

Terapia con bisfosfonati o denosumab e osteonecrosi delle ossa mascellari

Emanuela A. Greco¹, Gianluca De Morelli², Silvia Migliaccio³

¹ *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione, Università Sapienza, Roma*

² *Medicina Interna, Ospedale dell'Annunziata, Azienda Ospedaliera Cosenza, Cosenza*

³ *Dipartimento di Scienze Umane, Motorie e della Salute, Sezione di Scienza della Salute, Università del Foro Italico, Roma*

Corrispondenza:

Emanuela A. Greco, MD, PhD

Dipartimento di Medicina Sperimentale,

Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione,

Università Sapienza, Roma, Italia emanuela.greco@uniroma1.it

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ), possibile raro evento avverso associato al trattamento farmacologico con bisfosfonati (BP) o denosumab (DMAB) (1), è stata descritta per la prima volta nel 2003 in un gruppo di 36 pazienti oncologici in terapia iniettiva con pamidronato o zoledronato per il controllo delle metastasi scheletriche (2). Nella popolazione dei pazienti oncologici trattati con alte dosi di BP o DMAB l'incidenza dei pazienti affetti risulta essere 1,2 - 9,9/100.000 pazienti/anno (1), mentre nei soggetti in terapia con questi farmaci anti-riassorbitivi per il trattamento dell'osteoporosi, l'evento viene considerato ancor più raro e cioè 0,7-1,0/100.000 pazienti trattati /anno. Infatti, nell'ampio studio HORIZON, condotto su soggetti affetti da osteoporosi e trattati con zoledronato, allo scopo di aumentare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture, sono stati descritti 2 soli casi di ONJ, uno nel gruppo attivo e uno nel gruppo placebo (3). Inoltre, da analisi retrospettive effettuate su altri ampi studi clinici di intervento, oltre il 90% delle diagnosi di ONJ si riferiva a soggetti affetti da patologia oncologica in terapia con alte dosi di BP o DMAB (4).

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'ONJ non sono a tutt'oggi ancora completamente chiariti e, verosimilmente, la preferenziale localizzazione a livello mandibolare e mascellare deriva da specifiche caratteristiche anatomiche e funzionali che rendono queste ossa peculiari rispetto alle altre sedi scheletriche. La presenza di denti, la sottile mucosa di rivestimento e la ricca flora microbica del cavo orale, creano infatti un ambiente favorevole allo sviluppo di infiammazione,

talvolta cronica, e infezioni in grado di indurre lesioni a loro volta favorevoli l'osteolisi e la necrosi del tessuto osseo. Inoltre, poiché BP e DMAB sono potenti agenti anti-riassorbitivi che, seppur con meccanismi molecolari diversi, inducono una significativa inibizione dei processi di rimodellamento osseo, si ritiene che questo possa essere il meccanismo fisiopatologico principale alla base delle lesioni che favoriscono l'osteolisi e la successiva osteonecrosi. Fattori favorevoli la comparsa di ONJ sono poi rappresentati dall'alto dosaggio e da un lungo periodo di assunzione di questi farmaci. Infine, dal momento che lo sviluppo di ONJ nella popolazione affetta da osteoporosi trattata con BP e DMAB è un evento molto raro, è stata studiata l'eventuale predisposizione genetica della popolazione interessata, individuando nel polimorfismo del gene del citocromo P450 CYP2C8 un possibile ulteriore fattore di rischio (5).

Secondo l'International Task Force (ITF) on ONJ si può fare diagnosi quando sussistono le seguenti condizioni:

- 1) esposizione di osso a livello mandibolare e/o mascellare e dolore che non si risolve dopo 8 settimane di trattamento specifico;
- 2) intercorrente terapia con BP o DMAB, soprattutto se ad alte dosi e per lunga durata; 3) anamnesi negativa per radioterapia della regione cranio-faciale.

Contestualmente, devono essere escluse altre possibili cause di odontopatia come: ascessi apicali, pulpiti, sinusiti, carie, ulcere della mucosa e tumori (6).

L'ONJ è spesso asintomatica, anche per un lungo periodo di tempo, e per facilitarne l'identificazione e la diagnosi l'ITF on ONJ ha proposto una stadiazione che prevede la descrizione di tre specifici stadi clinici (Tabella1) (6), identificando, inoltre nei soggetti affetti da osteoporosi, i seguenti fattori di rischio, elencati secondo un ordine di importanza decrescente:

- 1) infezioni complicate da suppurazione;
- 2) uso di farmaci anti-riassorbitivi per un lungo periodo di tempo; 3) estrazioni dentarie; 4) anemia.

Oltre a questi fattori è importante ricordare anche: patologie autoimmuni, come ad esempio artrite reumatoide e vasculiti; diabete mellito; terapia con glucocorticoidi; radioterapia; chemioterapia; fumo. In particolare, i corticosteroidi aumentano il rischio di ONJ esercitando un effetto inibitorio sull'attività osteoblastica, favorendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti,

rallentando il processo di riparazione ossea locale e favorendo l'insorgenza di infezioni (6). L'ITF on ONJ ha inoltre elaborato una serie di raccomandazioni per la prevenzione di questa temibile complicanza in quei soggetti per i quali è indicata la terapia con BP o DMAB, quali:

- 1) un'accorta valutazione odontoiatrica prima di iniziare la terapia anti-riassorbitiva;
- 2) specifica terapia antibiotica nei 2-4 giorni che precedono un qualsiasi intervento odontoiatrico, soprattutto se invasivo, e nei 7-10 giorni seguenti;
- 3) accurata sutura e controllo delle ferite conseguenti le estrazioni;
- 4) scrupolosa igiene orale indipendentemente dagli interventi;
- 5) prima di un intervento odontoiatrico, soprattutto se invasivo, evitare il trattamento con agenti anti-riassorbitivi ad alte dosi nei pazienti con metastasi scheletriche, dal momento che oltre il 90% dei soggetti con ONJ è appunto affetto da patologia oncologica.

In merito, invece, ai pazienti affetti da osteoporosi, soprattutto se ad elevato rischio di frattura, in terapia con BP o DMAB, al dosaggio e modalità di somministrazione comunemente previsti, sulla base dei dati epidemiologici fino ad ora noti, non si ritiene essenziale la necessità di interrompere la terapia prima di un intervento odontoiatrico. Infatti, secondo quanto osservato nei maggiori studi di intervento, il rischio di un peggioramento della perdita di massa ossea e quindi dell'ulteriore incremento del rischio di frattura sono sicuramente maggiori rispetto al rischio di un raro evento avverso come l'ONJ (6).

Per quanto riguarda la terapia specifica dell'ONJ si raccomanda un trattamento conservativo per quei pazienti con un'evoluzione clinica allo stadio 1 o 2, a base di terapia antibiotica locale o sistemica associata a procedure di igiene dentaria e piccole procedure per la risoluzione di ascessi o lesioni periodontali, mentre si raccomanda il trattamento chirurgico di osteotomia per quei pazienti con un'evoluzione allo stadio 3. Per quei rari pazienti affetti da osteoporosi e in assenza di storia clinica positiva per patologia oncologica l'ITF on ONJ raccomanda la terapia con teriparatide, visti gli incoraggianti risultati ottenuti sulla rigenerazione ossea locale (6). Infine, sono in corso di valutazione varie terapie sperimentali che includono l'applicazione locale del fattore di crescita derivato dalle piastrine, il trapianto intralesionale di cellule staminali del midollo osseo, l'innesto di tessuto, l'ossigeno iperbarico e la terapia laser (7-9).

In conclusione, l'ONJ è un raro possibile evento avverso associato alla terapia con BP o DMAB che interessa prevalentemente soggetti trattati con alte dosi di agenti anti-riassorbitivi e dopo un

periodo di tempo prolungato, come avviene in pazienti affetti da neoplasie maligne, caratterizzate da ripetizioni metastatiche scheletriche. Dall'analisi retrospettiva degli studi di intervento, condotti su migliaia di soggetti affetti da osteoporosi, BP e DMAB, con dosaggio e modalità di somministrazione previsti e utilizzati nella comune pratica clinica per il trattamento delle fratture da fragilità, si associano alla comparsa di ONJ in una piccolissima percentuale dei soggetti affetti da osteoporosi (<1 caso ogni 100000 pazienti trattati). Quindi, sulla base dei dati attuali, in assenza di altri fattori di rischio, non è essenziale la sospensione della terapia con BP e DMAB nei soggetti affetti da osteoporosi, soprattutto in quelli con elevato rischio di frattura, che devono sottoporsi a procedure odontoiatriche. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per meglio analizzare l'incidenza e la prevalenza di questo temibile evento avverso associato alla terapia con questi farmaci antirassorbitivi largamente usati, per meglio comprendere i meccanismi fisiopatologici che determinano lo sviluppo di ONJ, al fine di prevenirne l'eventuale insorgenza nei soggetti più a rischio.

Figura 1. Procedura di diagnosi di osteonecrosi ossa mascellare.



Tabella 1: *Stadiazione clinica dell'ONJ secondo l'International Task Force on ONJ*

Stadio 1: esposizione di osso in pazienti asintomatici in assenza di segni evidenti di infiammazione e/o infezione del tessuto molle adiacente.
Stadio 2: esposizione di osso all'interno della cavità orale, associata a dolore e gonfiore del tessuto molle adiacente, in presenza di segni di infezione.
Stadio 3: esposizione di osso all'interno della cavità orale, associata a dolore e gonfiore del tessuto molle adiacente, in presenza di segni di infezione, frattura patologica, fistola ed evidenza radiografica di osteolisi che interessa il bordo inferiore della mandibola e/o il pavimento dei seni mascellari.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Lectures recommended

1. Fassio A, Bertoldo F, Idolazzi L, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo*. 2017; 69 (1): 9-15.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(9):1115-7.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809-22.
4. Khan A, Morrison A, Cheung A, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 853-9.
5. English BC, Baum CE, Adelberg DE, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castration-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 579-83.
6. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017; 20(1):8-24.
7. Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, et al. Transplantation of Noncultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Mice. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(1):154-166.
8. Jung J, Yoo HY, Kim GT, et al. Short-Term Teriparatide and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Regenerative Approach to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Preliminary Study. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(12):2445-2452.
9. Mauceri R, Panzarella V, Maniscalco L, et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:3982540.