

Osteonecrosi delle ossa mascellari da  
bifosfonati e altri farmaci:  
prevenzione, diagnosi, farmacovigilanza,  
trattamento  
Update 2014  
Alessandria, 10 Maggio 2014



Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'ONJ associate a  
bisfosfonati e sua prevenzione  
**Misure preventive per i pazienti non-oncologici**

**Maddalena Manfredi DDS, PhD**

**Unità di Odontostomatologia, Polo Clinico di Odontostomatologia  
Ambulatorio di Medicina Patologia e  
Chirurgia Orale Laser-Assistita  
Università di Parma**



EUROPEAN MASTER DEGREE: ORAL LASER APPLICATIONS





Osteonecrosi delle ossa mascellari da  
bifosfonati e altri farmaci:  
prevenzione, diagnosi, farmacovigilanza,  
trattamento  
Update 2014  
Alessandria, 10 Maggio 2014



Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'ONJ associate a  
bisfosfonati e sua prevenzione  
**Misure preventive per i pazienti non-oncologici**

**Maddalena Manfredi DDS, PhD**

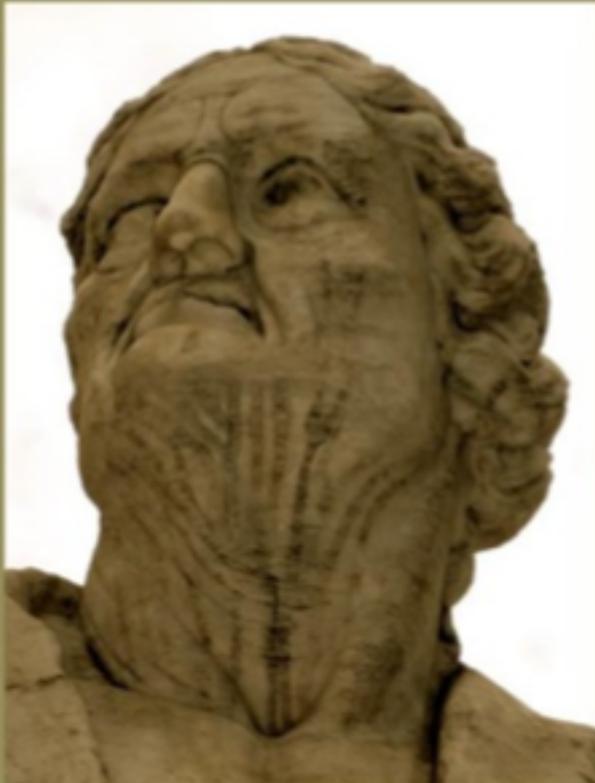
**Unità di Odontostomatologia, Polo Clinico di Odontostomatologia  
Ambulatorio di Medicina Patologia e  
Chirurgia Orale Laser-Assistita  
Università di Parma**



EUROPEAN MASTER DEGREE: ORAL LASER APPLICATIONS



Raccomandazioni clinico-terapeutiche  
sull'osteonecrosi delle ossa mascellari  
associata a bisfosfonati e sua prevenzione



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

[www.sipmo.it](http://www.sipmo.it)



# Pazienti non-oncologici

Pazienti che utilizzano NBP per patologie osteometaboliche

- Per os:
  - alendronato**: cpr 10 mg/die; 70 mg/settimana
  - risendronato**: cpr 5 mg/die; 35 mg/settimana
  - ibandronato**: cpr 150 mg/4 settimane
- Per ev/im:
  - neridronato** 2mg/kg ogni 3 mesi



# Pazienti non-oncologici

- Pazienti trattati per patologie osteometaboliche con NBP per via endovenosa

-Ibandronato 3 mg ogni 3 mesi

-Acido zoledronico 5 mg ogni 12 mesi



POCHI DATI  
FOLLOW-UP

# Pazienti non oncologici

## Epidemiologia rischio BRONJ

- Dati disponibili scarsi e poco informativi
- Rischio sviluppo BRONJ più basso rispetto ai pazienti oncologici
- Stima incidenza NBP per os 0.01-0.04%
- Fattori di rischio aggiuntivi

# Pazienti non oncologici



## Epidemiologia rischio BRONJ

- Rischio non giustifica l'astensione da procedure odontoiatriche
- Spesso l'evitare il trattamento odontoiatrico prolunga o precipita condizioni infiammatorie/infettive

# Pazienti non-oncologici

- **Prima dell'inizio terapia NBP**

- Al momento **nessun obbligo** di procedura odontoiatrica

- EMEA suggerisce al medico prescrittore dei farmaci di riferire all'odontoiatra i pazienti con status oro-dentale scarso (?)

- questionario SIPMO

**Schema 2. Questionario ad uso del medico prescrittore di amino-bisfosfonati per stimare lo status dentale e la necessità di visita/cure odontoiatriche \***

	SI	NO
<b>Si sottopone a visita odontoiatrica almeno 2 volte all'anno?</b>		
<b>Esegue con regolarità sedute di igiene orale professionale?</b>		
Lava i denti con lo spazzolino almeno 3 volte al giorno?		
Usa altri presidi per l'igiene orale? (e.g. collutori, gel)		
Utilizza il filo interdentale?		
<b>Le sue gengive sanguinano spesso spontaneamente e/o al minimo traumatismo?</b>		
<b>Ha mai avuto gonfiore o dolore in sede gengivale? (e.g. ascesso parodontale, ascesso periapicale)</b>		
Ha mai sofferto di infezioni dei denti? (e.g. faccia gonfia, pus)		
Ha mai avuto ulcere orali? (ricorrenti o associate a patologie sistemiche)		
Ha mai sofferto di mal di denti?		
Ha mai osservato un'alterazione del colore di qualche dente?		
Ha mai avuto dei trauma dentali o alle ossa mascellari?		
<b>Dovrà sottoporsi ad estrazioni dentarie o interventi di chirurgia orale (eg. impianti endosseï, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) nei prossimi mesi?</b>		
<b>Porta protesi dentarie?</b>		
Se sì, di che tipo? Specificare (fisso o rimovibile, totale o parziale)		
.....		
<b>Soffre di qualche malattia?</b>		
Se sì, quale/i? Specificare (e.g. diabete, insufficienza renale, coagulopatie, osteoporosi, tumori, malattie cardiovascolari)		
.....		
.....		
<b>Assume cortisone in modo continuativo ?</b>		
Se sì, che tipo? Specificare tipo e dose .....		
.....		
<b>Assume cortisone o farmaci antiangiogenetici?</b>		
Se sì, di che tipo? Specificare tipo e dose .....		
Fuma?		
Se sì, specificare numero di sigarette/die .....		
Beve alcolici?		
Se sì, specificare numero di bicchieri/die .....		

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

In caso di risposta affermativa ad almeno una domanda chiave si consiglia visita odontoiatrica

# Pazienti non-oncologici

- **Prima dell'inizio terapia NBP (entro 6 mesi)**
  - a. mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente per ridurre eventi infiammatori-infettivi
  - b. rendere edotto il paziente del rischio di BRONJ e delle sue manifestazioni iniziali (diagnosi precoce)





# Pazienti non-oncologici

- **Prima dell'inizio terapia NBP**

a. valutazione status dento/parodontale con Rx, riabilitazioni protesiche e/o procedure invasive

b. inizio NBP dopo guarigione biologica dei tessuti se possibile



# Pazienti non-oncologici

- **Pazienti in terapia NBP o pregressa**

- **Programma di prevenzione** specifico per minimizzare rischio patologie dento/parodontali

- **Follow-up ogni 4-6 mesi**

- **Riabilitazioni protesiche (protesi mobile): rivalutazioni periodiche** anche delle mucose

# Pazienti non-oncologici

- **Pazienti in terapia NBP o pregressa**
  - a. terapia effettuata per **< 3 anni (rischio basso)**
  - b. terapia effettuata per **>3 anni** o per **< 3 anni ma associata ad altri fattori di rischio sistemici (rischio maggiore)**



**Tabella 6. Fattori di rischio farmaco-correlati e sistemici**

Fattore	Livello di robustezza
<i>Farmaco (NBP)</i>	
▪ Molecola (zoledronato versus altri)	+++
▪ Via di somministrazione (endovena versus orale)	++
▪ Dose cumulativa	+++
▪ Durata del trattamento	+++
<i>Patologia di base (per cui indicata terapia con NBP)</i>	
▪ Tumori solidi	++
▪ Mieloma multiplo	+/-
▪ Patologia non oncologica (dismetabolica)	
<i>Terapie di supporto</i>	
▪ Chemioterapia	-/+
▪ Steroidi nei pazienti oncologici	-/+
▪ Steroidi nei pazienti con malattia non oncologica (dismetabolici)	+
▪ Antiangiogenetici nei pazienti oncologici	++
▪ Talidomide	+/-
▪ Fattori di stimolazione eritropoietica	+/-
<i>Stili di vita</i>	
▪ Fumo	+/-
▪ Alcool	-/+
▪ Obesità	+/-
<i>Caratteristiche anagrafiche</i>	
▪ Sesso	+/-
▪ Età	+/-
▪ Fattori genetici	+/-
<i>Patologie concomitanti (comorbidità)</i>	
▪ Diabete	+/-
▪ Artrite Reumatoide	+
▪ Ipocalcemia, iperparatiroidismo	+
▪ Osteomalacia, ipovitaminosi D	+
▪ Insufficienza renale in dialisi	+
▪ Anemia	+/-

Legenda: +++ dati positivi robusti ed univoci; ++ dati positivi presenti nella maggior parte degli studi; + dati positivi in alcuni studi (da confermare); +/- dati positivi e negativi nei singoli studi (dati insufficienti per una netta positività); -/+ dati prevalentemente non positivi od in genere non confermati negli studi più ampi.

# DRUG HOLIDAY

- Non esiste evidenza per la validità sospensione NBP prima della chirurgia
- Inibizione osteoclastica non prevedibile
- Possibile effetto benefico sui tessuti molli
- Valutazione sospensione NBP con medico prescrittore
- NBP da  $>3$  anni o  $<3$  anni + fattori rischio: possibile interruzione 3 mesi prima chirurgia e ripresa dopo guarigione sito



**Tabella 8. Procedure odontoiatriche in pazienti che assumeranno o assumono aminobisfosfonati**

		Patologie oncologiche		Patologie osteometaboliche	
		Terapia con NBP da iniziare	Terapia con NBP iniziata	Terapia con NBP da iniziare, o < 3 anni	Terapia con NBP iniziata > 3 anni, o < 3 anni con fattori sistemici di rischio per BRONJ
Chirurgia dento-alveolare	- Procedure estrattive	Indicata: estrazione semplice <sup>1</sup>  <i>Attendere la guarigione mucosa prima di inizio terapia con NBP (4-6 settimane)</i>	Indicata: estrazione chirurgica <sup>2</sup>  <i>È consigliabile la sospensione di NBP dal momento dell'estrazione alla guarigione dei tessuti (4-6 settimane)</i>	Indicata: estrazione semplice	Indicata: estrazione chirurgica <sup>2</sup>
	- Chirurgia preimplantare	Controindicata	Controindicata	Possibile	Possibile <sup>4</sup>
Implantologia		Controindicata	Controindicata	Possibile <sup>3</sup>	Possibile <sup>3,4</sup>
Chirurgia parodontale	- Terapeutica	Indicata <sup>2,5</sup>  <i>Attendere guarigione mucosa prima di iniziare terapia con NBP (4-6 settimane)</i>	Indicata <sup>2,5</sup>  <i>È consigliabile la sospensione di NBP dal momento dell'intervento alla guarigione dei tessuti (4-6 settimane)</i>	Indicata	Indicata <sup>2</sup>
	- Elettiva	Controindicata	Controindicata	Possibile	Possibile
Chirurgia endodontica		Indicata <sup>2,5</sup>	Indicata <sup>2,5</sup>	Indicata	Indicata <sup>2</sup>
Terapia parodontale (Igiene e terapia causale)		Indicata	Indicata (ogni 4 mesi)	Indicata	Indicata (ogni 4-6 mesi)
Conservativa		Indicata	Indicata	Indicata	Indicata
Endodonzia		Indicata	Indicata	Indicata	Indicata
Ortodonzia		Possibile	Possibile	Possibile	Possibile
			<i>È consigliabile l'impiego di forze deboli</i>		
Protesi fissa		Possibile	Possibile <sup>6</sup>	Possibile	Possibile <sup>6</sup>
Protesi rimovibile		Possibile	Possibile	Possibile	Possibile
			<i>Evitare traumatismo e decubiti; eventuale ribasatura morbida (controllo dei manufatti ogni 4 mesi)</i>		<i>Evitare traumatismo e decubiti; eventuale ribasatura morbida (controllo dei manufatti ogni 4 mesi)</i>

<sup>1</sup> Se inizio terapia con NBP non è procrastinabile, scegliere estrazione chirurgica

<sup>2</sup> Usare lembo mucoperiosteico per la chiusura primaria del sito chirurgico

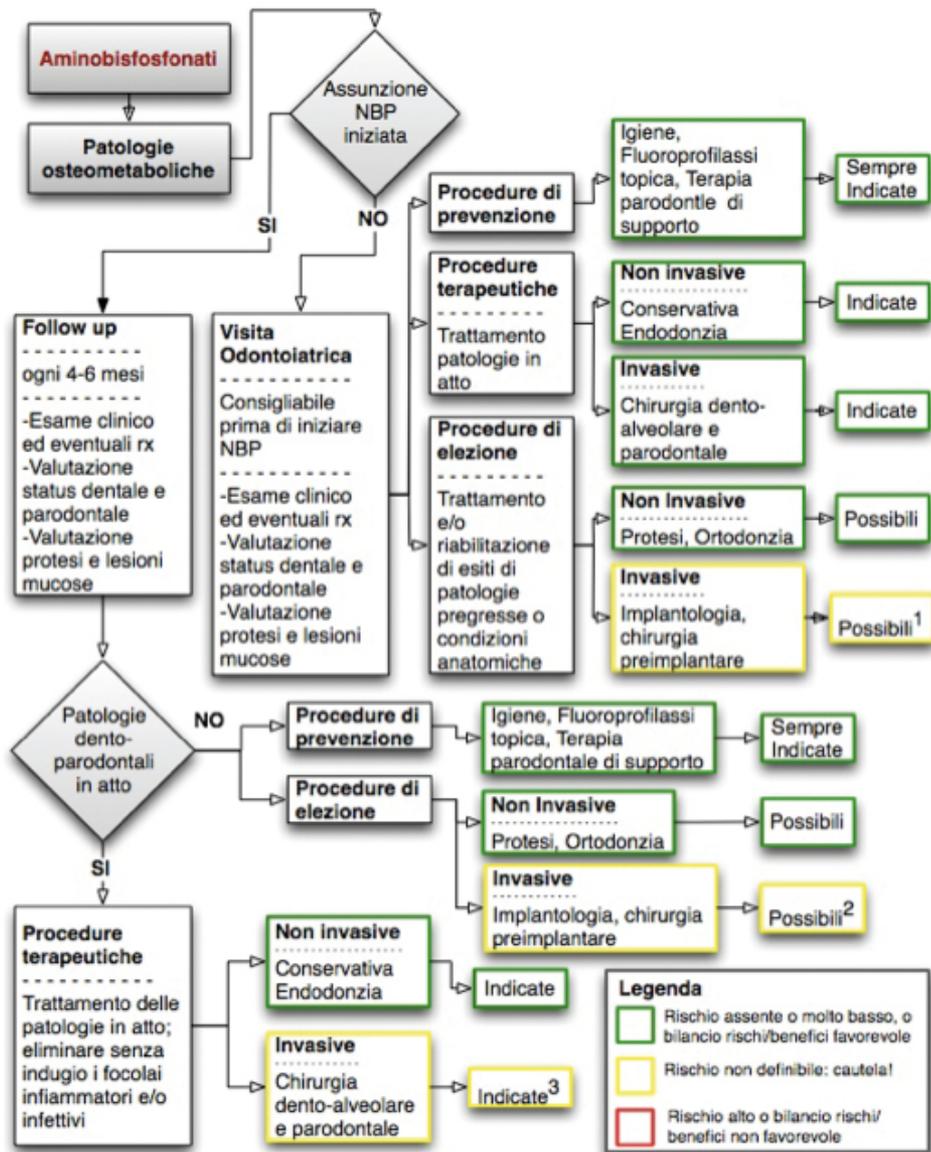
<sup>3</sup> Consenso informato per rischio non definibile di BRONJ a lungo termine

<sup>4</sup> Consenso informato per rischio non definibile di BRONJ a breve termine

<sup>5</sup> Solo se finalizzata al trattamento di significativi processi infiammatori-infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive

<sup>6</sup> Rispetto dell'ampiezza biologica (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopragingivale)

**Appendice 3. Percorsi terapeutici raccomandabili prima e dopo l'inizio del trattamento con NBP in caso di malattia osteometabolica**



1. Consenso informato per rischio non definibile di BRONJ a lungo termine; si consiglia stessa precauzione in caso di assunzione di NBP da meno di 3 anni.
2. Consenso informato per rischio non definibile di BRONJ a breve e a lungo termine per pazienti in terapia con NBP da più tre anni oppure da meno di tre anni con fattori di rischio sistemici.
3. Solo se finalizzate al trattamento di significativi processi infiammatori-infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive.

# PAZIENTI NON ONCOLOGICI

**NBP < 3 anni o da iniziare**

**Conservativa**

**Endodonzia e  
Chirurgia Endo**

**Terapia  
parodontale**

**Ortodonzia**

**INDICATA**

**INDICATA**

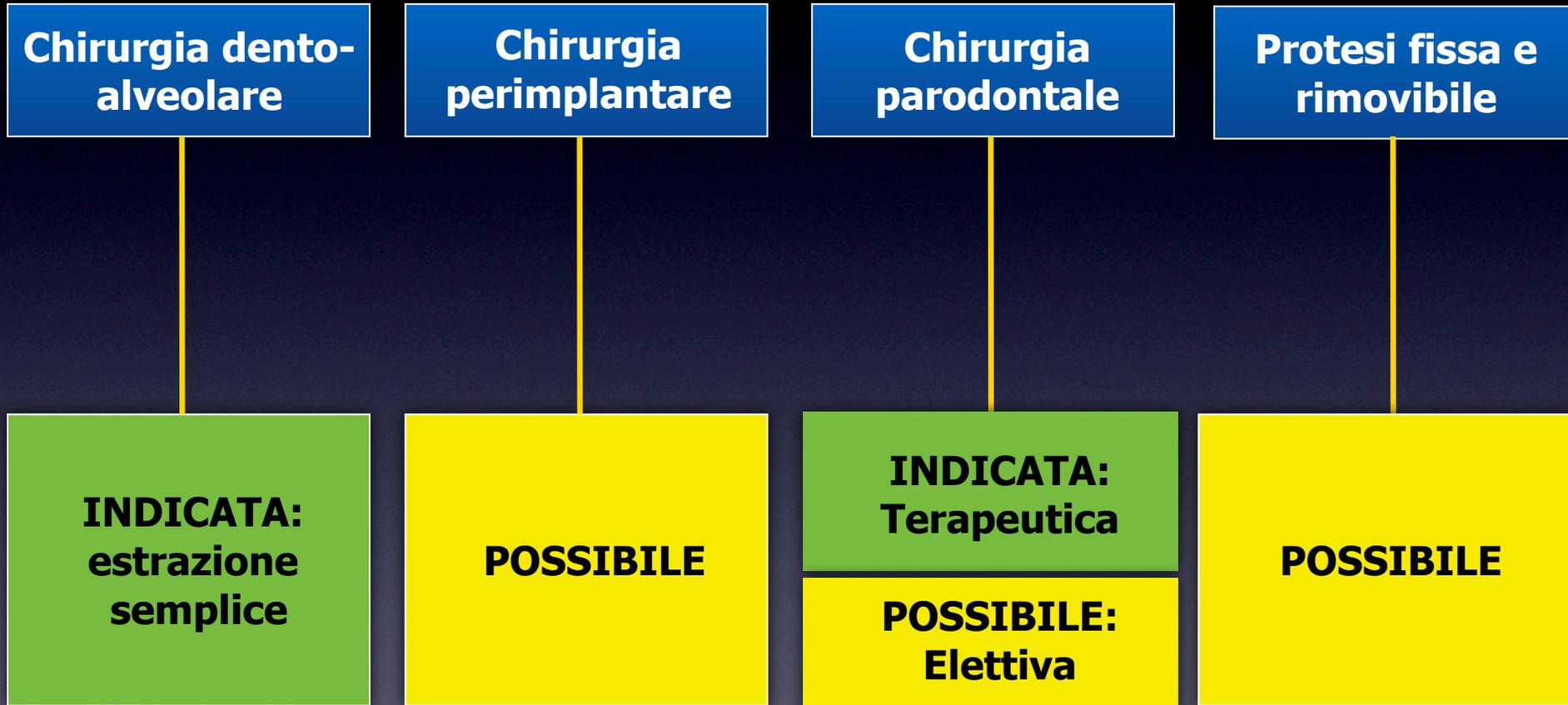
**INDICATA  
(4-6 mesi)**

**POSSIBILE**

INDICATA: Rischio basso/assente; beneficio > rischio BRONJ  
POSSIBILE: Rischio basso in assenza di controindicazione specifica: cautela

# PAZIENTI NON ONCOLOGICI

**NBP < 3 anni o da iniziare**



INDICATA: Rischio basso/assente; beneficio > rischio BRONJ

POSSIBILE: Rischio basso in assenza di controindicazione specifica: cautela

# PAZIENTI NON ONCOLOGICI

**NBP > 3 anni o con fattori rischio**

**Conservativa**

**INDICATA**

**Endodonzia e  
Chirurgia Endo**

**INDICATA  
(chiusura lembo  
mucoperiosteo)**

**Terapia  
parodontale**

**INDICATA**

**Ortodonzia**

**POSSIBILE**

INDICATA: Rischio basso/assente; beneficio > rischio BRONJ

POSSIBILE: Rischio basso in assenza di controindicazione specifica: cautela

# PAZIENTI NON ONCOLOGICI

## NBP > 3 anni o con fattori rischio

**Chirurgia dento-  
alveolare**

**INDICATA:  
estrazione  
chirurgica \***

\* lembo mucoperiosteo

**Chirurgia  
perimplantare**

**POSSIBILE \***

\* consenso per rischio  
BRONJ breve termine

**Chirurgia  
parodontale**

**INDICATA:  
Terapeutica\***

**POSSIBILE:  
Elettiva**

\* lembo mucoperiosteo

**Protesi fissa e  
rimovibile**

**POSSIBILE\***

\* rispetto ampiezza  
biologica protesi fissa

# PROTESI RIMOVIBILE

- **Attenzione ai decubiti** in particolare aree a rischio per mucosa sottile



- **Utile ribasatura morbida** per minimizzare rischio BRONJ sulle creste alveolari



# PAZIENTI NON ONCOLOGICI

**NBP < 3 anni o da iniziare**

**IMPLANTOLOGIA**

**POSSIBILE\***

\* consenso per rischio  
BRONJ a lungo termine

# PAZIENTI NON ONCOLOGICI

**NBP > 3 anni o con fattori rischio**

**IMPLANTOLOGIA**

```
graph TD; A[IMPLANTOLOGIA] --- B[POSSIBILE*];
```

**POSSIBILE\***

\* consenso per rischio  
BRONJ breve e lungo termine



**Università di Parma**

**Ambulatorio di Medicina Patologia e Chirurgia Orale Laser Assistita  
c/o Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma  
tel: 0521-702033**

[maddalena.manfredi@unipr.it](mailto:maddalena.manfredi@unipr.it)