noi utilizziamo il test immunologico  $\beta$ Crosslaps/serum specifico per i frammenti di collagene di tipo I isomerizzati e a legame crociato. La specificità del test è garantita dall'impiego di due anticorpi monoclonali. Per la definizione dei valori di riferimento abbiamo dosato  $\beta$ CTX su campioni di siero di 100 femmine e 100 maschi, provenienti dalla popolazione di donatori afferenti al nostro SIMT, di età compresa tra 30 e 50 anni. I valori ottenuti in pg/ml sono  $314 \pm 144$  per le femmine e  $370 \pm 124$  per i maschi. In Clinica odontoiatrica l'osteonecrosi dei mascellari correlata all'uso dei bifosfonati (BRONJ) è una realtà patologica di relativa recente acquisizione, ma di grande attualità. Si tratta di una patologia invalidante la cui prevenzione e diagnosi precoce coinvolge odontoiatri, chirurghi maxillo-facciali e specialisti delle aree cliniche in cui vengono prescritti i bifosfonati. Alcuni recenti studi hanno preso in considerazione i valori di  $\beta$ CTX nel siero per valutare il rischio di BRONJ nei pazienti che hanno assunto o assumono bifosfonati e devono essere sottoposti ad interventi di chirurgia orale fino alla formulazione di linee guida che, a seconda dei valori di  $\beta$ CTX, identificano i livelli di rischio di sviluppare osteonecrosi:  $\beta$ CTX in pg/ml  $<100$  =alto rischio;  $>100 <150$  =medio rischio;  $>150$  =basso rischio. Con lo scopo di valutare i pazienti della Clinica Odontoiatrica della Fondazione alla luce delle osservazioni della recente letteratura è stato dosato il  $\beta$ CTX in 56 pazienti in terapia con bifosfonati di cui 16 in terapia ev, 8 in terapia im o per os da più di 48 mesi e 32 in terapia im o per os da meno di 48 mesi. I valori ottenuti in pg/ml sono:  $73.19 \pm 27.2$  per il primo;  $164.13 \pm 18.34$  per il secondo e  $348.56 \pm 115.09$  per il terzo gruppo. I dati preliminari, da confermare con un più ampio gruppo di pazienti ed un follow up nel tempo sono suggestivi di una stratificazione del rischio a seconda del tipo e della durata della terapia con bifosfonati.

## **La nostra esperienza con i Bifosfonati (BFN)**

**Maria Luisa Barzelloni, Pietro Carnicelli, Rosaria Caracciolo, Candida Stanzone, Anna Mogavero, Paolo Visconti, Maria De Filippo, Pietro De Luca, , Giuseppe de Cataldis.**

**U.O. Oncologia P.O. “G. da Procida” ASL SA - Salerno**

### **Introduzione**

I BFN sono utilizzati sia per patologie metaboliche, sia nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti (pz) con tumori maligni, in stadio avanzato, che interessano l'osso. Sono ben tollerati, raramente determinano effetti collaterali. Vi sono segnalazioni di alcuni casi di osteonecrosi mascellari (ONJ) considerate come eventi avversi gravi. Non è ancora chiaro quali siano i pz a maggiore rischio, la causa principale sembra la durata della terapia per più di 12 mesi.

### **Materiali e Metodi**

Nella nostra U.O., da gennaio 2005 a marzo 2010, sono state effettuate 500 somministrazioni di BFN (312 di Acido Zoledronico e 188 di Ibandronato) in 60 pz: 30 con metastasi scheletriche (mtx) da primitivo mammario, 20 da tumore della prostata e 10 da neoplasia polmonare. Dei 60 pz 35 erano di sesso femminile con età mediana 54,8 anni e 25 di sesso maschile di età mediana 60,4 anni (la media dell'età 57,6). Tutti i pz praticavano trattamento chemioterapico di seconda o terza linea. Attenendoci alle raccomandazioni profilattiche di screening della bocca e valutazione della presenza di fattori di rischio locali e sistemici tutti i 60 pz, prima di iniziare il trattamento, sono stati sottoposti ad esame odontostomatologico e in aggiunta ad una ortopantomografia (OTP) per una più attenta e precoce valutazione, non solo clinica, ma anche strumentale di eventuali problemi di salute del cavo orale da trattare ed per una diagnosi tempestiva dello sviluppo di eventuali lesioni ossee. 20 dei 60 pz (11 uomini e 9 donne) hanno effettuato bonifica orale prima dei BFN. Tutti i pz sono stati informati delle possibili conseguenze e sensibilizzati a mantenere una corretta igiene del cavo orale, e a segnalare precocemente qualsiasi segno clinico o sintomo sospetto (dolore, gonfiore). Alla corretta e quotidiana igiene del cavo orale è stato consigliato di aggiungere un collutorio, a base di aloe e vitamina E, da utilizzare 2 volte al dì e di non consumare cibo per almeno 1 ora dopo l'effettuazione del collutorio. Inoltre tutti i pz sono entrati in un programma di follow-up clinico e radiografico periodico (visita odontoiatrica ogni 6 mesi e OPT annuale) e non hanno proseguito il trattamento per un periodo superiore ai 18-24 mesi indipendentemente dalla risposta.

**Conclusioni** Nella valutazione dei nostri dati nessuno dei 60 pz esaminati ha riportato diagnosi di ONJ, grazie alle corrette misure di profilassi pre-trattamento (eventuale bonifica del cavo orale dopo visita e OPT) e alla capillare informazione relativa alla corretta igiene del cavo orale e alla individuazione precoce di segni e sintomi in corso di cura nonché allo stretto programma di follow-up .

# HOW PREVENTING AND MANAGING B-ONJ IN PATIENTS WITH PAST, CURRENT OR PLANNED BF-EXPOSURE

Isabella Bignozzi, Susanna Annibali, Livia Ottolenghi, Roberto Pippi, Umberto Romeo, Alessandro Agrillo

“Sapienza” University of Rome – Oral Science Department (Chief Prof.ssa A. Polimeni)  
CROMa – Council for Research on Osteonecrosis of Maxillary and Mandibular bone

## INTRODUCTION

Bisphosphonates (BF) are very useful drugs in the treatment of some metabolic and oncologic skeletal diseases. An avascular osteonecrosis of the jaws (B-ONJ = Bisphosphonates OsteoNecrosis of Jaws) has been recently reported as adverse effect not only to BF's intravenous infusions, but also to their prolonged oral administration. B-ONJ normally follows a dental extraction or other surgical procedures in the oral cavity, but it also can develop spontaneously. In the latter case, some systemic risk factors, as comorbidities and co-therapies or jaws pathological / anatomical conditions, can play a leading role in the onset of B-ONJ.

## MATERIALS AND METHODS

At Oral Sciences Department of “Sapienza” University of Rome, a task-force of clinicians and researchers set up a Council for Research on Osteonecrosis of Maxillary and Mandibular bone (CROMa). The aim of CROMa is to prevent and treat established B-ONJ and to provide relevant information and advices both to patients and to BF prescribing provider. The task force joins several expertises in order to provide a comprehensive patient-centered oral care delivery.

For the patients with past, present or planned BF-exposure, medical history, laboratory tests, clinical features, and radiographic data were carefully harvested and examined. All patients were listed according to universally accepted Risk Class and treatment algorithms. For each patient all systemical and local risk factors of B-ONJ onset were considered. All patients received oral hygiene care and instructions and – if needed - caries or endodontic treatment in order to remove or prevent maxillary or mandibular infection sites.

Patients with hopeless teeth, being potential or actual infection sites, were treated with single, multiple or surgical dental extractions. The tooth extraction protocol included antibacterial prophylaxis with amoxicillin-clavulanate, perioperative mouth disinfection with chlorhexidine gluconate 0,20%, local anaesthesia with mepivacaine 3 % without epinephrine, piezosurgery® if alveolar bone surgery is needed and suture avoiding bacterial overgrowth. A retrospective analysis of patients which addressed Operative Units of Oral and Maxillo-Facial Surgery with established B-ONJ before CROMa setting-up was performed : the patients were treated with a surgical approach including pre-operative and post-operative antibiotics treatment and oral antiseptics, sequestrectomy and surgical debridement with piezosurgery®, Platelet-Rich Plasma (PRP) application, and ozone therapy to improve mucosal healing if needed.

## RESULTS AND CONCLUSIONS

Eighty-one patients with past (25) current (48) or planned (8) Bisphosphonates therapy, without B-ONJ, were examined. Fifty-five (55) patients with hopeless teeth, being potential or actual infection sites, were treated with dental extractions. No patients showed clinical features of B-ONJ during a mean follow-up of 7 months  $\pm$  4 months. The retrospective analysis retrieved 95 patients with established B-ONJ treated with conservative surgical approach between 2004 and 2009 at Operative Units of Oral and Maxillo-Facial Surgery afterwards joining CROMa. All patients showed clinical symptoms and features improvement, and complete mucosal healing occurred in 60% of patients at 30  $\pm$  18 months follow-up.

A minimally invasive surgical approach both in dental extractions and in surgical debridement of established B-ONJ lesions could be a correct treatment strategy to prevent and treat B-ONJ.

# **PREVENTIVE PROTOCOLS FOR THE MANAGEMENT OF BISPHOSPHONATES' RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: FOUR YEARS OF CLINICAL EXPERIENCE**

F. Di Rosario<sup>1</sup>, F. Stranieri<sup>1</sup>, V. Cocco<sup>1</sup>, R. Moroni<sup>2</sup>, S. Salgarello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Brescia University Dental Clinic. Head: Prof. P.L. Sapelli; School of Dentistry; Dean: Prof. C. Paganelli

<sup>2</sup>Clinic Institute "Città di Brescia". Department of Hyperbaric Oxygen Therapy. Head: Dott. R. Moroni

## *Background:*

BRONJ (bisphosphonate related osteonecrosis of jaw) is a bone pathology co-caused by bisphosphonate therapy. Management of this complication is not predictable. Is therefore essential to establish a suitable preventive protocol, in order to reduce the incidence and co-morbidity of this pathology.

## *Aim:*

The aim of our study is to evaluate the effectiveness of a preventive protocol, applied on onco-haematological patients suffering from multiple myeloma or other solid tumors (breast cancers, haepatocarcinomas, kidney carcinomas, lung and prostatic cancers), measuring BRONJ incidence.

## *Material and methods:*

Our study population counts 207 patients, 76 suffering from solid cancers (69 breast, 3 prostatic, 1 lung, 1 liver, 1 uterine), 131 affected by M.M.. All patients were subjected to our examination, needing aminobisphosphonates (nBps) therapy for the treatment of bone malignancies.

Of the whole patients, 101 were screened before the start of nBps administration (G1), 94 entered the trial at not yet started therapy (G2), 12 patients came to our attention with suspected osteonecrosis (G3).

In our follow-up protocols, based on quarterly recall, we have collected data concerning systemic and dental complaints, current pharmacological treatment (reporting antiangiogenetic drugs, steroid administration and immunosuppressive agents). Numbers of nBps administration were quarterly updated for each patient.

We have stated as end-point for data analysis February 2010, having started with the preventive protocol in December 2005.

We have then aestimated weighted incidence rate at patient level, then considering the duration of follow-up (1 month as unit) till BRONJ diagnosis. G3 patients, referred for suspected BRONJ, were measured as 1 month follow-up patient, considering the time needed for the confirmation of the diagnosis. Odds for three groups have been calculated.

## *Results:*

207 patients were enrolled for the retrospective data analysis. The period of data retrieval range from 1 to 51 months.

Patient based incidence rate measured 6,28 % (6,87 for M.Ms, 5,26 for solid tumors). Follow-up based incidence, considering 1 month as unit, revealed a 0,46% of incidence (0,55 for M.Ms, 0,33 for solid tumors). At patient level we have aestimated an odd of 0% for the risk of developing BRONJ in G1; cumulative odd for G2 and 3 was 14%; considering G1 and 2 as one sample (patients submitted to follow-up program before BRONJ diagnosis) the odd was of 0,5%.

## *Discussions and conclusions:*

BRONJ is considered as a side effect of nBps treatment; nevertheless represents a pathological condition without any validated treatment protocol. Nowadays the only reasonable approach to this condition is prevention. Considering primary prevention as the first treatment option, we have aestimated the effectiveness of our treatment modalities retrospectively evaluating BRONJ incidence in our trial population. Both patient and follow-up data analysis showed a low BRONJ incidence among screened patient. Follow-up data analysis have then stressed the importance of the duration of follow-up, considering the higher weight of long treated patient, thus confirming other observation reported in literature.

# **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA CON BISFOSFONATI (BF): ESPERIENZA DELL' AZIENDA OSPEDALIERA " SAN MARTINO " DI GENOVA**

Daniele Ferrari <sup>1</sup>, Alessandro Veltri <sup>2</sup>, Marco Ciccù <sup>2</sup>, Mario Ziola <sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Referente del servizio di prevenzione dell' U.O Odontostomatologia dell' Ospedale " San Martino " di Genova.

<sup>2</sup> Specialista in chirurgia odontostomatologica.

<sup>3</sup> Direttore dell' U.O Odontostomatologia dell' Ospedale " San Martino " di Genova.

## **INTRODUZIONE**

Il presente lavoro serve per presentare la casistica clinica raccolta nell' arco dei primi 2 anni di attività del Servizio di Prevenzione per pazienti affetti da malattie sistemiche dell' U.O Odontostomatologia dell' Azienda Ospedaliera Universitaria " San Martino " di Genova.

## **MATERIALI E METODI**

Nel periodo considerato sono stati osservati 86 pazienti, 22 maschi e 64 femminile, tutti tra i 60 e gli 80 anni. Di questi, 54(62%) erano trattati per patologie di tipo oncologico (32 K della mammella, 6 K polmonare , 8 K prostatico, 6 mieloma multiplo), 30 (36%) per osteoporosi e 2 (2%) per morbo di Paget. In una cartella sono state raccolte l' anamnesi, il tipo di patologia di base e odontoiatrica, il tipo, la dose, la durata della terapia con BF, la terapia odontoiatrica effettuata e il follow up. Gli 8 (9%) pazienti pervenuti prima di iniziare i BF sono stati visitati attraverso l' ausilio di OPT e preparati mediante igiene orale, terapia parodontale, bonifica dei foci infettivi e cure conservative. Nei 37 (43%) pazienti che sono arrivati già in terapia con BF ma che non necessitavano di chirurgia, sono state attuate manovre preventive e come i primi sono stati inseriti in un regime di controllo. I 18 (21%) pazienti in terapia con BF orali (11 con Alendronato, 4 con Residronato, 3 con Ibandronato) che necessitavano di terapia estrattiva, sono stati bonificati sotto copertura medica secondo le linee guida. I pazienti visitati con ONJ in atto sono stati 23 (27%), (21 in terapia con Zolendronato e 2 con Ibandronato ev); di queste, 20 ONJ erano post-estrattive mentre solo 3 erano spontanee, 16 allo stadio I° e 7 al II°. Tutti i casi di ONJ, visitati tramite l' ausilio di TC dedicata, sono stati trattati con antibioticoterapia, sciacqui con clorexidina, lavaggi con soluzione di iodata, rimozione dei sequestri spontanei e delicato *debridement* superficiale, nessuno ha ricevuto terapie chirurgiche demolitive.

## **DISCUSSIONE**

I pazienti preparati prima della terapia con BF (9%) e quelli già in terapia con BF che non necessitavano di chirurgia orale (43%) non hanno sviluppato ONJ e sono attualmente sotto controllo. I pazienti in terapia con BF orali che sono stati sottoposti a terapia estrattiva sotto profilassi (21%) non hanno ad oggi sviluppato osteonecrosi. I 23 (27%) pazienti visitati già affetti da ONJ assumevano tutti BF a dosi oncologiche ev ed avevano per la maggior parte subito estrazioni dentali; di questi, 11 (48%) hanno ottenuto la *restituito clinica* delle lesioni e 13 (52%), pur in presenza della lesione, sono stabili e asintomatici.

## **CONCLUSIONI**

Dalla nostra esperienza, attualmente i *target* rimangono la sensibilizzazione al problema e l' applicazione di misure preventive. Nei pazienti affetti da ONJ consigliamo la terapia medica e la chirurgia conservativa.

# **ANALISI DI UNA CASISTICA ODONTOSTOMATOLOGICA DI PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI E RISULTATI DEL TRATTAMENTO DEI CASI DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI.**

*Giovanni B.Ferrieri, Stefano Castiglioni, Marco Cargnel, Elena Mazza, Silvio Abati*

*Clinica Odontostomatologica - U.O. DH e Diagnosi Orale, Dip.MCO - Università degli Studi di Milano - AO San Paolo*

Lo scopo del nostro studio è presentare la casistica clinica osservata nel periodo 01/2005 – 04/2010 presso l'ambulatorio dedicato ai pazienti in terapia con bifosfonati dell'Unità Operativa di DayHospital e Diagnosi Orale della Clinica Odontostomatologica, Università degli Studi di Milano, AO San Paolo.

Utilizzando un modulo appositamente realizzato, sono stati rilevati i dati demografici, anamnestici e clinici relativi alla patologia sistemica e orale, al tipo di farmaco assunto, al trattamento odontoiatrico a cui sono stati sottoposti e al suo esito. I dati sono stati raccolti mediante foglio elettronico, Excel for Mac quindi tabulati e analizzati con software JMP 7.

Nel periodo considerato sono stati osservati 156 pazienti, 23 uomini (14.7%) e 133 donne (85.3%). 76 (48.7%) pazienti erano stati trattati per patologia oncologica (51.7%), 80 pazienti erano affetti da osteoporosi (51.3%). All'esame clinico e radiografico orale 33 pazienti evidenziavano osteonecrosi dei mascellari correlata alla terapia con bifosfonati (BRONJ) (21.2%); secondo la classificazione AAOMS, 13 casi (39.4%) erano allo stadio I, 14 casi (42.4.0%) allo stadio II e 6 casi (18.2%) allo stadio III. In relazione ai protocolli preventivi e alle necessità terapeutiche riscontrate, i pazienti osservati sono stati sottoposti a terapie parodontali (71.8%), conservative (57.1%) e protesiche quali correzioni e/o rifacimento delle protesi (26.9%). In uno solo dei casi trattati è insorta successivamente BRONJ. I 33 pazienti affetti da BRONJ sono stati trattati con cicli di terapia antibiotica e inseriti in un protocollo di follow-up con richiami mensili. 22 pazienti (66.7%) sono stati trattati chirurgicamente: in 1 caso (4.5%) caso è stata osservata la netta riduzione dell'esposizione ossea e in 21 (95.5%) è stata ottenuta la completa chiusura della stessa. Negli 11 pazienti (33.3%) trattati solo farmacologicamente in uno (9.1%) si è osservata una chiusura parziale, in un altro caso (9.1%) si è evidenziata una chiusura totale della lesione e in 9 (81.8%) non sono stati apprezzati segni di progressione della malattia o un suo peggioramento.

Considerata l'elevata incidenza di BRONJ nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati si raccomanda l'applicazione di misure preventive atte a eliminare le potenziali cause di infezione di origine dentoparodontale nei pazienti in procinto di iniziare la terapia con questi farmaci. Nei pazienti affetti da BRONJ di tipo I, II e III si consiglia il trattamento chirurgico conservativo *precoce* se clinicamente e/o radiologicamente si osserva il decorso progressivo della malattia.

## **ENDODONZIA E OSTEONECROSI MASCELLARE DA BIFOSFONATI: DATI PRELIMINARI**

Paola Franco\*, Irene Demangos, Damiano Pasqualini, Paolo Ambrogio, Elio Berutti

### **Centro di eccellenza per l'Assistenza, la didattica e la ricerca in campo Odontostomatologico**

c.o. "Lingotto" Via Nizza 230 – 10126 Torino

Dental school - S.C.D.U. Riab.ne Orale Protesi Max.-Fac.le e Impl. Dentaria - Direttore Prof. Stefano Carossa

Servizio di Endodonzia e Conservativa Prof. Elio Berutti

La letteratura scientifica ha dimostrato che estrazioni dentarie, traumi protesici, lesioni parodontali e interventi chirurgici possano essere la causa scatenante della BRONJ.

Per quanto concerne la terapia ad oggi non esiste un protocollo risolutivo e definitivo; l'approccio chirurgico ha dato esiti dubbi e accompagnati da alto rischio di recidiva ed è, quindi, opinione comune che ad esso si debba ricorrere solo per gli stadi più avanzati di malattia, preferendo per tutti gli altri casi l'approccio conservativo.

Attualmente le modalità di guarigione delle lesioni endodontiche e l'analisi dei fattori prognostici sono stati indagati attraverso alcuni case report e un unico studio retrospettivo, pertanto le informazioni attuali a riguardo sono poche e controverse.

È stato disegnato presso il reparto di Endodonzia e Conservativa (prof. E. Berutti) della "Dental School Lingotto" uno studio prospettivo caso-controllo sul successo della terapia endodontica in pazienti in cura con bifosfonati endovena e uno studio retrospettivo sull'incidenza delle lesioni endodontiche in correlazione allo sviluppo di BRONJ.

Nell'ambito del progetto di ricerca è stato attivato un programma di prevenzione consistente nell'intercettazione precoce dei pazienti che assumono bifosfonati. Oltre alla creazione di un percorso diagnostico-terapeutico ad hoc, in modo da poter fornire tempestivamente tutte le cure endodontiche e conservative necessarie. Il programma di prevenzione comprende anche follow-up con richiami periodici e sedute di igiene orale professionale.

Nello studio prospettivo i pazienti del gruppo "caso" sono stati così classificati:

- terapia con bifosfonati da meno di 3 mesi
- terapia con bifosfonati da più di 3 mesi
- terapia con infusione programmata a più di 5 mesi
- terapia con infusione programmata a meno di 5 mesi

I pazienti del gruppo "controllo", di età equivalente, non devono presentare patologie sistemiche o assumere farmaci influenzanti la guarigione delle lesioni endodontiche.

Sono state eseguite le radiografie iniziali, radiografie finali con bite personalizzato (al fine di ottenere la massima riproducibilità possibile), tc cone beam (ai pazienti bifosfonati endovena) e un prelievo sierico per monitorare l'inibizione osteoclastica mediante il dosaggio di CTX (in letteratura si è rivelato essere l'indicatore di rischio BRONJ più idoneo, approvato anche dall'American Society of Bone Mineral Research Task Force on osteonecrosis of the jaws) associato al dosaggio di vit D e calcio. In seguito si è proceduto alla terapia endodontica (sagomatura Crown Down Technique con Protaper meccanici o manuali, otturazione sistema canalare con guttaperca calda, sistema thermafil/down pack e obtura, sigillo coronale). Il protocollo prevede un follow up a tre, sei e nove mesi. L'obiettivo dello studio è stabilire la percentuale di successo delle cure endodontiche, le modalità e i tempi di guarigione delle lesioni periradicolari in questa particolare categoria di pazienti che presentano turn over osseo rallentato.

Parallelamente è stato disegnato uno studio retrospettivo, invece, il quale prevede l'analisi della documentazione relativa ai pazienti affetti da osteoradionecrosi al fine di individuare una correlazione con la presenza di lesioni endodontiche. In particolare l'obiettivo dello studio è finalizzato a comprendere se la lesione endodontica aumenti il rischio, possa essere la causa scatenante o sia in qualche modo correlabile con lo sviluppo di BRONJ, rispetto ad altre patologie odontoiatriche. Nella presentazione saranno esposti i dati preliminari di entrambi gli studi in corso.

## **L'influenza dell'igiene orale nella guarigione post- estrattiva in pazienti in terapia con bifosfonati orali**

A. ICARDI, G. CANUTO, M. SCOLETTA, M. MOZZATI

Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista di Torino

SSCVD Chirurgia Stomatologia

Responsabile Dr Marco Mozzati

Dip- Odontostomatologia

I Bifosfonati sono una classe di farmaci utilizzati per il trattamento di patologie caratterizzate da una disfunzione del fisiologico processo di rimodellamento osseo.

Esiste un effetto avverso che si è presentato in maniera evidente negli ultimi anni: l'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati (ONJ).

E' dimostrato in letteratura che la causa più comuni per l'insorgenza dell'osteonecrosi è la chirurgia dento-alveolare.

Risulta quindi fondamentale un corretto approccio odontostomatologico basato sulla prevenzione, prima dell'inizio della terapia con i BF, per ridurre le probabilità del verificarsi dell'ONJ. Nell'ambito della prevenzione, si evidenzia il ruolo dell'igienista dentale che si occupa di motivare e istruire il paziente ad una corretta igiene orale.

Inoltre, risulta importante effettuare frequenti sedute di ablazione del tartaro, per evitare l'insorgere dell'infiammazione mucosa e ridurre la carica batterica del cavo orale diminuendo il rischio di infezioni.

Scopo di questo studio, condotto su 40 pazienti sottoposti ad estrazione dentaria, è stato quello di dimostrare l'importanza di uno specifico protocollo di igiene in un gruppo di pazienti in terapia con bifosfonati orali. L'obiettivo è quello di migliorare la guarigione delle ferite in siti post estrattivi, abbassando la carica batterica orale, il rischio di infezione, riducendo la possibilità di sviluppare lesioni osteonecrotiche.

Questo gruppo di 20 pazienti seguito dall'igienista, è stato confrontato con un altro gruppo di 20 pazienti in cura con lo stesso tipo di farmaci non sottoposto ad alcun protocollo.

I risultati ottenuti dimostrano che i soggetti trattati attraverso l'uso di strumentazione manuale o ultrasonica atraumatica, mostrano una migliore guarigione delle ferite post estrattive. Agendo sulla riduzione di possibili foci infettive, si riducono sanguinamento: 14,31% contro 47,74%, dolore: 4,35 su 10 contro 6,08 su 10, edema: 0% contro 30%.

Il continuo rinforzo motivazionale fa sì che i pazienti risultino di volta in volta più attenti alla propria igiene e più interessati alle proprie condizioni orali. Inoltre l'utilizzo di collutori alla clorexidina o di spazzolini e scovolini contribuiscono ad un maggior controllo della placca permettendo un miglior mantenimento dell'igiene orale.

Si può quindi affermare che l'igiene orale nei pazienti in terapia con Bifosfonati sia importante nel mantenimento di condizioni parodontali stabili che potrebbero garantire una minore perdita d'osso. Inoltre un buon controllo di placca e l'assenza di batteri parodontopatogeni riducono la possibilità di sovrainfezione, migliorando la qualità di vita del paziente e riducendo il rischio di comparsa dell' ONJ.

## **Prevenzione e terapia dell'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati nell'area vasta nord-ovest toscana**

F. La Ferla, S. Cei, A. Bastogi, A. Citi, M. Gabriele- Università di Pisa - Dipartimento di Chirurgia

**OBIETTIVI:** scopo del lavoro è valutare le condizioni di salute dell'apparato stomatognatico in pazienti oncologici, in attesa o in trattamento con bifosfonati (BPs), afferenti presso l'U.O. di Odontostomatologia e Chirurgia Orale dell'AOUP ed inclusi nel protocollo di prevenzione e terapia delle lesioni osteonecrotiche dei mascellari.

**MATERIALI E METODI:** nel periodo di tempo compreso tra gennaio 2009 e dicembre 2009, sono stati visitati nell'ambulatorio dedicato 195 soggetti oncologici (126 femmine) in attesa o sotto terapia (60%; in terapia da 3 a 52 mesi) con BPs. I pazienti sono stati sottoposti a visita odontostomatologica extra ed intra-orale, analisi radiografica completa (OPT e/o TC DENTASCAN) e trattati secondo protocollo in caso di lesioni osteonecrotiche (ONJ).

**RISULTATI:** il 49% dei soggetti presentava anamnesi positiva per carcinoma mammario, il 30% per mieloma multiplo, il 10% per carcinoma prostatico, il 5% per carcinoma polmonare, il 4% per carcinoma renale ed l'2% per altre neoplasie.

Il 12% dei pazienti presentava lesioni mucose (eritema, fistole, atrofia delle papille linguali), il 50% lesioni cariose, il 2% presentava sinusite. Per quanto riguarda le condizioni parodontali, il 52% presentava lieve parodontopatia diffusa, il 22% una parodontopatia moderata ed il 20% una parodontopatia grave. Il 35% dei pazienti presentava foci infettivi (53% residui radicolari, 31% granulomi, 6% carie destruenti). Lesioni da ONJ erano apprezzabili nel 15% dei casi (65% mandibolari, 30% mascellari, 5% mascellare e mandibolare), di questi l'85% riferiva anamnesi positiva per pregressa estrazione, il 5% per pregresso intervento chirurgico nella sede ora interessata dalla necrosi e il 10% la riferiva spontanea. Il 67% delle lesioni erano visibili radiograficamente, nel 57% dei casi vi era esposizione ossea con lesione mucosa associata. I pazienti con ONJ sono stati trattati con terapia antibiotica ed uso locale di antisettici e antiinfiammatori. Il 46% dei pazienti è stato sottoposto anche a terapia chirurgica. Ai pazienti in attesa di terapia sono state consigliate terapie conservative, protesiche e chirurgiche profilattiche (60% igiene orale professionale, 32% cure conservative, 30% terapia chirurgica, 13% ribasatura protesi removibile, 10% terapie protesiche fisse).

**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI:** la prevenzione e l'intercettazione di tutti i processi infettivi del cavo orale rappresenta ad oggi l'unico valido strumento di prevenzione delle lesioni osteonecrotiche. Un approccio multidisciplinare conservativo, protesico e chirurgico è necessario nella gestione di questi pazienti. Nei soggetti affetti da ONJ l'obiettivo è ridurre la sintomatologia algico-flogistica e migliorare la qualità di vita con adeguata terapia medica e chirurgica.

## Osteonecrosi dei mascellari causata da bifosfonati. Review della letteratura sui fattori di rischio.

D.Lauritano, V. Tirinzoni, M. Baldoni, A. Leonida

Università degli Studi di Milano-Bicocca. Clinica Odontoiatrica (Dir.:Prof. M.Baldoni)

**Introduzione:** i bifosfonati (BP) sono molecole che influenzano il metabolismo osseo inibendo la funzione degli osteoclasti, e sono somministrati per la terapia di patologie quali l'osteoporosi, l'osteite deformante (malattia di Paget dell'osso), le metastasi ossee (in presenza o meno d'ipercalcemia), il mieloma multiplo e in tutte le altre condizioni che possono indurre fragilità ossea. L'osteonecrosi delle ossa mascellari è un evento avverso che può colpire i pazienti odontoiatrici in trattamento sistemico con bifosfonati.

**Obiettivo:** review della letteratura riguardo l'incidenza dell'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) causata da bifosfonati e correlazioni con i fattori di rischio.

**Materiali e metodi:** la review è stata effettuata consultando le banche dati PubMed e Cocrane. Sono stati presi in considerazione solo articoli pubblicati negli ultimi tre anni, peer reviewed e pubblicati su riviste con elevato impact factor.

**Risultati:** Dei 45 articoli comparsi in letteratura solo 9 rispettavano le indicazioni sopraesposte .

| Title   | Author         | Study                        | Journal                                      | Methods  | Results  |
|---|----------------|------------------------------|--|--|--|
| Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw  | Parish P       | institutional inquiry        | <u>JADA</u><br><u>2010</u>                   | 208 patients with a history of alendronate use                                     | This study indicated that even short-term oral use of alendronate led to ONJ.  |
| Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates | Ana O Hoff     | retrospective analysis       | Journal of bone and mineral research<br>2008 | 4019 patients treated with intravenous bisphosphonates between 1996 and 2004       | ONJ is an uncommon but long-lasting disorder that occurs mainly in breast cancer and multiple myeloma patients treated with intravenous bisphosphonates.                                     |
| Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users   | Lisa M Hess    | systematic review            | <i>Am J Med.</i><br>2008                     | 99 cases of osteonecrosis of the jaw   | The mean age of the people with ONJ was 69.4 years, 87.3% were female, and 87.6% were receiving oral, but not intravenous, bisphosphonates.  |
| Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy  | Jung TI        | retrospective analysis       | J Cancer Res Clin Oncol.<br>2010             | Subjects who suffered an ONJ (n = 356) under i.v. BP therapy                       | Patients with multiple myeloma were found more often, in the ONJ register, than were treated in real life while the proportions of patients with prostate or breast cancer were as expected. |
| Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw                 | Vahntsevanos K | Longitudinal cohort study    | <u>J Clin Oncol.</u><br><u>2010</u>          | Included 1,621 patients who received 29,006 intravenous doses of BP, given monthly | Crude ONJ incidence was 8.5%, 3.1%, and 4.9% in patients with multiple myeloma, breast cancer, and prostate cancer, respectively.  |
| Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure  | Lo JC          | <u>Epidemiological study</u> | J Oral Maxillofac Surg.<br>2010              | 13,946 members who had received chronic oral bisphosphonate therapy as of 2006     | ONJ occurred in 1 of 952 survey respondents with oral bisphosphonate exposure.   |

|  |                      |                              |                                      |   |  |
|--|----------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws              | <u>Stumpe MR</u>     | <u>Epidemiological study</u> | <u>Head Neck. 2009</u>               | 638 patients treated with intravenous bisphosphonates were reviewed             | The overall incidence of osteonecrosis was 0.94% (6/638).  |
| Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. | <u>Kos M</u>         | <u>Review</u>                | <u>J Craniomaxillofac Surg. 2009</u> | 34 patients were evaluated for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws | In 31 patients, BRONJ was preceded by tooth extraction, root apicotomy, ill-fitting dentures, cystenucleation, implant insertion or trauma; in 3 patients, the precipitating event was not identified. |
| Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients.       | <u>Lazarovici TS</u> | retrospective analysis       | <u>J Oral Maxillofac Surg. 2009</u>  | 101 ONJ patients  | ONJ was associated with intravenous BPs in 85 patients and with oral BPs in 16 patients.   |

**Discussione:** dagli studi considerati emerge che la somministrazione di bifosfonati per via endovenosa può causare ONJ, pertanto è consigliabile bonifica orale prima di iniziare trattamento sistemico. Inoltre dagli studi epidemiologici emerge che I pazienti maggiormente a rischio di ONJ sono le donne di circa 70 anni.

E' stata ipotizzata una correlazione dose-risposta tra lo sviluppo di osteonecrosi e l'esposizione ai bifosfonati somministrati per via endovenosa. Anche l'assunzione di aledronato short-term per os può causare lo sviluppo di ONJ, soprattutto in pazienti anziani.

La somministrazione di bifosfonati per via endovenosa per la terapia di mieloma multiplo (46.5%) sembra comporti un rischio maggiore di sviluppare ONJ rispetto al trattamento per metastasi ossee di carcinoma mammario (38.8%), per metastasi di carcinoma della prostata (6.2%), per osteoporosi (4.1%), per altre patologie metastatiche (3.5%), o di malattia di Paget (0.8%).

Le procedure chirurgico-odontoiatriche più a rischio di ONJ sono le avulsioni radicolari, l'enucleazione di cisti, l'inserzione di impianti, il trattamento di lesioni traumatiche, oltre al traumatismo provocato dalla presenza di protesi incongue.

**Conclusioni:** i dati suggeriscono una molteplicità di fattori di rischio, mentre devono essere ulteriormente approfondite le conoscenze sull'eziopatogenesi dell'ONJ.

## **PROTOCOLLI DI ESTRAZIONE DENTARIA NEI PAZIENTI CHE ASSUMONO BIFOSFONATI ORALI**

E.Lerda, V.Arata, M.Scoletta, M.Mozzati -  
Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista di Torino - SSCVD Chirurgia Stomatologia

I Bifosfonati assunti per via orale o intramuscolo sono farmaci somministrati per curare patologie quali l'osteoporosi, il morbo di Paget, l'algodistrofia, l'osteogenesi imperfetta e l'artrite reumatoide, in grado di arrestare il decremento della massa ossea. L'osteonecrosi dei mascellari correlata all'uso di BF, è definita come la più frequente reazione avversa correlata a questa categoria di farmaci. Dai dati della letteratura si evince che la comparsa di BRONJ è sette volte più frequente nei pazienti esposti ad interventi di chirurgia dento-alveolare. Numerose revisioni della letteratura documentano che la BRONJ è fortemente associata all'uso dei BF ad alte dosi per via venosa; ad oggi esistono poche evidenze provenienti da studi eziologici o da trials clinici che confermino l'associazione causale tra BF orali e BRONJ. Anche se l'incidenza di BRONJ risulta decisamente più bassa, quando i BF vengono somministrati per via orale ed a basse dosi, i pazienti che necessitano di interventi di chirurgia orale, e che hanno una storia di assunzione di BF orali, sono in lineare aumento. Dalle prime segnalazioni di BRONJ si è però diffusa una paura generalizzata nei pazienti e negli odontoiatri non sempre giustificata. In alcuni casi, il risultato di queste informazioni, prive di basi scientifiche, è stato l'allontanamento del paziente dallo studio.

Si è resa dunque necessaria l'istituzione di protocolli di gestione per i pazienti che necessitano di interventi di chirurgia orale. A tal proposito, il reparto di Chirurgia Orale della Dental School di Torino ha messo a punto due differenti protocolli di estrazione dentaria. Il campione di studio è composto da tutti i pazienti afferiti al reparto di Chirurgia Orale, da febbraio 2008 a febbraio 2010, con storia di assunzione di BF orali e che necessitavano di intervento di estrazione dentaria. Per tutti i pazienti è stata compilata una cartella clinica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame radiografico (OPT). Nel primo protocollo l'intervento è eseguito in sterilità, sotto copertura antibiotica, garantendo alla ferita una chiusura per prima intenzione (lembo mucoperiosteale). In seguito agli ottimi risultati ottenuti è stato deciso di istituire un secondo protocollo, nel settembre 2009, che non prevedesse l'incisione di un lembo mucoperiosteale e fosse quindi meno traumatico per i tessuti molli e duri. Quest'ultimo risulta facilmente eseguibile anche da un odontoiatra non esperto in chirurgia orale.

Tutti i pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a controlli ripetuti (sia clinici che radiografici) per almeno 6 mesi.

Sono state eseguite 375 estrazioni con il primo protocollo e 112 con il secondo protocollo; al termine dei controlli nessun paziente ha sviluppato BRONJ.

## **Estrazioni dentarie in pazienti trattati con bifosfonati: un protocollo per la prevenzione dell'osteonecrosi**

Lodi G., Salis A., Duda Kunits R., Pispero A., Celestino S., Valenti A., Sardella A.

*Unità di Medicina Orale e Patologia Orale e Odontoiatria Geriatrica, Dipartimento di Medicina Chirurgia ed Odontoiatria, Università degli Studi di Milano*

Scopo: Verificare l'efficacia di un protocollo per la prevenzione delle complicanze post estrattive, compresa l'osteonecrosi, in un gruppo di pazienti trattati con bifosfonati.

Materiali e Metodi: I pazienti sono stati inclusi in base alla attuale o pregressa assunzione di bifosfonati per via endovenosa o per via orale e alla necessità di estrazioni dentarie singole o multiple. Il protocollo prevede un'igiene orale professionale, la somministrazione di amoxicillina e sciacqui con clorexidina nei giorni precedenti all'intervento. Durante la fase operatoria si esegue l'intervento in modo da minimizzare il trauma dei tessuti molli e dell'osso chiudendo la ferita di prima intenzione con eventuale allestimento di lembi. La fase post operatoria prevede la somministrazione di amoxicillina e clorexidina in forma di gel e collutorio per almeno due settimane, controlli a 7 e 14 giorni e in seguito a 1, 2, 3, 6 e 12 mesi.

Risultati: Sono stati arruolati 33 pazienti trattati con bifosfonati parenterali (20 donne e 13 uomini) di età media 69 anni (valori limite 83 e 44). Il motivo per cui questi pazienti assumevano bifosfonati era il trattamento di metastasi ossee di tumori solidi in 11 casi (33%), perché affetti da mieloma multiplo in 15 casi (46 %) e osteoporosi in 6 casi (18 %). Sono state eseguite un totale di 69 estrazioni (49 denti e 20 radici) di cui 28 (41%) a livello del mascellare superiore e 41 (59%) della mandibola. Il follow-up medio per paziente è attualmente di 290 giorni. Altri 8 pazienti (8 donne) trattati con bifosfonati orali sono stati studiati separatamente. Età media 67 anni (range: 47-80). Il motivo dell'assunzione del farmaco è risultato per tutti l'osteoporosi. Sono state eseguite un totale di 34 estrazioni (21 denti e 13 radici) di cui 8 (24%) a livello del mascellare superiore e 26 (76%) della mandibola. Il follow-up medio per paziente è attualmente di 63 giorni. Non si sono riscontrati casi di osteonecrosi in nessuno dei due gruppi.

Discussione: Nonostante i limiti dello studio di natura metodologica (assenza di un gruppo controllo, dimensioni del campione), la totale assenza di complicanze sembra indicare una buona efficacia del protocollo proposto nella prevenzione dell'osteonecrosi da bifosfonati.

## **RISCHIO DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) DOPO TRATTAMENTO CON ACIDO ZOLEDRONICO VERSUS PAMIDRONATO: REVISIONE DEI DATI DI LETTERATURA**

Anastasios Loidoris\*, Vittorio Fusco\*, Giuseppe Coltella<sup>o</sup>, Paolo Vescovi\*\*, and Giuseppina Campisi<sup>oo</sup> - (\*Alessandria, <sup>o</sup>Napoli, \*\* Parma, , <sup>oo</sup> Palermo).

I bifosfonati endovena nei pazienti onco-ematologici conferiscono un rischio più o meno elevato di ONJ. Abbiamo rivisto i dati di letteratura per determinare se il rischio è quantitativamente diverso tra acido zoledronico, pamidronato e ibandronato. Sono stati selezionati tutti gli studi comprendenti pazienti trattati con vari bifosfonati (di cui nessuno randomizzato) con la relativa frequenza di ONJ. I dati sono risultati fortemente suggestivi per un rischio di ONJ superiore nei pazienti trattati con acido zoledronico (il farmaco più potente della classe) rispetto a quelli trattati con pamidronato, mentre i dati sono insufficienti per l'ibandronato.

1) In tutti gli studi in cui è stata osservata ONJ in popolazioni di pazienti trattati con acido zoledronico e/o pamidronato, la incidenza netta (o frequenza) e/o la incidenza cumulativa erano più elevate dopo acido zoledronico (tabella 1) <sup>1-5</sup>. Anche i pazienti trattati inizialmente con pamidronato e poi con acido zoledronico (switch) presentavano tassi di ONJ superiori a quelli del solo pamidronato. E' da sottolineare che in una popolazione con predominanza di pazienti con tumore della mammella metastatico trattati con bifosfonati prima dell'introduzione delle misure di prevenzione odontoiatrica <sup>4</sup>, il rischio cumulativo di ONJ risultava di circa il 10% dopo 2 anni di acido zoledronico (o pamidronato seguito da acido zoledronico) e decisamente inferiore nei pazienti trattati con pamidronato.

2) L'esordio della ONJ era registrato dopo un variabile numero mediano di mesi di trattamento (e/o di infusioni): il numero era sistematicamente più basso nei pazienti ricevuti zoledronato <sup>6</sup>, indicando un aumento più rapido del rischio di ONJ.

3) In un recente lavoro tedesco <sup>7</sup>, è stata esplorata la distribuzione del tipo di bifosfonato somministrato in un registro di casi di ONJ (356 casi) e in una coorte di pazienti trattati con bifosfonati endovena (1075 pazienti): in ogni categoria di pazienti analizzata (i.e. carcinoma mammario; carcinoma prostatico; mieloma nei maschi; mieloma nelle femmine) l'acido zoledronico risultava più frequentemente somministrato nei casi di ONJ che nella popolazione di pazienti generale, con una differenza statisticamente significativa nelle pazienti con carcinoma mammario.

In conclusione i pazienti trattati con acido zoledronico sembrano a più alto rischio di ONJ di quelli trattati con pamidronato. Tuttavia proprio questi pazienti sembrano beneficiare al massimo delle misure odontoiatriche preventive <sup>4,5,8,9</sup>.

TABELLA 1

| Author (reference)                             | ONJ in patients treated with zoledronic acid alone                    | ONJ in patients treated with pamidronate alone                        |
|--|---|---|
| Durie<br>NEJM 2005 (1)                         | ONJ incidence at 36 mo : 10%<br><i>Median time to ONJ : 18 mo</i>     | ONJ incidence at 36 mo : 4 %<br><i>Median time to ONJ : 72 mo</i>     |
| Bamias<br>JCO 2005 (2)                         | ONJ frequency : 6.7% (7/105)*<br><i>Median time to ONJ : NR</i>       | ONJ frequency : 0% (0/58)*<br><i>Median time to ONJ : NR</i>          |
| Hoff<br>JBMR 2008 (3)                          | ONJ frequency 0.7% (9/1180)**<br><i>Median time to ONJ : 1.38 yrs</i> | ONJ frequency 0.3% (7/2288)**<br><i>Median time to ONJ : 2.49 yrs</i> |
| Ripamonti<br>Ann Oncol 2009 (4)<br>(PRE group) | ONJ frequency 5.5% (7/127)***<br><i>Median time to ONJ : 15 inf</i>   | ONJ frequency 1.7% (10/567)***<br><i>Median time to ONJ : 25 inf</i>  |
| Vathsevanos<br>JCO 2009 (5)                    | ONJ frequency 8.0% (61/764)****<br><i>Median time to ONJ : NR</i>     | ONJ frequency 0.4% (1/236)****<br><i>Median time to ONJ : NR</i>      |

mo = months ; yrs = years ; inf = number of infusions ; NR = not reported

\* 13% (9/69) if treated with pamidronate followed by zoledronate

\*\* 2.5 % (13/526) if treated with pamidronate followed by zoledronate

\*\*\* 11.5% (9/78) if treated with pamidronate followed by zoledronate

\*\*\*\* 15.9% (15/94) if treated with pamidronate followed by zoledronate

(Questi dati sono stati oggetto di una lettera alla rivista The Breast)

#### Bibliografia

1. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005 Jul 7; 353(1):99-102; discussion 99-102.
2. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005 Dec 1; 23(34):8580-7.
3. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res 2008 Jun; 23(6):826-36.
4. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 2009Jan; 20(1):137-45. Epub 2008 Jul 22.
5. Vathsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol 2009 Nov 10; 27(32):5356-62. Epub 2009 Oct 5.
6. Palaska PK, Cartos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. Oncologist 2009 Nov; 14(11):1154-66. Epub 2009 Nov 8.
7. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. J Cancer Res Clin Oncol 2009 Aug 22. [Epub ahead of print].
8. Dimopoulos MA, Kastiritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakevou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol 2009 Jan; 20(1):117-20. Epub 2008 Aug 9.
9. Fusco V, Baraldi A, Loidoris A, Ciuffreda L, Galassi C, Goia F, Scoletta M, Berrone S, Benech A, Ortega C, Berruti A. Jaw osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? J Oral Maxillofac Surg 2009 Aug; 67(8):1775.

## **Esperienza di Parma in 144 pazienti affetti da BRONJ.**

Elisabetta Merigo, Maddalena Manfredi, Rebecca Guidotti, Marco Meleti, Carlo Fornaini, Samir Nammour, Paolo Vescovi

Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Laser Assistita - Sezione di Odontostomatologia - Università degli Studi di Parma.

Dal gennaio 2004 a maggio 2010, sono stati osservati 144 pazienti, 106 donne (73.61%) e 38 uomini (26.39%) affetti da BRONJ (Osteonecrosi dei Mascellari in corso di terapia con Bifosfonati). Ventotto (19.44%) di questi pazienti erano trattati con BP per osteoporosi, 63 (43.75%) per metastasi ossee (44 a partenza da carcinomi mammari) e 53 (36.81%) per mieloma multiplo. Centodieci dei 144 pazienti (76.39%) presentavano localizzazioni singole, mentre 34 pazienti (23.61%) localizzazioni multiple. Le lesioni coinvolgevano la mandibola in 96 pazienti (66.67%), l'osso mascellare in 34 pazienti (23.61%) ed osso mascellare e mandibolare in 14 pazienti (9.72%). La Stadiazione delle BRONJ osservate, effettuata secondo i criteri di Ruggiero, ha individuato 23 Stage I (15.97%), 98 Stage II (68.06%) e 23 Stage III (15.97%). I pazienti osservati avevano sviluppato BRONJ dopo aver assunto BP per un periodo variabile tra i 2 ed i 108 mesi. Quattro dei 144 pazienti (2.78%) avevano assunto anticorpi monoclonali.

Dei 144 pazienti, 85 (59.03%) avevano precedentemente subito estrazioni dentarie nella stessa sede; nessun paziente aveva effettuato rx-terapia nel distretto testa-collo e 12 (8.33%) erano affetti da diabete. L'anamnesi patologica rilevava positività per ipertensione in 36 pazienti (25%) e per cardiopatie e/o coagulopatie in 23 pazienti (15.97%).

Ventinove pazienti (20.14%) erano fumatori e 23 (15.97%) ex fumatori.

Nei 144 pazienti, sono stati osservati in totale 165 siti affetti da BRONJ: di questi, 116 sono stati trattati presso la nostra struttura con 4 differenti approcci terapeutici:

G1: 15 siti (12.93%) sono stati trattati con la sola terapia medica (terapia antibiotica e sciacqui con colluttori antisettici);

G2: 31 siti sono stati trattati con terapia medica associata a Low Level Laser Therapy effettuata con laser Nd:YAG (1.25 W, VSP, 15 Hz, fibra da 300 micrometri in modalità scansione, 5 applicazioni da 1 minuto);

G3: 18 siti (15.52%) sono stati sottoposti a trattamento chirurgico;

G4: 52 siti (44.83%) sono stati trattati con approccio chirurgico, tradizionale o mediante laser Er:YAG, associato a sedute di Low Level Laser Therapy.

Il successo clinico, inteso come guarigione completa o come passaggio ad uno stage di gravità minore è stato osservato in 4/15 siti in G1 (26.67%), in 19/31 siti (61.63%) in G2, in 9/18 siti (50%) in G3, ed in 47/52 siti in G4 (90.38%).

Da un punto di vista statistico, si è potuta osservare una significativa differenza, in termini sia di guarigione completa che di miglioramento clinico, comparando terapia medica e terapia chirurgica ( $p < 0.0001$  per guarigione completa e  $p: 0.0011$  per miglioramento clinico) e terapia non-laser assistita e terapia laser-assistita ( $p: 0.0380$  per guarigione completa e  $p < 0.0001$  per miglioramento clinico).

## **OSSERVAZIONI SU 14 PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI CON BRONJ**

Dr Mario Migliario, R.U., Dr Andrea Melle, I.D., Pr. Lia Rimondini, P.A.  
Università del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro” – Alessandria, Novara, Vercelli.  
Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della Salute.  
Corso di Laurea in Igiene Dentale  
SCDU Odontoiatria e Stomatologia, AOU della Carità di Novara

### **Introduzione**

Tra le complicanze ascrivibili all’assunzione di bifosfonati BF si annovera il rischio d’insorgenza di lesioni osteonecrotiche alle ossa mascellari BRONJ.

### **Materiali e Metodi**

Studio osservazionale su 14 pazienti affetti da malattie oncoematologiche con BRONJ.

### **Risultati**

Campione composto di 12 pazienti affetti da mieloma multiplo, che hanno assunto alte dosi di zoledronato e/o pamidronato per infusione endovenosa, e due, 1 femmina affetta da linfoma non Hodgkin e 1 maschio affetto da leucemia linfatica cronica, che hanno assunto alendronato per os per prevenire eventi fratturativi legati a uno stato osteoporotico; età media 69.98 anni (minima 54.58; massima 81.42; D.S. 7.275); BF maggiormente assunto zoledronato, per infusione endovenosa 4 mg ogni 28 giorni, unico in 8 pazienti (numero medio di somministrazioni 27.38, minimo 12, massimo 55), e dopo un precedente ciclo di pamidronato 90 mg ogni 28 giorni per infusione endovenosa in 3 pazienti (numero medio di somministrazioni di zol+pam 40.66, minimo 33, massimo 48); pamidronato 90 mg ogni 28 giorni per infusione endovenosa in 1 paziente, 64 somministrazioni; alendronato, 70 mg ogni 7 giorni per os, somministrato per più di 260 settimane nella paziente affetta da LNH e osteoporosi e per 32 settimane nel paziente affetto da LLC ed osteoporosi; BRONJ in 22 quadranti, 9 (40.90%) al mascellare superiore e 13 (59.10%) alla mandibola; in 7 pazienti (50%) lesioni localizzate solo alla mandibola, in 4 (28.60%) solo al mascellare superiore e in 3 (21.40%) sia al mascellare superiore sia alla mandibola; 10 lesioni (45.45%) di stadio 1, 8 (36.45) di stadio 2 e 4 (18.10%) di stadio 3 secondo l’AAOMS.

La causa scatenante è stata in 13 casi (59.10%) un’estrazione, in 4 casi (18.20%) un trauma n.d.d. in sede di precedenti estrazioni, in 3 casi (13.60%) una protesi fissa incongrua, in 1 caso (4.55%) una protesi rimovibile incongrua e in 1 caso (4.55%) la malattia parodontale.

### **Conclusioni**

Se la comparsa delle lesioni osteonecrotiche è prevedibile, in base a tipologia, quantità e via di assunzione dei BF, nei pazienti affetti da mieloma e per la prolungata assunzione per os nella paziente con LNH e osteoporosi, analoghe considerazioni non possono essere fatte per il paziente affetto da LLC, in cui si può quindi supporre un’azione preponderante di altri fattori di rischio. Data la non predicibilità dell’insorgenza delle lesioni, dai dati in nostro possesso, si conferma la necessità di una visita odontostomatologica e una bonifica del cavo orale prima dell’assunzione di BF per ridurre al minimo il rischio d’insorgenza di lesioni osteonecrotiche.

## **PROTOCOLLI DI ESTRAZIONE DENTARIA NEL PAZIENTE CHE ASSUME BIFOSFONATI ENDOVENA**

**S.SILVESTRI, M.SCOLETTA, M. MOZZATI**

Az. Ospedaliero-Universitaria S. G. Battista di Torino  
SSCVD Chirurgia Stomatologia - Responsabile Dr. Marco Mozzati  
Dip. Odontostomatologia

I bifosfonati endovena hanno una comprovata efficacia nel trattamento di patologie caratterizzate da accentuato riassorbimento osseo e una potenza relativa nettamente superiore rispetto ad altri bifosfonati. Dalla letteratura emerge quanto sia rilevante, nell'incremento del rischio di osteonecrosi, la via di somministrazione del BF e indubbiamente quella endovena presenta maggior rischio.

L'incidenza di tale complicanza varia, a seconda degli studi, dallo 0,8% al 12%.

L'estrazione dentaria risulta la principale causa di BRONJ. Per questo motivo è essenziale approntare preventivamente la bonifica potenzialmente definitiva del cavo orale prima di iniziare la terapia con bifosfonati.

L'allungamento della speranza di vita dei pazienti anche grazie all'efficacia delle chemio-terapie e dei bifosfonati comporta spesso la necessità di estrazioni da eseguirsi anche dopo l'inizio dei bifosfonati.

Per questo motivo il reparto di Chirurgia Orale ha approntato un protocollo di estrazione dentaria nei pazienti che assumono bifosfonati endovena con lo scopo di valutarne l'affidabilità nell'evitare la BRONJ.

Lo studio copre un arco temporale di 18 mesi (luglio 2008 - gennaio 2010) e sono stati valutati 68 pazienti sottoposti a terapia con BF endovena. Tutti i soggetti necessitavano di una o più estrazioni dentarie; il numero complessivo di avulsioni è pari a 231.

Ogni paziente, giunto alla nostra osservazione, viene trattato con un protocollo specifico:

- Anamnesi
- Esami radiografici (OPT, TC ed eventuali RX ENDORALI)
- Seduta di igiene professionale
- Intervento a lembo
- Estrazione delicata
- Alveoloplastica per mezzo di Piezosurgery®
- Impiego di precipitati piastrinici (PRGF)
- Copertura ATB per 6 giorni dal giorno precedente l'intervento
- Impiego di clorexidina 0,12%
- Visite di controllo a 3, 7, 14 giorni con rimozione della sutura, 21 giorni, 1, 3 e 6 mesi (nuova OPT)

La sola complicanza considerata è l'osteonecrosi.

Il numero di siti post-estrattivi che hanno sviluppato una complicanza è pari a 8 siti con una prevalenza del 3%. Se si considera il numero di pazienti che presentano BRONJ al termine dello studio ammonta a 6, con una prevalenza dell'8,8%. E' probabile dunque che il quadro sistemico del paziente giochi un ruolo importante nell'incremento del rischio di sviluppo dell'osteonecrosi in modo maggiore rispetto alle condizioni dell'alveolo post-estrattivo.

E' stata ricercata una correlazione tra BRONJ e vari parametri nei pazienti oggetto dello studio ma dall'analisi statistica si è potuto notare che nessun test applicato abbia dato risultati statisticamente significativi. Tale risultato è imputabile alla scarsa numerosità del campione.

D'altro canto, clinicamente, i risultati sono promettenti e questo lavoro può rappresentare una base di partenza per la prevenzione della drammatica complicanza e per lo studio della sua complessa eziopatogenesi.

## **OSTEONECROSI MASCELLARE E MANDIBOLARE COME COMPLICANZA DELLA TERAPIA CON BIFOSFONATI NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO: STUDIO SU UNA CASISTICA DI 111 PAZIENTI.**

Clara V. Vigano'. Fausto Rossini, Enrico M. Pogliani; Ospedale San Gerardo Monza, Clinica Ematologia

### **OBIETTIVI**

L'obiettivo di questo studio è quello di estrapolare i dati riguardanti la terapia con i bifosfonati nei soggetti affetti da mieloma multiplo (MM) per valutare l'incidenza della complicanza osteonecrosi (BRONJ) e la presenza di fattori predisponenti.

### **MATERIALI E METODI**

Per questo studio sono state revisionate le cartelle ambulatoriali di 207 pazienti (91 donne e 116 uomini, età media 66,57 anni) a cui è stato diagnosticato il MM presso il reparto di Ematologia dell'Ospedale San Gerardo di Monza nel periodo compreso tra l'1 gennaio 1999 e il 12 dicembre 2008. Per ogni paziente in terapia con i bifosfonati è stato registrato il tipo di farmaco utilizzato, la dose, data di ogni singola infusione, la motivazione di eventuali sospensioni temporanee o permanenti del trattamento. Sono stati registrati i valori di emoglobina, albumina, creatinina e calcemia all'inizio ed al termine della terapia con i bifosfonati

### **RISULTATI**

Dei 207 pazienti compresi nello studio, 111 (54 donne e 57 uomini, età media 65,53 anni) sono stati sottoposti ad una terapia con aminobifosfonati endovena a causa della presenza di ipercalcemia, sintomatica e non, e/o di lesioni osteolitiche. Tra questi 55 sono stati trattati solo con zoledronato, 14 solo con pamidronato e 42 con entrambi i farmaci. In 9 casi (3 uomini e 6 donne, età media di 64,33 anni) è stata rilevata l'insorgenza della BRONJ: in 4 casi la terapia è stata effettuata solo con acido zoledronico mentre nei restanti 5 casi sono stati utilizzati entrambi i farmaci; tuttavia in 3 di questi ultimi pazienti la somministrazione di pamidronato può essere considerata casuale, legata ad una mancata reperibilità dell'acido zoledronico; negli altri 2 casi la somministrazione è stata consequenziale, prima pamidronato e poi passaggio alla terapia con acido zoledronico. Nessun caso di BRONJ si è osservato tra i 14 soggetti trattati solamente con acido pamidronico.

### **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

L'incidenza della complicanza osteonecrosi all'interno della casistica presa in considerazione è dell'8,11%. Questa incidenza potrebbe però essere una sottostima se si considera che alcuni pazienti hanno ricevuto una singola somministrazione di bifosfonati per il trattamento di una ipercalcemia transitoria (incidenza 9,375%) e che, inoltre, nessuno studio finora pubblicato ha dimostrato lo sviluppo della BRONJ in soggetti che hanno ricevuto meno di 4 dosi di farmaco (incidenza 10,83%). Il tempo medio trascorso tra l'inizio della terapia e lo sviluppo della complicanza è di 26,11 mesi, mentre il tempo medio di trattamento, se si considera tutta la casistica è di 24 mesi: secondo questi dati lo sviluppo della complicanza potrebbe essere legato ad una esposizione prolungata al farmaco. La dose media di farmaco somministrata nei soggetti che hanno sviluppato la complicanza è di 74,22 mg per quanto riguarda lo zoledronato, mentre la dose media di zoledronato, se si considerano tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati, è di 54,89 mg. È stato possibile ricavare anche la dose media di pamidronato (210 mg) somministrata ai soggetti che hanno sviluppato una BRONJ sottolineando però che nessun paziente tra quelli che hanno sviluppato l'osteonecrosi è stato trattato esclusivamente con il padronato. In 6 dei 9 pazienti che hanno sviluppato la BRONJ è stato possibile identificare un evento scatenante (intervento chirurgico a livello del cavo orale), negli altri 3 casi l'insorgenza può essere considerata spontanea.

## **Protocolli operativi odontoiatrici in pazienti da sottoporre la terapia con bifosfonati : la nostra esperienza**

M. Viviano, L. Di Vece, G. Lorenzini.

Università degli Studi di Siena - Dipartimento di Odontostomatologia - Direttore M. Ferrari  
Ambulatorio di Patologia Orale ed Urgenze - Prof. G. Lorenzini

I bifosfonati sono un gruppo di farmaci ampiamente raccomandati ed utilizzati come trattamento di elezione per l'ipercalcemia moderata e severa associata a neoplasie e per le lesioni osteolitiche metastatiche associate al tumore della mammella o della prostata od al mieloma multiplo in combinazione con altri agenti chemioterapici. A partire dal 2002 sono stati pubblicati diversi reports sulla possibile correlazione tra l'uso di bifosfonati e la comparsa di necrosi avascolari dei mascellari. Wang e collaboratori sono stati i primi a descrivere 3 casi di osteonecrosi in donne sottoposte a chemioterapia per cancro metastatico della mammella in trattamento anche con pamidronato.

### **Materiali e metodi**

60 pazienti (54 f e 6 m) età media (57 anni e 5 mesi) sono stati inviati alla nostra osservazione dal reparto di oncologia medica per una valutazione odontoiatrica prima di essere sottoposti a terapia con bifosfonati.

Il protocollo elaborato prevedeva per ognuno: raccolta dati anamnestici, esame obiettivo, esami strumentali (ortopantomografia), esami ematochimici, seduta di igiene orale ed eventuali terapie chirurgiche e conservative.

A seguire, dopo l'inizio della terapia farmacologica con bifosfonati, controlli trimestrali e richiami di igiene orale semestrali previa profilassi antibiotica.

Nel campione esaminato, complessivamente sono state eseguite: 143 terapie estrattive, 242 terapie endodontiche, 137 terapie conservative, oltre naturalmente, sedute di igiene orale previste dal protocollo.

Ad un anno di distanza dalla presa in carico di ogni singolo paziente è stata prevista l'esecuzione di una OPT di controllo e nei casi dubbi un esame TC.

### **Risultati**

In un periodo di osservazione variabile tra 12 e 36 mesi dall'inizio della terapia farmacologica non è stato evidenziato alcun caso di osteonecrosi.

### **Conclusioni**

E' noto che tutte le procedure odontoiatriche sono in grado di indurre una batteriemia sia pure transitoria. Quindi risulta evidente sia la necessità di inquadrare e curare preventivamente quei pazienti che dovranno essere sottoposti a terapia con bifosfonati avendo evidenza dalla letteratura del legame che esiste tra le infezioni odontoiatriche (iatroge e non) e la comparsa degli effetti collaterali (osteonecrosi) legati alla terapia farmacologica, sia di monitorarne le condizioni durante tutto il periodo della terapia farmacologica. La scelta di eseguire controlli ravvicinati ed esami radiografici si basa sull'impossibilità di prevedere quando e come la patologia potrà presentarsi. Dalla nostra esperienza risulta valido il tipo di protocollo impiegato anche alla luce delle linee guida presenti in letteratura.

## **L'INFORMAZIONE DEL PAZIENTE COME ELEMENTO DI PREVENZIONE DELLA BRONJ**

M.ZAMBELLI , M. SCOLETTA, M. MOZZATI

Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista di Torino  
SSCVD Chirurgia Stomatologia  
Responsabile Dr Marco Mozzati  
Dip- Odontostomatologia

La BRONJ è da diversi anni riconosciuta come l'effetto collaterale più frequentemente associato all'assunzione di bifosfonati.

E' stato dimostrato che la prevenzione intesa come l'eliminazione dei foci infettivi, la riduzione dei traumi chirurgici all'interno del cavo orale, il mantenimento di buone condizioni d'igiene e la modificazione dei fattori di rischio agiscono in maniera importante nella riduzione dell'incidenza di BRONJ.

Tra i fattori di rischio presenti in letteratura (sedi ad elevato rinnovamento osseo, diabete, terapia cortisonica, tabagismo, età, ...) non è ancora stato esaminato quale ruolo svolga la disinformazione in merito all'argomento del paziente, del medico di base ed dell'oncologo.

Lo scopo dello studio è valutare il livello di informazione del paziente riguardo alle controindicazioni legate al farmaco e all'importanza del controllo delle buone condizioni del cavo orale prima e dopo l'inizio della terapia con Zometa.

Nel Reparto di Chirurgia Orale della Dental School di Torino sono quindi stati analizzati i dati relativi alle conoscenze di base dei 53 pazienti affetti da BRONJ. In questo gruppo di pazienti si è tentato di individuare la correlazione tra l'insorgenza della patologia e la misconoscenza del rischio da parte dei pazienti o, in alternativa, la correlazione tra la patologia e l'errore anamnestico da parte dell'odontoiatra curante. Questo fine è stato raggiunto attraverso l'analisi di 4 domande:

1) *"Da chi le è stato prescritto lo Zometa?"*

2) *"Prima di cominciare la terapia è stato messo a conoscenza dei rischi legati all'assunzione dello Zometa?"*

3) *"Prima di cominciare la terapia è stato sottoposto ad una visita odontoiatrica preventiva?"*

4) *"E' attualmente sotto controllo odontoiatrico?"*

Sul numero complessivo dei pazienti:

- 1) il farmaco è stato prescritto in tutti i casi dall'oncologo;
- 2) il 74,47% dei pazienti non erano a conoscenza dei rischi legati all'assunzione di Zometa;
- 3) il 79,25% non è stato sottoposto ad una visita odontoiatrica preventiva;
- 4) il 39,62% non era sotto controllo odontoiatrico al momento della prima visita.

In base all'analisi dei risultati si può ipotizzare che una maggiore informazione riguardo agli effetti collaterali dei bifosfonati potrebbe ridurre l'incidenza di BRONJ.

Inoltre l'alta percentuale di pazienti sotto controllo odontoiatrico alla prima visita può far supporre che la maggior parte degli odontoiatri curanti non fossero correttamente a conoscenza di tali rischi.

## **I TRATTAMENTI CONSERVATIVI**

Prof. Francesco Giuseppe De Rosa - Torino

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## TERAPIA CHIRURGICA NON ESTESA

Dott. Eraldo Pomatto

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA SAN LUIGI di ORBASSANO TORINO

S.C.D.U. ODONTOSTOMATOLOGIA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN CHIRURGIA ODONTOSTOMATOLOGICA

Direttore Prof. Sergio Gandolfo

SERVIZIO DI CHIRURGIA ORALE E MAXILLO FACCIALE

Responsabile Dott. Eraldo Pomatto

L'eziopatogenesi della BRONJ rimane non del tutto chiarita e la maggior parte dei suggerimenti terapeutici, in particolare quelli dell' AAOMS, tendono a privilegiare le terapie conservative in contrapposizione alla chirurgia.

Benchè pochi studi suggeriscano il trattamento chirurgico in alcuni casi si tratta invero di interventi altamente demolitivi la cui opportunità e fattibilità in pazienti affetti da gravi patologie oncologiche di base dà adito ad alcune critiche.

In letteratura nel 2009 e 2010 gli articoli pubblicati nell'ambito del trattamento chirurgico delle BRONJ propongono da un lato un approccio non demolitivo quale quello di Stanton DC, Balasanian E. pubblicato su J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5):943-50. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases, dall'altro un trattamento meno conservativo con resezione e ricostruzione con lembi rivascolarizzati quale quello di Carlson ER, Basile JD, J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):85-95. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws che riprende il lavoro di Nocini P. e Coll. Eur J Surg Oncol. 2009 Apr;35(4):373-9. Epub 2008 Jun 17. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. Sono presenti inoltre 2 lavori che estendono le indicazioni alla chirurgia con un intervento di debridement minore uno ai casi in stadio 2 ed è il lavoro di Chiu CT e Coll J Oral Maxillofac Surg. 2010 May;68(5):1055-63. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw- a serial case analysis, l'altro ai pazienti che non rispondono al trattamento conservativo con clorexidina e antibiotico terapia pubblicato da Scoletta M e Coll. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 May 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20452252. Il nostro atteggiamento sino dal 2005 prevede una terapia chirurgica non demolitivo quale quella sostenuta da Stenton nel suo recente lavoro.

Abbiamo infatti sottoposto a trattamento di debridement profondo pazienti affetti da ONJ in stadio 3 o in stadio 2 precedentemente trattati con terapie conservative senza risoluzione del quadro sintomatologico e clinico.

I casi trattati presso la nostra struttura dal giugno 2005 a settembre 2009 sono stati 20.

I pazienti che hanno conseguito la guarigione sono stati 19, non si è avuta remissione della patologia in 1 caso.

Il follow-up complessivo è di 10-77 mesi (media 26 mesi), 10 di questi pazienti sono deceduti per complicanze oncologiche con una sopravvivenza media di 18.5 mesi, gli altri 10 sono tuttora in vita. Inoltre 10 pazienti sono stati riabilitati con protesi totale tricomponente e non vi sono state complicanze correlate.

## TERAPIA CHIRURGICA ESTESA

Dott.ssa Giorgia Saia

Unità Operativa Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale, Università di Padova

**Introduzione:** Il trattamento resettivo dell' osteonecrosi dei mascellari correlata all'uso di bisfosfonati (BRONJ) rappresenta ad oggi un' opzione terapeutica molto discussa. Le attuali linee guida giustificano il ricorso alla resezione dei mascellari affetti negli stadi avanzati come palliazione per il trattamento di complicanze fratturative, fistolizzazione o dolore incoercibile.<sup>1</sup>

**Materiali e Metodi:** È stata eseguita una ricerca di MEDLINE/PubMed e EMBASE di tutte le casistiche retrospettive e prospettiche tra il 2005 e il 2010 riguardanti il trattamento resettivo della BRONJ. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state: *osteonecrosis, jaw, bisphosphonate, surgery, case series e review*.

**Risultati:** La ricerca ha portato all'individuazione di 11 riferimenti bibliografici.<sup>2-12</sup> 5/11 pubblicazioni sono costituite da case reports.<sup>2-6</sup> In queste vengono descritti in totale 6 pazienti con BRONJ sottoposti a chirurgia resettiva; in particolare 4/6 pazienti sono stati sottoposti a mandibulectomia subtotale e ricostruzione con lembo di fibula<sup>2-3,5</sup>, 1 paziente è stato sottoposto a maxillectomia totale<sup>4</sup>; nel rimanente caso non è stato possibile ricavare dati confrontabili<sup>6</sup>. In tutti i casi eccetto quest'ultimo viene segnalata guarigione intraorale delle mucose a variabili follow-up clinici. 2 ulteriori fonti sono rappresentate da studi retrospettivi<sup>7-8</sup> in cui rispettivamente 22/78 e 2/8 pazienti vengono sottoposti a chirurgia radicale con risoluzione clinica in 19/22 pazienti nel primo studio e in entrambi i casi nel secondo.

Sono stati identificati 3 studi prospettici. Nello studio condotto dalle UO di Verona e Padova vengono descritti 11 casi di chirurgia radicale.<sup>9</sup> L'estensione della resezione ossea è stata decisa su CT e MRI preoperatorie. I risultati hanno attribuito all'istologica dei margini di resezione il ruolo di fattore predittivo di recidiva di BRONJ.

Wutzl et al. presentano 43 pazienti trattati con chirurgia conservativa o resettiva, concludendo che la minima asportazione del tessuto necrotico con adeguata chiusura dei tessuti molli rappresenta un'opzione terapeutica possibile nei casi di malattia avanzata.<sup>10</sup>

Carlson e Basile<sup>11</sup> propongono un'analisi prospettica di una revisione di 74 casi di BRONJ sottoposti a resezione marginale e chirurgia radicale dei mascellari affetti. Nonostante vengano considerati solamente outcomes clinici di guarigione, è riportata una percentuale di successo del 100% nelle maxillectomie in pazienti trattati con BP orali, mentre si rileva un andamento meno predicibile nelle resezioni mandibolari in pazienti esposti a BP ev.

Marx RE<sup>12</sup> non riporta una casistica completa ma descrive solamente diverse possibilità ricostruttive della continuità ossea e degli esiti a carico dei tessuti molli di trattamenti demolitivi della BRONJ.

**Conclusioni:** Dai risultati degli studi valutati si evince che la terapia chirurgica ha un potenziale curativo negli stadi avanzati di malattia. I dati disponibili non permettono tuttavia di stabilire se possa avere un ruolo anche in stadi più iniziali di malattia. In questi casi resezioni di estensione limitata potrebbero rappresentare una potenziale opzione terapeutica. Sono comunque necessari ulteriori studi sul meccanismo patogenetico al fine di comprendere fino in fondo il ruolo della chirurgia resettiva nel trattamento della BRONJ.

### Bibliografia:

1. AAOMS Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. Aust Endod J 2009; 35:119–130.
2. Bianchi B., Ferri A. Ferrari S. et al. Subtotal Mandibular Reconstruction Using an Intraoral Approach: Report of 2 Cases. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66:2654-6.
3. Engroff SL., Kim DD. Treating Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: Is There a Role for Resection and Vascularized Reconstruction? J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:2374-85

4. Farrugia MC. et al. Osteonecrosis of the Mandible or Maxilla Associated with the use of New Generation Bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116:115–20.
5. Ferrari S, Bianchi B, Savi A et al. Fibula Free Flap With Endosseous Implants for Reconstructing a Resected Mandible in Bisphosphonate Osteonecrosis. 2008; *J Oral Maxillofac Surg* 66:999-1003.
6. Lazarovici TS., Yahalom R., Taicher S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67:850-5.
7. Abu-id MH. et al. “Bis-phossy jaws” e High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2008; 36:95-103.
8. Ibrahim T. et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates: A Retrospective Study. *The Oncologist* 2008;13:330–6.
9. Bedogni A., Blandamura S., Lokmic Z. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a Correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:358-64.
10. Wutzl A. et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Head Neck* 2008;30(9):1224-30.
11. Carlson ER., Basile JD. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (Suppl 1):85-95.
12. Marx RE. Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67(Suppl 1):107-19.

## LASERTERAPIA E ALTRE TERAPIE

Dott. Renato Pol, Dott. Marco Mozzati - SSCVD Chirurgia Stomatologia, Dental School, Torino

Nonostante la dimostrata efficacia dei controlli odontoiatrici preventivi si è in grado di ottenere una riduzione del rischio di comparsa di ONJ, di conseguenza di numero di manifestazioni di ONJ non può essere annullato e rimane pertanto aperto il quesito su quale protocollo terapeutico dell'ONJ risulti essere il più efficace.

Le conseguenze e complicanze degli approcci chirurgici, come l'invalidità che determinano, le possibili recidive, e le difficoltà di ottenere risultati predicibili con tecniche così dette conservative hanno determinato un crescente interesse verso nuove tecnologie.

Alla luce della letteratura pubblicata su ozono terapia, terapia iperbarica e laser terapia si propone un nuovo approccio che trova conferme nell'esperienza condotta dalla scuola di Torino: la biostimolazione laser. La biostimolazione laser è un approccio innovativo che ha dimostrato essere in grado di ridurre il dolore e l'edema, di favorire la guarigione delle ferite attraverso una velocizzazione dell'epitelizzazione e la mineralizzazione ossea. Queste le ragioni che hanno portato a pensare di applicare la biostimolazione laser alle osteonecrosi mascellari da bifosfonati.

L'azione biostimolante la guarigione e l'azione antinfiammatoria del laser si è dimostrata efficace. La sintomatologia si è ridotta verosimilmente per l'azione di controllo dell'infezione dei tessuti e mediante l'aumento di sintesi delle endorfine e attraverso l'epitelizzazione superficiale della lesione e non da una rimineralizzazione del tessuto necrotico. In alcuni casi si è manifestata l'espulsione spontanea del sequestro mediante l'epitelizzazione completa della zona sottostante.

La cura dell'ONJ non è possibile nel 100% dei casi, ma la laser terapia si rivolge verso la completa risoluzione dei sintomi e la parziale risoluzione clinica. La sua azione non si esaurisce nel tempo perché nei casi di recidiva o di nuova lesione la sintomatologia si presentava più blanda.

Questi dati suggeriscono che la laser terapia sembra essere una modalità di trattamento promettente per i pazienti con ONJ in quanto è una terapia sicura e ben tollerata, come trattamento conservativo anche per lesioni di grosse dimensioni in pazienti con condizioni sistemiche scadenti.

## **BEVACIZUMAB ED ALTRI AGENTI BIOLOGICI**

Dott. Mauro Venegoni - Milano

L'abstract comparirà sulla versione definitiva degli Atti.

## ONJ e DENOSUMAB

Dott. Nicola Calipari - Reggio Calabria

Potenziati meccanismi che sottostanno alla fisiopatologia dell'osteonecrosi mascellare bifosfonati-correlata (BRONJ) hanno generato un grande dibattito in letteratura. Non è sorprendente che molte ipotesi tentino di spiegare l'unica localizzazione della BRONJ esclusivamente nelle ossa mascellari, tra cui il rimodellamento di osso alterato, inibizione dell'angiogenesi, costanti microtraumi, tossicità da BP dei tessuti molli ed infezioni batteriche. In modo importante, la correlazione dell'incidenza di ONJ con l'efficacia dei BP suggerisce che l'inibizione della funzione e della differenziazione degli osteoclasti potrebbe essere un fattore chiave nella fisiopatologia della malattia.

Denosumab è il primo e unico anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro il ligando di RANK. Quest'ultimo è il principale mediatore del riassorbimento osseo ed è responsabile della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti, le cellule multinucleate che hanno la funzione di riassorbire l'osso.

Denosumab inibisce direttamente il ligando di RANK a livello dell'osso corticale e trabecolare determinando un rapido miglioramento della densità dell'osso

Inizialmente l'osteonecrosi mascellare (ONJ) era considerata erroneamente un effetto chemioterapico più tardivo. L'ONJ è diventata uno dei più discussi eventi avversi nei tumori maligni avanzati. In modo importante, non è mai stata riportata l'associazione dell'ONJ con altri agenti farmacologici, eccetto i bifosfonati.

Due trials clinici randomizzati sull'uso di Denosumab in pazienti oncologici con metastasi ossee riportano che l'ONJ non si presenta frequentemente. Entrambi gli studi hanno una pregressa o attuale somministrazione di bifosfonati orali o endovenosi nei loro criteri di esclusione, così che in questi partecipanti che hanno ricevuto il Denosumab i bifosfonati possano essere esclusi come fattore eziopatologico per l'ONJ. Dal momento che l'ONJ non è stata precedentemente descritta associata con altri farmaci nei pazienti oncologici, può essere suggerito che questi casi di ONJ siano correlati alla somministrazione di Denosumab.

Il ruolo dell'intervallo di dose e di dose cumulativa appare essere importante nei confronti dello sviluppo della ONJ correlata al denosumab.

E' evidente che l'ONJ correlata al denosumab potrebbe essere un effetto avverso dose-correlato. Questa teoria più recente è stata anche riportata per essere applicata alla assunzione di bifosfonati. L'ONJ è stata riportata essere un evento molto più comune in quei pazienti che ricevono bifosfonati per il trattamento e la prevenzione degli eventi scheletrici cancro-correlati (principalmente endovenosi), piuttosto che in quei pazienti che assumono bifosfonati (principalmente orali) per indicazioni non neoplastiche.

## Contributi delle categorie 5 - 6

|                               | Pag |
|-------------------------------|-----|
| Comunicazioni orali :         |     |
| Beninati (Firenze) - cat. 5   | 52  |
| Viviano (Siena) - cat. 6      | 53  |
| <br>                          |     |
| Poster :                      |     |
| Balzano (Torino) - cat. 5     | 54  |
| Basano (Torino) - cat. 5      | 55  |
| Mirelli (Milano) - cat. 6     | 56  |
| Morelli (Foggia) - cat. 6     | 57  |
| Musciotto (Palermo) - cat. 6  | 58  |
| Paolicchi (Pisa) - cat. 6     | 59  |
| Poli (Parma) - cat. 5         | 60  |
| Pomatto (Orbassano) - cat. 5  | 61  |
| Siniscalchi (Napoli) - cat. 6 | 62  |
| Viviano (Siena) - cat. 6      | 63  |
| Viviano (Siena) - cat. 5      | 64  |

## COMPLICANZE CONNESSE A BRONJ: TRATTAMENTO DELLE FISTOLE CUTANEE.

BENINATI F<sup>1</sup>, ROTELLA V<sup>2</sup>, PRUNETI R<sup>1</sup>, DI COSTANZO F.<sup>2</sup>, FICARRA G<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro di Riferimento Regionale per lo Studio e il Trattamento delle Malattie Orali – Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze

<sup>2</sup> S.C. Oncologia Medica- Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze

Dal 2004 sono stati diagnosticati presso la nostra struttura 51 casi di BRONJ. Dopo la diagnosi le complicanze più comuni sono state: insorgenza di fistole cutanee (3 casi), frattura patologica della mandibola (2 casi) e comunicazione oro-antrale (2 casi). I tre pazienti che presentavano la comparsa di fistole cutanee avevano assunto zoledronato per lunghi periodi (mediana 42 cicli mensili) e l'osteonecrosi era seguita a trattamenti odontoiatrici invasivi (estrazioni dentali). La malattia oncologica di base era in un caso un linfoma NH e negli altri due il mieloma multiplo. Tutti e tre i pazienti sono stati trattati con terapie conservative consistenti in antibioticoteraapia (amoxicillina + acido clavulanico, metronidazolo e clindamicina), curettage superficiali associati a lavaggi con povidone iodato e/o rifampicina associato a sciacqui con clorexidina 0,12%<sup>1,2</sup> Il trattamento delle fistole è consistito in lavaggi con rifampicina e fisiologica ottenendo la guarigione di un solo caso; negli altri due non si è invece osservato alcun miglioramento. Recentemente è stato introdotto un nuovo protocollo di trattamento con lavaggi a base di ciprofloxacina (2mg/ml) e alginati idrogel ottenendo un netto miglioramento delle lesioni fistolose ed in un caso anche della corrispettiva lesione intraorale.<sup>3</sup>

L'incidenza di BRONJ nei pazienti oncologici sottoposti a terapia con bifosfonati si stà progressivamente riducendo grazie al miglioramento della prevenzione e alla conoscenza dei fattori di rischio. Il trattamento delle complicanze è di fondamentale importanza per evitare lunghe inabilità e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

1) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. Aust Endod J 2009; 35: 119–130

2)Ficarra G, Beninati F, Rubino I et all. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 2005; 32: 1123–1128

3)Pérez SB, Barrero MV, Hernández MS et all. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A proposal for conservative treatment. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Dec 1;13(12):E770-3

## **Utilizzo di una placca protesica in un paziente con osteonecrosi da bifosfonati**

M. Viviano, A. Calamati, F. Viviano, L. Brindisi, D. Donati, L. Di Vece, G. Lorenzini

Università degli Studi di Siena  
Dipartimento di Odontostomatologia  
Direttore M. Ferrari  
Ambulatorio di Patologia Orale  
Prof. G. Lorenzini

I bifosfonati vennero sviluppati nel XIX secolo ma fu solamente negli anni 60 del Novecento che vennero studiati in relazione alle patologie del metabolismo osseo. Ad oggi figurano tra i primi venti farmaci più prescritti al mondo essendo la terapia di riferimento per patologie neoplastiche e non neoplastiche e spesso anche per patologie “off-label”.

Dal 2003 apparve in letteratura odontoiatrica l’ipotesi di una possibile relazione della necrosi ossea dei mascellari riconducibile all’uso dei Bifosfonati, soprattutto assunti per via endovenosa. Il meccanismo d’azione dei bifosfonati, analoghi del pirofosfato inorganico, si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

L’osteonecrosi, colpisce nella maggior parte dei casi la mandibola poi la mascella ed raramente entrambe le sedi. Questo coinvolgimento selettivo nello sviluppo di osteonecrosi può correlarsi alla particolarità dell’ambiente orale: area con una microflora batterica, esposta costantemente a traumatismi e forti pressioni.

### **Caso clinico**

Paziente di sesso femminile affetto da OSCC trattato con chemioterapici e successivamente con Zometa® per 24 cicli uno ogni 21 giorni. Lo Zometa® è stato sospeso per l’insorgenza di aree di osteonecrosi. Dopo cinque anni la paziente presentava fistola cutanea mandibolare e i seni mascellari completamente aperti con comunicazione oro-antrale. La comunicazione oro-antrale bilaterale non permetteva alla paziente di avere sia una normale vita di relazione ma soprattutto, non le permetteva di avere un’adeguata alimentazione tanto da condurla verso uno stato cachettico.

Abbiamo deciso di realizzare una protesi totale rimovibile al fine di ottenere un sigillo tale da rendere possibile l’alimentazione e migliorare la fonazione. Il manufatto realizzato non aveva alcun appoggio osseo ma solo mucoso. Questo è stato possibile applicando del materiale morbido Dinabase®. A distanza di 24 mesi non abbiamo avuto un peggioramento della situazione clinica e le condizioni generali della paziente sono notevolmente migliorate: ha ripreso una discreta vita “di relazione” ed ha recuperato anche massa corporea.

### **Conclusioni**

L’applicazione di protesi o placche non è consigliabile perché le continue e costanti forze che si scaricano durante la masticazione possono favorire l’insorgenza o il peggioramento dell’osteonecrosi. Nel nostro caso abbiamo utilizzato un materiale morbido termoplastico che applicato sulla placca permette di trovare ritenzione nei lembi mucosi. Il rimaneggiamento settimanale della placca e controlli settimanali hanno lasciato invariata la patologia primitiva rendendo una qualità di vita alla paziente sicuramente migliore.

## Uso del laser non chirurgico nella terapia della BRONJ

Autori : Francesco Balzano, Andrea Vasta, Matteo Scoletta, Marco Mozzati

Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista di Torino  
SSCVD Chirurgia Stomatologia  
Responsabile Dr Marco Mozzati  
Dip- Odontostomatologia

I BF sono una classe di farmaci che agiscono sulla linea cellulare osteoclastica sia in modo diretto (inibizione dell'attività, della proliferazione, della migrazione e induzione dell'apoptosi) che in modo indiretto (modulazione dei sistemi di regolazione osteoprogeterina-RANK-RANKligando). Vengono utilizzati nella terapia di lesioni osteolitiche associate a mieloma multiplo e tumori solidi (principalmente mammella, prostata e polmone) e trovano indicazione anche in altre patologie non neoplastiche come l'osteoporosi, il morbo di Paget e l'osteogenesi imperfetta.

Dal 2002 sono stati osservati, come nuovo effetto collaterale, numerosi casi di osteonecrosi delle ossa mascellari (nota come BRONJ).

Le terapie proposte ad oggi non possono essere ritenute definitive e risolutive in quanto presentano una alta percentuale di recidive; in questo contesto sono da preferire le terapie conservative a quelle chirurgiche.

Nell'ambito delle terapie conservative il reparto di Chirurgia Orale della Dental School di Torino ha scelto di utilizzare la LLLT (Low Laser Level Therapy).

E' dimostrato infatti, in letteratura, che tale terapia aumenta la velocità di guarigione tissutale, riduce l'infezione e l'infiammazione e dimuisce il dolore.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato il laser Lumix2 Dental distribuito dalla Prodent con programmi terapeutici predeterminati (programma Necrosi) effettuando 3 sedute a settimana per un totale di 10 sedute valutando all'inizio e alla fine del ciclo di terapia i seguenti parametri: presenza di edema, fistole, pus, dolore, alitosi e dimensioni della lesione.

Il nostro protocollo ha dimostrato un miglioramento della sintomatologia algica e sia il grado dell'infezione che dell'infiammazione.

Questo tipo di trattamento è stato indicato per le lesioni in stage secondo Marx IA, IB, IIA e IIB. Per le lesioni più piccole è stata dimostrata in alcuni casi una completa remissione dei segni e dei sintomi (20 casi su 56).

Nei casi di lesioni più grandi, pur non ottenendo una completa remissione della sintomatologia, permette di ridurre il grado di infiammazione e di infezione del sito necrotico e di ottenere una migliore epitelizzazione prima della terapia chirurgica, in modo da facilitare la chiusura per prima intenzione del sito chirurgico.

Le lesioni sottoposte a LLLT sono state 56 (46 EV; 13 OS; 9 IA; 8 IB; 33 IIA; 6 IIB) di queste 30 sono andate incontro ad una terapia chirurgica post LLLT ed in 10 casi è stata rilevata una recidiva post chirurgia.

In 3 casi pur non avendo ottenuto la completa remissione sintomatologica non è stato possibile proseguire con la terapia chirurgica per volontà del paziente (2) o del curante (1) ed è stato quindi riproposti ulteriori cicli di LLLT.

## **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI:**

### **confronto tra pazienti radio trattati e in terapia con bifosfonati**

Autori: L. Basano, M. Gilardino, A. Chiarelli, M. Brusa, F. Goia

S.C. ODONTOSTOMATOLOGIA A.O. Ordine Mauriziano Direttore: Dr. Franco GOIA

Le necrosi ossee dei mascellari sono temibili complicanze secondarie a diversi e numerosi eventi (cause traumatiche – infettive - vascolari chimiche o fisiche).

Dal punto di vista clinico rivestono fondamentale importanza quelle conseguenti a radioisotopi (osteoradionecrosi) e quelle conseguenti ad assunzione di sostanze farmacologiche quali i bifosfonati (BRONJ).

Per quanto riguarda la RT il rischio di incorrere in questa complicanza non è prevedibile, ma si suppone essere correlato alla dose delle radiazioni (in genere più di 60 Gy) aumentando nei pazienti dentati e nei soggetti a cui vengono estratti elementi dentari. Oltre all'osso, anche i tessuti molli della regione irradiata vengono sempre coinvolti con complicanze più o meno importanti che vanno sotto il nome di mucositi.

Nel secondo caso si considerano a rischio osteonecrosi tutti i pazienti in cura con bifosfonati e.v., anche dopo la prima somministrazione, e quelli che assumono bifosfonati orali in via continuativa da almeno tre anni. Questi ultimi in letteratura sono pochi e sempre legati all'uso di molecole aminobifosfonate (quelle dell'ultima generazione). Infatti nessun caso è stato mai descritto con l'uso del Clodronato

In entrambi i casi le infezioni dentarie, le parodontopatie avanzate, le protesi mobili incongrue e i traumi dentali occlusali sono considerate le cause locali più predisponenti all'osteonecrosi e le conseguenti estrazioni o interventi chirurgici terapeutici sono segnalati come le principali cause scatenanti.

Gli interventi attuati dal chirurgo orale si suddividono in indispensabili, necessari o utili in rapporto al momento terapeutico generale e alla presenza o meno di lesioni in atto nel cavo orale.

Indispensabili sono tutti gli atti di prevenzione e bonifica del cavo orale prima o durante il trattamento, necessari sono gli interventi di exeresi dell'osteonecrosi mentre utili sono le toelette chirurgiche di mantenimento nei casi più avanzati.

Le estrazioni dentarie devono essere accompagnate da una attenta toeletta alveolare, quando possibile effettuata con Piezosurgery: esse possono essere eseguite dopo 6/12 mesi dal termine della radioterapia con le opportune attenzioni, mentre quelle effettuate durante o dopo il trattamento con bifosfonati devono seguire un rigoroso protocollo al fine di evitare pericolose sovrainfezioni batteriche..

La terapia delle lesioni necrotiche è pressoché sovrapponibile in entrambi i casi e prevede una toeletta chirurgica dell'osso con plastica di chiusura della ferita per una guarigione di prima intenzione.

In caso di minima esposizione ossea, dopo un periodo di osservazione, il curettage osseo mediante piezosurgery con plastica di chiusura in anestesia locale è l'intervento di elezione.

Se l'esposizione appare più estesa e accompagnata da un quadro sintomatologico conclamato, previa opportuna valutazione TAC per un corretto controllo dei limiti, si procede ad una chirurgia resettiva parziale generalmente in narcosi.

Tutti gli interventi chirurgici sono supportati da un trattamento antibiotico con schemi variabili in base alla gravità del caso.

Alla luce di quanto esposto si evidenzia l'assoluta necessità di una attività di prevenzione e divulgazione dei rischi da parte degli operatori di base e una indispensabile collaborazione tra le varie figure professionali coinvolte.

## Multifattorialità e BRONJ: caso clinico

C. Mirelli, L. Bartorelli, C. Tarozzi, R. Grimaldi, S. Mantovani, M. Aspesi, O. Scandola, C. Dall'Agnola

Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS Fondazione Ca' Granda  
Clinica Odontoiatrica

*Introduzione:* i bifosfonati sono farmaci prescritti per osteoporosi, tumori ossei primitivi, mieloma multiplo e secondarismi ossei. In letteratura si è lungamente discussa la loro importanza nel determinismo della BRONJ. Si suppone che la presenza di fattori favorenti sia una concausa amplificante la loro azione.

*Caso Clinico:* la pz MTG, di sesso femminile e di 58 aa, è stata inviata, nel **giugno'09**, all'attenzione del GRUPPO BIFOSFONATI, reparto di Conservativa e Endodonzia della Clinica Odontoiatrica e Stomatologica dell'Università degli Studi di Milano - Fondazione IRCCS, in seguito alla mancata guarigione in sede post estrattiva di 48 e gemizio di pus alla spremitura. Nel **dicembre'01** le viene diagnosticata una vasculite autoimmune e le vengono prescritti due boli di cortisone, cui sono stati associati cardioprotettori, betabloccanti, gastroprotettori e due cicli di ciclosporina. Tra il **2001** e **2002**, inoltre, le diagnosticano l'osteonecrosi dell'astragalo. Nel **2003** inizia la terapia con Bifosfonati assunti per os (Fosamax 70mg). Nel **febbraio'09**, in seguito all'estrazione di 47, riferisce lenta guarigione tissutale post estrattiva, comparsa d'essudato sulcolare simil purulento in 48 e dolore in occlusione. Dal **marzo'09** segue una terapia antibiotica: Amoxicillina e ac. Clavulamico ogni 12h. L'OPT evidenzia un quadro di parodontopatia diffusa. Nel **maggio'09** subisce avulsione di 48 e sospensione dei Bifosfonati.

In base al protocollo terapeutico adottato dal GRUPPO BIFOSFONATI, si richiede una TC 3D cone beam ed un tampone orale per l'antibiogramma, nell'attesa, si modifica la terapia antibiotica adottando: Claritromocina RM 500mg 1 v/die x 5gg + Tetraciclina 100mg 1v /die per 10gg. Alla luce degli esiti dell'antibiogramma e della TC si esegue la toeletta chirurgica, coadiuvati da strumenti subsonici, in sede 47/48.

*Risultati:* la terapia farmacologia adottata ha permesso di ottenere le condizioni cliniche necessarie per la rimozione del sequestro osseo e del tessuto di granulazione. Il follow up ad un anno conferma la completa guarigione sia dei tessuti molli che dei tessuti duri.

*Discussione e Conclusioni:* il caso clinico è esemplificativo dell'importanza della multifattorialità nel determinismo della BRONJ. Indispensabile è quindi un'accurata anamnesi, che, nel caso della signora MTG, sarebbe stata da sola sufficiente ad innescare un percorso preventivo nei confronti della complicità osteonecrotica. Un attento esame obiettivo, una completa analisi radiografica e un'adeguata comunicazione odontoiatra/radiologo/medico curante, prima della comparsa di segni e sintomi della BRONJ, sono passi fondamentali nel limitare l'evoluzione della patologia, soprattutto per l'assunzione orale dei bifosfonati.

## **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI IN PAZIENTE TRATTATO CON BIFOSFONATI : UN CASO CLINICO**

Franco Morelli<sup>1</sup>, Pasquale Minenna<sup>2</sup>, Annalisa Simeone<sup>3</sup> and Evaristo Maiello<sup>1</sup>

U.O.C. Oncologia

U.O.C. Odontoiatria

U.O.C. Radiologia

IRCCS 'Casa Sollievo della Sofferenza' San Giovanni Rotondo (FG)

### **INTRODUZIONE**

Numerosi studi clinici hanno dimostrato un'associazione fra l'utilizzo dei bifosfonati e l'osteonecrosi dei mascellari (BRONJ). Una delle manifestazioni principali della BRONJ è la comparsa di un'esposizione ossea a carico dei mascellari. Tuttavia, AA ipotizzano la comparsa di alterazioni precoci delle strutture ossee, asintomatiche, evidenziabili all'esame TC (stadio 0).

### **PAZIENTE E METODI**

E' giunto alla nostra osservazione il paziente C.A., di sesso maschile e di 68 anni d'età, affetto da carcinoma prostatico ormono-refrattario in terapia con Zoledronato da circa due anni e Docetaxel da sei mesi, per la comparsa di una tumefazione dolente in sede mascellare destra. Il paziente riferiva la comparsa delle algie già da due mesi ma la TC eseguita dimostrava una piccola formazione a contorni irregolari dell'angolo mandibolare snx non meglio tipizzabile. La scintigrafia ossea eseguita congiuntamente era negativa. L'esame TC eseguito durante questo ricovero evidenziava, invece, un'alterazione osseostutturale con interruzione della corticale in corrispondenza della regione emimandibolare snx, del versante paramediano snx del mascellare e del seno mascellare dx con un patologico ispessimento dei tessuti molli circostanti. Considerata l'estensione di malattia, il paziente è stato trattato con terapia antibiotica a largo spettro e monitoraggio mensile del quadro clinico. Ad un follow up di quattro mesi, si è osservata la regressione dei segni di flogosi ed infezione con regressione della sintomatologia algica.

### **CONCLUSIONI**

Questo caso evidenzia che la diagnosi precoce dell'ONJ richiede un'attenta valutazione per quei quadri clinici che non presentano all'inizio un'esposizione ossea dei mascellari.

**BRONJ: CIO' CHE L'OCCHIO NON VEDE**  
**Musciotto A, Termine N, Mercadante V, Campisi G.**

**Dip. di Scienze Stomatologiche - Settore di Medicina Orale "V.Margiotta" – Università di Palermo**

I **bisfosfonati** (BF) somministrati per via sistemica e/o orale rappresentano gli agenti farmacologici più prescritti per il trattamento dell'**osteoporosi** (OP) primitiva e secondaria a corticosteroidi, entrambe problematiche ad elevato impatto medico-sociale, che comportano elevati costi in termini di disabilità e riduzione della qualità della vita.

L'**osteonecrosi dei mascellari** (BRONJ), originariamente associata alla terapia con BF endovenosi nei pazienti oncologici, rappresenta altresì una temibile complicanza a medio-lungo termine nei pazienti in trattamento con BF orali per la cura e/o prevenzione dell'OP.

Si descrive il caso di una paziente, sesso **F**, di **anni 76** sottoposta, per la terapia dell'**osteoporosi**, a trattamento farmacologico con BF intramuscolo (i.e. **disodio clodronato**) e successivamente con BF *per os* (i.e. **alendronato**), per un periodo complessivo di circa 5 anni. Patologie concomitanti: cardiopatia aritmica e ipercolesterolemia, in terapia farmacologica.

La paziente si presenta alla nostra osservazione per una sospetta lesione endo-parodontale a partenza dall'elemento dentario 3.5, che presenta dolore alla palpazione-percussione e fistola su mucosa masticatoria, versante linguale. All'indagine anamnestica la paziente riferisce l'avulsione dentaria, circa 3 mesi prima, dell'elemento 3.4, con guarigione clinica dell'alveolo post-estrattivo.

L'esame radiografico delle arcate dentarie (OPT) evidenziava un'area di rimaneggiamento osseo, radiotrasparente, a contorni irregolari, estesa dalla zona dell'alveolo post-estrattivo del 3.4 all'area periradicolare del 3.5. L'esame TC-Dentalscan evidenziava ampia area di osteolisi/osteonecrosi coinvolgente il corpo della mandibola in zona 3.4-3.5, con interruzione della corticale ossea vestibolare ed estesa al canale mandibolare con diagnosi di BRONJ.

Il presente case-report testimonia la possibile discrepanza tra la presentazione clinica (meno classica, BRONJ non-exposed) e la valutazione radiografica della lesione, la cui evoluzione talvolta subdola può indurre il clinico in errori diagnostici e terapeutici.

## **Akt and Aromatase polymorphisms predict the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients**

Elisa Paolicchi<sup>1</sup>, Fabio La Ferla<sup>2</sup>, Francesco Crea<sup>1</sup>, Mario Gabriele<sup>2</sup> and Romano Danesi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Pharmacology and Chemotherapy, Department of internal Medicine,  
University of Pisa, Pisa, Italy

<sup>2</sup>Department of Surgery, Section of Oral Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy

Osteonecrosis of jaws (ONJ) is a relatively rare but serious complication of zoledronic acid administration in cancer patients with bone metastases. (Graziani et al. 2006). Since 2003, increasing ONJ rates have been observed in subjects receiving intravenous bisphosphonates (BPs) (Marx 2003, Ruggiero et al 2004). BPs and estrogens show a synergistic activity on bone tissue, by inhibiting osteoclast differentiation and increasing osteoclast apoptosis (Saintier et al 2006). Clinical manifestations of ONJ are extremely variable: lesions can appear as small endo-parodontal injury or as large area affecting all mandible and jawbone (Marx et al 2005). Recently, genetic polymorphisms have been suggested as promising tools to identify patients with higher risk of drug-related adverse events. The purpose of this study was to identify correlations between the SNPs of estrogen receptor- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ), aromatase and Akt-1 in oncologic patients treated with zoledronate, and the occurrence of osteonecrosis.

The study was conducted on a cohort of subjects with cancer divided into two groups: the test group, consisting of 30 patients (17 F, 13 M) who developed osteonecrosis, and the control group of 53 patients (40 F, 13 M) with no detectable bone lesions. ER- $\alpha$  (T156705C and A156751G), Aromatase (C132810T) and AKT-1 (C20675G and G27188A) polymorphisms were analyzed on DNA from blood. Genomic DNA was extracted using the QIAamp DNA mini Kit (Qiagen) and the SNPs were detected by TaqMan SNP-genotyping assay on the ABI PRISM 7900HT platform (Applied Biosystems).

No significant differences between test and control groups was observed when ER- $\alpha$  polymorphisms were analyzed. AKT-1 C20675G showed higher frequency of TC-TT in control group (40%) than in test group (8.33%) ( $p < 0.01$ ). Moreover, C20675G (rs3730358) is in linkage disequilibrium with other polymorphisms of AKT-1, this resulting in a functional pattern more complex than the individual SNP.

Concerning the C132810T polymorphism, the TT frequency was significantly higher in test than in control group (36.67 vs. 16.98%,  $p = 0.0439$ , O.R.-2.83). The minor TT is associated with higher aromatase activity (Zarrabeita 2004); therefore, elevated levels of estrogens could enhance the risk of BP-related ONJ. This study suggests the importance of genotyping to identify patients at risk of manifesting this serious disease.

## **Terapia chirurgica delle ONJ da bifosfonati.**

Tito Poli, Alfredo Balestreri, Emanuele Scozzafava, Davide Lanfranco, Silvano Ferrari, Enrico Sesenna

Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Scienze Otorino, Odonto- Oftalmologiche e Cervico Facciali, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Il trattamento dell'osteonecrosi da bifosfonati (ONJ) a livello dei mascellari rappresenta attualmente uno degli argomenti più dibattuti. Se da un lato infatti sempre più numerosi sono i casi segnalati di ONJ insorti in soggetti in trattamento con bifosfonati (quasi esclusivamente di seconda generazione: Pamidronato e Zolendronato) farmaci noti per la loro efficacia sia nel controllo dell'ipercalcemia in corso di metastasi ossee da carcinomi (mammella, prostata) o di mieloma multiplo che per i noti effetti benefici in presenza di grave osteoporosi, d'altra parte non si è registrata un'uniformità di vedute circa le indicazioni ed il timing dell'eventuale trattamento chirurgico nelle complicanze mascellari. Questa reticenza nell'atto chirurgico deriva da oggettive difficoltà che si incontrano trattando casi di ONJ iatrogena, sia per una chiara difficoltà di demarcazione dell'area di necrosi che vanifica spesso i tentativi curettage conservativo delle lesioni che per la tipologia dei pazienti minati nelle condizioni generali dai pregressi trattamenti chemioterapici capaci di alterare i normali processi di guarigione nonché spesso portatori di una malattia oncologica di base in evoluzione.

Con tali premesse, il compito del chirurgo maxillo-facciale non potrà limitarsi alla mera gestione delle forme acute e degli esiti dell'osteo-radio-chemio-necrosi, ma dovrà necessariamente estendersi alla loro prevenzione attraverso una bonifica dentaria-parodontale eseguita nei tempi adeguati e nel massimo rispetto delle strutture dento-portatrici. In casi selezionati si potrà rendere infine necessario procedere ad una resezione di segmenti più o meno ampi dei mascellari seguita da una ricostruzione con lembi ossei rivascularizzati.

## **ESPERIENZA DI TRATTAMENTO DELLA ONJ : TERAPIA CHIRURGICA NON ESTESA**

Eraldo Pomatto , Franco Motta

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SAN LUIGI TORINO.ORBASSANO  
SCDU DI ODONTOSTOMATOLOGIA - DIR. PROF. S. GANDOLFO  
SERVIZIO DI CHIRURGIA ORALE E MAXILLO FACCIALE - RESP. E. POMATTO

Presso la SCDU di Odontostomatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria San Luigi di Orbassano dal Giugno 2005 al gennaio 2010 sono stati trattati con intervento chirurgico resettivo-settoriale (osteotomia segmentaria in tessuto sano e chiusura dei lembi mucosi per prima intenzione) 20 pazienti affetti da ONJ avanzata e che rispondono ai seguenti criteri di elegibilità: evidenze cliniche e radiologiche di ONJ; presenza di sintomatologia algica e stato clinico corrispondente al grado 2 o 3 secondo la AAOMS nonostante precedenti trattamenti con procedure conservative (antibiotici + abluzioni con antisettici orali, curettage in anestesia locale ); trattamenti concomitanti o precedenti con Bifosfonati prescritti per il trattamento del mieloma multiplo, di metastasi ossee da tumori solidi o osteoporosi; nessuna controindicazione alla narcosi; una aspettativa di vita superiore a 3 mesi;esame istologico intraoperatorio per escludere l'origine metastatica della lesione, consenso scritto informato.

I pazienti sono 7 maschi, età media 66,71 aa; e 13 femmine, età media 64,69 [TAB1],le patologie di base sono 9 mieloma multiplo, 2 carcinomi della prostata, 9 carcinomi della mammella, 2 artrite reumatoide, 1 osteoporosi. In 3 pazienti il farmaco utilizzato è stato l'Aledronato (nel paziente affetto da osteoporosi ed nei pazienti affetti da a.r.), in tutti gli altri casi il farmaco di base era l'Acido Zoledronico (Zometa) ed in un solo caso vi è stata un'associazione tra acido zoledronico ed acido pamidronico (Aredia). L'osteonecrosi in 11 pazienti è insorta in sede mandibolare, in 8 si è verificata in sede mascellare e solo in un caso si è verificata in entrambi i siti.

Le visite di controllo sono state praticate inizialmente ogni mese poi ogni tre mesi , i criteri di guarigione adottati sono stati i seguenti : per guarigione si intende assenza di dolore,assenza di segni clinici e radiologici (OPT e TC) di necrosi ossea, assenza di infezione, assenza di deiscenze della mucosa.

### **RISULTATI**

Il follow-up complessivo è stato di 1-67 mesi (media 20 mesi).

Per altro 10 di questi pazienti sono deceduti per complicanze oncologiche e presentano quindi un follow-up di 4-36 mesi (media 18.5 mesi).

17 pazienti sono guariti secondo i criteri prestabiliti e non hanno avuto necessità di ulteriori trattamenti

2 pazienti hanno presentato dopo 12 mesi una modesta area di esposizione ossea risolta con l'asportazione del tessuto osteitico in anestesia locale raggiungendo in fine la guarigione.

In 1 caso si è verificata durante l'intervento la frattura della mandibola e, nonostante l'osteosintesi intraoperatoria, non si è avuta guarigione.

10 pazienti sono stati riabilitati con protesi totale secondo il protocollo in uso presso il nostro Reparto per i pazienti oncologici vale a dire con una base protesica traumatica in silicone morbida e non vi sono state complicanze correlate.

## **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI: QUANDO LA DIAGNOSI E' SOVRASTIMATA**

Siniscalchi G, Rauso R., Tartaro G e Colella G

Dipartimento Universitario di Patologia della Testa e del Collo. Seconda Università degli Studi di Napoli

Le prime descrizioni di osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati (1,2) sono state accolte con incredulità ed il danno osseo spesso messo in relazione a terapie concomitanti, in particolare steroidi ad alte dosi spesso presenti nei trattamenti oncologici (3). A questa fase di incredulità ha fatto seguito una accurata valutazione del fenomeno, dimostrata da una esponenziale crescita della letteratura scientifica sull'argomento, sia di derivazione dentale e maxillo-facciale che oncologica, ematologica o reumatologica. Nell'ultimo anno sono comparsi dei warning relativi ad osteonecrosi che mascheravano neoplasie sottostanti oppure erroneamente diagnosticate come neoplasie(4,5). Gli autori riportano due casi di metastasi mandibolari da carcinoma mammario (uno osteolitica ed una osteoblastica) in trattamento con aminobifosfonati ev., caratterizzati da anestesia del labbro e tumefazione, senza altri segni clinici caratteristici, per i quali era stata formulata la diagnosi di BRONJ e sospesa la terapia. Lo studio radiografico ed, in uno dei due casi, la biopsia hanno portato alla diagnosi di metastasi. In particolare in entrambi i casi è stato osservato l'interessamento del condilo mandibolare, sede non descritta in letteratura nei casi di BRONJ. Dallo studio di questi casi si rileva come la particolare attenzione alla osteonecrosi ha avuto come effetto indesiderato una erronea diagnosi, seguita da sospensione ingiustificata della terapia con bifosfonati. Viene sottolineata la necessità di criteri diagnostici clinici e strumentali univoci.

### **Bibliografia**

- 1) Marx RE.  
Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.  
J Oral Maxillofac Surg. 2003 Sep;61(9):1115-7.
- 2) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL.  
Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases.  
J Oral Maxillofac Surg. 2004 May;62(5):527-34.
- 3) Tarassoff P, Csermak K.  
Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients.  
J Oral Maxillofac Surg. 2003 Oct;61(10):1238-9.
- 4) Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, et al.  
Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases.  
Bone. 2007 Dec;41(6):942-5
- 5) Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA, Gupta S, D'cruz AK.  
Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw masquerading as tumor: A word of caution for oral surgeons and oncologists.  
Eur J Surg Oncol. 2010 Jan 11.

## **Bevacizumab ed insorgenza di nuovi casi di osteonecrosi: un caso clinico**

M. Viviano, L. Brindisi, G. Vessio, D. Donati, G. Lorenzini

Università degli Studi di Siena  
Dipartimento di Odontostomatologia  
Direttore M. Ferrari  
Ambulatorio di Patologia Orale ed Urgenze  
Prof. G. Lorenzini

Bevacizumab, è un anticorpo monoclonale, che si lega al fattore di crescita endoteliale vascolare, una proteina che circola nel sangue e che contribuisce allo sviluppo dei vasi sanguigni. In Italia trova come prima applicazione nel trattamento del tumore metastatico della mammella, del polmone non a piccole cellule e del rene. Bevacizumab, ha la caratteristica di legarsi al VEGF, impedendone l'azione; in tal modo le cellule tumorali, non potendo produrre nuovi vasi sanguigni, non ricevono sufficiente ossigeno e nutrimento, con un conseguente rallentamento della crescita tumorale.

### Caso clinico

Si presenta alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile di anni 77, con dolore in sede mandibolare sinistra associato a tumefazione, trisma, difficoltà alla deglutizione ed alla fonazione ed infine, linfadenopatia latero-cervicale sinistra.

L'esame intraorale evidenzia un'esposizione ossea in prossimità del trigono retromolare di sinistra ponendo sospetto di Osteonecrosi.

Da cinque giorni sotto terapia antibiotica con amoxicillina 1g 2 volte al dì ma senza miglioramento della sintomatologia.

Dalla raccolta dei dati anamnestici si evince che il paziente è in trattamento, per una patologia neoplastica prostatica, con Granisetron Cloridrato, Desametasone, Taxotere, Bevacizumab, Leuprorelina Acetato, Irbesartan e Idroclorotiazide, Prednisone, Lansoprazolo.

Il paziente viene ospedalizzato per iniziare una terapia ad ampio spettro endovenosa con amoxicillina ed acido clavulanico, metronidazolo e, contemporaneamente, viene effettuato un esame colturale per i germi presenti nella sede associato ad antibiogramma.

Si esegue d'urgenza un'ortopantomografia e TC del massiccio facciale.

L'ortopantomografia evidenziava una modesta area di rarefazione, di interpretazione non univoca, nella zona del trigono retromolare sinistro, mentre invece la TC tradizionale non evidenziava segni e caratteristiche radiografiche riconducibili ad aree di osteonecrosi.

Solamente la ricostruzione in 3D riusciva ad evidenziare una minima alterazione di segnale in una piccola porzione della mandibola.

### Conclusioni

Da un'approfondita revisione della letteratura sembra che l'utilizzo di Bevacizumab favorisca l'insorgenza di ONJ. I pazienti che associano chemioterapici, bifosfonati e Bevacizumab possa aumentare notevolmente il rischio di ONJ.

Nel nostro caso l'intercettazione clinica di un caso precoce di Osteonecrosi può aiutare il radiologo ad evidenziare, con le varie tecniche di imaging, la corretta interpretazione della patologia; notevole importanza assume lo scambio di notizie tra i vari clinici affinché possa essere effettuata il più precocemente possibile la diagnosi di ONJ.

## **Possibile implicazione del Biofilm microbico nel processo patologico di ONJ**

M. Viviano, D. Donati, M. Picciotti, G. Lorenzini

Università degli Studi di Siena  
Dipartimento di Odontostomatologia  
Direttore M. Ferrari  
Ambulatorio di Patologia Orale ed Urgenze  
Prof. G. Lorenzini

L'osteonecrosi dei mascellari viene definita come un' area di osso esposto nella mascella o nella mandibola che persiste per più di otto settimane, in pazienti mai sottoposti a radioterapia ma che abbiano fatto uso o siano in terapia con i bifosfonati. La terapia con i bifosfonati è inserita nella gestione standard di pazienti con osteoporosi e anche di pazienti oncologici in quanto sono in grado di inibire il riassorbimento osseo.

Il biofilm orale, in condizioni normali, è composto da complesse e strutturate comunità microbiche incluse in una matrice glicoproteica che aderiscono tenacemente ad una determinata superficie sulla quale si sviluppano.

Fisiologicamente all'interno della cavità orale allignano molte specie batteriche ed è possibile che il microambiente e le condizioni cliniche locali e/o sistemiche che si vengono a creare nelle anfrattuosità dell'osso necrotico possano permettere lo sviluppo di specie batteriche non comunemente presenti.

**PAZIENTI E METODI:** è stato prelevato materiale biologico mediante uso di tamponi (Transport Swab®) dalla cavità orale di 26 pazienti (24 femmine e 2 maschi) con età media di 61.7 in terapia con bifosfonati di cui 5 che presentavano osteonecrosi e 21 sani.

Prima di procedere al brushing del tampone veniva fatto fare uno sciacquo con fisiologica sterile al fine di diminuire l'eccessiva carica batterica.

I tamponi sono stati inviati in microbiologia dove sono state preparate colture batteriche per l'identificazione della popolazione batterica e funginea locale.

**RISULTATI:** le specie batteriche identificate sono stati Klebsiella Pneumonie, Streptococcus Pneumonie, Streptococcus Anginosus, Steptococcus Parasanguinis, Bastoncelli e Spirobacilli, Serratia Marcescens, Staphylococcus Aureus, Enterococcus Faecalis, Morganella Morganii, e Treponema Pallidum.

I miceti che sono stati identificati sono la Candida Albicans, Candida Glabrata, Candida Tropicalis.

**CONCLUSIONI:** dato che i biofilm microbici rivestono un ruolo fondamentale nell'evoluzione della patologia osteonecrotica, con questo studio indaghiamo una possibile alterazione della flora microbica in pazienti già affetti da osteonecrosi correlata all'uso di bisosfonati.

L'utilizzo particolareggiato di tamponi prelevati in cavità orale in varie sedi (mucosa sana - osso necrotico) permette di ottenere antibiogrammi specifici che ci aiuteranno nella terapia farmacologica mirata da somministrare al paziente e, eventualmente, potrebbe evidenziare la presenza di particolari specie microbiche presenti all'interno della cavità orale nei pazienti in trattamento con bifosfonati.