

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Neuroscienze  
Direttore Prof. Raffaele De Caro**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO  
IN ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA**

**Presidente Prof. E. Stellini**

**TESI DI LAUREA**

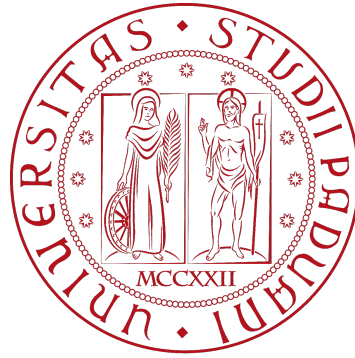
**COMPITO E RUOLO DELL'IGIENISTA DENTALE NELLA  
PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI  
DA BIFOSFONATI. REVISIONE DELLA LETTERATURA.**

**Relatore: Prof. Loredana Maronese**

**Laureando: Lunardon Edoardo**

**ANNO ACCADEMICO 2021-2022**





**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Neuroscienze  
Direttore Prof. Raffaele De Caro**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO  
IN ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA**

**Presidente Prof. E. Stellini**

**TESI DI LAUREA**

**COMPITO E RUOLO DELL'IGIENISTA DENTALE NELLA  
PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI  
DA BIFOSFONATI. REVISIONE DELLA LETTERATURA.**

**Relatore: Prof. Loredana Maronese**

**Laureando: Lunardon Edoardo**

**ANNO ACCADEMICO 2021-2022**



# INDICE

RIASSUNTO.....	pag.1
ABSTRACT.....	pag.3
<b>1 INTRODUZIONE ALLA TESI.....</b>	<b>pag.5</b>
<b>1.1 BIFOSFONATI.....</b>	<b>pag.6</b>
<b>1.2 STRUTTURA.....</b>	<b>pag.7</b>
<b>1.3 MECCANISMO D'AZIONE.....</b>	<b>pag.10</b>
<b>1.4 FARMACODINAMICA.....</b>	<b>pag.12</b>
<b>1.5 DENOSUMAB.....</b>	<b>pag.13</b>
<b>2 OSTEONECROSI.....</b>	<b>pag.15</b>
<b>2.1 STORIA.....</b>	<b>pag.17</b>
<b>2.2 CLINICA.....</b>	<b>pag.18</b>
<b>2.3 MICROSCOPIA OSTEONECROSI.....</b>	<b>pag.21</b>
<b>3 FATTORI DI RISCHIO.....</b>	<b>pag.25</b>
<b>3.1 INCIDENZA.....</b>	<b>pag.27</b>
<b>3.2 EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>pag. 31</b>
<b>4 PREVENZIONE.....</b>	<b>pag.33</b>
<b>5 TERAPIA CHIRURGICA.....</b>	<b>pag.37</b>
<b>5.2 OZONOTERAPIA.....</b>	<b>pag. 37</b>
<b>5.3 LASERTERAPIA.....</b>	<b>pag.42</b>
<b>5.4 DRUG HOLIDAY.....</b>	<b>pag.45</b>
<b>6 IGIENISTA DENTALE.....</b>	<b>pag.47</b>
<b>7 RISULTATI.....</b>	<b>pag.49</b>
<b>8 CONCLUSIONI.....</b>	<b>pag.51</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag.53</b>



## **RIASSUNTO**

L'osteonecrosi da bifosfonati si manifesta come presenza di osso esposto nella regione maxillo-facciale che persiste da più di otto settimane, in pazienti precedentemente o attualmente in cura con questi farmaci e senza una storia di radioterapia del complesso testa-collo. I bifosfonati sono farmaci in grado di limitare il processo di osteonecrosi e di promuovere così l'azione degli osteoblasti. Vengono utilizzati per la cura di patologie ossee come osteoporosi, morbo di Paget, metastasi ossee e mieloma multiplo. Dal 2003, si è scoperto, che questa classe di farmaci provoca come effetto collaterale la necrosi delle ossa mascellari.

### **OBIETTIVO**

Questa revisione, si pone come obiettivo, quello di ricercare nella letteratura degli ultimi dieci anni, metodiche terapeutiche e di prevenzione, in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali di questa classe di farmaci, con l'utilizzo di nuovi trattamenti a supporto della terapia chirurgica.

Questi trattamenti possono essere a base di: ozono medicale, come nello studio condotto presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano; Low Level laser Therapy, utilizzata dall'Università di Parma e dal prof. Paolo Vescovi; Drug Holiday, che consiste nella sospensione temporanea dei farmaci per effettuare manovre di chirurgia orale.

Molti studi hanno evidenziato che manovre di igiene orale professionale effettuate prima durante e dopo l'assunzione di bifosfonati, agiscono in maniera positiva nei miglioramenti delle situazioni orali.

### **MATERIALI E METODI**

Sono stati utilizzati per la ricerca della letteratura i database elettronici di PubMed, EMBASE, e la Cochrane Library, giornali scientifici Future Medicine, ildentistamoderno, odontoiatria33, dentaljournal, medicinaonline, MSD manuals. Il materiale è stato ricercato da gennaio 2012 ad oggi, utilizzando parole chiave come: Bifosfonati, Osteonecrosi, Osteonecrosi da bifosfonati, Denosumab, Igienista Dentale, Ozono medicale, Low Level Laser Therapy, Drug Holiday, Osteoporosi, Metastasi ossee.

### **CONCLUSIONI**

Nonostante i progressi che queste nuove terapie hanno portato, nessuna di queste può essere individuata come un'efficace terapia specifica, ad oggi la prevenzione resta il miglior metodo terapeutico per la ONJ.

L'importanza dell'igiene orale prima durante e dopo la terapia con bifosfonati, con sedute professionali, istruzione e motivazione all'igiene domiciliare, conferisce all'igienista una fondamentale importanza nel trattamento dei pazienti in cura con bifosfonati.





## **ABSTRACT**

Bisphosphonate-induced osteonecrosis manifests itself as the presence of exposed bone in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks, in patients previously or currently being treated with these drugs and without a history of head-neck complex radiotherapy. Bisphosphonates are drugs capable of limiting the osteonecrosis process and thus promoting the action of osteoblasts. They are used for the treatment of bone diseases such as osteoporosis, Paget's disease, bone metastases and multiple myeloma. Since 2003, it has been discovered that this class of drugs causes necrosis of the jaw bones as a side effect.

### **OBJECTIVE**

This review aims to search in the literature of the last ten years, therapeutic and prevention methods, able to minimize the side effects of this class of drugs, with the use of new treatments to support the surgical therapy. These treatments can be based on: medical ozone, as in the study conducted at the National Cancer Institute of Milan; Low Level laser Therapy, used by the University of Parma and by prof. Paolo Vescovi; Drug Holiday, which consists in the temporary suspension of drugs to carry out oral surgery maneuvers.

Many studies have shown that professional oral hygiene maneuvers carried out before, during and after taking bisphosphonates, act positively in improving oral situations.

### **MATERIALS AND METHODS**

The electronic databases of PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library, Future Medicine scientific journals, ildentistamoderno, odontoiatria33, dentaljournal, Medicinaonline, MSD manuals were used for the literature search. The material has been researched from January 2012 to today, using keywords such as: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Bisphosphonate Osteonecrosis, Denosumab, Dental Hygienist, Medical Ozone, Low Level Laser Therapy, Drug Holiday, Osteoporosis, Bone Metastases.

### **CONCLUSIONS**

Despite the progress these new therapies have brought, none of these can be identified as an effective specific therapy, to date prevention remains the best therapeutic method for ONM.

The importance of oral hygiene before, during and after bisphosphonate therapy, with professional sessions, education and motivation for home hygiene, gives the hygienist a fundamental importance in the treatment of patients treated with bisphosphonates.



## 1 INTRODUZIONE ALLA TESI

La morte di un frammento osseo viene definita osteonecrosi ed è causata da una compromissione nell'apporto di sangue all'organo (1), non ha un'eziologia accertata, ma è generalmente considerata una lesione orale che coinvolge la sola mandibola o l'osso mascellare, diagnosticabile dopo esposizione dell'osso per almeno 8 settimane. (2) Si può manifestare a seguito dell'estrazione di un dente, a causa di un trauma, di radioterapia o per assunzione di farmaci bifosfonati ad alte dosi per via endovenosa (1).

L'ONJ (Osteonecrosis of the Jaw) si manifesta con esposizione dell'osso mandibolare (75%) e più raramente mascellare (25%), in pazienti in terapia o che hanno assunto bifosfonati negli anni precedenti (3).

L'incidenza di ONJ varia dall'1,2 al 9,9% e generalmente dipende dalla dose e dal tempo di esposizione del paziente ai bifosfonati. Nella famiglia dei bifosfonati, gli aminobifosfonati e soprattutto quelli più potenti somministrati per via orale o endovenosa sono più correlati allo sviluppo di osteonecrosi della mandibola.

L'ONJ può essere asintomatica per lunghi periodi. I sintomi tendono a svilupparsi insieme con i segni di insorgenza e possono essere dolore durante la masticazione e la deglutizione, ascessi orali e cutanei, pus e parestesie (4).

## 1.1 BIFOSFONATI

I bifosfonati o bisfosfonati sono una classe di farmaci, analoghi ai pirofosfati inorganici, che inibiscono il riassorbimento osseo poiché, si legano strettamente alla componente minerale dell'osso, l'idrossiapatite, rallentando il processo di distruzione (5).

Quando vengono assorbiti e depositati sui cristalli di idrossiapatite presenti nei siti di riassorbimento della matrice ossea, interagiscono con gli osteoclasti, le cellule responsabili del riassorbimento osseo, inibendone la proliferazione e accorciando la loro vita media. Grazie a questa modalità d'azione, sono in grado di limitare il processo di osteonecrosi e promuovere indirettamente l'azione degli osteoblasti, ottenendo un tessuto osseo ben mineralizzato.

I bifosfonati sono prescritti nei casi di osteoporosi grave per prevenire e controllare le complicanze o di metastasi ossee di alcuni tumori maligni, in pazienti con mieloma multiplo e morbo di Paget (6).

Vengono somministrati per via orale, endovenosa o intramuscolare (molto rara) e possono avere differenti dosaggi e durata, a seconda delle indicazioni per le quali sono prescritti.

Sebbene i bifosfonati siano ben tollerati, segnalazioni di ONJ sono state descritte sempre di più dal 2003 ad oggi, come un effetto collaterale potenzialmente grave associato alla somministrazione a lungo termine di questi farmaci.

Sebbene l'osteonecrosi sia stata finora segnalata principalmente in pazienti trattati con pamidronato e/o zoledronato per via endovenosa e nei pazienti che assumono bifosfonati orali (alendronato o risedronato) (7).

## 1.2 STRUTTURA

Dal punto di vista chimico, invece, i bifosfonati possono essere considerati dei derivati del pirofosfato (struttura chimica:  $P_2O_7^{4-}$ ), risultato fortemente limitato da un punto di vista clinico, per la sua rapida degradazione enzimatica (8).

La sostituzione, nella molecola di pirofosfato, di un atomo di Ossigeno a un atomo di Carbonio, rende i bifosfonati resistenti alla rapida idrolisi da parte delle pirofosfatasi dell'organismo.

La struttura chimica dei bifosfonati è quindi caratterizzata da un atomo di Carbonio, compreso tra due di Fosfato (P-C-P). l'atomo di Carbonio, inoltre, è legato alle due catene laterali  $R_1$  e  $R_2$ , responsabili rispettivamente una del legame con la matrice mineralizzata ossea (idrossiapatite), l'altra della potenza del farmaco, che dipende dalla presenza di elementi azotati.

Dal punto di vista chimico, i bifosfonati si suddividono in bifosfosfonati di prima generazione, coloro che non contengono azoto come clodronato, etidronato e tiludronato e bifosfonati di seconda e terza generazione, contenenti azoto e chiamati anche aminobifosfonati tra cui alendronato, risedronato, ibandronato e zolendronato (9).

Non tutti i bifosfonati hanno la stessa efficacia: gli aminobifosfonati hanno un'azione più intensa dei BF senza amino gruppo. Si parla in tal modo di "potenza" del farmaco. Sotto questo aspetto eccelle l'acido zoledronico che è ben oltre 1000 volte più potente dell'alendronato e oltre 10.000 volte più performante dell'etidronato (10).

## **BF senza amino gruppo**

<b>FARMACO</b>	<b>POTENZA</b>
Etidronato	1
Clodronato	10
Tiludronato	10

Tabella 1, capacità dei farmaci di interagire con i tessuti tumorali

## **Aminobifosfonati (NBF)**

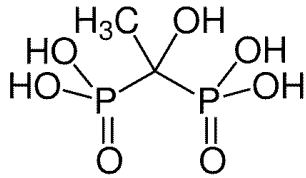
<b>FARMACO</b>	<b>POTENZA</b>
Alendronato	1000
Residronato	1000
Ibandronato	1000
Pamidronato	1000-5000
Zolendronato	+ 10.000

Tabella 1, capacità dei farmaci di interagire con i tessuti tumorali

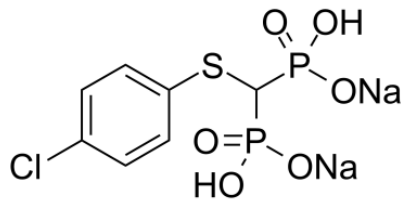
A seguito le differenze di struttura tra prima, seconda e terza generazione di farmaci bifosfonati:

**PRIMA GENERAZIONE:**

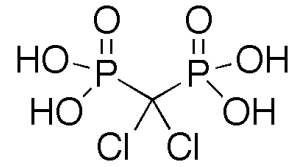
ETIDRONATO



CLODRONATO

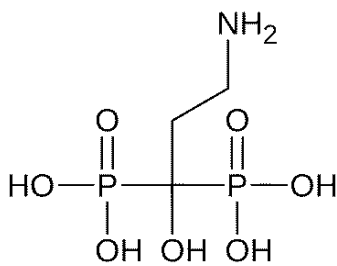


TILUDRONATO

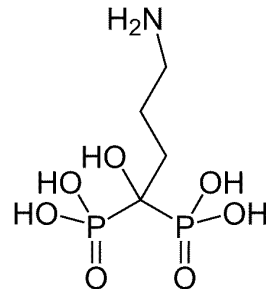


**SECONDA GENERAZIONE**

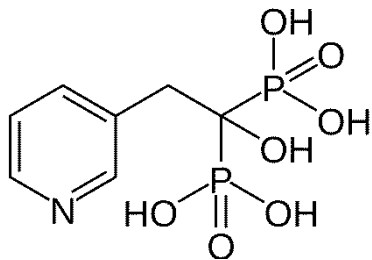
PAMIDRONATO



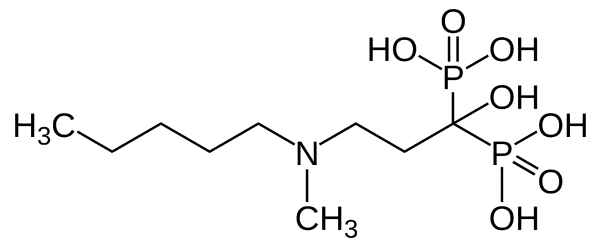
ALENDRONATO



RISEDRONATO

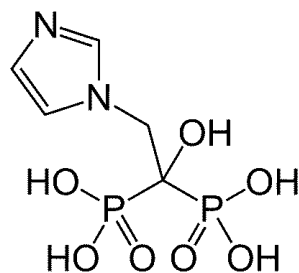


IBANDRONATO



**TERZA GENERAZIONE:**

ZOLENDRONATO



### 1.3 MECCANISMO D'AZIONE

I bifosfonati privi di gruppi funzionali contenenti azoto nella struttura chimica di R<sub>2</sub>, come etidronato e clodronato, sono metabolicamente incorporati negli osteoclasti come analoghi dell'ATP non idrolizzabili, con conseguente esaurimento dell'energia. I bifosfonati con gruppi funzionali contenenti azoto (p. es., pamidronato, ibandronato, alendronato, acido zoledronico) inibiscono la traduzione delle proteine con gruppi farnesilici o geranilgeranilici dopo la modifica (prenilazione), che è cruciale per la loro localizzazione nella membrana e la loro funzione biologica. L'inibizione della prenilazione porta anche a profondi cambiamenti nella morfologia cellulare, nella proliferazione e nella trasduzione del segnale e, infine, porta alla morte cellulare programmata apoptotica.

I bisfosfonati contenenti azoto bloccano la pirofosfato sintasi farneside, che fa parte della via metabolica del mevalonato.

Il blocco di tale via fa sì che non vengano sintetizzati alcuni metaboliti come il farnesil pirofosfato e il geranil pirofosfato, essenziali per consentire la modificazione post-traduzionale (chiamata prenilazione) del protooncogene H oncogene H-Ras e piccole e piccole proteine G (small G proteins), come il regolatore citoscheletrico Rho A.

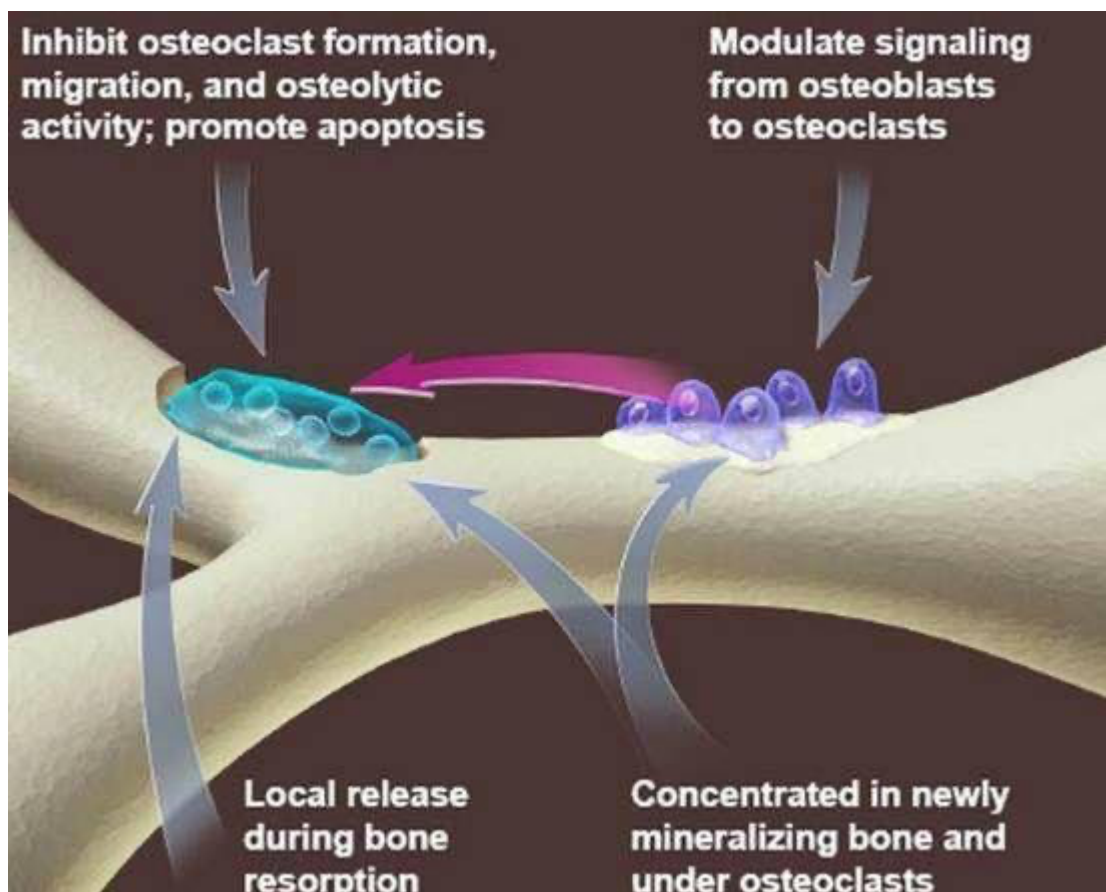
I farmaci della famiglia dei Bisfosfonati agiscono quindi con un'azione di riduzione che può spingersi fino alla soppressione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Inducono, inoltre, l'apoptosi degli osteoclasti, causandone la morte e ne accorciano il tempo reale che hanno a disposizione per riassorbire l'osso, inibendo così l'apoptosi degli osteoblasti causata dalla patologia (5).



Ne riducono, in sostanza, la capacità funzionale. Si assiste, in tal modo, ad una alterazione dell'equilibrio tra riassorbimento e deposizione del tessuto osseo (11).

Essi agiscono sul turnover osseo, rallentandolo globalmente fino a sopprimerlo in caso di uso prolungato, riducono drasticamente la capacità di rimaneggiare e riparare la struttura ossea in caso di traumi o infezioni.

La somministrazione prolungata influenza lo scheletro rendendolo più mineralizzato e duro e quindi più fragile (5).



<https://www.google.com/url?sa=t&url=https://www.zerodonto.com/2f2018%2f10%2fbisfosfonati-in-odontoiatria-ed-ostonecrosi-dei-mascelari%2f&sig=AOvVas3gldBWWoCorpCa2SR0ABok&ur=1667469442569000&source=images&cd=vf&ved=0CAIQRagfwTCOs...&cfQAAAAAABAAABAE>

## 1.4 FARMACODINAMICA

I bifosfonati che non contengono azoto vengono metabolizzati, a livello cellulare, in un composto in grado di competere con l'adenosina trifosfato (ATP), responsabile del metabolismo energetico della cellula, presentandosi come analoghi non idrolizzabili (pseudo-pirofosfati). A seguito di ciò l'osteoclasto va incontro a esaurimento energetico e conseguente apoptosi.

I bifosfonati contenenti azoto sono in grado di bloccare l'enzima farnesilpirofosfato sintasi, facente parte della via metabolica dell'acido mevalonico. Il blocco di tale via fa sì che non vengano sintetizzati alcuni metaboliti (farnesil pirofosfato e geranil pirofosfato) essenziali per consentire la modificazione post-traduzionale (chiamata prenilazione) delle piccole proteine G (small G proteins), come il proto-oncogene H-Ras e il regolatore citoscheletrico Rho A. Senza "coda" prenilica, Ras e le proteine analoghe non possono ancorarsi alla membrana cellulare per stimolare le chinasi attivate dai mitogeni (Mitogen-Activated protein Kinases; MAPKs). Tutto ciò interferisce nella trasmissione dei segnali cellulari richiesti per la proliferazione, comportando alterazioni morfologiche fino alla morte per apoptosi (12).

## 1.5 DENOSUMAB

Denosumab (Prolia®) è un trattamento antiriassorbimento per l'osteoporosi nato nel giugno 2010 caratterizzato da un nuovo meccanismo d'azione. È un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano che si lega all'attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare  $\kappa$ B (RANKL) e inibisce il riassorbimento osseo. Denosumab è approvato negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e in molti altri paesi per il trattamento delle donne in postmenopausa ad alto o aumentato rischio di fratture osteoporotiche (13).

La dose raccomandata è 60 mg di denosumab somministrati come iniezione sottocutanea singola una volta ogni 6 mesi nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. I pazienti devono ricevere un adeguato supplemento di calcio e vitamina D (14).

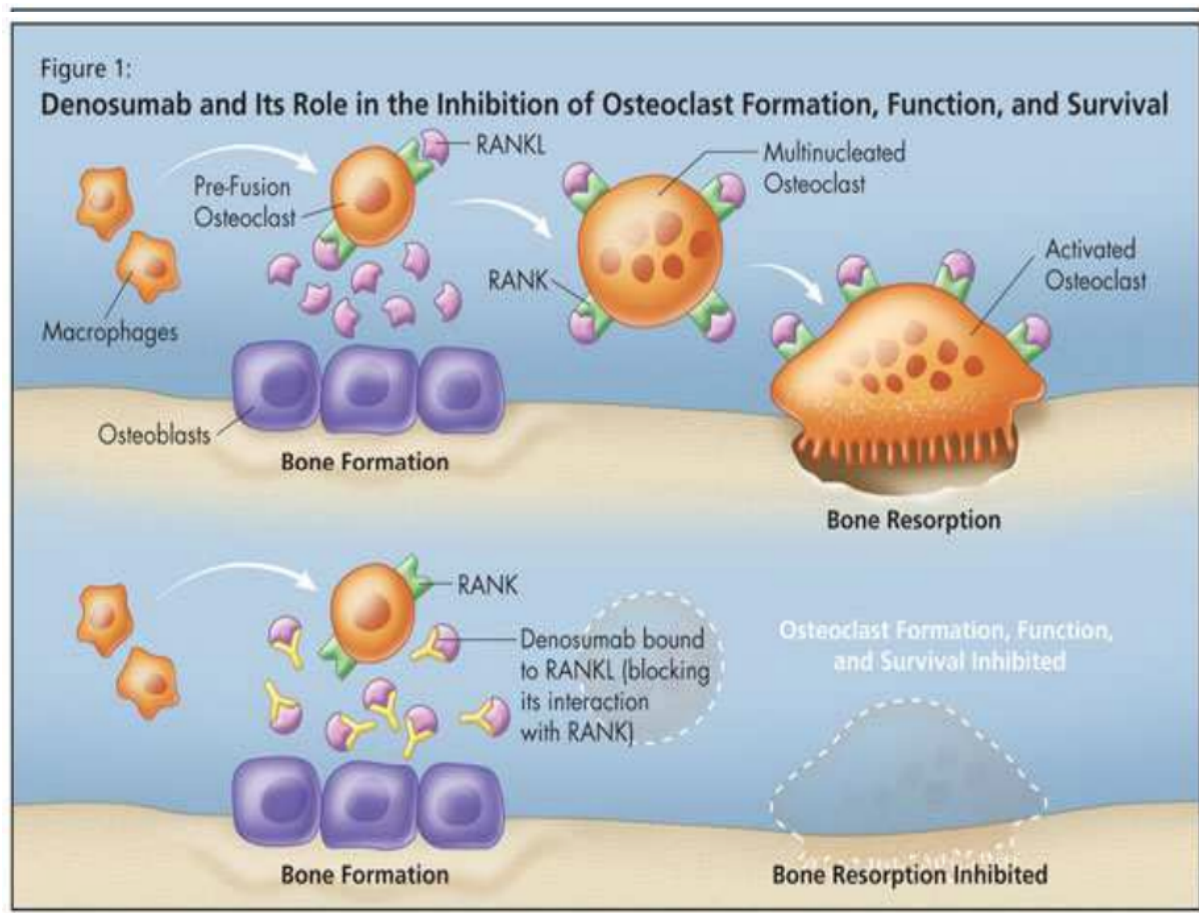
Attraverso gli studi clinici condotti, in particolare FREEDOM, denosumab dimostra efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali anche con 10 anni di trattamento continuo. Le prestazioni di denosumab sono alla pari con altri agenti terapeutici per l'osteoporosi come i bisfosfonati (15).

Data la forte somiglianza con i bifosfonati, è stata eseguita una meta-analisi dal 2008 al 2015, con l'obiettivo di scoprire se il trattamento con denosumab fosse correlato all'osteonecrosi della mascella come avviene con i bifosfonati.

Un totale di 8963 pazienti con una varietà di tumori solidi riportati in sette studi randomizzati controllati (RCT) sono stati inclusi nell'analisi sistematica. L'incidenza complessiva di ONM nei pazienti oncologici trattati con denosumab è stata dell'1,7% [IC 95%: 0,9–3,1%]. L'uso di

denosumab era associato a un rischio significativamente maggiore di ONJ rispetto al trattamento con bisfosfonati (16).

*Ruolo del Denosumab nell'inibizione della formazione degli osteoclasti.*



mp50hno\_7AAXD1gQKHQZ2BD-QMygAgQARAb\_3bdcxcl-VQ6nTKaTAVFMkx-625Ab-407&q-ORDINE%20DEP%20MEDICP%20DIP%20MODENA%20BIFOSFONATI&vol=2&MKE=mp50hno\_7AAXD1gQKHQZ2BD-QMygAgQARAb

## 2. OSTEONECROSI

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è una invalidante patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo e con scarsa tendenza alla guarigione descritta solo recentemente in associazione alla terapia bisfosfonati ma in passato associata all'uso del fosforo bianco, alla radioterapia e alla chemioterapia.

L'ONJ colpisce nel 68% dei casi solo la mandibola, nel 28% la mascella ed entrambe nel 4% di casi. La lesione conclamata è tipicamente una ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale che non risponde alle terapie antibiotiche generali e locali, con affioramento di osso necrotico sottostante, biancastro, spesso con presenza di essudato purulento, con possibile sanguinamento spontaneo o provocato e con tendenza all'estensione verso le regioni contigue come la cute (con fistole cutanee secernenti), il canale mandibolare, i seni mascellari, la fossa pterigo-palatina, il pavimento orale e le regioni sottomandibolari. Da un punto di vista anatomico patologico appare come un quadro di osteomielite periferica che si diffonde concentricamente intorno a zone di osso necrotico di varia estensione (17).



## 2.1 STORIA

L'attuale forma clinica di osteonecrosi della mascella (ONM) è stata preceduta da necrosi da fosforo della mascella, ca. 1860, quando, dopo l'aggiunta di fosforo alla pasta d'attrito dei fiammiferi, si svilupparono osteonecrosi delle mascelle in una percentuale significativa di lavoratori, dopo 3-5 anni dall'esposizione.

I lavoratori iniziarono sviluppando gengivite, malattia parodontale, sequestrectomia ossea della cresta alveolare e fistole drenanti dopo l'esposizione a fumi e pasta di fosforo rosso nella fabbricazione del fiammifero ad attrito. Molti hanno anche subito la perdita dei denti e la frattura patologica della mandibola, conosciuta come "phossy jaw"(mascella viziata) (4,18).

La successiva rimozione del fosforo rosso dai fiammiferi all'inizio del 20° secolo ha visto un parallelo declino della "phossy jaw".

All'inizio degli anni 2000, l'esposizione di osso necrotico nel cavo orale in un paziente oncologico è stata associata per la prima volta al trattamento con bifosfonati da Marx e coll. nel 2003 (18), nacque così un moderno equivalente, la "bis-phossy jaw".

Oggi, il potenziale effetto collaterale dell'ONJ associato ai farmaci che bloccano l'attività degli osteoclasti (antiriassorbimento) è ben noto, sebbene il meccanismo rimanga poco chiaro e la gestione e gli esiti siano spesso insoddisfacenti (18).





L'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a partire dal 2009 fino al giorno d'oggi, ha elaborato un sistema di stadiazione per caratterizzare in modo più accurato tutti gli aspetti della presentazione clinica di ONJ.

Questo sistema facilita la creazione di linee guida terapeutiche razionali e guida la raccolta dei dati per valutare la prognosi e gli esiti per i pazienti affetti da ONJ.

AAOMS ha così suddiviso i pazienti, basandosi su sintomi ed evidenze cliniche (20):

STADIO	CONDIZIONI CLINICHE	TRATTAMENTO
<b>PAZIENTI A RISCHIO</b>	Nessun osso necrotico apparente in pazienti asintomatici che sono stati trattati con terapia antiassorbimento per via endovenosa o orale.	Nessun trattamento indicato se non un'accurata istruzione alle tecniche di igiene
<b>STADIO 0</b>	Pazienti senza evidenza clinica di osso necrotico ma che presentano sintomi non specifici o reperti clinici e radiografici quali: odontalgia, dolore osseo sordo nella mascella, che può irradiarsi fino all'ATM, dolore al seno mascellare o funzione neurosensoriale alterata. Clinicamente si presentano con allentamento dei denti non spiegato da malattia parodontale cronica e gonfiore intra o extraorale. Radiograficamente si notano: riassorbimenti dell'osso alveolare non attribuiti a parodontopatie croniche, modifiche dell'osso sclerotico, regioni di osteosclerosi e ispessimenti del legamento parodontale.	Gestione sistemica, uso di antidolorifici e antibiotici
<b>STADIO 1</b>	Osso o fistola esposto e necrotico che sonda l'osso in pazienti che sono asintomatici e non hanno evidenza di infezione/inflammatione. Questi pazienti possono anche presentare reperti radiografici menzionati per lo stadio 0 localizzati nella regione dell'osso alveolare.	-risciacquo orale antibatterico -follow-up clinico su base trimestrale -educazione del paziente e revisione delle indicazioni per l'uso continuato di farmaci bifosfonati
<b>STADIO 2</b>	Osso esposto e necrotico, o fistola che sonda l'osso, con evidenza di infezione/inflammatione. Questi pazienti sono sintomatici. Possono anch'essi presentare reperti radiografici menzionati per lo stadio 0 localizzati nella regione dell'osso alveolare.	Debridement superficiale per controllo del dolore e per alleviare l'irritazione dei tessuti molli associata a terapia antibiotica e controllo del dolore e sciacqui con collutorio orale antibatterico
<b>STADIO 3</b>	Osso o fistole esposte e necrotiche che sondano l'osso, con evidenza di infezione, e: osso necrotico esposto che si estende oltre la regione dell'osso alveolare; fratture patologiche; fistola extraorale;  comunicazione oro-antrale o oro-nasale; osteolisi che si estende al margine inferiore della mandibola o del pavimento del seno mascellare.	Debridement/resezione chirurgica per un sollievo prolungato di dolore e infezione associato a terapia antibiotica e controllo del dolore e sciacqui con collutorio orale antibatterico

(20) tabella 1 che riassume la sintomatologia clinica e il trattamento.

## 2.3 MICROSCOPIA ONJ

Il tessuto osseo è costituito da una matrice organica di natura proteica e da una componente mineralizzata. La componente organica della matrice è formata da una componente fibrillare, costituita da fasci intrecciati di fibre, da una componente amorfa di natura proteoglicanica e da cellule. Altri componenti della matrice sono glicoproteine di vario tipo, la fibronectina, la trombospondina e l'osteopontina, tutte proteine con ruolo di adesione.

Una proteina particolare è l'osteocalcina, coinvolta nella sintesi del tessuto.

Il tessuto mineralizzato è composto per circa il 60% di calcio combinato con ossigeno, idrogeno e fosforo, che insieme formano una molecola cristallina detta idrossiapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), una componente minerale che forma sottili cristalli (5).

Le cellule del tessuto osseo, si dividono in: osteoclasti, osteoblasti e osteociti (90-95% delle cellule dell'osso maturo).

*Osteoclasto*: libera idrolasi acide che hanno il compito di dissociare i sali minerali e distruggere le fibre collagene in modo da poter riassorbire i minerali quando ciò sia richiesto dall'organismo, collaborando all'omeostasi del calcio nel nostro corpo.

*Osteoblasto*: sintetizza nuova matrice extracellulare del tessuto osseo. Quest'ultimo contiene al suo interno delle granulazioni PAS-positive dette matrix vesicles o globuli calcificanti, provvisti di membrana e ritenuti l'agente che dà il via al processo di mineralizzazione.

L'osteoblasto (e la sua forma più differenziata l'osteocita) presenta sulla membrana anche dei recettori per il paratormone (PTH) grazie ai quali, una volta avvenuta l'interazione con il suddetto ormone, vengono

liberati gli OAF (osteoclast activating factors), ovvero fattori di attivazione per gli osteoclasti, che inizieranno il processo di riassorbimento della matrice calcificata.

*Osteocita*: osteoblasto maturo circondato da matrice. Circa il 95% delle cellule del tessuto osseo (21).

Gli osteoblasti, sotto l'influenza del PTH secernono una citochina, la M-CSF, per la quale i monociti possiedono un recettore specifico.

Sempre stimolati dal PTH, gli osteoblasti secernono una proteina chiamata RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor K B – Ligand). Questa molecola, prodotta dagli osteoblasti, interagisce con il recettore specifico RANK presente nei monociti, inducendo quest'ultimi alla differenziazione in osteoclasti.

Infine, gli osteoblasti per mitigare l'azione di RANKL secernono un finto recettore solubile, chiamato Osteoprotegerina (OPG), che legandosi a RANKL, ne impedisce la corretta interazione con il recettore RANK (recettore attivante dell'NF-kB, presente sugli osteoclasti e sui monociti).

L'equilibrio tra la produzione di RANKL, M-CSF e OPG stabilisce il livello di osteoclastogenesi.

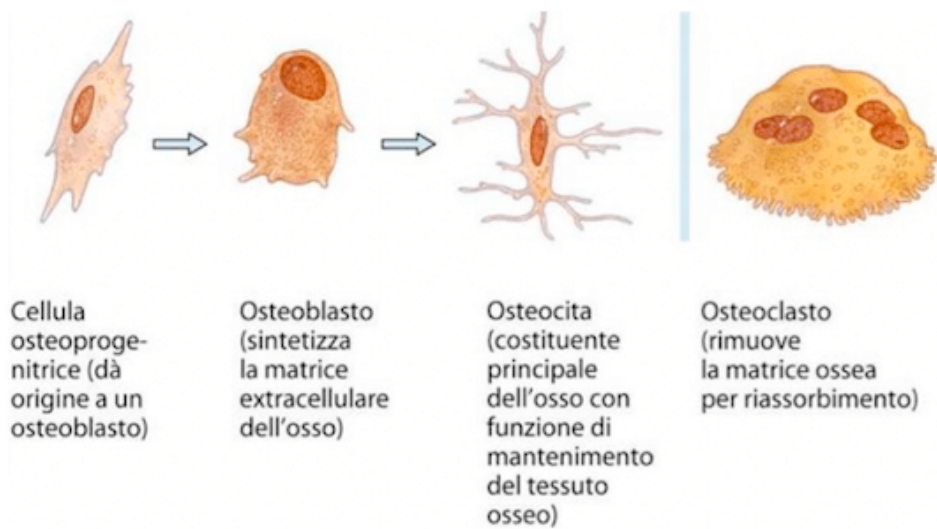
Per il riassorbimento osseo è fondamentale l'interazione tra RANK-RANKL e OPG.

Il RANKL si lega al RANK portando alla trasduzione di un segnale diretto

all'NF-kB (fattore nucleare di trascrizione che regola la produzione di molte citochine pro-infiammatorie) che a sua volta induce alla differenziazione, sviluppo e attivazione degli osteoclasti. L'unione di più osteoclasti forma una cellula gigante attiva che provoca assorbimento e perdita di osso.

Diverse patologie ossee colpiscono gli osteoblasti, facendo sì che l'equilibrio tra osteoclasti ed osteoblasti si rompa, favorendo l'osteonecrosi (5).

### *Le componenti cellulari dell'osso*



<http://www.google.com/img?sa=1&url=http://www.dinamica-online.it/2Fbiologia/2Fcellula-ossea.htm&img=AOvVawQjkyrtEWBldcccMgWDb&ant=1667470079088000&source=images&col=vs&ved=0CAoQBoafwoTCQ83Kkg...>



### 3. FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio legati al paziente, che peraltro derivano quasi esclusivamente dall'analisi dei casi di ONJ nei pazienti neoplastici, sono rappresentati principalmente da:

- patologia bucco-dentale
- diabete non controllato
- terapia corticosteroidica cronica
- malattie ematologiche
- alcool, fumo
- trattamento immunosoppressivo
- sindrome da immunodeficienza acquisita

Un aspetto importante della stima del rischio di ONJ è la durata e/o la dose cumulativa della terapia pressoria. Questo elemento è ben definito nei pazienti oncologici, dove la durata del trattamento è facilmente definibile e la compliance è ben ristabilita. I moduli di dati che emergono nell'osteoporosi sono molto meno accurati. Il risultato principale è stato che il tempo medio di sviluppo di osteonecrosi delle ossa mascellari, dall'inizio del trattamento, era significativamente diverso tra i pazienti trattati per metastasi ossee e quelli trattati per l'osteoporosi. Il tempo medio di insorgenza dei sintomi è di circa 3 anni, per i pazienti trattati per l'osteoporosi e di 12-14 mesi in pazienti con metastasi ossee trattate con acido zoledronico. Nella revisione del gruppo di lavoro ASBMR, non ci sono state segnalazioni di ONJ prima di due anni di trattamento dell'osteoporosi.

Infine, un fattore importante da valutare è se esiste una reale differenza di rischio tra le assunzioni di BF (bifosfonati) per via endovenosa e orale. Uno studio retrospettivo di pazienti con tumori e osteoporosi, ha

evidenziato che l'uso della formulazione endovenosa era associato a un rischio di circa 4 volte maggiore di ONJ (OR 4,01 (IC 95% 2,06-7,78) rispetto a quelli senza alcun trattamento), mentre la formulazione orale sarebbe quasi protettiva (OR 0,65 (IC 95% 0,54-0,79)).

Tuttavia, questi dati si riferiscono alla fase di preregistrazione per ibandronato e acido zoledronico e non sono riportati la posizione e il tipo di pressione sanguigna. Chiaramente, è attualmente impossibile determinare in alcun modo se la stessa via di somministrazione contribuisca a un aumento del rischio di ONJ (17).

Un fattore significativo riguarda anche il sesso, l'età e la probabilità più alta di assumere farmaci anti-riassorbimento.

L'osteoporosi è una malattia caratteristica dell'invecchiamento femminile e secondo le stime, dopo i 65 anni, il problema riguarda una donna su quattro contro un uomo su dieci.

La maggiore suscettibilità della donna all'osteoporosi dipende da diversi fattori: la maggiore aspettativa di vita, un contenuto di calcio nello scheletro mediamente inferiore rispetto a quello dell'uomo e, soprattutto, il fenomeno della menopausa. Con l'entrata in menopausa, infatti, si assiste a un rapido calo dei livelli degli ormoni femminili (gli estrogeni) che si associa a un'accelerazione della perdita di calcio dall'osso. Tale perdita nei primi anni dopo la menopausa determina una rapida riduzione della massa ossea, che poi si riduce più lentamente in età senile. Più dell'80% delle persone che hanno l'osteoporosi sono donne in menopausa (si parla, in questo caso, di osteoporosi post-menopausale) (22).



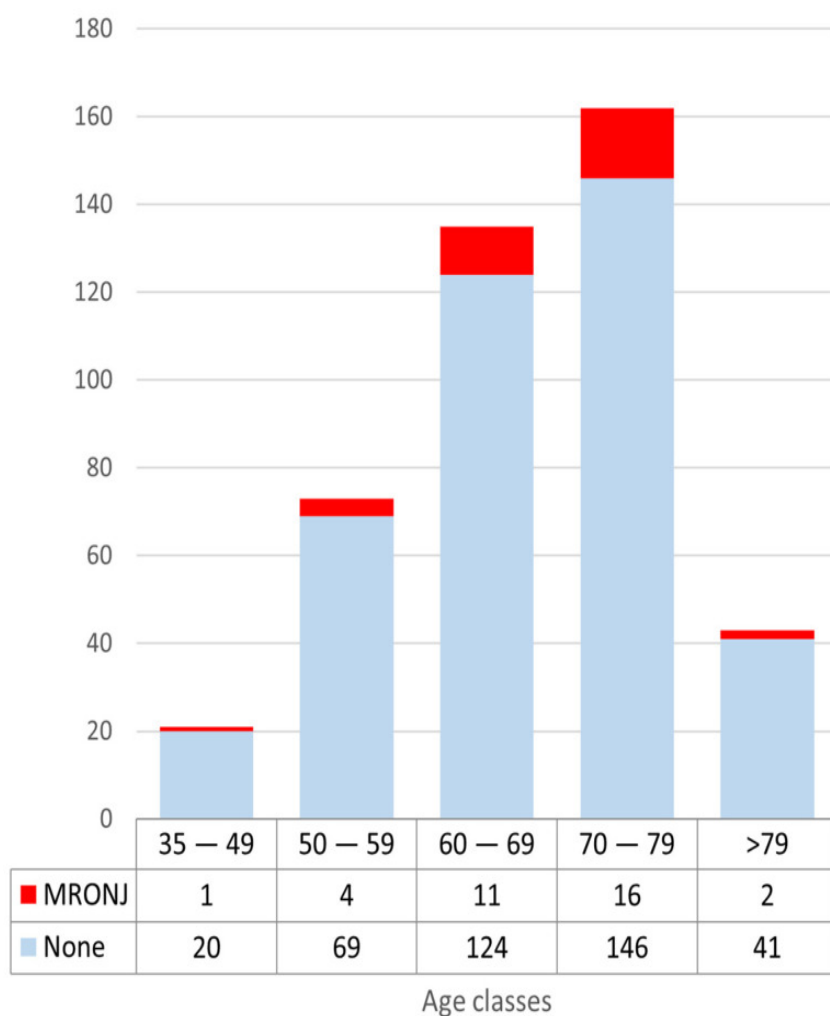
### 3.1 INCIDENZA

È stata condotta un'analisi retrospettiva con l'obiettivo di comprendere se i fattori di rischio mostrati in letteratura sono così determinanti nella diagnosi di osteonecrosi della mascella correlata ai farmaci (MRONJ). I dati sono stati raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche dei pazienti in terapia con farmaci antiriassorbimento (ARD) che hanno richiesto una visita odontoiatrica tra gennaio 2006 e aprile 2020 presso l'Unità Dentistica della Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano. Sono state raccolte le seguenti variabili: sesso, età, abitudine al fumo, tipo di ARD, durata del trattamento, via di somministrazione, indicazione terapeutica, terapie sistemiche e patologie concomitanti.

Su 434 pazienti inclusi in questo studio, 34 pazienti hanno sviluppato MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw). Tra tutti i pazienti visitati, solo otto si sono rivolti a uno studio dentistico prima di iniziare il trattamento con bifosfonati (23).

### *Incidenza MRONJ per età*

Per analizzare l'incidenza di osteonecrosi in base all'età, la coorte è stata suddivisa in cinque gruppi di età (35-49; 50-59; 60-69; 70-79; >79).

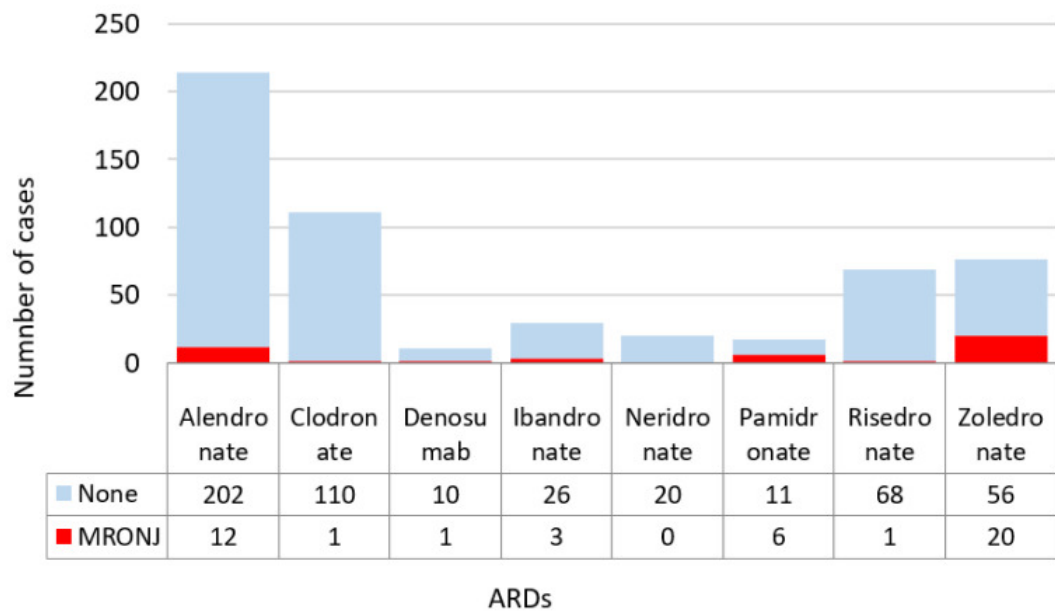


[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=9139814\\_dentistry-10-00089-g002.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=9139814_dentistry-10-00089-g002.jpg)

L'incidenza è più alta nel gruppo di età tra i 60 e i 69 anni, ma non c'è alcuna correlazione statisticamente significativa tra i gruppi di età.

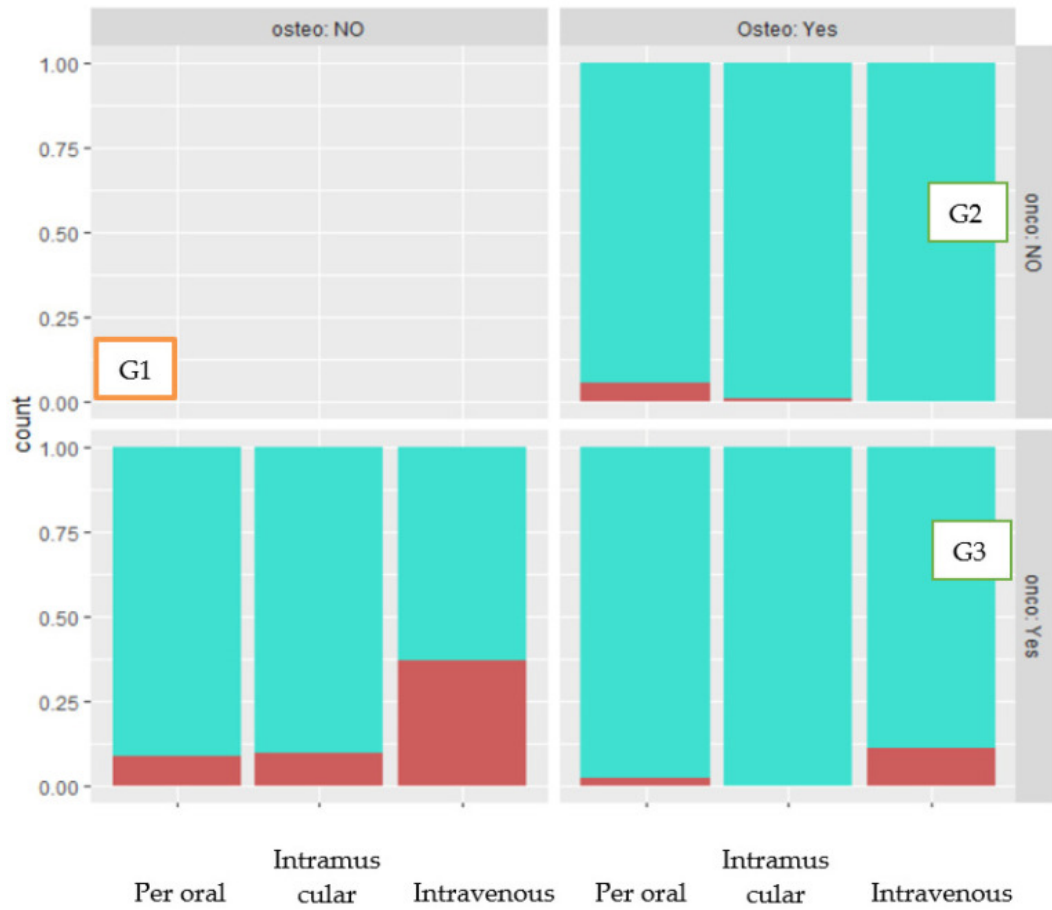
### *Incidenza di MRONJ per tipo di ARD*

Molti pazienti hanno assunto una combinazione di più di un farmaco. I seguenti risultati sono stati quindi ottenuti considerando la dimensione del campione pari al numero totale di farmaci assunti. L'incidenza della necrosi è significativamente associata al tipo di ARD assunto (Fisher test, p -value = 0,0005), mostra un eccesso di casi in associazione al consumo di zoledronato, pamidronato e, in misura minore, denosumab.



[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=9139814\\_dentistry-10-00089-g004.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=9139814_dentistry-10-00089-g004.jpg)

*Incidenza di MRONJ per via di somministrazione*



[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20m&p=PMC3&id=9139814\\_dentistry-10-00089-g006.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20m&p=PMC3&id=9139814_dentistry-10-00089-g006.jpg)

Secondo il test di Fischer, è stato riscontrato che l'uso di ARD per via endovenosa in combinazione con il cancro ha determinato un tasso di necrosi significativamente più alto (23).

### 3.2 EPIDEMIOLOGIA

Non sono al momento disponibili dati epidemiologici sufficientemente robusti su ONJ farmaco-relata. La reale incidenza della malattia è indeterminata e le stime di frequenza disponibili nelle diverse popolazioni e sottopopolazioni a rischio presentano una grande variabilità; tuttora mancano in letteratura dati prospettici definitivi (21). Sono stati descritti casi di ONJ in tutte le categorie di pazienti trattati con farmaci anti-riassorbitivi (BF e denosumab) e, con minore incidenza, pazienti oncologici trattati con alcuni farmaci biologici (principalmente ad attività anti-angiogenetica).

Sono stati descritti casi di MRONJ in tutte le categorie di pazienti trattati con NBP (aminobifosfonati), sebbene con frequenze diverse; pochi ma esistenti sono i casi di ONJ da non amino-BP. Sono da ritenersi quindi a potenziale rischio di MRONJ:

A. pazienti oncologici ed ematologici trattati con somministrazioni mensili di BP per via endovenosa per lesioni scheletriche (e.g. pamidronato, zoledronato, ibandronato): è questa la categoria cui appartiene il maggior numero di casi di MRONJ.

B. pazienti non oncologici e con patologia osteometabolica trattati con BF per osteopenia/osteoporosi: sottoposti a trattamenti prolungati (in genere maggiori di 2-3 anni) e con possibili fattori di rischio locali e/o sistemici concomitanti.

C. pazienti non oncologici e con patologia osteometabolica trattati con BF per via endovenosa (e.g. zoledronato 5 mg ogni 12 mesi, ibandronato 3 mg ogni 3 mesi).

D. pazienti oncologici trattati con zoledronato mensile in assenza di lesioni scheletriche: utilizzo off label, in quanto mancante di indicazione riconosciuta.

E. pazienti oncologici trattati con BF per osteoporosi/osteopenia, per la prevenzione e terapia di patologia osteometabolica (i.e. osteoporosi indotta da ormonoterapia) (21,24).

Una revisione pubblicata ad ottobre 2012 dall'Università di Basilea, riporta un'incidenza di ONJ ad ampio raggio da 0 a 27,5%, rilevante per gli individui esposti a N-BP per via endovenosa, con un'incidenza media del 7%. L'elevata variazione nei dati di incidenza è probabilmente correlata al bias di riferimento, nonché alle differenze nel disegno dello studio e nelle strategie dentali di fornitura o riduzione del rischio (25).

## 4. PREVENZIONE

Nell'odontoiatria preventiva sono racchiuse tutte quelle pratiche, soprattutto personali, che portano ad avere uno stile di vita sano. Questo comporta, per esempio, le istruzioni su come ridurre al minimo i fattori di rischio in termini alimentari, evitando cibi e bevande che possono compromettere lo smalto e provocare gravi problemi ai denti ma anche alle gengive, alla lingua e alla gola. Questo si può ottenere facendo leva in peso sempre maggiore sulla specificità del paziente in sede di visita, ma anche sul consiglio diretto da parte dell'odontoiatra o dell'igienista dentale sugli appositi prodotti da utilizzare e sui cibi che sarebbe meglio evitare. Oltre alle pratiche più comuni per la cura dentale domestica, la prevenzione come detto si può fare anche direttamente in studio. La moderna tecnologia ci permette di valutare se ci siano o meno fattori di rischio, di effettuare esami e analisi per consigliare la migliore terapia preventiva e conservativa necessaria al benessere del paziente (24).

### *Fase 1. Pretrattamento*

Le terapie parodontali e odontoiatriche preventive sono aspetti molto importanti nel trattamento del malato di cancro. La diagnosi, il trattamento e la definizione di protocolli di mantenimento regolari sono essenziali nel trattamento della malattia parodontale attraverso periodi neutropenici e prevengono gli eccessivi cambiamenti di spostamento batterico orale nei cambiamenti di radiazione della testa e del collo. Inoltre, l'estrazione di denti non trattabili è importante anche per ridurre al minimo i rischi di ONJ prima dell'inizio delle infusioni di bifosfonati.

### *Fase 2. Durante il trattamento*

Il mantenimento parodontale deve essere continuato in questi pazienti in combinazione con una buona igiene orale. Uso di prodotti a base di fluoro per prevenire la carie dentale nei pazienti sottoposti a radiazioni della testa e del collo e se l'accumulo di placca continua, può essere prescritto l'uso di collutori con clorexidina (0,12%) una o due volte al giorno. Tuttavia, dovrebbero essere sottolineati gli effetti collaterali della clorexidina (colorazione, accumulo di tartaro, alterazioni temporanee del gusto). Per quanto riguarda i restauri dentali, si suggerisce l'uso di resine composite, cementi vetroionomerici modificati con resina e restauri in amalgama rispetto ai soli cementi vetroionomerici a causa della necessità di sostituzioni frequenti dovute alla rottura dell'integrità del margine.

La comunicazione tra gli operatori sanitari (ossia dentista, parodontologo e oncologo) è fondamentale per il trattamento odontoiatrico dei malati di cancro. I materiali di comunicazione possono essere cruciali e sono forniti da NIDCR per facilitare questa comunicazione.

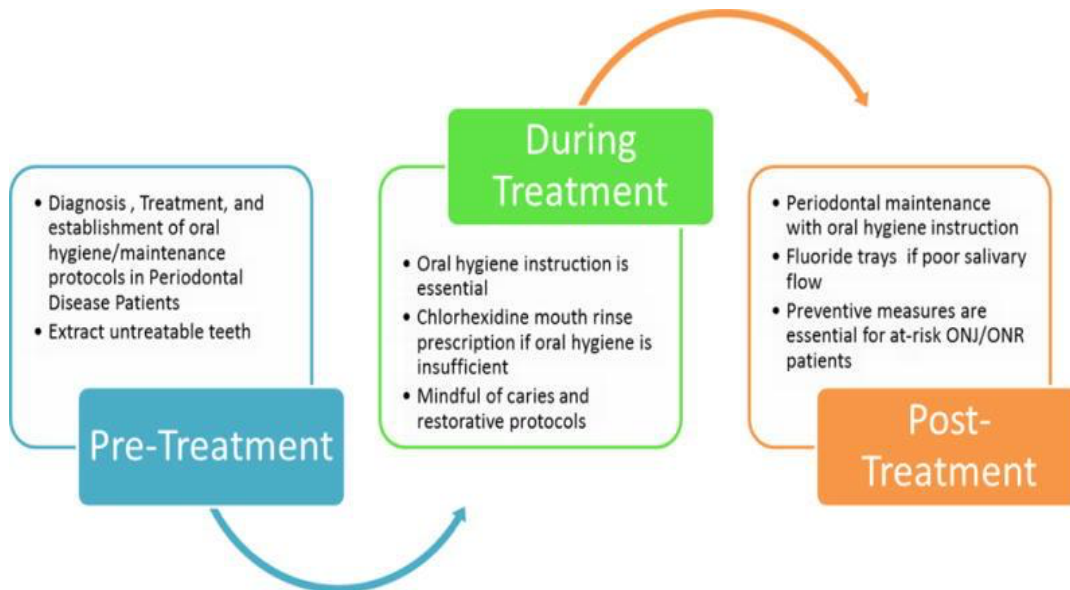
### *Fase 3. Post-trattamento*

Il mantenimento parodontale deve essere continuato nei pazienti con un'attenta valutazione del loro stato parodontale e dentale. Per i pazienti che soffrono di xerostomia, è possibile fabbricare vassoi di fluoro per la prevenzione della carie. Inoltre, la manutenzione parodontale deve essere eseguita regolarmente per mantenere l'igiene orale e prevenire un'ulteriore perdita di attacco. Questi passaggi preventivi sono della



massima importanza nei pazienti a rischio di ONJ e per i quali le estrazioni/il posizionamento dell'impianto non sono opzioni di trattamento ideali (26).

*tabella che riassume le tre fasi della prevenzione (26).*



<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs40496-018-0164-4&psig>



## 5 TERAPIA CHIRURGICA

L'obiettivo della squadra odontoiatrica è quello di ridurre al minimo i sintomi del paziente per migliorare la qualità della vita.

La maggioranza dei pazienti colpiti da ONM viene trattata in modo conservativo, somministrando antibiotici, antidolorifici ma soprattutto mediante la scrupolosa cura dell'igiene orale. Il trattamento conservativo dev'essere regolare e costante nel tempo.

Se non sufficiente l'approccio conservativo bisogna ricorrere alla terapia chirurgica, che consiste in una resezione estesa delle porzioni ossee interessate dalla lesione, fino a far emergere osso sano e sanguinante, con smussamento di tutte le sue porzioni appuntite e accurata sutura dei tessuti molli (27).

Durante questa procedura, bisogna stare molto attenti a causare un minor traumatismo possibile, creare un lembo muco-periostale di copertura e dare al paziente una profilassi antibiotica specifica (28).

Il successo della chirurgia è maggiore nei pazienti in cura con bifosfonati a basso dosaggio rispetto all'alto dosaggio dei pazienti con tumori solidi metastasici.

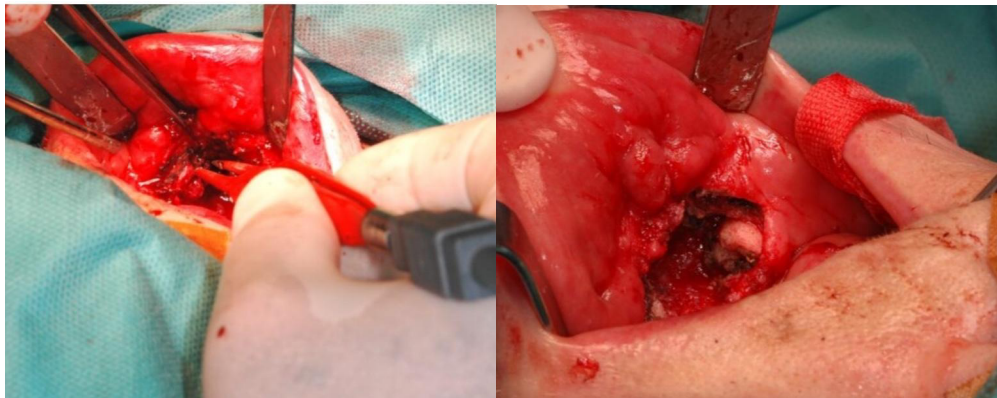
In uno studio pubblicato sul "journal of Craniofacial Surgery" di marzo 2018 vengono analizzati gli esiti clinici e il cambiamento della qualità della vita correlati alla salute orale di pazienti osteoporotici affetti da ONM correlata ai farmaci. 41 pazienti, sono stati sottoposti a un intervento chirurgico marginale osseo-resettivo della mascella.

Dopo 12 mesi di trattamento, sono stati valutati, esaminando la completa guarigione delle mucose, l'assenza di suppurazione e gonfiore e la mancanza di segni di recidiva della patologia. L'insieme di tutti

questi parametri è stato definito un successo, con una completa guarigione delle mucose nel 100% dei casi.

Da questo studio si apprende che la chirurgia marginale-resettiva dell'osso mascellare necrotico può essere un trattamento efficace nei pazienti osteoporotici colpiti da ONM farmaco correlata localizzata. (29).

*Immagini che mostrano un trattamento di terapia resettiva con asportazione di osso necrotico.*



<https://marianumberto.it/bifosfonati/>

## 5.2 OZONOTERAPIA

Molti studi dentistici utilizzano tecnologie all'avanguardia sempre meno invasive per i pazienti, una di queste è l'ozonoterapia.

L'ozonoterapia in odontoiatria è un processo curativo ottenuto tramite l'utilizzo di una miscela di ossigeno ed ozono (30).

L'ozonoterapia si fonda sul principio della liberazione di O<sub>3</sub>, attraverso l'utilizzo di un campo magnetico. Tale gas è molto instabile e una volta creatosi tende a scomporsi immediatamente determinando la liberazione di un atomo di Ossigeno. Si libera così una grande quantità di Ossigeno nascente. Gli effetti biologici benefici dati da questa nascita di Ossigeno sono molteplici e in particolare agirebbero sulle proprietà di rigenerazione tissutale, il gas aumenta la quantità di ribosomi e mitocondri nelle cellule (31). oltre alla rigenerazione tissutale, grazie all'azione dell'ozono, l'emoglobina viene ossigenata, dandole la possibilità di trasferire l'ossigeno ai tessuti rendendolo più utilizzabile dall'organismo; la membrana dei globuli rossi viene resa più deformabile rendendo così più rapido e fluido il passaggio del sangue nella rete capillare del microcircolo (32).

L'Ozono è anche un efficace agente battericida, fungicida e inattivante dei virus (33).

Uno studio condotto presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha sottoposto 116 pazienti affetti da osteonecrosi da bifosfonati a ozonoterapia. Di questi 116, solo 55 sono rientrati nei criteri di selezione (anamnesi positiva per assunzione di BP e negativa per terapia radiante del distretto testa-collo) e hanno beneficiato pertanto del trattamento con O<sub>3</sub> medicale. I casi sono stati selezionati anche in base a criteri dimensionali relativi all'area di osteonecrosi; in

particolare, i pazienti che presentano un'area di osteonecrosi minore di 2 cm in lunghezza e di 0,5 cm di spessore vengono trattati con O<sub>3</sub> medicale in sospensione oleosa (20 ppm) mediante 10 applicazioni bisettimanali da 10'(12 pz), mentre i pazienti con lesioni più voluminose beneficiano del trattamento con O<sub>3</sub>gas medicale (20 ppm) mediante 10 sedute bisettimanali di insufflazione dinamica da 10'.

Dei 12 pazienti trattati con gel O<sub>3</sub> in 8 casi si è osservata una spontanea o atraumatica sequestrectomia; in 2 casi una spontanea riossificazione e riepitelizzazione mentre 2 pazienti non hanno concluso il trattamento a causa della progressione della patologia oncologica.

Nei 43 pazienti con lesioni di maggiori dimensioni che sono stati trattati mediante insufflazione dinamica di O<sub>3</sub>, in 27 casi è stata necessaria la rimozione chirurgica del sequestro, in 7 casi si è osservata una spontanea o atraumatica sequestrectomia mentre 9 non hanno terminato il trattamento a causa della progressione della patologia oncologica.

Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia antibiotica ad ampio spettro per 7 gg (Amoxicillina+Ac Clavulanico 1g x 3 die; Metronidazolo 500 mg x 3 die). Il follow up medio a 13 mesi dimostra che l'O<sub>3</sub> medicale gassoso e in sospensione oleosa, con una concentrazione media di 20 parti per milione, è un'efficace e standardizzata terapia nella cura delle osteonecrosi dei mascellari legate all'uso di bisfosfonati. I risultati ottenuti dimostrano che il trattamento con ozono medicale seguito dall'intervento chirurgico conservativo è una terapia efficace per la cura delle BRONJ anche in fase avanzata (34).

[https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+56\\_2020.pdf/6be24ac7-d084-2f51-feb0-7ea0957e5781?t=1595858146906](https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+56_2020.pdf/6be24ac7-d084-2f51-feb0-7ea0957e5781?t=1595858146906)(34.1).



ANDI in trasferta in Macedonia con il webinar sull'utilizzo dell'ozono in Odontoiatria.

### 5.3 LASER TERAPIA

È recente l'applicazione di tecniche laser per il trattamento dell'osteonecrosi da bifosfonati (Onb). La Low Level Laser Therapy (Lllt) con laser Nd:Yag. La Low Level Laser Therapy (LLLT) è una terapia laser a bassa potenza. È conosciuta anche con il nome di fototerapia o fotobiostimolazione. La tecnica prevede l'utilizzo di un laser depotenziato, ovvero con settaggio a bassa potenza e a raggio defocalizzato diffuso, in grado di generare nei tessuti una risposta biologica intracellulare senza produrre effetti termici (35). Il gruppo dell'Unità di medicina orale, patologia e chirurgia laser-assistita dell'Università di Parma (Direttore: Prof. Paolo Vescovi) ha pubblicato sul Journal of Osteoporosis i risultati di uno studio retrospettivo che aveva l'obiettivo di paragonare l'efficacia di approcci medici o chirurgici, coadiuvati o meno dall'impiego di laser. Sono stati selezionati 190 pazienti affetti da ONM e sono stati suddivisi in base alla patologia che li obbligava alla terapia con bifosfonati: 62 per mieloma multiplo, 85 per metastasi ossee, 43 per lesioni osteoporotiche. Nel 63,2% si aveva coinvolgimento mandibolare, nel 27,9% mascellare e nell'8,9% di entrambi i siti ossei. Il protocollo terapeutico prevedeva un approccio chirurgico solo nell'ipotesi in cui tre terapie antibiotiche consecutive non avessero prodotto un miglioramento dell'ONM. In aggiunta alla terapia antibiotica o a quella chirurgica, in alcuni casi era stata effettuata la Low Level Laser Therapy (LLLT). I pazienti sono stati poi suddivisi in 5 gruppi:

Gruppo 1. Sola terapia antibiotica: amoxicillina e metronidazolo per due settimane.



Gruppo 2. Sola terapia antibiotica, come nel gruppo 1, con applicazioni Lllt una volta alla settimana per due mesi tramite laser Nd:Yag.

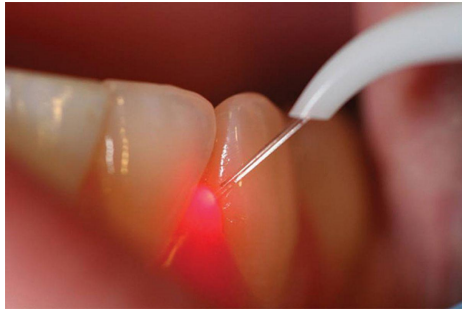
Gruppo 3. Terapia antibiotica, pre e post-operatoria, e terapia chirurgica tradizionale (sequestrectomia dell'osso necrotico, debridement/curettage superficiale, rimozione dell'osso alveolare e/o corticale).

Gruppo 4. Terapia antibiotica e chirurgica, come nel gruppo 3, con l'aggiunta di successive applicazioni Lllt, come nel gruppo 2.

Gruppo 5. Terapia antibiotica, pre e post operatoria, e chirurgica, simile al gruppo 3, ma effettuata tramite impiego di laser Er:Yag e successive applicazioni Lllt, come nel gruppo 2.

Nei pazienti non oncologici, paragonando le terapie mediche a quelle chirurgiche, le percentuali di successo erano nettamente superiori, pari al 100% in caso di approccio chirurgico. Paragonando la terapia antibiotica da sola a quella addizionata con il trattamento laser (LLLt), il miglioramento clinico passava dal 30 al 100%, mentre la remissione completa passava dal 20 al 55,5%. Non c'è stata alcuna differenza tra terapia chirurgica e laser-assistita, ottenendo per entrambe percentuali di successo del 100%. Anche nei pazienti oncologici, guarigione e miglioramento erano più frequenti dopo trattamento chirurgico. La terapia antibiotica con successiva laser-terapia riscontrava un aumento dei casi di miglioramento clinico del 64,3%. Mettendo a confronto la terapia chirurgica tradizionale con quella laser assistita, si notava come quest' ultima permettesse un aumento sia delle percentuali di miglioramento clinico (80-90%) che di remissione completa (70-90%).

I risultati ottenuti dimostrano come la chirurgia laser-assistita possa avere utilità nei pazienti oncologici affetti da ONJ e come la LLLT possa essere un valido ausilio in quei pazienti che non possono essere trattati chirurgicamente (36).



utilizzo di laser per chirurgia dentale  
SURGERY DUAL



laser per chirurgia dentale LUMIX

DENTAL - Fisioline per biostimolazione dentale  
Nd:YAG da tavolo

## 5.4 DRUG HOLIDAY

In seguito all'uso di bifosfonati in milioni di pazienti nella pratica clinica, sono stati riportati alcuni possibili effetti avversi imprevisti, tra cui osteonecrosi della mascella, fratture del femore atipiche, fibrillazione atriale e cancro esofageo. Poiché i bifosfonati sono incorporati nello scheletro e continuano a esercitare un effetto anti riassorbitivo per un periodo di tempo dopo l'interruzione del dosaggio, è emerso il concetto di una sospensione farmacologica, beneficiando ancora dell'efficacia dell'antifrattura. I pazienti che ricevono bifosfonati che non sono ad alto rischio di frattura sono potenziali candidati per una vacanza farmacologica, mentre per quelli con densità minerale ossea nell'intervallo di osteoporosi o precedente storia di frattura di fragilità, i benefici della continuazione della terapia probabilmente superano di gran lunga il rischio di danno (37). Nello studio condotto da Sole Giovane Jung, ha utilizzato il database dei sinistri del National Health Insurance Service in Korea. Tra gli utenti di BF tra il 2006 e il 2015, sono stati identificati casi di ONJ durante il 2010-2015 senza storia di ONJ negli ultimi 4 anni. Hanno valutato il lasso di tempo dall'ultima somministrazione di BP alla diagnosi di ONJ. Tra 1.569 casi di ONJ incidenti, 836 (53,3%) si sono verificati dopo l'interruzione della pressione arteriosa. Le proporzioni cumulative di ONJ entro 1 mese, 3 mesi, 1 anno, 2 anni e 3 anni dopo l'interruzione sono state rispettivamente del 58,9%, 70,8%, 87,0%, 93,2% e 96,1%. La durata delle vacanze farmacologiche non ha mostrato alcuna differenza significativa tra i pazienti con o senza carcinoma della comorbidità e il diabete mellito (p-value, 0,12 e 0,52, rispettivamente). Tuttavia, l'uso

di formulazioni iniettabili di BF ha influenzato significativamente l'incidenza di ONJ ( $p < 0,01$ ). (38).

## 6. IGIENISTA DENTALE

L'igienista dentale è un operatore sanitario laureato, il quale educa nello specifico alla salute del cavo orale, mettendo in atto servizi preventivi, terapeutici e educativi di salute generale.

l'igienista dentale svolge compiti relativi alla prevenzione delle affezioni oro-dentali su indicazione degli odontoiatri e dei medici chirurghi legittimati all'esercizio dell'odontoiatria.

è richiesto all'igienista dentale capacità empatiche, competenze e autonomia.

Per empatia, si definisce la capacità di comprensione e l'interesse per la situazione altrui (compassione), "è ciò che fa la differenza tra curare un paziente e prendersi cura di lui", ed è essenziale per la pratica dell'igienista, in quanto i pazienti rispondono in maniera positiva alle cure.

L'igienista dentale:

- svolge attività di educazione sanitaria dentale e partecipa a progetti di prevenzione primaria, nell'ambito del sistema sanitario pubblico;
- collabora alla compilazione della cartella clinica odontostomatologica e provvede alla raccolta dei dati tecnico-statistici;
- provvede all'ablazione del tartaro e alla levigatura delle radici nonché all'applicazione topica dei vari mezzi profilattici;
- provvede all'istruzione sulle varie metodiche di igiene orale e sull'uso dei mezzi diagnostici idonei ad evidenziare placca

batterica e patina dentale, motivando l'esigenza dei controlli clinici periodici;

- indica le norme di un'alimentazione razionale ai fini della tutela della salute dentale (39).

## 7.RISULTATI

Durante lo studio sono stati analizzati circa duecento articoli. Sono stati valutati idonei solamente il 10% di tutti gli articoli trovati. L'esclusione dipendeva dalla non idoneità dell'argomento (non era per l'igienista dentale) o date antecedenti al 2012.

Sono rimasti alla valutazione circa 20 articoli; ogni articolo sottolinea l'importanza dell'igiene orale e dell'istruzione all'igiene domiciliare prima e durante la terapia con farmaci anti-riassorbimento.

Le stime di frequenza di queste complicanze, riportate negli studi osservazionali, variano generalmente tra l'1 e il 10% sull'intera popolazione dei pazienti trattati con BF per via endovenosa. Tra i fattori predisponenti più frequenti per lo sviluppo di ONJ viene riportata un'anamnesi di chirurgia dentale o di traumi dentali (36).

La malattia parodontale e le infezioni parodontali possono essere esacerbate durante la terapia per il cancro e presentano un rischio significativo per i pazienti neutropenici.

L'epitelio parodontale ulcerato può rappresentare un portale d'ingresso per la traslocazione di microrganismi nel flusso sanguigno. Le infezioni dentali sono una preoccupazione durante la terapia.

La prevalenza di queste infezioni è stata recentemente riportata come 5,4% (errore standard di 1,16, intervallo di confidenza del 95% 3,14-7,7). Vozza et al. (2015) ha riferito che la prevalenza della malattia parodontale in una popolazione con tumori solidi maligni sottoposti a chemioterapia era del 35,2% al momento della diagnosi di cancro e il trattamento parodontale è stato efficace nel ridurre l'indice di placca, sanguinamento al sondaggio, la profondità della tasca e il

mantenimento della perdita di attaccamento mentre questi pazienti sono sottoposti a chemioterapia.

Nell'articolo "Periodontal Treatment in Cancer Patients: An Interdisciplinary Approach" di Decker AM e collaboratori, del marzo 2018; gli autori credono che sia fondamentale per la popolazione in generale, un idoneo protocollo di igiene orale (professionale e domiciliare) per mantenere un adeguato standard di salute orale; in quanto rappresenta il prerequisito alla somministrazione di farmaci per qualunque categoria di paziente a rischio ONJ (26).

È quindi indispensabile mantenere uno stretto controllo delle condizioni di igiene/salute orale, con richiami periodici, da eseguirsi ogni quattro mesi nei soggetti affetti da patologia oncologica (metastasi ossee o mieloma multiplo); e ogni sei mesi nei pazienti affetti da patologia osteometabolica (osteoporosi), o comunque con una frequenza periodica che non dovrebbe mai essere inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale in base allo status dento - parodontale e età del paziente (40).

Le organizzazioni nazionali e internazionali di ricerca e pratica sui tessuti dentali mineralizzati, hanno presentato le loro posizioni sulla prevenzione e la gestione dell'ONJ. Hanno esortato tutti i medici a discutere dei rischi e dei benefici della terapia anti riassorbimento con i pazienti , evidenziando le strategie di prevenzione per ONJ che includono l'eliminazione o la stabilizzazione della malattia orale prima dell'inizio della terapia anti riassorbimento, nonché il mantenimento di una buona igiene orale (18).



## CONCLUSIONI

Con questa revisione, il nostro obiettivo è stato quello di ricercare e mettere a confronto la letteratura, i diversi trattamenti, le varie terapie da quelle conservative a quelle chirurgiche senza però trovare un trattamento definito.

Ancora oggi non esiste una cura specifica valida che contrasti questa patologia scoperta solamente nel 2003 da Marx.

Ogni articolo preso in considerazione in questa revisione, ribadisce l'importanza della cura all'igiene orale prima, durante e dopo il trattamento.

Si configura nell' igienista dentale, la figura che con sedute professionali ravvicinate e un'accurata istruzione all'igiene domiciliare si occupa dell'eliminazione di tutte le possibili foci infettive, in grado di peggiorare il quadro di osteonecrosi nel paziente sottoposto a terapia con farmaci anti-riassorbimento o anti-angiogenetici.

Ecco perchè sono importanti la formazione professionale, i corsi di aggiornamento, la conoscenza di tutte le tecniche e possibilità di trattamento non chirurgico che può eseguire in completa autonomia come il laser, l'ozonoterapia, scaling, root planing, ecc.



## BIBLIOGRAFIA

1. Stuart B. Goodman, MD, PhD, Stanford University, “Osteonecrosi”  
revisione completa settembre 2021.
2. Stuart B. Goodman, MD, PhD, Stanford University, MsD Manuals,  
“Osteonecrosi delle ossa mascellari” settembre 2021.
3. Dott. B. Alfonsi, Dr.ssa P. Mangiacapra, U.O.C. Risk Management,  
Dott. M. Barduagni, Dr.ssa S. Dell’Orco, Dr.ssa E. Casamassima, Dott.  
V.A. Cicogna, Dott M. Ronchetti, ASL Roma 6, Marzo 2018.
- 4.” Osteonecrosi: la metodica innovativa che rigenera l’osso  
dall’interno” Il Gruppo ospedaliero italiano, GVM Care and Research.  
09/05/2022.
5. Ordine Provinciale Medici Chirurghi ed Odontoiatri, “Terapia con  
bifosfonati” Modena 4 Marzo 2015.
6. Commissione Editoriale della Società Italiana di Parodontologia e  
Implantologia, Settembre 2022.
7. Dott. Umberto Mariani “L’osteonecrosi dei mascellari da  
bifosfonati”. 2020.
8. Dr.ssa Ilaria Randi, My Personal Trainer, Luglio 2022.

9. Dott. Alberto Maria Pujia, Dott. Mario Greco, Prof. Antonino de Lorenzo, Prof. Leonzio Fortunato (Università degli Studi di Catanzaro), Università degli studi di Roma, 2017.
10. "Meccanismo d'azione dei Bifosfonati", Ordine dei medici di Nuoro, 26 Ottobre 2016.
11. "Definizione di BRONJ", Ordine dei medici di Nuoro, 26 Ottobre 2016.
12. "Farmacodinamica dei bifosfonati" Wikipedia.
13. Moen MD, Keam SJ. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1.
14. foglio illustrativo Denosumab.
15. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, Huang S, Stad RK. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar.
16. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Mar;27.
17. Associazione Nazionale Dentisti Italiani – ANDI Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS.

18. Pollock RA, Brown TW Jr, Rubin DM. "Phossy Jaw" and "Bis-phossy Jaw" of the 19th and the 21st Centuries: The Diuturnity of John Walker and the Friction Match. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2015 Sep;8.

19. ATS Sardegna, Marzo 2021, Dr.ssa Maria Raimonda Cossu Dr.ssa Giulia Gramignano Dr.ssa Caterina Brundu Dr.ssa Luciana Cauli CPSS Silvia Maria Bavuli Dr.ssa Antonella Anna Viridis Dr. Salvatore Ortu Dr. Giorgio Carboni

20. Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD\* Thomas B. Dodson DMD, MPH Tara Aghaloo DDS, MD, PhD Eric R. Carlson DMD, MD, EdM Brent B. Ward DDS, MD Deepak Kademani DMD, MD. Received 29 December 2021, Accepted 15 February 2022, Available online 21 February 2022, Version of Record 12 April 2022.

21. Dott. Emilio Loiacono, "Differenza tra osteoblasti, osteoclasti ed osteociti" 15/03/2017.

22. "Chi sono i soggetti più colpiti dall'osteoporosi?", SIOMMMS, Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. 2018.

23. Mirelli C, Marino S, Bovio A, Pederelli S, Dall'Agnola C, Gianni AB, Biagi R. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Dental

Practice: A Retrospective Analysis of Data from the Milan Cohort. Dent J (Basel). 2022 May 19.

24.Davide Bergamini, Dentisti Torino, clinicadelbenesseredentale.it, 01/04/2022.

25.”Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents”, Giuseppina Campisi, Stefano Fedele, Vittorio Fusco, Giuseppe Pizzo, Olga Di Fede & Alberto Bedogni, 3 Febbraio 2014.

26.Decker AM, Taichman LS, D'Silva NJ, Taichman RS. Periodontal Treatment in Cancer Patients: An Interdisciplinary Approach. Curr Oral Health Rep. 2018 Mar.

27.Carla Ida Ripamonti, Stefania Boldini, Massimo Maniezzo

1 Struttura Semplice Dipartimentale Cure di Supporto al Paziente oncologico, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

2 Ambulatorio Odontoiatrico, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, 2014.

28.Prof. Lucio Montebugnoli, “Osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)”, 2020.

29.Lara Figini, “Trattamento chirurgico resettivo nei casi di osteonecrosi mascellare”, 8 Maggio 2018.

30.Dott. Maurizio Nespoli “Ozono terapia odontoiatrica. Curare senza il trapano”, Monza.

31.L.Vannucci, G.Oldoini, C.Lorenzi, A.M.Genovesi, “Ozonoterapia nel trattamento delle osteonecrosi mascellari”, Roma, 16 Ottobre 2014.

32.Prof. Dott. Luigi Valdenassi “Ossigenazione”.

33.dott. Andrea Schiraldi, “Ozonoterapia, come funziona e per quali patologie è indicata”, 23 Giugno 2021.

34.”Trattamento dell’osteonecrosi da bisfosfonati dei mascellari mediante ozono medicale gassoso e in sospensione oleosa Risultati di uno studio di fase I-II condotto presso l’Istituto Nazionale Tumori di Milano”, Paolo Formillo, Stefano Riccio, Sarah Colombo, Madia Pompilio, Roberto Ghiringhelli, Enrico Cislighi, Massimo Maniezzo. 17 Marzo 2014.

35.Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Surgical approach and laser applications in BRONJ osteoporotic and cancer patients. J Osteoporos 2012.

36.Jung SY, Suh HS, Park JW, Kwon JW. Drug holiday patterns and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Dis. 2019 Mar 25.

37.Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. Bone Res. 2020 Mar 11.

38."Raccomandazioni clinico terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione", Giuseppina Campisi, Alberto Bedogni , Vittorio Fusco, SIPMO, SICMF, Versione 2.0, Luglio 2020.

39."Igienista Orale teoria e pratica professionale" a cura di Viviana Cortesi Ardizzone, Antonia Abbinante, 1 Ottobre 2013.

40.Giuseppe Campisi, Alberto Bedogni, Vittorio Fusco "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione" SICMF, SIPMO, 2020.





