Cristina Dall'Agnola
Roberto Grimaldi
Sabina Mantovani
Cristina Mirelli
Oreste Scandola
Paola Teti
Magda Aspesi
Bernardo Rocco
Giacomo Santoro

Equipe del Progetto bisfosfonati, Università degli Studi di Milano, Clinica Odontoiatrica (ICP), Reparto di Conservativa ed Endodonzia, Direttore: professor L. Bartorelli

Osteonecrosi dei mascellari e bisfosfonati: protocolli d'informazione, prevenzione ed assistenza al paziente nell'esperienza di reparto

Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: information, prevention and patient care protocols in our clinic department experience

RIASSUNTO

Episodi di necrosi avascolare a carico dei mascellari, in pazienti sottoposti a terapia con bisfosfonati, hanno condotto, negli ultimi anni, ad approfondire le possibili cause scatenanti del fenomeno ed i fattori di rischio associati. Questi farmaci sono utilizzati, con successo, nelle terapie oncologiche, ed anche per il trattamento dell'osteoporosi. L'osteonecrosi, a volte spontanea, si è più spesso verificata come complicanza di terapie chirurgiche nel cavo orale. Per questo motivo si sono sviluppati modelli di prevenzione ed assistenza al paziente, applicati dall'Équipe "Progetto bisfosfonati" nel reparto diretto dal professor Luca Bartorelli. Si è reso necessario, inoltre, sensibilizzare la popolazione odontoiatrica alla ricerca del dato anamnestico farmacologico, di fondamentale importanza prima dell'inizio delle cure.

☒ **PAROLE CHIAVE: Bifosfonati, osteonecrosi.**

ABSTRACT

The occurrence of cases of osteonecrosis of the jaws in patients undergoing bisphosphonates therapy has led to analyse the causes and risk factors connected. Biphosphonates are used in oncological and osteoporosis treatment. Osteonecrosis may be spontaneous but often it occurs as a complication of dental surgery. Therefore information, prevention and assistance models have been developed, as those followed by our working group "Biphosphonates project" in our department . Moreover, we realised that it is necessary to sensitise the dental population about the farmacological anamnesis, which is mandatory before starting the treatment.

☒ **KEY WORDS: Bisphosphonates, osteonecrosis**

Introduzione

I bisfosfonati sono farmaci introdotti negli anni Novanta per la terapia delle alterazioni ossee ed hanno trovato sempre maggiore impiego nel trattamento sia dell'osteoporosi sia dei secondarismi ossei da patologia tumorale, soprattutto nel mieloma multiplo, nel carcinoma mammario e prostatico. Le vie di somministrazione sono orale o parenterale per infusione endovenosa. Solitamente la prima è riservata ai pazienti con osteoporosi, mentre la seconda ai soggetti oncologici, frequentemente nell'ambito di protocolli che prevedono anche cicli di radio o chemioterapia (1, 2). I cosiddetti bisfosfonati di nuova generazione, comparsi negli ultimi anni, sono caratterizzati da una componente amminica ed esprimono maggiore potenza farmacologica.

Meccanismo di azione dei bisfosfonati

I bisfosfonati, analoghi sintetici dei pirofosfati, contengono una struttura fosfato-carbofosfato e componenti azotati e sono potenti inibitori del riassorbimento osseo: inducono apoptosi degli osteoclasti cellulari, alterazione del trasporto intracellulare, dell'organizzazione e della proliferazione cellulare. Inducono inoltre gli osteoblasti a produrre un fattore d'inibizione degli osteoclasti (3, 4).
L'apoptosi delle cellule tumorali, l'inibizione dell'adesione delle stesse alla matrice extracellulare comportano il controllo dell'invasività del tumore e riducono il dolore ad essa associato.
Essi presentano anche proprietà antiangiogenetiche e possono attivare cellule T gamma delta.
Usati nei pazienti con mieloma multiplo e metastasi ossee (per esempio da cancro alla prostata, ai polmoni e renale), hanno ridotto significativamente le complicanze scheletriche quali le fratture patologiche, l'ipercalcemia maligna e la susseguente necessità di radioterapia alle ossa.
Per via endovenosa non producono effetti collaterali gastrici, tipici della somministrazione per os.
Nei pazienti con osteoporosi si suppone che determinino una diminuzione della perdita ossea e della percentuale di fratture patologiche attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica (5, 6, 7).
Unica complicanza grave, nota sino a oggi, è l'osteonecrosi dei mascellari correlata alle terapie odontoiatriche (8, 9, 10, 11).

Bisfosfonati ed osteonecrosi

Ai fini di valutare le possibili complicanze osteonecrotiche, è importante focalizzare la nostra attenzione sul fatto che i bisfosfonati sono incorporati nello scheletro senza essere degradati, con un'emivita che può raggiungere i 12 anni.
Pertanto la decisione di sospenderne, ove possibile, la somministrazione, in vista di un programma di cure odontoiatriche chirurgiche, non sembra sollevare dal rischio di incorrere in lesioni osteonecrotiche ai mascellari.
Per quanto riguarda il meccanismo favorente l'osteonecrosi, si sono fatte le seguenti considerazioni: l'azione dei bisfosfonati si traduce in un'alterazione dell'omeostasi ossea e quindi dell'equilibrio tra l'attività osteoclastica ed osteoblastica che normalmente porta alla riparazione di fisiologiche microfratture. La turbativa dei bisfosfonati sull'attività osteoclastica, di fatto, impedisce il turnover fisiologico, non è rimosso l'osso microdanneggiato e si ha formazione d'osso d'aspetto osteopetrotico, vale a dire con alterata mineralizzazione (12).
I bisfosfonati per uso oncologico sono somministrati con dosaggi fino a 12 volte superiori a quelli per l'osteoporosi ed in pazienti che spesso assumono in associazione anche farmaci antiangiogenetici, quali glucocorticoidi, thalidomide eccetera.
Le lesioni sembrano essere dipendenti dal tipo e dalla dose totale di bisfosfonato, favorite da precedenti traumatismi, interventi di chirurgia orale e infezioni dentoparodontali (13, 14, 15).
In particolare, citiamo i microtraumatismi da protesi dentali, in presenza di tori ed esostosi, o in una regione (soprattutto la mandibolare) con rivestimento periostale e mucoso sottile, considerato una fragile barriera, mentre l'infezione può originare dalle colonie batteriche comunemente presenti nel cavo orale.
La maggior incidenza d'osteonecrosi è rilevata nella mandibola, in posizione posteriore linguale, e nel sesso femminile.
In conclusione, si pensa che l'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati sia il risultato di una marcata soppressione del metabolismo osseo, che si traduce in un'alterazione strutturale dei mascellari con compromissione delle proprietà biomeccaniche. La richiesta di riparazione ossea in seguito al danno per trauma o infezioni eccede le capacità riparative dell'osso ipodinamico, determinando necrosi ossea localizzata. La proprietà antiangiogenica dei bisfosfonati e d'altri farmaci dati in associazione, e la presenza d'altri fattori di comorbilità (per esempio fumo, diabete, alterazioni della vascolarizzazione periferica) favoriscono la persistenza o la progressione dell'osteonecrosi. Si richiama spesso la somiglianza di queste lesioni con la storica "phossy jaw", che consisteva nella necrosi mandibolare patita dai lavoratori delle fabbriche di fiammiferi nella prima metà del Novecento, che erano professionalmente esposti al fosforo bianco; questa patologia poi scomparve non appena si sostituì il fosforo bianco con quello rosso.

Incidenza

I bisfosfonati maggiormente coinvolti sembrano essere quelli a più alta potenza farmacologica: l'acido zoledronico seguito dal pamidronato e dalla loro associazione, particolarmente in pazienti con mieloma multiplo o cancro osseo metastatico.
Negli ultimi anni la letteratura internazionale ha raccolto molti dati sul fenomeno delle osteonecrosi, tuttavia non esiste una statistica definitiva sulle percentuali d'incidenza, che oscilla tra il 10 per cento e valori di poco inferiori all'1 per cento (16, 17, 18).
Le segnalazioni sono comunque in aumento e, considerando la difficoltà nell'ottenere la guarigione nelle sedi mascellari colpite, risulta fondamen-

tale implementare l'informazione, sia nei confronti dei pazienti in terapia con bisfosfonati, sia della comunità odontoiatrica, affinché si ottenga un'omogenea sensibilizzazione ed una più diffusa opera di prevenzione (19, 20).

Prevenzione e terapia

La terapia delle zone d'osteonecrosi è prima di tutto farmacologica, con dosi massiccie d'antibiotici, antisettici ed antifungini. La resezione chirurgica, riservata a casi di maggiore estensione e gravità, è demolitiva e comporta ricostruzioni complesse dei mascellari. Il paziente convive spesso con fistole, ferite che non guariscono, aree più o meno dolenti d'osso necrotico esposto, superinfezioni con foetor ex ore, difficoltà d'alimentazione e di mantenimento in situ delle protesi rimovibili. Non esistono, al momento, evidenze che sostengano o si oppongano alla sospensione del bisfosfonato in presenza d'osteonecrosi conclamata, ma considerando l'emivita del farmaco questa scelta parrebbe inutile.

Progetto bifosfonati

Tutti gli organismi internazionali di farmacovigilanza sono concordi nell'affermare la necessità di monitorare l'andamento dei casi d'osteonecrosi mascellare nei pazienti che assumono bifosfonati. C'è altresì accordo sull'importanza di istituire piani di prevenzione, giacché le terapie finora proposte ed attuate spesso non sono state risolutive.
Presso la Clinica Odontoiatrica di Milano (ICP), nel Reparto di Conservativa ed Endodonzia diretto dal professor Luca Bartorelli, è stato recentemente istituito per tale scopo un servizio d'assistenza a pazienti che saranno o sono in terapia con bisfosfonati.
Ad esso afferiscono primariamente pazienti inviati direttamente da reparti oncologici, con i quali vi è un costante collegamento per la discussione e la personalizzazione dei piani terapeutici, in considerazione dello stato di salute generale e dei possibili secondarismi ossei. Afferiscono inoltre pazienti provenienti da altri reparti della Clinica, dichiaranti nell'anamnesi di assumere questa categoria di farmaci o segnalati da colleghi sul territorio.
Obiettivo è monitorare l'andamento dei nuovi casi ed eseguire una diffusa opera di prevenzione, soprattutto per i soggetti che richiedono cure odontoiatriche e che non hanno ancora sviluppato lesioni osteonecrotiche.
L'equipe responsabile del servizio, al fine di uniformare la raccolta dei dati e rendere più precisa la procedura di registrazione, ha approntato alcune schede.
Una prima scheda è riservata ai centri di segnalazione oncologici coinvolti, in cui è indicata la patologia tumorale d'origine, le concomitanti cure farmacologiche eseguite, il tipo, la durata, le modalità e la posologia di somministrazione dei bisfosfonati utilizzati.
Una seconda scheda è la cartella clinica compilata quando il paziente si sottopone alla prima visita nel reparto. Oltre a raccogliere i dati anagrafici del paziente ed indicare il centro di provenienza, è aggiornata l'anamnesi medica e odontoiatrica con gli esami clinici e strumentali preesistenti.
In questo modo il paziente è ricondotto ad uno dei tre gruppi di studio: il primo gruppo (A) è costituito da soggetti che devono iniziare un ciclo di somministrazione di bisfosfonati, il secondo (B) da pazienti già in terapia per motivazioni oncologiche, ma anche d'osteoporosi, che sono indenni da lesioni necrotiche, il terzo (C) da soggetti con manifesta osteonecrosi ai mascellari, con anamnesi positiva per precedente o concomitante assunzione di bisfosfonati.
Proprio attraverso il colloquio con i pazienti del gruppo C si è preso atto, in armonia con i recenti dati della letteratura, che molte volte le lesioni si erano manifestate dopo manovre di chirurgia odontoiatrica (tipicamente estrazioni dentali) e che l'odontoiatra di fiducia non era a conoscenza della problematica di rischio connesso alla terapia farmacologia con bisfosfonati. In più di un caso i pazienti erano stati riferiti proprio dal collega ad una struttura ospedaliera o universitaria per la difficoltà nel gestire la complicanza osteonecrotica.
Da quest'esperienza sono nate alcune iniziative, tuttora in corso.
Una è stata preparare un questionario, distribuito principalmente sul territorio lombardo, al fine di avviare un'indagine conoscitiva su un campione d'odontoiatri, per rilevare il livello d'informazione esistente nei riguardi delle terapie con bisfosfonati.
Il questionario, da compilare anche in forma anonima, contiene un primo gruppo di domande concernenti l'esperienza professionale dell'odontoiatra. Si chiede, ad esempio, il tipo di laurea in medicina o in odontoiatria, l'anno del conseguimento, le eventuali specializzazioni, l'esercizio in strutture ospedaliere o esclusivo in regime di libera professione, la familiarità nell'eseguire anamnesi e nel trattare pazienti cosiddetti a rischio per il grado di compromissione dello stato di salute, l'abitudine a prescrivere esami radiografici o di laboratorio prima di iniziare un piano di cura o di mettersi in contatto con il medico curante eccetera.
Il secondo gruppo di domande riguarda più specificamente la conoscenza della problematica dei bifosfonati e/o delle segnalazioni delle linee guida internazionali, oltre agli eventuali riscontri di casi di necrosi ossea nei propri pazienti sottoposti a radio o chemioterapia.
Per ultimo sono richieste le modalità con le quali si è è saputo del "rischio bisfosfonati"(attraverso colleghi odontoiatri, oncologi od ortopedici, da stampa o internet, da pazienti o informatori del farmaco) e s'invita a prendere contatto con il servizio della Clinica, ove sia ritenuto utile.
La sola distribuzione dei questionari, prima ancora che l'elaborazione dei dati raccolti, è già un modo per veicolare notizie e sensibilizzare in merito una più vasta popolazione odontoiatrica, che magari non è ancora giunta a conoscenza di questo problema di recente attenzione.
Una seconda iniziativa coinvolge i pazienti che sono inviati e visitati in reparto e che risultano essere bisognosi di cure odontoiatriche. È loro chiesto se hanno un odontoiatra di fiducia e, in caso affermativo, è loro consegnata una lettera, indirizzata al

collega.
La lettera, con l'intestazione del servizio della Clinica, informa l'odontoiatra che si è proceduto alla visita del paziente, si segnala la problematica della terapia in corso (sono solitamente pazienti del gruppo A o B) e si dichiara la disponibilità a fornire consulenza sia nel caso il collega scelga di eseguire in prima persona le terapie, sia che decida di delegarle a strutture ospedaliere.
Tale missiva ha la funzione di coinvolgere l'odontoiatra di fiducia, permettendogli di svolgere le cure secondo le linee guida ora disponibili, minimizzando i rischi e monitorando il caso.
I pazienti oncologici, inoltre, hanno problematiche di tempistica legate alle condizioni psicofisiche ed emotive per lo svolgimento delle terapie. In tal senso possono trovare maggiore comfort nel proseguire il programma stabilito presso il proprio odontoiatra di famiglia. I pazienti che non hanno curanti esterni di riferimento sono seguiti secondo le esigenze.
I soggetti del gruppo A sono inquadrati da un punto di vista radiologico, tramite la richiesta di un'ortopantomografia, e da un punto di vista igienico, con successivi controlli semestrali.
I soggetti del gruppo B1 (pazienti in terapia con bisfosfonati per via orale) seguono lo stesso schema di prevenzione del gruppo A, ma quando si rende necessario intervenire con cure conservative o chirurgiche si adotta una profilassi con antibiotici (amoxicillina e acido clavulanico) e collutorio non alcolico a base di clorexidina che inizia la settimana antecedente e prosegue per una settimana susseguente il giorno della terapia.
Nel caso in cui la somministrazione di bisfosfonati sia in corso da oltre cinque anni, si valuta la richiesta di una TAC, poiché i dati della letteratura indicano maggiore sensibilità al rilievo di lesioni rispetto ad una radiografia panoramica.
I soggetti del gruppo B2 (pazienti oncologici con bifosfonati per cicli endovenosi) sono monitorati con uno schema di prevenzione ed un protocollo che prevede l'impiego della TAC, ma sono valutati anche lo stato di compenso generale ed i valori dell'emocromo in vista d'altre chemioterapie.
I soggetti del gruppo C (pazienti con lesioni osteonecrotiche) sono trattati con terapia antibiotica su indicazione dell'antibiogramma, inviati al reparto di chirurgia maxillofacciale se l'estensione della lesione (indicativamente oltre i 3 cm, con presenza di sequestri) fa propendere per un approccio chirurgico. In caso di lesione di minore dimensione ed in presenza di lembi mucoperiostei in grado di coprirla, s'interviene con delicate ablazioni chirurgiche piezoelettriche e si monitora il risultato nel tempo.
Altro aspetto importante nei confronti dei pazienti appartenenti a quest'ultimo gruppo è l'intervento palliativo. Fondamentale è cercare anche in ambito odontoiatrico di indurre ottimismo in soggetti già così provati fisicamente e psicologicamente, facendoli sentire seguiti sia da una struttura pubblica sia dal professionista privato e migliorandone la qualità della vita con presidi personalizzati e prodotti farmaceutici che esercitano un'azione locale di barriera e disinfezione, riducendo l'alitosi, la secchezza delle fauci, il bruciore delle mucose e quindi incrementando la capacità di alimentarsi, l'autostima e l'autosufficienza.

Conclusioni

Il servizio istituito presso la Clinica Odontoiatrica si propone di agire nella duplice direzione di fornire un modello di prevenzione ed assistenza ai pazienti (sempre più numerosi) che sono in procinto o assumono già bisfosfonati e di contribuire ad incrementare l'informazione degli odontoiatri sul territorio su un tema di recente insorgenza.
È in ogni caso fondamentale lo spirito di collaborazione con i colleghi oncologi, otorinolaringoiatri, ortopedici e medici di base che seguono i pazienti e prescrivono questi farmaci.
A tale proposito giova ricordare, ai fini di semplificare la raccolta anamnestica, alcuni tra i più comuni nomi commerciali di aminobisfosfonati presenti in commercio:

- zolendronato = Zometa, Novartis;
- pamidronato = Aredia, Novartis;
- alendronato = Fosamax, Merck;
- ibandronato = Boniva, Roche;
- etidronato = Didronel, Procter & Gamble.

Bibliografia

1) Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. Adv Drug Deliv Rev 2000;42:175-95.
2) Berenson JR, Rosen L, Vescio R et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. J Clin Pharmacol 1997;37:285-90.
3) Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoblast ultrastructure. J Clin Invest 1991;88:2095-105.
4) Li J, Mashiba T, Burr. DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also targeted repair of microdamage. Calcif Tissue Int 2001;69:281-6.
5) Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. Bone 2002;31(5):620-5.
6) Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004;75:469-76.
7) Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan A, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. Bone 2001;29:185-91.
8) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
9) Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 2003;21:4253-4.
10) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:527-34.
11) Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005;104(1):83-93.
12) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonateinduced exposed bone (osteonerosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005;63:1567-75.
13) Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metabolism 2005;90:1294-301.
14) Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions-study of 20 cases. Oral Oncol 2006;42:327-9.
15) Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. JADA 2005;136:1669-74.
16) Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Prac 2006;2:7-14.
17) Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-K. Managing the care of patients with bisphosphonateassociated osteonecrosis. JADA 2005;136:1658-68.
18) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006;144:753-61.
19) Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effects of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. J Periodontol 2004;75:1579-85.
20) Lane N, Armitage GC, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. J Periodontol 2005;76:1113-22.