

PERCORSO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE IN PAZIENTI CANDIDATI O IN TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI E BIOLOGICI A RISCHIO OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

Indice

1. Specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti
2. Premessa
3. Obiettivo
4. Matrice di responsabilità
5. Modalità operative
 - 5.1 Percorso del paziente
 - 5.2 Prima dell'inizio della terapia
 - 5.3 Durante / dopo la terapia
 - 5.4 Protocollo di prevenzione dell'osteonecrosi in caso di chirurgia dento-alveolare e parodontale
 - 5.5 Drug holiday
 - 5.6 Dopo la terapia
 - 5.7 Fattori di rischio
 - 5.8 Segni e sintomi di MRONJ
 - 5.9 Imaging di I e II livello
 - 5.10 Trattamento della MRONJ
6. Bibliografia

1. Specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti

Pazienti oncologici

- Oncologo
- Ematologo
- Odontoiatra
- Chirurgo Maxillo-Facciale
- Otorinolaringoiatra
- Medico di Medicina Generale

Pazienti osteometabolici

- Medico di Medicina Generale
- Endocrinologo
- Ortopedico
- Odontoiatra
- Chirurgo Maxillo-Facciale
- Otorinolaringoiatra

2. Premessa

L'insorgenza di una manifestazione clinica caratterizzata da esposizione ossea associata a farmaci ad azione antiriassorbitiva, nello specifico i bifosfonati, è stata evidenziata per la prima volta da Marx nel 2003 (Marx RE, 2003). Durante gli anni seguenti e fino ad ora, è stato riscontrato un numero sempre maggiore di pazienti coinvolti, e la problematica è tuttora oggetto di un importante numero di studi clinici retrospettivi e prospettici, review, position paper, raccomandazioni, linee guida, articoli su ipotesi patogenetiche e potenziali modelli sperimentali su animali. Nonostante siano passati quasi 20 anni dalla sua identificazione, l'osteonecrosi dei mascellari rimane oggetto di frequenti dibattiti nella comunità scientifica e clinica internazionale a partire dalla sua definizione e dai criteri diagnostici, fondamentali per un corretto inquadramento soprattutto nell'ambito degli studi epidemiologici. La patologia viene attualmente identificata con l'acronimo **MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws)** e si tratta di una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti in trattamento corrente o pregresso con bisfosfonati/ denosumab/ antiangiogenetici, in assenza di un precedente trattamento radiante (del distretto testa collo).

Diversi tipi di trigger locali (anche se non sempre identificabili) come un'infezione odontogena, una manovra chirurgica a carico delle ossa mascellari (come un'estrazione dentaria), oppure al decubito di una protesi mobile, possono portare allo sviluppo di aree di necrosi ossea (con esposizione o meno), con andamento progressivo. Questa patologia si manifesta in circa 1-8% dei pazienti oncologici e 0-1% dei pazienti osteometabolici a seconda del livello di rischio. Non sono a disposizione dati epidemiologici precisi anche a causa della dibattuta attribuzione di casi clinici al gruppo MRONJ o sospetta MRONJ, seguendo quelli che sono i differenti criteri diagnostici.

La scelta del trattamento della MRONJ risulta ancora un argomento controverso e discusso in letteratura, ma recenti revisioni sistematiche indicano la terapia chirurgica come la più predicibile in termini di risultato e mantenimento a lungo termine. Tale terapia non è purtroppo sempre applicabile a causa delle condizioni sistemiche del paziente, che spesso nei pazienti oncologici possono essere precarie. Per questo l'arma più potente al momento nelle mani dei clinici sembra essere la prevenzione, con l'attuazione di protocolli terapeutici a livello del cavo orale atti a minimizzare il rischio di insorgenza della MRONJ.

I farmaci che sono stati associati al rischio di sviluppo di MRONJ sono:

a) Bifosfonati:

I bifosfonati (BP) sono degli analoghi sintetici del pirofosfato inorganico costituiti da una struttura chimica fosfato-carbonio-fosfato e catene laterali R_1 e R_2 ancorate all'atomo centrale di carbonio. In molti casi la catena R_1 è un gruppo idrossile che accresce l'affinità del bifosfonato per l'idrossiapatite. Il gruppo R_2 è l'unità primaria che distingue i vari tipi di BP: i non-aminobifosfonati (etidronato e clodronato) formati da unità di $-CH_3$ e Cl alla catena R_2 , mentre gli aminobifosfonati (NBP) di nuova generazione, come l'acido zoledronico, il pamidronato, ibadronato, aledronato, hanno un gruppo nitrato contenuto nella catena R_2 . L'aggiunta del nitrato incrementa la potenza del BP; infatti, gli NBP sono molto più potenti nell'inibizione del riassorbimento osseo in vivo rispetto ai non-NBP, e sono quelli maggiormente associati al rischio di MRONJ.

A causa della loro elevata affinità per l'idrossiapatite, dopo l'assunzione vengono rapidamente eliminati dalla circolazione sistemica e si localizzano sulla superficie minerale ossea, in particolar modo nei siti di maggior attività osteoclastica, come ad esempio un sito infetto o post estrattivo. Quando gli osteoclasti si trovano in una fase di riassorbimento sono circondati da un microambiente acido che facilita il rilascio dei bifosfonati dalla superficie dell'osso, determinando un'elevata concentrazione locale del farmaco. I BP vengono poi endocitati dagli osteoclasti andando ad inibire completamente la loro attività e ad indurre l'apoptosi. L'inibizione dell'azione degli osteoclasti provoca un rallentamento del riassorbimento osseo, effetto desiderato nel trattamento di disturbi sia osteometabolici che oncologici. Siccome per caratteristiche farmacodinamiche i BP vengono inglobati nella matrice ossea mineralizzata, si stima che siano necessari diversi anni dopo la cessazione della terapia perché vengano completamente eliminati dall'organismo. Per questo, il rischio di MRONJ permane anche dopo la cessazione della terapia per un periodo di tempo difficilmente stimabile.

La tabella che segue indica le caratteristiche delle principali categorie di BP attualmente disponibili in Italia:

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acido clodronico	Prevenzione di eventi scheletrici in	OS

(clodronato)	pazienti affetti da metastasi ossee. Trattamento dell'osteoporosi.	IM
Acido etidronico (etidronato)	Trattamento dell'osteoporosi.	OS
Acido alendronico (alendronato)	Trattamento dell'osteoporosi.	OS
Acido alendronico (alendronato) + Colecalciferolo	Trattamento dell'osteoporosi.	OS
Acido ibandronico (ibandronato)	Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da metastasi ossee. Trattamento ipercalcemia paraneoplastica.	OS EV
Acido ibandronico (ibandronato)	Trattamento dell'osteoporosi.	OS EV
Acido neridronico (neridronato)	Osteogenesi imperfetta Malattia ossea di Paget	EV/IM EV
Acido pamidronico (pamidronato)	Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori con metastasi ossee/ mieloma multiplo. Trattamento ipercalcemia paraneoplastica.	EV
Acido risedronico (risedronato)	Trattamento dell'osteoporosi.	OS
Acido zoledronico (zoledronico)	Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori con metastasi ossee/mieloma multiplo. Trattamento ipercalcemia paraneoplastica.	EV
Acido zoledronico (zoledronico)	Trattamento dell'osteoporosi. Trattamento del Morbo di Paget osseo.	EV

b) Denosumab:

Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-

osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. La sua somministrazione comporta l'inibizione quasi totale prima sia del riassorbimento osseo che, in un secondo momento, dell'attività neoformativa. Si tratta, quindi, di un potente antiriassorbitivo che si differenzia dai BP per diverse caratteristiche.

Denosumab viene somministrato mediante iniezione sottocutanea e a seconda del dosaggio viene utilizzato nel trattamento delle lesioni osteolitiche da osteoporosi (Prolia®, 60mg ogni 6 mesi) oppure nelle lesioni osteolitiche da metastasi ossee (Xgeva®, 120mg ogni 4 settimane). Per quanto riguarda il rischio di MRONJ, l'AIFA ha recentemente confermato la necessità di estendere le procedure di prevenzione anche nei pazienti in terapia con denosumab.

La più importante differenza per quanto riguarda la MRONJ è l'effetto farmacologico di tipo on/off, che cessa poco dopo la scomparsa dal circolo del farmaco. Nei soggetti che hanno interrotto l'assunzione di 120 mg ogni 4 settimane, l'emivita media è stata di 28 giorni (range: 14 - 55 giorni). Negli studi clinici, l'incidenza di MRONJ è stata più alta con una durata di esposizione più lunga e la maggior parte dei casi si è verificata entro 5 mesi dall'ultima dose.

I sopra descritti farmaci vengono utilizzati per ridurre l'insorgenza dei cosiddetti eventi avversi a carico dello scheletro (Skeletal Related Events – SRE) come fratture patologiche, dolore, ipercalcemia paraneoplastica dovuti alla riduzione della densità ossea in due categorie di patologie:

- patologie osteometaboliche come osteoporosi, malattia di Paget, osteogenesi imperfetta
- patologie oncologiche come metastasi ossee da tumori solidi (soprattutto mammella, prostata, tiroide, polmone, rene), localizzazioni scheletriche del mieloma multiplo o tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile.

c) Antiangiogenetici e biologici:

Diversi casi di osteonecrosi dei mascellari sono stati associati all'utilizzo di questi farmaci antitumorali, soprattutto se utilizzati in concomitanza o con pregresso utilizzo di BP.

Il basso numero di casi e studi pubblicati in merito, tuttavia, non permette al momento di formulare un'ipotesi di quantificazione del rischio più precisa. Sono stati registrati casi certi, seppur sporadici, di MRONJ in pazienti trattati con farmaci ad azione antineoplastica non antiriassorbitiva. Nello specifico, a carico di farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (i.e. bevacizumab, aflibercept); a carico di inibitori di Tirosin-Kinasi (i.e. sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib, lenvatinib); più recentemente, a carico di farmaci inibitori di m-TOR (i.e. temsirolimus, everolimus).

3. Obiettivo

L'obiettivo del presente piano è quello di garantire la corretta gestione odontostomatologica dei pazienti che devono iniziare, che hanno già iniziato o che hanno eseguito in passato trattamenti con farmaci che pongono a rischio di sviluppo di MRONJ, secondo i criteri specificati nella premessa. L'obiettivo è che almeno il 90% dei pazienti oncologici candidati ad iniziare le terapie con farmaci anti-riassorbitivi e biologici correlati a rischio di MRONJ rientri nel programma di prevenzione e follow-up odontostomatologico descritto dal PDTA.

In generale, ogni paziente ha una combinazione diversa di condizioni sistemiche, farmacologiche e orali. Pertanto, pur essendoci delle raccomandazioni emanate da società scientifiche con indicazioni precise riguardo il management, ogni paziente va valutato e trattato con un piano di cure personalizzato.

4. Matrice di responsabilità

La gestione di tali pazienti riguarda diverse figure/strutture sanitarie, le cui attività sono descritte nella seguente matrice di responsabilità.

Attività	Direzione sanitaria aziendale	Medico Specialista prescrittore	SDD Odontostomatologia	Odontoiatra di riferimento
Elaborazione procedura	A		R	
Informazione al personale	V		R	
Individuazione pazienti a rischio		R	C	C
Informazione - iter consenso informato			C	
Segnalazione Complicanza		R	R	R
Visita specialistica odontoiatrica			R	C
Follow-up specifico sulle problematiche del cavo orale			R	C

R = responsabile

C = collaboratore

A = approvazione

V = verifica

5. Modalità operative

5.1 Percorso paziente

a) Paziente oncologico

Il paziente oncologico che ha in previsione di iniziare un trattamento con anti-riassorbitivi (sia denosumab che bifosfonati) o altri farmaci biologici sopra descritti, deve essere inviato all'ambulatorio di Medicina e patologia orale della S.C. Clinica di Chirurgia Maxillofacciale e Odontostomatologia nelle seguenti modalità:

- in consulenza se paziente interno
- con richiesta di visita odontostomatologica in percorso breve (priorità B).

Il paziente viene sottoposto ad una visita odontostomatologica con l'acquisizione di imaging opportuni, con l'elaborazione di un piano di trattamento atto a riportare il cavo orale in stato di salute, identificando e rimuovendo possibili trigger.

Le terapie vanno programmate secondo lo schema indicato al punto 5.2. Qualora fosse necessario eseguire delle terapie chirurgiche coinvolgenti l'osso, vanno eseguite prima dell'inizio della terapia ed è consigliabile attendere almeno 4-6 settimane, salvo complicanze e qualora le condizioni sistemiche del paziente lo consentano, in modo da raggiungere la guarigione mucosa. Una volta iniziata la terapia, il paziente verrà inserito in un percorso di follow-up periodici con visite programmate ogni 3 mesi.

b) Paziente osteometabolico

Il rischio di insorgenza di MRONJ è stato riconosciuto anche per quanto riguarda i pazienti osteometabolici, anche se il livello è molto più basso rispetto ai pazienti oncologici. Il prescrittore deve consigliare ai pazienti di eseguire una visita odontostomatologica presso l'odontoiatra di fiducia, per riportare il cavo orale in stato di salute prima dell'inizio della terapia oppure nei primi mesi dall'inizio della stessa. È consigliabile eseguire delle visite di controllo ogni 6 mesi.

Si stima che il rischio di insorgenza di MRONJ nei pazienti osteometabolici aumenti proporzionalmente alla durata della terapia con NBP, con un rischio simile a quello dei pazienti oncologici sopra i 3 anni di terapia continuativa. L'Ambulatorio di Medicina e Patologia orale della S.C. Clinica di Chirurgia Maxillofacciale e Odontostomatologia rimane a disposizione per consulenze sulla gestione odontoiatrica dei pazienti osteometabolici. L'accesso di tali pazienti può avvenire su richiesta del Medico di Medicina Generale (priorità D) oppure tramite contatto telefonico (0403992102).

5.2 Prima dell'inizio della terapia

Tutte le linee guida concordano sul fatto che vi sia la necessità di eseguire una valutazione odontostomatologica preliminare prima di iniziare la terapia con farmaci a rischio MRONJ. Tutti i pazienti oncologici e, per quanto possibile, anche tutti i pazienti osteometabolici in attesa di iniziare una terapia a rischio MRONJ vanno sottoposti ad una attenta valutazione, sia clinica che radiografica, dello stato dento-parodontale e di eventuali riabilitazioni protesiche presenti. In seguito, qualsiasi condizione di prognosi dubbia deve essere risolta prima dell'inizio della terapia.

In caso di necessità di terapie chirurgiche quali estrazioni dentarie, l'inizio della terapia andrebbe posticipato fino a completa guarigione dei tessuti (4-6 settimane), se le condizioni sistemiche del paziente lo permettono. In seguito, l'odontoiatra rilascia un "nulla osta" all'inizio della terapia e inserisce il paziente in un programma di follow-up periodico per il mantenimento dello stato di salute dento-parodontale raggiunto. Nel caso in cui il paziente rifiutasse le terapie, questo va adeguatamente informato dei rischi ed inserito in un programma di follow-up.

	Pazienti osteometabolici/ Bifosfonati orali/ Denosumab sottocutaneo	Pazienti oncologici/ Bifosfonati EV/ Denosumab sottocutaneo
Terapia parodontale causale non chirurgica (incluse levigature)	indicata	indicata
Cure conservative ed endodontiche	indicate	indicate
Protesi fissa	indicata	indicata
Protesi removibile	Possibile (attenzione ai decubiti)	Possibile (attenzione ai decubiti)
Chirurgia dento-alveolare e parodontale	Indicata (vedi protocollo)	Indicata (vedi protocollo)
Chirurgia implantare e preimplantare, chirurgia ossea elettiva	possibile	controindicata
Ortodonzia	possibile	possibile

Sono state recentemente pubblicate le linee guida MASCC/ISOO/ASCO 2019, che sono state le prime ad indicare in maniera più precisa le procedure odontoiatriche preventive da eseguire sulla base delle caratteristiche clinico-radiografiche dei singoli elementi dentari. Nello specifico, suddividono i protocolli di prevenzione in tre tipi:

a) *Protocollo Completo*: prevede l'esecuzione di tutte le terapie conservative e/o endodontiche in denti cariati e con coinvolgimento pulpare. In caso di periodontite periapicale: ritrattamento, apicectomia o estrazione. In caso di malattia parodontale: estrarre

denti con profondità di sondaggio (PPD) ≥ 6 mm, forca di I, II o III grado, mobilità di III grado, o infiammazione severa. Estrarre i terzi molari in semiinclusione mucosa.

b) *Protocollo parziale*: prevede l'esecuzione delle terapie conservative in denti con carie limitata o moderata se le tempistiche lo permettono. In caso di periodontite periapicale: trattare gli elementi dentari sintomatici o con lesione di diametro ≥ 5 mm, tenere sotto controllo gli elementi dentari asintomatici o con lesione di diametro < 5 mm. In caso di malattia parodontale: estrarre denti con profondità di sondaggio (PPD) ≥ 8 mm, mobilità di III grado, o infiammazione severa. In caso di terzi molari semiinclusi: tenere sotto controllo se asintomatici, estrarre se soggetti a pericoronariti.

c) *Minimo/Incompleto*: prevede l'esecuzione di terapie solo in caso di sintomatologia (Yarom et al, 2019).

5.3 Durante la terapia

	Pazienti osteometabolici/ Bifosfonati orali/ Denosumab sottocutaneo	Pazienti oncologici/ Bifosfonati EV/ Denosumab sottocutaneo
Terapia parodontale causale non chirurgica (incluse levigature)	indicata	indicata
Cure conservative ed endodontiche	indicate	indicate
Protesi fissa	indicata	indicata
Protesi removibile	Possibile (attenzione ai decubiti)	Possibile (attenzione ai decubiti)
Chirurgia dento-alveolare e parodontale	Indicata (vedi protocollo)	Indicata (vedi protocollo)
Chirurgia implantare e preimplantare, chirurgia ossea elettiva	possibile	controindicata
Ortodonzia	possibile	possibile

Pazienti osteometabolici in terapia con BP per os o im: è stato stimato che il livello di rischio aumenta all'aumentare della dose cumulativa di farmaco e in caso di comorbidità o terapie concomitanti. Pertanto, il rischio di insorgenza di MRONJ per un paziente osteometabolico aumenta progressivamente in presenza di:

- a) Durata del trattamento con BP > 3 anni
- b) Comorbidità (es. artrite reumatoide, diabete)
- c) Uso di corticosteroidi

Il paziente osteometabolico con un elevato gradiente di rischio va considerato paziente a rischio simile al paziente oncologico, e va pertanto trattato secondo lo schema corrispondente.

5.4 Protocollo di prevenzione dell'osteonecrosi in caso di chirurgia dento-alveolare e parodontale

In base alla letteratura la profilassi antibiotica in concomitanza di intervento chirurgico (estrazioni/impianti/chirurgia parodontale/endodontica) è sempre consigliata.

Il protocollo attuato presso la S.C. Clinica di Chirurgia Maxillofacciale e Odontostomatologia, in accordo con le disposizioni nazionali e internazionali, è il seguente:

- Igiene orale professionale 2-3 settimane prima della chirurgia
- Terapia antibiotica sistemica e antisettica locale (CHX 0,2%) pre (3gg) e post-chirurgia (almeno 7gg o fino ad avvenuta chiusura mucosa) [Amoxicillina con o senza acido clavulanico 1g 3/die, Clindamicina (900-1200mg/die) o Ciprofloxacina (500mg 2x/die)]
- Procedura estrattiva minimamente invasiva
- Mobilizzazione di lembi mucoperiostali per permettere chiusura per prima intenzione del sito chirurgico
- Rimozione tessuto granulazione e alveoplastica
- Eventuale utilizzo di fattori di crescita (es. PRF)
- Proseguimento della terapia antibiotica e antisettica fino alla guarigione mucosa

5.5 Drug holiday

Alcuni autori consigliano la sospensione degli aminobifosfonati, qualora le condizioni sistemiche lo permettano, almeno 3 mesi prima della procedura con ripresa a guarigione completa. Non vi è però una solida evidenza scientifica in letteratura di un rischio minore di insorgenza di MRONJ in caso di manovre chirurgiche a livello dalle ossa mascellari, sia in somministrazione endovenosa che orale, pertanto la scelta dell'eventuale sospensione va decisa in collaborazione col medico prescrittore, considerando un aumento del rischio di Skeletal Related Events.

Come descritto in precedenza, il meccanismo d'azione del denosumab è invece altamente specifico nel tempo e nell'azione sugli osteoclasti, pertanto la sospensione porta ad una scomparsa degli effetti circa a 5 mesi dall'ultima somministrazione. Pertanto, nei pazienti osteometabolici in trattamento con denosumab 1 dose ogni 6 mesi, è consigliabile eseguire le procedure chirurgiche a partire da 5 mesi dall'ultima somministrazione, ritardando eventualmente la dose successiva a guarigione completa. Per quanto riguarda i pazienti oncologici, la sospensione va concordata con l'oncologo considerando le condizioni sistemiche del paziente. Qualora vi fosse la necessità di procedere con un intervento chirurgico a carico del cavo orale non procrastinabile, lo schema da seguire è il seguente:

Farmaco	Timing procedura	Timing farmaco riassunzione
Bifosfonato (oncologico)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica
Denosumab (oncologico)	Dopo almeno 3 settimane da ultima somministrazione	
Bevacizumab (oncologico)	Dopo 5-8 settimane da ultima somministrazione	
Sunitinib (oncologico)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	
Bifosfonato (osteometabolico)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	
Denosumab (osteometabolico)	Nessuna sospensione (eseguire intervento dopo 5 mesi dall'ultima somministrazione)	

5.6 Dopo la terapia

La durata del rischio di insorgenza di MRONJ differisce nelle diverse categorie di pazienti e in relazione al farmaco assunto.

- Bifosfonati per os in pazienti osteometabolici: il rischio aumenta proporzionalmente alla dose cumulativa di farmaco e agli anni di trattamento. È stato stimato che un paziente osteometabolico in trattamento con bifosfonati per più di 3 anni vada considerato paziente a rischio simile al paziente oncologico.
- Bifosfonati per via endovenosa in pazienti oncologici: i pazienti in questa categoria risultano ad oggi quelli a maggior rischio di insorgenza di MRONJ, con casi riportati fin dalle prime somministrazioni. Considerando che i bifosfonati per la loro farmacodinamica e farmacocinetica vengono integrati all'interno della matrice ossea, il loro rilascio nel tempo è prolungato. Si stima che il rischio di MRONJ sia presente fino a 10 anni dall'ultima somministrazione, anche se tali informazioni non hanno un alto grado di evidenza scientifica per la mancanza di studi specifici.
- Bifosfonati per via endovenosa in pazienti osteometabolici: nel caso di patologie osteometaboliche con alto rischio di SRE, vi sono dei protocolli di somministrazione di bifosfonati ad alta potenza (es. zoledronato) con 1 dose ogni 6 mesi. Il livello di rischio di questa categoria è difficilmente quantificabile, pertanto si ritiene adeguato trattare i relativi pazienti seguendo lo schema utilizzato per i pazienti oncologici.
- Denosumab: sono stati riportati casi di MRONJ fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione. Secondo i dati disponibili in letteratura, il rischio sembra essere fortemente ridotto o azzerato dopo tale termine, pertanto il paziente può essere trattato senza protocolli specifici.

- Farmaci biologici: la paucità delle informazioni disponibili riguardo tali farmaci non consente una quantificazione precisa del rischio, pertanto il caso va discusso con il prescrittore per capire la storia clinica dello stesso e delle terapie somministrate.

In linea generale il rischio sembra aumentare con il grado di infiammazione/infezione parodontale, pertanto tutti i pazienti vanno inseriti in un programma di mantenimento dell'igiene orale per ridurre ulteriormente il rischio.

5.7 Fattori di rischio

Considerando che la MRONJ è una patologia ad eziologia multifattoriale, è fondamentale identificare i fattori di rischio e, per quanto possibile, definirne l'importanza. I fattori di rischio possono essere schematizzati in 3 gruppi:

- a) fattori di rischio correlati al farmaco
- b) fattori di rischio sistemici
- c) fattori di rischio locali

a) Fattori di rischio correlati al farmaco:

i farmaci associati al rischio MRONJ sono fondamentalmente antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) o antiangiogenetici (bevacizumab, sunitinib e altri). Tra i bifosfonati, quelli che contengono un gruppo aminico (aminobifosfonati) sono considerati più potenti e quindi a maggior rischio. La differenza sostanziale tra i bifosfonati e gli altri farmaci risiede nel fatto che essi si integrano nella matrice ossea neodeposta in mineralizzazione, pertanto continuano ad esercitare la loro azione farmacologica anche dopo la cessazione dell'assunzione. I bifosfonati assunti per via endovenosa hanno una biodisponibilità maggiore rispetto a quelli assunti per os, pertanto rappresentano un fattore di rischio maggiore e con una durata del trattamento minore. In media infatti l'evento avverso MRONJ si manifesta entro i 2 anni con una somministrazione endovenosa, e dopo i 3 anni con una somministrazione per os. Per quel che riguarda il denosumab e gli antiangiogenetici, si stima che la loro azione e quindi anche il rischio correlato decresca progressivamente nei 6 mesi dall'ultima somministrazione.

b) Fattori di rischio sistemici:

i pazienti maggiormente a rischio sono quelli affetti da patologia oncologica per il trattamento di metastasi ossee o lesioni osteolitiche da mieloma multiplo. Tra i pazienti osteometabolici, la grande diffusione dell'osteoporosi e pertanto della terapia antiriassorbitiva rende questa categoria di pazienti la più a rischio. Ai pazienti vengono spesso prescritti farmaci antiriassorbitivi anche in via preventiva, spesso senza un'adeguata informazione e sensibilizzazione del paziente. Per quanto riguarda le comorbidità, potenzialmente tutte le condizioni sistemiche che vanno ad alterare il metabolismo osseo possono essere considerate correlate al rischio MRONJ. Tra queste figurano il diabete mellito, l'artrite reumatoide e l'insufficienza renale cronica.

c) Fattori di rischio locali:

potenzialmente tutte le condizioni fisiologiche e/o patologiche che direttamente o indirettamente compromettono uno status di salute orale ottimale, rendendo le ossa mascellari maggiormente suscettibili alle infezioni e/o sollecitazioni meccaniche sono da considerare i fattori di rischio per l'insorgenza di MRONJ. Nello specifico, tra i fattori di rischio locali risultano:

- patologia infiammatoria dento-alveolare e perimplantare
- chirurgia dento-alveolare
- implantologia
- protesi removibili incongrue
- fattori anatomici predisponenti (tori, esostosi, cresta miloioidea pronunciata)

5.8 Segni e sintomi di MRONJ

I criteri diagnostici di MRONJ, proposti dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons e più frequentemente utilizzati a livello internazionale sono:

- Presenza di area di osso esposto nella regione maxillo-facciale per almeno 8 settimane
- Trattamento pregresso o corrente con bifosfonati
- Assenza di storia di terapia radiante dei mascellari

Tali criteri presentano diverse criticità, come la possibilità di andare incontro a necrosi ossea senza esposizione. Pertanto, la nostra struttura definisce la MRONJ come una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con aminobisfosfonati/denosumab/ antiangiogenetici, in assenza di un precedente trattamento radiante.

I segni e sintomi associati alla MRONJ sono sia clinici che radiografici:

Segno clinico patognomonico:

Esposizione di osso necrotico in cavo orale

Segni clinici e sintomi secondari (in ordine alfabetico):

Alitosi

Ascesso odontogeno

Asimmetria mandibolare

Dolore di origine dentale e osseo

Fistola mucosa o extra-orale

Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva

Mobilità dentale a rapida insorgenza

Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata

Parestesia/disestesia delle labbra

Fuoriuscita di liquidi dal naso

Secrezione purulenta

Sequestro spontaneo di frammenti ossei

Trisma

Tumefazione tessuti molli

Segni radiologici:

Sequestro osseo

Ispessimento della lamina dura

Osteosclerosi diffusa

Persistenza dell'alveolo post estrattivo

Erosione corticale

Ispessimento trabecolare

Osteosclerosi midollare focale

5.9 Imaging di I e II livello

I Livello

- RX endorale
- Rx Ortopantomografia

II Livello

- Tc dentalscan
- RMN
- Scintigrafia ossea

5.10 Diagnosi e trattamento della MRONJ

I segni e sintomi sono per lo più aspecifici, pertanto è fondamentale l'invio tempestivo del paziente allo specialista. In presenza di un sospetto di MRONJ, il paziente deve essere inviato all'ambulatorio di Medicina e patologia orale della S.C. Clinica di Chirurgia Maxillofacciale e Odontostomatologia nelle seguenti modalità:

- in consulenza se paziente interno
- con richiesta di visita odontostomatologica in percorso breve (priorità B)

per l'accertamento diagnostico e programmare le terapie del caso.

La scelta del trattamento della MRONJ risulta ancora un argomento controverso e discusso in letteratura. In linea generale, ci sono due classi di approcci terapeutici:

- a) non chirurgico
- b) chirurgico

a) L'approccio non chirurgico, detto anche medico o conservativo è basato sull'utilizzo quasi esclusivo di farmaci per il controllo dell'infezione (antibiotici e antisettici) e del dolore allo scopo di stabilizzare il quadro clinico, uniti a trattamenti adiuvanti non invasivi quali la laser terapia biostimolante, l'ozonoterapia o l'ossigenoterapia iperbarica. È stata la prima forma di terapia storicamente proposta per MRONJ e ancora oggi suggerita nelle fasi iniziali o limitate di malattia.

b) L'approccio chirurgico si può ulteriormente suddividere in chirurgico conservativo (osteoplastica o sequestrectomia di superficie senza rimozione dell'osso circostante) o chirurgico invasivo (resezione segmentale o marginale dell'osso mascellare coinvolto) e inizialmente veniva riservato solo agli stadi avanzati o complicati di malattia. Tale approccio può essere utilizzato con strumentazione chirurgica tradizionale, piezoelettrica o laser-assistita. Recenti case series e revisioni sistematiche hanno invece evidenziato come un approccio chirurgico precoce sia in grado non solo di arrestare la progressione della patologia, ma può portare nella maggior parte dei casi ad una guarigione completa senza recidive ma recenti revisioni sistematiche indicano la terapia chirurgica come la più predicibile in termini di risultato e mantenimento a lungo termine. Tale terapia non è purtroppo sempre applicabile a causa delle condizioni sistemiche del paziente, che spesso nei

S.S.D. ODONTOSTOMATOLOGIA

Responsabile: Prof. Matteo Biasotto

mail: matteo.biasotto@asfo.sanita.fvg.it



 REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

pazienti oncologici possono essere precarie. Per questo l'arma più potente al momento nelle mani dei clinici sembra essere la prevenzione, con l'attuazione di protocolli terapeutici a livello del cavo orale atti a minimizzare il rischio di insorgenza della MRONJ.

6. Bibliografia:

Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10):1910. PMID: 26350171; PMCID: PMC4906542.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):369-76. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.003. PMID: 17307580.

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

Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 18;17(16):5998. doi: 10.3390/ijerph17165998. PMID: 32824826; PMCID: PMC7460511.

Del Conte A, Bernardeschi P, La Ferla F, Turrisi G, D'Alessandro M, Montagnani F, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):1179–82. Doi: 10.1016/j.joms.2009.08.005.

Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, Sipmo Onj Board, Campisi G. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 16;2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924. PMID: 30306086; PMCID: PMC6164200.

Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med* 2018;47(1):66–70. Doi: 10.1111/jop.12646.

El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017 Aug;148(8):584-594.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002. Epub 2017 May 18. PMID: 28527518.

Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteone- crosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017;477–83. Doi: 10.1111/odi.12632.

Fusco V, Galassi C, Berruti A, Ortega C, Ciuffreda L, Scoletta M, Goia F, Migliario M, Baraldi A, Boccadoro M, Loidoris A, Bertetto O. Decreasing frequency of osteonecrosis of the jaw in cancer and myeloma patients treated with bisphosphonates: the experience of the oncology network of piedmont and aosta valley (north-Western Italy). *ISRN Oncol*. 2013;2013:672027.

Fusco V, Santini D, Campisi G, Bertoldo F, Lanzetta G, Ibrahim T, Bertetto O, Numico G, Addeo A, Berruti A, Bettini G, Saia G, Bedogni A. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *JCO Oncol Pract*. 2020 Mar;16(3):142-145. doi: 10.1200/JOP.19.00645. Epub 2020 Jan 24. PMID: 32048935.

Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020 Dec;141:115676. doi: 10.1016/j.bone.2020.115676. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33022455.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405. PMID: 25414052.

Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4634–4638.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115–7. Doi: 10.1016/ S0278-2391(03)00720-1.

Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol*. 2012 Sep;48(9):817-21. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.009. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22483860.

Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, Elad S, Campisi G, Tsoukalas N, Bektas-Kayhan K, Tan W, Body JJ, Migliorati C, Lalla RV; MASCC Bone Study Group. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019 Feb;27(2):383-394. doi: 10.1007/s00520-018-4501-x. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30353228.

Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García- Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):370–81. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;73(7):1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Sep;73(9):1879. PMID: 25234529.

Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, Di Lenarda R, Biasotto M. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol*. 2014 Nov;50(11):1049-57. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240948.

Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2018;26(6):1905– 15. Doi: 10.1007/s00520-017-4003-2.

Sim leW, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in patients with cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct; 100(10):3887-93.

Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One*. 2018 Jul 26;13(7):e0201343. doi: 10.1371/journal.pone.0201343. PMID: 30048523; PMCID: PMC6062135.

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5356–5362.

Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive oral procedures and events in postmeno- pausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(6):2443–52. Doi: 10.1210/jc.2018-01965.

Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Max Surg* 2012;41,11,1397-1403.

Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB,

S.S.D. ODONTOSTOMATOLOGIA

Responsabile: Prof. Matteo Biasotto

mail: matteo.biasotto@asfo.sanita.fvg.it



Saunders DP. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329513.