

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA ASSOCIATA A TERAPIA CON BISFOSFONATI IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI: DOCUMENTO DI CONSENSO

Associazione Nazionale Dentisti Italiani – ANDI

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS

DOCUMENTO SORGENTE

SCOPO DEL DOCUMENTO

Il documento è il frutto di una consensus tra la SIOMMMS (Società Italiana Malattie del Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro) e ANDI (Associazione Nazionale Dentisti Italiani). La SIOMMMS raccoglie sotto la sua sigla medici esperti nel campo del trattamento delle malattie metaboliche dello scheletro (internisti, reumatologi, endocrinologi, ortopedici, nefrologi) mentre l' ANDI medici-odontoiatri. Da parte di entrambe le componenti si è avvertita la necessità di coordinare i comportamenti e le reciproche conoscenze. Lo scopo del documento è quindi di fornire nell'interesse del paziente un documento unico e condiviso che guidi ad un comportamento clinico razionale e basato sull'evidenza scientifica attualmente disponibile, e sulle esperienze cliniche documentate e più recenti, nella gestione della salute orale dei soggetti con osteoporosi trattati con bisfosfonati.

L'attuale livello di evidenza, secondo la medicina basata sull'evidenza (EBM) è basso, ma il grado di raccomandazione è elevato (livello di evidenza VI, grado di raccomandazione A). (Per i criteri di evidenza vedi *Khosla S et al* ref. 5).

METODO DI ELABORAZIONE CONSENSUS

Il livello di evidenza scientifica relativa all' osteonecrosi dei mascellari in pz con osteoporosi in terapia con bisfosfonati in termini di patogenesi, epidemiologia e trattamento è piuttosto limitato, mentre dati di un certo rilievo derivano prevalentemente dal campo di utilizzo oncologico. Sono disponibili pochi dati e di bassa forza ed evidenza nel campo dell'osteoporosi. Le stesse linee guida nazionali ed internazionali basano le loro raccomandazioni su dati empirici e pareri di esperti.

E' quindi indispensabile che il documento accanto alle evidenze disponibili utilizzi il parere condiviso multidisciplinare di esperti della materia.

I dati della letteratura tra il 2003 ed il 2008 sono stati recuperati mediante Medline-Pubmed utilizzando le parole chiave ONJ, osteomyelitis, osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, osteoporosis, consensus, guidelines, recommendations. Si sono analizzate le pubblicazioni

dove veniva presa in considerazione l'utilizzo dei bisfosfonati per l'osteoporosi e dove venisse tenuta distinta la situazione della ONJ in oncologia da quella nell'osteoporosi.

BACKGROUND

QUADRO CLINICO DELLA ONJ

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 descritto in associazione all'uso del fosforo bianco, alla radioterapia, 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 anatomopatologico appare come un quadro di osteomielite periferica che si diffonde concentricamente intorno a zone di osso necrotico di varia estensione. Nella ONJ-BP sono stati isolati numerosi tipi di batteri generalmente appartenenti alla flora residente del cavo orale e germi comunemente isolati nelle malattie parodontali e negli ascessi dentali. Tra questi quello più comunemente isolato è l'*Actinomyces*.

Le fasi iniziali di malattia sono asintomatiche, successivamente si presentano segni e sintomi piuttosto subdoli e aspecifici, che i pz tendono a trascurare per la loro minima entità. Per un lungo periodo vi può essere solo la presenza di una piccola area di osso esposto senza alcun sintomo di accompagnamento. Nelle fasi successive con l'estensione del processo alle regioni contigue, i sintomi che si associano all'ONJ possono essere vari, con parestesie e disestesia al labbro inferiore, alla mandibola, alla lingua, alla guancia ed alla mandibola/mascella, alitosi, trisma, disfagia. In questa fase si manifesta il dolore che può essere di notevole entità e richiedere terapie specifiche.

Il quadro radiologico può essere negativo nelle forme iniziali o simulare un quadro di infezione parodontale cronica, soprattutto nelle OPT (ortopantomografie) che sottostimano di oltre il 50% l'estensione della malattia; tipico l'aspetto di alveolo vuoto nei casi postestrattivi. Nei casi conclamati la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area con margini maldefiniti di osteorarefazione disomogenea, talvolta con aree radioopache corrispondenti a sequestri ossei. La TAC e la RMN possono essere utilmente utilizzate per la diagnosi e soprattutto per una corretta definizione dell'estensione dimensionale della ONJ. Le caratteristiche cliniche dell'ONJ nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con una elevata percentuale di guarigioni, spesso con sola terapia medica (1).

I BISFOSFONATI E L'ONJ NELL'OSTEOPOROSI

I bisfosfonati (BP), in particolare quelli di seconda e terza generazione (gli aminobisfosfonati), dopo circa 25 anni dalla loro comparsa sul mercato hanno radicalmente modificato la storia naturale di numerose patologie metaboliche dello scheletro, dalle metastasi ossee

all'ipercalcemia neoplastica, dal morbo di Paget, alle osteogenesi imperfette, ed anche alle varie forme di osteoporosi (postmenopausale, maschile e da corticosteroidi). In tutte queste condizioni i bisfosfonati sono ritenuti la terapia di riferimento.

Vi sono tuttavia notevoli differenze tra bisfosfonati legate alle loro caratteristiche farmacologiche. I BP di prima generazione (i non-aminobisfosfonati come l'etidronato ed il clodronato) sono molto meno potenti rispetto agli aminobisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, neridronato e acido zoledronico).

La principale differenza tra l'utilizzo dei bisfosfonati nelle varie forme di osteoporosi (postmenopausale, maschile e da corticosteroidi) e in oncologia (dove si riscontra la maggiore frequenza di ONJ) non è nel tipo di bisfosfonato ma nello schema posologico utilizzato (dosi e frequenza di somministrazione).

Nell'osteoporosi sono sufficienti bassi dosi e refratte di bisfosfonati e per tale scopo vengono prevalentemente utilizzate le formulazioni orali. Per via orale la disponibilità del farmaco è pari al 0,5-2% della quota assunta. Per alcuni bisfosfonati (ibandronato e acido zoledronico) è stata recentemente approvata la formulazione endovenosa, utilizzando schemi intermittenti estremamente refratti.

In ambito oncologico per il trattamento delle metastasi ossee, essendo necessarie dosi molto più elevate di farmaco, si ricorre quasi esclusivamente alla somministrazione endovenosa piuttosto ravvicinate nel tempo.

Se si confrontano le posologie utilizzate in diverse indicazioni si nota come in campo oncologico siano circa 12-14 volte superiori a quelle utilizzate ad esempio nell'osteoporosi. In altri termini un paziente trattato per un anno per metastasi ossea riceve una dose paragonabile a quella potenzialmente assunta in 10 anni di trattamento per osteoporosi. Quindi in oncologia si raggiungono in breve tempo ottenendo concentrazioni scheletriche non paragonabili a quelle ottenute nell'osteoporosi.

Ad aumentare questo divario va considerato inoltre come l'aderenza alla terapia nella pratica clinica sia significativamente più bassa nell'osteoporosi rispetto a quella del paziente in trattamento per metastasi ossee.

PATOGENESI

La precisa sequenza patogenetica che associa l'utilizzo di bisfosfonato e l'insorgenza di ONJ non è nota. Molto probabilmente informazioni utili si potranno ricavare dalla ricerca su modelli animali adeguati. Si è ipotizzato inizialmente un meccanismo ischemico/ipossico basato su un potenziale effetto antiangiogenetico dei bisfosfonati, ma in realtà il quadro anatomopatologico tende ad escludere questa possibilità. Il meccanismo patogenetico attualmente più accreditato è legato ad un preferenziale accumulo di farmaco a livello delle ossa mascellari o mandibolari dovuto all'elevato turnover che le caratterizza. È quindi possibile che una volta che si siano raggiunte concentrazioni significative di farmaco a livello di tali sedi, venga inibita l'attività osteoclastica deputata al mantenimento dell'integrità del tessuto osseo e soprattutto deputata ad innescare i processi riparativi in corso di patologia parodontica o estrazioni ed interventi invasivi a livello dell'osso alveolare. Pertanto la compromessa riparazione esporrebbe alla contaminazione batterica. Una interessante possibilità è che il processo inizi come una mucosite legata proprio alla elevata concentrazione di bisfosfonato nell'interfaccia osso alveolare/mucosa gengivale, con successiva ulcerazione della gengiva ed esposizione del tessuto osseo sottostante, che sarebbe quindi esposto alla contaminazione con la flora batterica del cavo orale. Queste ipotesi concordano con i rilievi epidemiologici da cui emerge che vi è una certa latenza tra l'inizio della terapia e l'insorgenza

della ONJ, e che questo intervallo è inversamente proporzionale alla potenza ed alle dosi del BP assunto (circa 12-14 mesi per l'acido zoledronico in oncologia, circa 4 anni per alendronato e risedronato nell'osteoporosi). Emerge inoltre che sicuramente, tra i fattori di rischio maggiormente associati alla ONJ, vi sono gli interventi di chirurgia orale odontoiatrica (estrazioni, parodontologia, all'implantologia), ma anche condizioni di parodontite e paradontosi, ed in generale una scarsa igiene orale. Ciò si combina generalmente con una soggettiva suscettibilità alle infezioni, come nei pazienti immunocompromessi, nei neoplastici sottoposti a chemioterapia, o pazienti in trattamento cortisonico ad alte dosi e nei diabetici (2).

EPIDEMIOLOGIA DELLA ONJ NELL'OSTEOPOROSI

Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONJ associata a trattamento prevalentemente con aminobisfosfonati (BPs). Sebbene il numero di casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della ONJ non è chiara. Gran parte dai dati pubblicati sono case report o case series, spesso con casistiche di singoli centri. La principale causa di una epidemiologia molto carente è la mancanza di un corretto "denominatore" per definire prevalenze ed incidenza. Inoltre, esclusivamente in campo oncologico, i dati di incidenza sono derivati da studi retrospettivi, con inevitabili bias. Un ulteriore importante fattore di debolezza nell'epidemiologia della ONJ è la qualità dei dati raccolti che risulta piuttosto bassa per la non uniforme definizione della ONJ, l'incompleta descrizione dei casi, la mancanza spesso di dati fondamentali come la dose e la durata e la via di somministrazione della terapia con bisfosfonati (3,4). Recentemente la Task Force dell'ASBMR ha definito non solo le caratteristiche fondamentali per la definizione diagnostica a cui attenersi ma anche la gerarchia delle informazioni fondamentali per una "epidemiologia di qualità" (5).

Globalmente l'ONJ colpisce con maggior frequenza soggetti neoplastici trattati con aminobisfosfonati ad alte dosi mentre il rischio appare estremamente meno elevato per i pazienti trattati con bisfosfonati per osteoporosi. L'incidenza dell'osteonecrosi mandibolare nei pazienti con osteoporosi trattati con bisfosfonati non è nota con precisione, come peraltro non lo è quella nella popolazione generale. Sembra comunque estremamente inferiore rispetto a quella rilevata in pazienti oncologici (1-11%) (6, 7, 8, 9).

Anche per l'osteoporosi la gran parte dei dati a disposizione deriva da case report e case series. Al registro Centrale delle necrosi mascellari in Germania (www.charite.de/zmk) a fine 2006 erano stati registrati circa 300 casi di cui solo 3 tra pazienti in terapia per osteoporosi.

Le revisioni sistematiche dei casi descritti in letteratura (che utilizzano come fonti case series e case report) hanno associato alla diagnosi di osteoporosi il 3-4% dei casi di ONJ (10; 3; 4)

La recente revisione della Task Force della ASBMR (5) ha identificato un totale 57 casi di ONJ in soggetti in trattamento con bisfosfonati per osteoporosi di cui 4 maschi (in molti casi tuttavia il sesso non è stato riportato). Considerato che l'esposizione mondiale ai bisfosfonati per l'osteoporosi è stimata di circa 190 milioni di soggetti la prevalenza sembra estremamente bassa.

In Australia l'ADRAC mediante uno studio di farmacovigilanza basato su survey postale indirizzato ai dentisti ha identificato 36 casi di ONJ su 2.74 milioni di pazienti che ricevevano bisfosfonati per osteoporosi, con una frequenza pari al 0.02% circa che raggiungeva lo 0.25% nei pazienti sottoposti ad estrazione, circa 30 volte inferiore a quella dei soggetti trattati per metastasi ossee (1-10%) (10).

Sulla base delle segnalazioni alle case farmaceutiche è stata stimata una incidenza

cumulativa di ONJ < 1/100.000 pazienti trattati per anno (con tendenza ad aumentare con l'età), con un utilizzo del solo alendronato stimato di circa 20 milioni di pazienti/anno. (11). Su circa cinquanta casi di osteonecrosi in pazienti osteoporotici, la ONJ si è associata all'uso di bisfosfonati proporzionalmente alla loro presenza nel mercato: alendronato, risedronato o combinazioni di alendronato con formulazioni endovenosa di pamidronato e acido zoledronico. Utilizzando come marker surrogato di ONJ il report di intervento chirurgico sulla mandibola un'analisi retrospettiva di 697 interventi e 2800 controlli non avrebbe trovato associazione tra BP orali e ONJ (4).

Per alcuni farmaci (ibandronato, acido zoledronico) è stata posta l'indicazione per l'osteoporosi in formulazione endovenosa da poco tempo e non vi è attualmente evidenza che alle dosi utilizzate con questa indicazione vi sia un aumento del rischio di ONJ rispetto alle formulazioni orali. In uno studio di 3 anni è stato riscontrato un caso di ONJ su più di 7000 donne con osteoporosi trattate con acido zoledronico 5 mg all'anno e un caso nel gruppo di placebo (12/13). Mancano studi longitudinali che possano esprimere una vera prevalenza., con il rispetto della gerarchia di elementi qualificanti lo studio (5).

La SIOMMMS con la collaborazione dell'ANDI e della Società di Chirurgia Maxillofacciale ha pianificato con il patrocinio dell'AIFA uno studio epidemiologico osservazionale italiano per definire la reale prevalenza ed incidenza della ONJ nell'osteoporosi in Italia.

FATTORI DI RISCHIO PER ONJ NELL'OSTEOPOROSI

E' chiaro che accanto ad una carenza di dati epidemiologici manca anche un preciso riconoscimento dei fattori di rischio che oltre ai bisfosfonati possono indurre la ONJ (14).

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 nel stima del rischio di ONJ è la durata della terapia con BP e/o la dose cumulativa. Questo elemento è abbastanza ben definito nei pazienti oncologici, in cui la durata della terapia è facilmente definibile così come è ben ricostruibile la compliance. I dati sono molto meno precisi nelle forme che si verificano nell'osteoporosi. anche perché questo dato spesso non viene riportato (4).

Il dato principale è che vi sono notevoli differenze tra il tempo medio di comparsa della ONJ dall'inizio della terapia tra i pazienti trattati per metastasi ossee e quelli trattati per osteoporosi: il tempo medio è di circa 3 anni di trattamento per l'osteoporosi rispetto ad esempio ai 12-14 mesi per i pazienti trattati con acido zoledronico per metastasi ossee (5,10,13,). Nella revisione della Task Force ASBMR non sono state riscontrate segnalazioni di ONJ prima di due anni di trattamento per osteoporosi (5).

Infine un importante elemento da valutare è se esista una reale differenza di rischio tra le formulazioni di BP per via endovenosa rispetto a quelle per via orale. I dati, derivati per lo più dalla casistica di ONJ nei pazienti neoplastici, indicano le formulazioni endovenose come

maggiormente associate alla ONJ. La suggestione che la formulazione endovenosa determini un maggior rischio di ONJ è sostenuta anche da un recente studio retrospettivo su *medical claim* di pazienti trattati con bisfosfonati per osteoporosi o neoplasia e con storia di interventi alle ossa mascellari (14). Sia nei pazienti neoplastici che osteoporotici l'uso della formulazione per via endovenosa aumenterebbe di circa 4 volte il rischio di ONJ rispetto a coloro che non fanno nessuna terapia (OR 4.01 (95% CI 2.06-7.78) mentre la formulazione orale sarebbe quasi protettiva (OR 0.65 (95%CI 0.54-0.79). Tuttavia i dati si riferiscono alla fase preregistrativa di ibandronato e acido zoledronico e non vengono riportate le posologie e il tipo di BP. E' chiaro che attualmente non è possibile definire in alcun modo se la via di somministrazione determini di per se un aumentato rischio di ONJ.

QUADRO CLINICO ED OUTCOME DELLA ONJ NELL'OSTEOPOROSI

Uno degli aspetti meno esplorati e più controversi dell'ONJ è l'evoluzione clinica e l'outcome del paziente. Da un' iniziale idea che non vi fosse un trattamento adeguato e che le possibilità di guarigione fossero davvero poche, basata fondamentalmente su esperienze personali su piccole casistiche di quadri estremamente avanzati, più recentemente si delineata la possibilità che sia la presentazione del quadro che l'evoluzione e la risposta alla terapia possa essere sostanzialmente diversa nel paziente trattato con alte dosi di BP per metastasi ossea rispetto al soggetto osteoporotico.

In base allo staging clinico (20) il management della ONJ nell'osteoporosi è significativamente migliore con risoluzioni spesso con la sola terapia conservativa medica e/o chirurgica mini-invasiva (1, 13). Questo aspetto di fondamentale importanza clinica necessita però di un livello di evidenza più alto di quello oggi disponibile.

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA ASSOCIATA A TERAPIA CON BISFOSFONATI IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI: DOCUMENTO DI CONSENSO

Associazione Nazionale Dentisti Italiani – ANDI

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – SIOMMMS

RACCOMANDAZIONI

1. COSA FARE NEI PAZIENTI CHE INIZIANO LA TERAPIA CON BISFOSFONATO (ORALE o ENDOVENA)

- I pazienti vanno correttamente informati sui benefici della terapia e dei possibili rischi connessi, compresa la reale entità del rischio di ONJ, dovranno essere intervistati sulla condizione orale ed istruiti a segnalare mobilità dentarie, presenza di protesi, dolore nel cavo orale, tumefazioni e infiammazioni della mucosa gengivale e vanno invitati a informare il loro dentista dell'inizio della terapia con BP. Andrà raccomandata e monitorata l'igiene e la salute orale, come nella popolazione generale.
- Possono essere considerati a maggior rischio di ONJ i soggetti con patologia bucco-dentale e/o i soggetti che per la patologia e/o la terapia in atto presentano compromissione del sistema immunitario e/o maggior rischio infettivo:
 - diabete mellito non controllato
 - terapia corticosteroidica cronica
 - abuso cronico di alcool /fumo
 - malattie ematologiche
 - trattamento immuno-soppressivo
 - sindrome da immunodeficienza acquisita.

A queste categorie di soggetti potrà essere consigliato di sottoporsi a visita odontoiatrica, sulla base del giudizio clinico del proprio curante, prima di iniziare il trattamento con BP e, qualora vi siano interventi invasivi odontoiatrici urgenti (problemi odontoiatrici acuti e gli impianti dentari), si potrà consigliare di anticipare l'intervento odontoiatrico all'avvio della terapia con BP.

2. COSA FARE NEI PAZIENTI CHE SONO IN TERAPIA CON BP (ORALI – ENDOVENA)

- Se un soggetto è già in terapia con BP, andrà raccomandata un'attenta igiene orale, assistita da periodiche visite odontoiatriche, raccomandando il trattamento di qualsiasi infezione del cavo orale. Non sono controindicate estrazioni o altri interventi odontoiatrici invasivi o l'implantologia previa una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio specifico del paziente e l'ottenimento del consenso informato, in modo particolare nei pazienti che assumono bisfosfonati da più di tre anni.
- se è necessario un intervento chirurgico nel cavo orale anche di minima entità è consigliata una adeguata preparazione iniziale (igiene professionale, istruzione di igiene, ultrasuoni ect.) ed un'adeguata profilassi antibiotica (es.: amoxicillina/ac. clavulanico, eventualmente combinata a metronidazolo, per almeno 2 giorni prima e 7-

10 giorni dopo l'intervento), e, anche nel caso di estrazione, sutura ed eventuale chiusura con lembo e monitoraggio della ferita fino alla guarigione.

- Una sospensione del bisfosfonato per un periodo di alcune settimane prima e dopo l'intervento odontoiatrico invasivo può essere raccomandato in via cautelativa, anche se non esistono evidenze che ciò riduca il rischio di ONJ.

3. RISCHIO DI ONJ E POSSIBILE USO DEI BISFOSFONATI AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI REGISTRATE (OFF-LABEL) DALL'AIFA

Si possono configurare due più frequenti possibilità di utilizzo off-label:

- al di fuori delle indicazioni registrate dall'AIFA,
- a posologia diversa da quella registrata per la particolare indicazione.

Non è assolutamente possibile stimare il rischio di ONJ qualora si faccia un uso off-label di BP per indicazioni non registrate. L'unico elemento valutabile è la condizione di rischio legata al paziente (vedi sopra).

Qualora si utilizzino invece dosaggi diversi da quelli indicati, il rischio potrebbe porsi per schemi terapeutici che, per dosi e frequenza, aumentino la dose cumulativa del BP (molti casi di ONJ descritti in letteratura rientrano in questa situazione).

Per questi pazienti il rischio è di difficile valutazione e comunque potenzialmente maggiore.

(I bisfosfonati registrati con indicazione osteoporosi e loro posologia sono riportati nell'allegato).

4. COSA FARE IN CASO DI ONJ

Qualora il paziente sviluppi l'ONJ la terapia con BP va sospesa e la scelta se riprenderla, una volta guarita l'ONJ, va valutata in base al profilo di rischio/beneficio generale del paziente, una volta guarita l'ONJ.

5. La SIOMMMS e ANDI si impegnano ad aggiornare e implementare le seguenti raccomandazioni in base all'acquisizione di nuove evidenze

BIBLIOGRAFIA

1. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2397-410.
2. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio VI. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-21.
3. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol.* 2006 Aug;17(8):1197-204.
4. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1548-58.
5. Khosla S et al. Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the Jaw : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. ASBMR Task Force on Bisphosphonate-Associated ONJ. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
7. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006 Sep;134(6):620-3. Epub 2006 Aug 1.
8. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. The Frequency and Risk Factors Associated with Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated with Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008 Feb 5. [Epub ahead of print].
9. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jul;65(7):1328-31.
10. Woo SB et al. Systematic Review ; Bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006. 144:753-761.
11. Mavrokokki A et al. The nature and incidence of bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007. 65: 415-423.
12. American Dental Association. Dental management of patients receiving oral bisphosphonates therapy: expert panel recommendations .*J Am Dent Assoc* 2006 ; 137: 1144-50.
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA; for the 3 HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
14. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF; Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc.* 2008 Jan;139(1):32-40.
15. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int.* 2007 epub.

16. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar;65(3):369-76.
17. Sambrook P, Oliver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician*. 2006 Oct;35(10):801-3.
18. Cartson VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc*. 2008 Jan;139(1):23-30.
19. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1363-70. Epub 2007 Jun 28.
20. Ruggiero SI et al Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Background and guidelines for diagnosis, staging and management: *Oral Sur Oral Med Oral Path Oral Rad Endod* 2006. 102:433-441.
- 21 Khan A, Sandor GKB, Dore E et al Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Reum* 2008; 35: 1-7.
22. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42:841-47.
23. www.afssaps.sante.fr Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur le prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18 dec 2007.

ALLEGATO

| BISFOSFONATI REGISTRATI CON INDICAZIONE OSTEOPOROSI | | | |
|--|---|-------------------------|--|
| PRINCIPIO ATTIVO | NOME COMMERCIALE | DOSAGGIO | POSOLOGIA |
| AC ALENDRONICO | ADRONAT, ALENDROS, DRONAL, FOSAMAX, GENALEN, ALENDRONATO GENERICO | 10mg 70mg | 1 cp / die; 1 cp / settimana |
| AC ALENDRONICO+ VIT D | FOSAVANCE, ADROVANCE cp | 70 mg | 1 cp / settimana |
| AC RISEDRONICO | ACTONEL, OPTINATE | 5 mg 35 mg, 75 mg | 1 cp / die 1 cp / settimana 1 cp per 2gg / mese |
| AC IBANDRONICO | BONVIVA | 150 mg 3 mg | 1 cp / mese 1 fiala EV / 3 mesi |
| AC ZOLEDRONICO | ACLASTA | 5 mg | 1 fiala e.v. / anno |
| AC CLODRONICO | CLASTEON, CLODEOSTEN, CLODRON, CLODY, DIFOSFONAL, MOTICLOD, NIKLOD, OSSITEN, OSTEONORM, OSTEOSTAB AC. CLODRONICO GENERICO | 100mg 300mg 400mg | 1 fl im ogni 7/14 gg 1 fl im ogni 3/4 settimane 1 cp/die |