

# Osteonecrosi della mandibola

## un effetto secondario oppure una complicanza da bifosfonati?

Il testo è tradotto e adattato da F Cardona Tortajada<sup>1</sup>, E Sainz Gómez<sup>2</sup>, J Figuerido Garmendia<sup>3</sup> Osteonecrosis de los maxilares. **Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos.** *Boletín de Información Terapéutica de Navarra (BIT) 2009; 17: 76-84<sup>a</sup>.*

### Introduzione

I bifosfonati e i pirofosfati naturali hanno una gran similitudine strutturale ed entrambi si uniscono fortemente alla idrossiapatite del tessuto osseo. Le differenze tra loro è che i bifosfonati hanno sostituito la struttura P-O-P del pirofosfato con quella P-C-P, che conferisce loro la caratteristica di non poter essere degradati dagli osteoclasti, diminuendo quindi il riassorbimento dell'osso<sup>1</sup>. Infatti, gli atomi di carbonio hanno due radicali in più rispetto a quelli dell'ossigeno e a questi radicali si uniscono i diversi elementi che danno luogo ai bifosfonati. Quando l'azoto entra nella loro struttura, i bifosfonati si chiamano aminobifosfonati e la loro potenza è molto maggiore di quella dei semplici bifosfonati carenti di azoto<sup>2</sup>. I bifosfonati hanno diversi meccanismi d'azione. Quelli semplici si accumulano all'interno degli osteoclasti dando origine all'apoptosi; gli aminobifosfonati inibiscono la via del mavelonato<sup>2</sup> ed è anche possibile che abbiano un effetto antiangiogenico<sup>3</sup>. Le potenze in vitro dei diversi bifosfonati sono rappresentate in **tabella 1**. L'uso principale dei bifosfonati è nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausica, principalmente per via orale; un altro uso è come coadiuvante nel trattamento di certe neoplasie, in somministrazione endovena<sup>2</sup>. Dal 2003 iniziarono a presentarsi casi di osteonecrosi della mandibola associati all'uso dei bifosfonati. Le prime pubblicazioni relative a questo sono state quella di Marx con 36 casi<sup>4</sup>, seguita dalla serie di Ruggiero et al con 64 casi nel 2004<sup>5</sup> e, nel 2005, Bagan et al<sup>6</sup> pubblicarono la prima serie di casi europei, avvenuti in Spagna. Tra le revisioni, quella maggiormente documentata è quella di Woo et al<sup>7</sup>, quella più recente di Ruggiero e Mehrotra<sup>8</sup>. L'osteonecrosi della mascella da bifosfonati è una osteomielite cronica di evoluzione lenta e torpida che non ha guarigione. Il quadro è simile a quello della osteoradionecrosi. Si tratta di lesioni lente ed insidiose, resistenti al sbrigliamento e al trattamento chirurgico delle stesse<sup>9</sup>. I casi di osteonecrosi della mandibola associati a chemioterapia, osservati 20 anni prima si risolvevano dopo una breve sospensione della chemioterapia e un sbrigliamento locale dell'osso necrotico. Nel 2002, invece, s'iniziano a trovare casi in pazienti trattati con bifosfonati che non rispondono al trattamento chirurgico. Questa è la differenza tra le lesioni da chemioterapia e quelle da bifosfonati.

Per definire un caso come osteonecrosi della mandibola

da bifosfonati, devono esserci precisi requisiti, definiti nel 2008 da un panel di esperti<sup>10</sup>:

- pazienti che hanno ricevuto o stanno ancora ricevendo trattamento con bifosfonati;
- presenza di una o varie lesioni ulcerose nella mucosa dei processi alveolari, con esposizione dell'osso mascellare o mandibolare. Possono esistere casi senza esposizione ossea, con dolore o fistole, candidati ad uno studio più dettagliato;
- l'osso esposto ha un aspetto necrotico;
- la lesione si presenta in modo spontaneo o, più frequentemente, dopo una procedura di chirurgia dento-alveolare (soprattutto esodonzie);
- assenza di cicatrizzazione durante un periodo di almeno 6 settimane.

Risulta ovvia l'osservazione che non ci sia stata radioterapia nella zona dei mascellari. La definizione dello stadio clinico è la seguente<sup>11</sup>.

**Stadio 0:** Pazienti che non hanno evidenza clinica di osso necrotico ma che presentano sintomi o segni clinici o radiografici aspecifici.

**Stadio 1:** Esposizione ossea con osso necrotico o piccola ulcerazione della mucosa orale senza esposizione dell'osso necrotico. Entrambi sono asintomatici.

**Stadio 2a:** Come lo stadio 1 ma con sintomi di dolore ed infezione dei tessuti molli e/o dell'osso. Si controlla con trattamenti palliativi e non progredisce.

**Stadio 2b:** Come lo stadio 2a. Non si controlla con trattamenti conservativi e la necrosi evolve o mostra segni infettivi derivati dalla stessa necrosi.

**Stadio 3:** Esposizione ossea. Osso necrotico. Dolore, infezione e uno o più dei seguenti sintomi: frattura patologica, fistola extraorale o osteolisi che si estende al bordo inferiore.

L'incidenza di osteonecrosi dei mascellari è molto variabile. È molto maggiore nel caso che i bifosfonati siano usati in forma endovena per il trattamento di pazienti oncologici, dove il tasso d'incidenza può variare dallo 0,8 al 12% di questi<sup>12</sup>. Questo dato è più difficilmente rilevabile nel caso dei bifosfonati orali o endovena usati nel trattamento dell'osteoporosi dove l'incidenza sembra minore di 1 caso per 1.000/pazienti trattati<sup>12,13</sup>. I diversi fattori di rischio per l'osteonecrosi dei mascellari associata a bifosfonati sono riassunti nella **tabella 2** (Khosla et al 20). Esiste una certa discrepanza circa la possibilità di predire la comparsa di osteonecrosi. Marx<sup>14</sup> indicò nel 2007 che il telopeptide C-terminale del siero (CTX) aveva un potere predittivo, ipotesi contestata da altri autori<sup>15-17</sup>. Sono necessari studi di maggiori dimensioni e controllati per poter arrivare a tale conclusione.

### Quale atteggiamento deve avere il medico di qualsiasi specialità davanti ad un paziente al quale verrà prescritto un bifosfonato?

Informare i pazienti di questa possibile complicanza o effetto avverso. Se l'indicazione è per l'osteoporosi o patologie non neoplastiche, sia con bifosfonati orali che endovena, consigliare ai pazienti di recarsi dal dentista per curare nel

1. Médico Especialista in Stomatología. Sección de Salud Bucodental. SNS-O; 2. Médico Odontoiatra. Sección de Salud Bucodental. SNS-O; 3. Médico Especialista in Stomatología. Sección de Salud Bucodental. SNS-O.

**tabella 1****Potenza, contenuto di azoto e via di somministrazione dei bifosfonati<sup>23,24</sup>**

Bisfosfonato	Azotato	Via di somministrazione	Potenza
Etidronato	No	Orale	1
Clodronato	No	Orale	10
Tiludronato	No	Orale	50
Alendronato	Sì	Orale	1.000
Risedronato	Sì	Orale	1.000
Ibandronato	Sì	Orale	1.000
Pamidronato	Sì	Ev	1.000-5.000
Zoledronato	Sì	Ev	≥ 10.000

miglior modo possibile la salute orale. Se l'indicazione è oncologica, il paziente deve essere avvertito di rivolgersi al dentista o al chirurgo maxillo-facciale per eliminare i possibili focolai infettivi odontogeni e i denti non riparabili oppure con grandi implicazione periodontali e, se possibile, finire tali trattamenti 4 o 5 settimane prima d'iniziare una terapia con bifosfonati. Dovrà curare successivamente la bocca mantenendola in buona salute. Sono comparse pubblicazioni<sup>18,19</sup> che riportano un minor numero di casi di osteonecrosi della mascella nel gruppo di pazienti sottoposti a cure odontoiatriche prima di iniziare il trattamento con bifosfonati.

### Quale atteggiamento deve avere il dentista o il chirurgo maxillo-facciale davanti ad un paziente che deve iniziare il trattamento con bifosfonati?

Se si tratta di bisfosfonati orali o endovena per indicazioni non neoplastiche, si trattano come qualsiasi altro paziente<sup>13</sup>. Se invece è per indicazioni oncologiche, si dovrebbero eliminare tutti i focolai infettivi odontogeni, i denti che non si possono ricostruire e quelli con malattia periodontale. Tale trattamento deve finire 4 o 5 settimane prima d'iniziare il trattamento con bifosfonati<sup>10,18,20</sup>. Se invece il paziente è già in trattamento con bifosfonati, non esistono evidenze relative a questo punto, tuttavia sono molti i consensi che definiscono raccomandazioni su come agire<sup>21,22</sup>. Esistono varie possibilità in funzione dell'indicazione. Nei pazienti che assumono bifosfonati per indicazioni non neoplastiche, i trattamenti di routine si possono svolgere senza problemi<sup>21</sup>. Quando sono richiesti trattamenti chirurgici (quali estrazioni, impianti, chirurgia apicale e periodontale) oppure che interessano l'osso (raschiamento e lisciato radicolare, ortodonzia), si deve avvertire il paziente del rischio di osteonecrosi esistente<sup>21</sup>. A questo punto le raccomandazioni si diversificano:

- **nei pazienti che prendono bifosfonati da meno di tre anni, senza fattori di rischio**, si può fare l'intervento senza ritardi.
- **nei pazienti che prendono bifosfonati da meno di tre anni e simultaneamente cortisonici sistemici**: sarebbe opportuno rivolgersi al medico prescrittore dei bifosfonati per valutare l'eventuale sospensione almeno 3 mesi prima dell'intervento tranne che esista un alto rischio di

**tabella 2****Fattori di rischio per l'osteonecrosi mascellare da bifosfonati<sup>25</sup>**

1 Bisfosfonati endovena
2 Trattamenti oncologici
3 Estrazioni dentali, chirurgia orale che coinvolge le ossa mascellari, protesi dentali non ben aggiustate, traumi intraorali.
4 Durata del trattamento con bisfosfonati
5 Glucocorticoidi
6 Fattori di co-morbilità (es. malattie oncologiche)
7 Abuso di alcool o di fumo
8 Preesistente malattia dentale o periodontale

frattura<sup>22</sup> (età >70 anni, presenza di frattura previa, densitometria con T-score <-2,0). Se il rischio di frattura non è alto, il trattamento con bifosfonati può riprendere quando l'osso ha cicatrizzato.

- **pazienti che assumono bifosfonati da più di tre anni con o senza corticoidi sistemici**: valutare col medico che ha prescritto i bifosfonati l'eventuale interruzione almeno 3 mesi prima della chirurgia (tranne in pazienti con rischio elevato di frattura). Il trattamento con bifosfonati può riprendere quando l'osso ha cicatrizzato.
- **nei pazienti che assumono bifosfonati per indicazioni oncologiche**: non iniziare trattamenti sull'osso. Si consiglia di fare trattamenti endodontici evitando nel possibile le estrazioni dentali e gli impianti. È necessario ottimizzare l'igiene orale<sup>3,20</sup>.

### Bibliografia

1. Licata AA. Ann Pharmacother 2005; 39: 668-77.
2. Hewitt C, Farah CS. J Oral Pathol Med 2007; 36: 319-28.
3. Bagan J, et al. Oral Oncol 2009; 45: 551-4.
4. Marx RE. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-8.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. In www.sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas.d o?metodo=detalleForm
6. Ruggiero SL et al. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-34.
7. Woo SB et al. Ann Intern Med 2006; 144: 753-61.
8. Ruggiero SL, Mehrotra B. Annu Rev Med 2009; 60: 85-96.
9. Schwartz HC. J Oral Maxillofac Surg 2003; 62: 763.
10. Bagán JV et al. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13: 161-7.
11. Bagan JV et al. Oral Oncol 2009; 45: 645-6.
12. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa (ref. 2009/10). In www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\_2009-10\_bisfosfonatos.htm
13. Mavrokokki A et al. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 415-423.
14. Marx RE et al. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 2397-410.
15. Bagan JV et al. Oral Oncol 2008; 44: 1088-9.
16. Baim S, Miller PD. J Bone Miner Res 2009; 24: 561-74.
17. Don-Wauchope A, Cole DEC. Clin Biochem 2009; 42: 1194-6.
18. Dimopoulos MA et al. Ann Oncol 2009; 20: 117-20.
19. Ripamonti CI et al. Ann Oncol 2009; 20: 137-45.
20. Ruggiero SL et al. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 2-12.
21. Edwards BJ, et al. J Am Dent Assoc 2008; 139: 1674-7.
22. Sosa Henríquez M et al. Madrid: Edicomplet, 2009.
23. King AE, Umland EM. Pharmacotherapy 2008; 28: 667-77.
24. Hellstein JW, Marek CL. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 682-9.
25. Khosla S et al. J Bone Miner Res 2007; 22: 1479-91.