

FARMACI ANTI-OSTEOPOROTICI E OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione e definizione

Negli ultimi decenni la migliorata conoscenza del *turn-over* dell'osso ha portato alla produzione di numerosi farmaci attivi nelle patologie ossee, sia benigne (osteoporosi, malattia di Paget, ecc) che maligne (metastasi ossee, mieloma multiplo, ecc). Quelli più largamente usati sono i farmaci anti-riassorbitivi (AR), che possono, seppur raramente, determinare l'osteonecrosi della mandibola (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ), una rara affezione del massiccio facciale, le cui prime segnalazioni risalgono al 2003. Inizialmente fu osservata durante terapia con bisfosfonati (BP) e per tale motivo fu indicata come *Bisphosphonate-Related ONJ* (BRONJ). Successivamente fu segnalata anche in pazienti in trattamento con denosumab (DN) (DNONJ). Più recentemente, la sua comparsa è stata osservata anche in pazienti in terapia con altri farmaci (anti-angiogenetici, inibitori della tirosin-chinasi e altri prevalentemente impiegati in oncologia): in questi casi è indicata come *Medication-Related ONJ* (MRONJ).

Attualmente la *Task Force* Internazionale **definisce la ONJ** come presenza di osso necrotico esposto nella regione maxillo-facciale, che non guarisce entro 8 settimane dall'identificazione da parte di un operatore sanitario, in un paziente con esposizione a un agente anti-riassorbitivo (BP o DN), in assenza di storia di radioterapia o malattia metastatica nella regione cranio-facciale. Inoltre, è stata individuata anche una forma "non esposta", il cui mancato riconoscimento può far sotto-diagnosticare l'incidenza di ONJ.

Clinica e diagnosi

Localizzazione: insorge generalmente nella mandibola, talora nell'osso mascellare, dopo una procedura odontoiatrica, talora preceduta da un'infezione alveolo-dentale.

Si manifesta con dolore locale, gonfiore della mucosa, eritema, denti mobili, ascessi dentali, ulcerazioni e sintomi legati al possibile coinvolgimento di rami nervosi (più frequentemente del trigemino); in seguito, possono comparire fistole.

Le tecniche di **imaging** sono fondamentali per la diagnosi e il monitoraggio dell'ONJ. L'ortopantomografia fornisce quadri particolari anche se aspecifici (ispessimento della lamina dura, aumento della densità dell'osso trabecolare, sequestro), che possono determinare aree di osteolisi e la frattura della mandibola. In questa fase la TC e la RM possono individuare meglio la lesione. La scintigrafia ossea fornisce una diagnosi precoce nei soggetti a rischio (pazienti con metastasi ossee e mieloma multiplo trattati con BP, chemioterapici o cortisonici).

Il quadro clinico è sovrapponibile nelle forme da BP e da DN, ma le caratteristiche radiologiche possono differire pur non essendo specifiche.

Fisiopatologia

La **localizzazione** mandibolare è probabilmente legata al maggiore accumulo in questa sede del farmaco, in conseguenza della maggiore presenza di idrossi-apatite e di un più elevato *turn-over* dell'osso. Anche i microtraumi legati alla masticazione favoriscono l'ONJ, probabilmente attraverso l'attivazione del rimodellamento osseo.

La **causa** principale della MRONJ sarebbe la marcata soppressione iatrogena del *turn-over* osseo (indotta da AR) su un tessuto predisposto allo sviluppo di ONJ per la presenza di infezione (batteri, soprattutto *Actinomyces*, funghi e virus), infiammazione e inibizione dell'angiogenesi. Infatti, la presenza di un'attività osteoclastica è necessaria per la guarigione dell'osso e l'eccessiva soppressione farmacologica blocca il rimaneggiamento osseo. Inoltre, gli AR, in particolare i BP, riducono l'angiogenesi. L'importanza della soppressione del catabolismo dell'osso nella genesi della MRONJ è dimostrata dal fatto che, tra i pazienti in trattamento con BP, l'affezione è più frequente in quelli affetti da metastasi ossee e mieloma multiplo (rispetto a quelli trattati per OP), poiché le dosi impiegate sono maggiori ed è frequente il contemporaneo impiego di chemioterapici e glucocorticoidi, che inibiscono l'angiogenesi e favoriscono le infezioni del cavo orale. Anche il DN può indurre ONJ, ma non determina tossicità nei tessuti molli. La compromissione dello stato di salute e la coesistenza di altre malattie sistemiche, come il diabete mellito e le malattie infiammatorie, favoriscono la MRONJ.



Raffaele Giannattasio (raffagia2002@libero.it)
Napoli, Commissione AME Metabolismo Fosfo-Calcico

Le prove che la carenza di vitamina D favorisca la MRONJ sono deboli e non confermate; tuttavia, nei pazienti con osteomalacia trattati con BP è presente un difetto di mineralizzazione riscontrato anche nell'ONJ. Non è stata invece documentata l'associazione con particolari polimorfismi genici.

Incidenza e fattori di rischio

Per i motivi sovra-esposti, la MRONJ è **più rara nei pazienti con osteoporosi (OP) rispetto a quelli affetti da neoplasie**:

- nelle donne con OP post-menopausale l'incidenza è compresa fra 0.01% e 0.06%, con percentuali più alte in Asia (probabilmente per la maggiore frequenza di parodontopatia);
- nei pazienti trattati con zoledronato (ZOL) si manifesta fra l'1% e l'8% di quelli con metastasi ossee e fra lo 0% e l'1.8% di quelli trattati per *Cancer Treatment-Induced Bone Loss* (CTIBL) o OP.

L'incidenza di ONJ è maggiore fra gli utilizzatori di BP ev rispetto a quelli orali, impiegati soprattutto per malattie benigne e con potere anti-riassorbitivo minore.

In alcuni studi, il rischio di sviluppare ONJ era del 10% in soggetti con **parodontopatie** quando trattati con BP. Nei pazienti oncologici talvolta la ONJ si sviluppa ancor prima della terapia con AR, a suggerire che il principale fattore predisponente è la malattia odontoiatrica pre-esistente.

Altri **fattori predisponenti** la comparsa di ONJ sono l'associazione con glucocorticoidi ad alte dosi, chemioterapici e anti-angiogenetici, il fumo, l'età più avanzata, il sesso femminile, il diabete mellito e l'obesità.

Uno studio italiano in pazienti oncologici trattati con BP ha evidenziato che la maggiore attenzione al rischio di MRONJ ne ha determinato la riduzione di frequenza, da 51.3 casi/anno segnalati dal 2009 al 2015, a 33.3 casi/anno dal 2016 al 2018.

Anche con **DN** l'incidenza di ONJ è minore nei pazienti affetti da OP rispetto a quelli oncologici: in questi ultimi l'incidenza di ONJ è stata di 5.2/10000/anno. Inoltre, l'incidenza di ONJ era maggiore nei pazienti trattati con DN per metastasi ossee rispetto a quelli che lo assumevano per prevenire la CTIBL (rispettivamente 0.7-6.9% vs 0%). La ONJ da DN si manifesta più precocemente rispetto a quella da BP, ma termina più rapidamente.

La MRONJ è aneddotica nei pazienti trattati con i modulatori selettivi del recettore estrogenico (**SERM**), probabilmente poiché sono meno impiegati.

Sono stati descritti 2 casi di ONJ durante trattamento di OP post-menopausale con **romosuzumab**, che attiva la formazione dell'osso e ne riduce il riassorbimento.

Prevenzione e terapia

Nei **pazienti osteoporotici**, in cui il rischio di ONJ durante terapia con BP è basso, sono generalmente sufficienti una visita odontoiatrica pre-trattamento, una buona igiene orale, un controllo delle protesi dentarie e un attento *follow-up*; nei casi a rischio vanno effettuati anche gli esami radiografici. Eventuali procedure chirurgiche odontoiatriche vanno effettuate prima del trattamento o subito dopo l'inizio e in tal caso sono consigliabili colluttori anti-microbici e fra gli antibiotici l'associazione amoxicillina/acido clavulanico.

Nei **pazienti oncologici** le procedure odontoiatriche vanno effettuate prima dell'inizio della terapia e questi soggetti, oltre a mantenere una buona igiene orale, devono saper riconoscere i primi sintomi della ONJ. Va incoraggiato l'impiego di colluttori salini, bicarbonato di sodio e dentifrici fluorati. La terapia chirurgica odontoiatrica va evitata, ma se indifferibile bisogna valutare la tempistica più adatta ed effettuare un trattamento antibiotico preventivo.

L'impiego del **teriparatide** per 8 settimane ha aumentato il numero delle guarigioni. Nei pazienti oncologici il teriparatide è controindicato, ma il suo impiego per 2 mesi non dovrebbe aumentare il presunto rischio di sviluppare osteosarcoma (peraltro riscontrato solo nei ratti) o altre neoplasie.

Il **trattamento chirurgico** va effettuato solo da chirurghi esperti, con rimozione dell'osso nelle forme più gravi.

La **sospensione degli AR** in questi pazienti è controversa, poiché in letteratura non esistono dati univoci:

- nei pazienti oncologici che assumono BP e sviluppano ONJ è più frequentemente consigliata la sospensione della terapia o la riduzione della dose, pur in presenza di segnalazioni limitate e controverse;

- nei pazienti in terapia con DN per OP l'interruzione del trattamento è sconsigliata, per aumento del rischio di fratture vertebrali. Nei pazienti oncologici si potrebbe ipotizzare la sospensione del DN per alcune settimane prima e dopo l'intervento chirurgico, ma mancano tuttora prove che questa procedura riduca il rischio di MRONJ.

Conclusioni

I vantaggi della terapia con AR sono sicuramente maggiori dei rischi ad essa collegata, in particolare della comparsa di MRONJ. La prevenzione più efficace della MRONJ è il completamento delle procedure odontoiatriche prima di iniziare gli AR. La chirurgia va effettuata solo in quei pazienti in cui la terapia conservativa è stata totalmente inefficace. L'impiego del teriparatide per un breve periodo di tempo può facilitare la guarigione della MRONJ.

Bibliografia

1. Anastasilakis AD, et al. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: 1441-60](#).
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* [2003, 61: 1115-6](#).
3. Khan AA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Mineral Res* [2015, 30: 3-23](#).
4. Fedele S, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* [2015, 53: 13-7](#).
5. He L, et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sc* [2020, 12: 30](#).
6. Filleul O, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* [2010, 136: 1117-24](#).
7. Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* [2014, 72: 1938-56](#).
8. Fusco V, et al. A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. *Med Oral Patol Cir Bucal* [2021, 26: e466-73](#).