

## **OSTEONECROSI della MANDIBOLA**

### **Torna la malattia dei fiammiferai (rischio bifosfonati)**

dr. Emma Castagnari

Un nuovo pericolo incombe; l'uso sempre più massiccio dei bifosfonati mette a rischio l'opera del dentista e l'integrità fisica del paziente: l'osteonecrosi della mandibola (**ONJ**), una grave ed invalidante conseguenza del trattamento con bifosfonati.

Diversi casi sono stati segnalati dopo trattamento per os con Alendronato ( Fosamax ) o Risedronato ( Actonel ) per la prevenzione e cura dell'osteoporosi. Fonte: *Adrac ( Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee )*.

I bifosfonati vengono assorbiti su cristalli di idrossiapatite nelle ossa, rallentando così sia la velocità di crescita sia il dissolvimento, e riducendo il maggior tasso di ricambio osseo associato.

Hanno un ruolo importante nella profilassi e nel trattamento dell'osteoporosi, anche in quella indotta da corticosteroidi; l'acido alendronico e risedronico (come sale sodico) sono considerati i farmaci di scelta per queste condizioni mentre l'acido etidronico (come sale disodico) può essere impiegato se i primi non sono adatti o non sono tollerati. Sono impiegati anche nella terapia della *malattia di Paget* e dell'ipercalcemia neoplastica.

Per quanto riguarda la maggiore o minore imputabilità di pamidronato e acido zoledronico, non esistono finora in letteratura dati di confronto e gran parte dei pazienti sono stati trattati con ambedue i principi attivi. Rimane però un'ipotesi: il pamidronato è entrato nell'uso clinico nel 1991 e l'acido zoledronico nel 2001; l'epidemia di osteonecrosi è iniziata con una prima segnalazione alla fine del 2002, per raggiungere poi 630 casi nel marzo 2005, rendendo fondato il sospetto che il più recente dei due farmaci abbia una maggiore responsabilità.

Nel giugno 2004, al congresso degli *Oncologi Clinici Americani (ASCO)*, l'azienda produttrice ha distribuito un «libro bianco» sull'effetto avverso, cioè la manifestazione dell'ONJ (osteonecrosi della mandibola). Nel settembre 2004 l'azienda ha inviato ad oncologi, ematologi, urologi e chirurghi maxillo-facciali americani, una «Dear doctor letter» concordata con la *Food and Drug Administration (FDA)* per informarli delle modifiche della scheda tecnica dei farmaci implicati, che è stata così aggiornata con le informazioni sul rischio di osteonecrosi della mandibola, sia spontanea che indotta da terapie cruente odontoiatriche.

Un'altro studio pubblicato da *Woo SB et al. Ann Intern Med. 2006;144:753-761* afferma:

*“Current evidence also shows that 60% of osteonecrosis cases occurred after dental surgical procedures, such as tooth extraction”:*

il 60% dei casi di osteonecrosi (nei pazienti in terapia con bisfonati n. della traduttrice) avviene dopo interventi chirurgici di pertinenza odontoiatrica, come estrazioni dentarie.

Circa la possibile patogenesi, va segnalata un'interessante relazione che **Heiner Berthold**, della *Drug Commission of the German Medical Association* ha tenuto nel novembre 2004 alla conferenza della Società internazionale di farmacovigilanza ad Edimburgo.

Secondo l'ipotesi di Heiner Berthold, la struttura chimica dei bifosfonati (che comprende atomi di fosforo legati ad altri di carbonio) potrebbe essere la causa della osteonecrosi con un meccanismo simile all'esposizione professionale dei lavoratori del fosforo.

Dopo aver comunicato le proprie osservazioni, tratte dalla banca dati tedesca delle segnalazioni spontanee, ha sottolineato la stretta somiglianza tra questa osteonecrosi e l'antica *phossy jaw* (mandibola da fosforo) dei lavoratori delle fabbriche di fiammiferi.

Quella complicità *-una necrosi della mandibola che spesso si fistolizzava-* colpiva i lavoratori del fosforo (molte volte bambini) e scomparve negli anni venti dopo la sostituzione del fosforo bianco con il fosforo rosso.

L'Accademia di Odontoiatria Generale (USA) nel dicembre 2006 auspicava nuovi studi e sperimentazioni, lo stesso raccomanda l'Accademia di Odontoiatria di New York.

Nel marzo 2006 si è tenuta presso l'Azienda Ospedaliera di Alessandria una riunione del Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica Piemontese costituitosi dopo il primo Workshop del 22 novembre 2005 dedicato all'Osteonecrosi Mandibolare e Mascellare (ONJ) da bifosfonati.

Dati comunicati in quella occasione dal **dottor Fusco**:

- aumentata incidenza in relazione alla lunghezza del periodo di trattamento con difosfonati

- correlazione con tipo di bifosfonato (Acido Zoledronico con rischio apparentemente più alto del Pamidronato) e dosi totali di farmaco

- possibili fattori di rischio:

- anagrafici (sesso femminile, età più avanzata),

- clinici (anemia, coagulopatie, ecc),

- terapeutici (chemioterapia, steroidi, ecc) non uniformemente studiati né confermati nelle varie statistiche

- probabile importanza della patologia odontoiatrica di base e del possibile effetto "scatenante" da parte di traumatismi locali (estrazioni dentarie, protesi improprie, impianti, ecc)

- necessità di raccomandazioni ai pazienti già in trattamento con difosfonati ed attenta valutazione odontoiatrica prima di iniziare una terapia con tali farmaci.

Il **prof Berruti** (SOC Oncologia, ASO S.Luigi Gonzaga-Università di Torino) ha presentato dati relativi a : iperparatiroidismo secondario indotto da difosfonati.

[http://www.torinomedica.com/link\\_articolo\\_odontoiatri.asp?id=486](http://www.torinomedica.com/link_articolo_odontoiatri.asp?id=486)

Due recenti studi osservazionali italiani, condotti separatamente nella divisione di oncologia dell'Azienda ospedaliera Fatebenefratelli di Milano e in quella di ematologia dell'Azienda ospedaliera Niguarda Cà Granda di Milano.

L'analisi dei dati ha permesso agli ematologi di Niguarda di osservare un meccanismo dose dipendente:

- dosi superiori a 360 mg di pamidronato o a 80 mg di acido zoledronico erano quelle associate, significativamente, a un maggiore rischio di osteonecrosi (OR 3,68; IC 1,065-12,714).

Pur essendo questi studi di dimensione ridotta, vengono confermati i dati che

facevano della osteonecrosi della mandibola in corso di terapia con bifosfonati un evento avverso frequente (tra 1 e 10 per cento dei trattati) e non inusuale.

Lo studio della A.O. Fatebenefratelli dimostra che su 112 pazienti ( 61 femmine e 51 maschi) trattati per metastasi ossee con bifosfonati, 8 hanno presentato ascessi dentari ricorrenti, in 6 di questi soggetti si è presentata come complicanza l'osteonecrosi.

**Prof. Alessandro Oteri, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università di Messina:**

Storia passata di traumi o di interventi di chirurgia orale

- Scarsa igiene orale
- Infezioni dentarie
- Tori mandibolari

In termini di prevenzione, particolarmente interessante risulta l'osservazione secondo la quale, in più del 70% dei casi, procedure odontoiatriche invasive così come estrazioni dentarie, interventi di chirurgia periodontale e impianto di denti, sono correlati all'insorgenza di osteonecrosi della mascella in pazienti sotto terapia di bifosfonati.

### **Patogenesi**

Nonostante che debba essere ancora stabilita la specifica relazione causale, sembra esserci una forte correlazione tra terapia con bifosfonati e osteonecrosi. Il preciso meccanismo d'azione con cui tale complicanza si manifesta non è ancora noto, ma numerosi fattori patogenetici sembrano essere coinvolti. I bifosfonati prevengono il riassorbimento osseo attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica che avviene con il coinvolgimento di diversi meccanismi:

- inibizione dello sviluppo degli osteoclasti dai monociti
- incremento dell'apoptosi degli osteoclasti
- prevenzione dello sviluppo degli osteoclasti e loro reclutamento dai precursori nel midollo osseo
- stimolazione del fattore di inibizione degli osteoclasti
- riduzione dell'attività osteoclastica attraverso un effetto sul citoscheletro cellulare .

Recentemente sono state descritte per questi farmaci anche delle proprietà anti-angiogenetiche. Il risultato è una profonda soppressione del turnover osseo e, nel tempo, riduzione o cessazione del rimodellamento osseo. L'osso divenuto fragile risulta incapace di riparare le microfratture fisiologiche che vengono causate quotidianamente nella mascella o nella mandibola dalla forza con cui vengono eseguiti gli atti masticatori.

La particolare collocazione dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati nella cavità orale può essere attribuita all'esposizione di queste strutture ossee all'ambiente attraverso il solco gengivale, che può facilitare l'infezione dell'osso e la progressione ad osteomielite. La particolare conformazione della cavità orale permette di spiegare perché un ampio numero di casi sono associati ad estrazioni dentarie o ad altre procedure invasive, situazioni in cui il rischio di infezioni e la necessità di riparazioni e di rimodellamento dell'osso sono maggiori.

## **Prevenzione e terapia**

Le linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento dell'osteonecrosi della mascella nei pazienti tumorali trattati con bifosfonati per via endovenosa sono state sviluppate da un panel di esperti riunito, dalla *Novartis*, e successivamente dall'*American Academy of Oral Medicine* e dall'*American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology*.

Prima di iniziare la terapia con bifosfonati o quando possibile, dopo averla iniziata, dovrebbe essere effettuato uno screening della bocca e valutata la presenza di fattori di rischio locali o sistemici nelle pazienti con osteoporosi post-menopausale.

Visto che l'obiettivo primario è dato dall'eliminazione di tutti i potenziali siti di infezione, i pazienti dovrebbero essere informati sulla modalità migliore per curare l'igiene orale. Inoltre dovrebbero essere programmate delle regolari visite odontoiatriche.

Dato che l'osteonecrosi della mascella è più frequentemente associata a procedure odontoiatriche traumatiche per l'osso, nei pazienti predisposti le terapie endodontiche dovrebbero essere preferite alle estrazioni dentarie così come le procedure periodontali invasive. Anche gli impianti dentali dovrebbero essere evitati. Ovviamente, gli obiettivi che si cercano di ottenere nei pazienti affetti da osteonecrosi della mascella sono la riduzione del dolore ed il controllo di infezioni secondarie nell'area necrotica; ciò comporta nei limiti del possibile l'astensione da interventi chirurgici odontoiatrici in modo da evitare l'aggravamento della complicanza.

Viene raccomandata l'applicazione quotidiana di farmaci antimicrobici o antinfiammatori ad uso topico (per es. risciacqui con clorexidina o con gluconato 3 o 4 volte al giorno). Se si ha il sospetto di un'infezione locale, o se questa è stata confermata da un esame colturale, è necessario iniziare una terapia antibiotica sistemica con penicilline o con doxiciclina nei pazienti allergici, tranne nei casi in cui i test di sensibilità agli antibiotici diano indicazioni differenti.

A differenza della radio-osteonecrosi, l'uso di ossigeno iperbarico non ha fornito risultati incoraggianti nei pazienti con osteonecrosi della mascella.

Neanche la sospensione della terapia si è dimostrata utile.

Apparentemente, la biodisponibilità a lungo termine e l'assorbimento sistemico degli aminobifosfonati rende inutile la sospensione della loro somministrazione nei pazienti chiaramente affetti da osteonecrosi della mascella. Tuttavia, è stato suggerito che, nei pazienti che necessitano assolutamente di effettuare un intervento di chirurgia orale, la sospensione della terapia con bifosfonati, quando possibile, viene ritenuta utile.

<http://www.farmacovigilanza.org>

Presso l'*A.O. dell'Ordine Mauriziano di Torino* sono in essere studi per contrastare la necrosi con la terapia laser.

Altre Università italiane stanno conducendo ricerche sulla complicanza dell'ONJ da bifosfonati.

Nel sito dell'AIO un protocollo guida nel caso di pazienti in terapia con bifosfonati

Bibliografia:

[www.torinomedica.com/link\\_articolo\\_odontoiatri.asp?id=750](http://www.torinomedica.com/link_articolo_odontoiatri.asp?id=750) - 51k

[www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp](http://www.ada.org/prof/resources/topics/osteonecrosis.asp)

[www.nof.org/patientinfo/osteonecrosis.htm](http://www.nof.org/patientinfo/osteonecrosis.htm)

<http://www.fda.gov/MedWatch/report.htm>

<http://www.aio.it>

--- Bagan JV, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases.. *Oral Oncol* 2006, 42:327-329.

--- Migliorati CA, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an *American Academy of Oral Medicine position paper*. *J Am Dent Assoc* 2005, 136:1658-1668.

--- Woo SB, Hande K, Richardson PG: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005, 353:99-102.

--- American Dental Association Council on Scientific Affairs: Expert panel recommendations: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dental Assoc* 2006, 137:1144-1150.

--- Ficarra G, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005, 32:1123-1128.

--- Marx RE, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:1567-1575.

--- Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:527-534.

--- Package Insert Revisions re: Osteonecrosis of the jaw: Zometa (zoledronic acid) injection and Aredia (pamidronate disodium) injection. *Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting*, March 4, 2005 [<http://www.fda.gov>]

---Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 19594

--- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine*. 2006 May 16;144(10):753-61.

--- Bilezikian, JP. Osteonecrosis of the jaw: Do bisphosphonates pose a risk? *New England Journal of Medicine*. 2006 November 30: 355(22): 2278-2281.