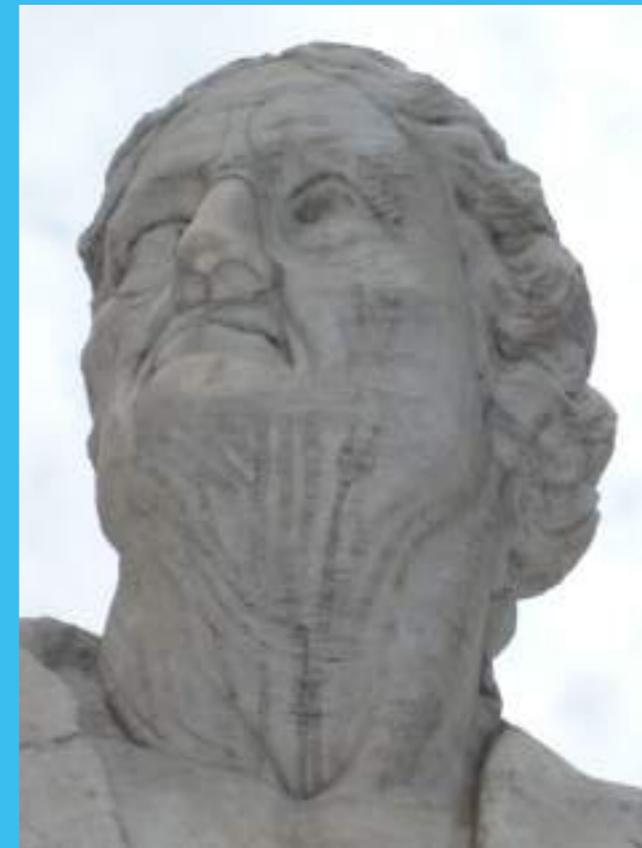


Giuseppina Campisi Alberto Bedogni Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione



Versione 2.0 / 2020

SICMF - Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale
SIPMO - Società di Patologia e Medicina Orale

 PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

Giuseppina Campisi
Alberto Bedogni
Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche
sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)
farmaco-relata e sua prevenzione



PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

ISBN 9788855091473



9 788855 091473

CAPITOLO II.

LA GESTIONE ODONTOIATRICA DEL PAZIENTE CHE ASSUMERÀ O ASSUME FARMACI ONJ-RELATI

(redatto con la collaborazione di Francesco Bertoldo - UNIVR, Olga Di Fede - UNIPA, Rodolfo Mauceri - UNIPA, Vera Panzarella - UNIPA; Paolo Vescovi - UNIPR)*

* in ordine alfabetico

Approccio Preventivo

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata è stata definita nel capitolo I come "una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante"¹. Tale definizione sottolinea la consapevolezza di uno stato di allerta e di vigilanza sui fattori di rischio associati alla patologia, con la possibile progressiva inclusione di nuove popolazioni di soggetti potenzialmente a rischio, e in linea con la continua evoluzione delle conoscenze scientifiche in materia di eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata^{2,3}.

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assumere o ha assunto farmaci associati a rischio di ONJ⁴⁻¹⁰. Nello specifico, l'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia ONJ farmaco-relata, mentre la finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia (pertanto auspicabilmente regredibile e/o facilmente trattabile). La finalità della prevenzione primaria è quello di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente per il raggiungimento di due obiettivi:

- ridurre la possibilità che si sviluppino o progrediscano eventi infettivi (fattori di rischio locali per ONJ) non trattabili con procedure non invasive;

- eseguire, nel caso di eventi infettivi non risolti, procedure invasive (e.g. avulsioni dentarie), sebbene esse siano state considerate nel recente passato fattori locali di rischio per ONJ.

Altra finalità della prevenzione primaria è l'attività di counselling, mediante la quale il paziente deve essere informato del rischio di ONJ farmaco-relata e reso edotto delle sue eventuali manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante al fine di favorire la diagnosi e la terapia precoce della malattia.

Tenuto conto delle attuali conoscenze, la Commissione presenta in questa sezione un vademecum per la tutela della salute orale del paziente (prima, durante e dopo il trattamento con farmaci associati al rischio di ONJ), cioè un compendio di buone pratiche, di semplice consultazione e di immediata applicabilità clinica.

È indispensabile, prima dell'approccio alle procedure odontoiatriche, valutare correttamente il livello di rischio individuale dei pazienti di sviluppare ONJ, in considerazione dei parametri indicati in Tabella 2.1^{4,11}:

Tabella 2.1: fattori di rischio per ONJ farmaco-relata

Tipologia di farmaco ONJ-relato	<ul style="list-style-type: none"> - anti-riassorbitivi (AR) - anti-angiogenetici (AA)
Indicazione alla terapia con farmaco ONJ-relato	<ul style="list-style-type: none"> - patologia oncologica con metastasi ossee o mieloma multiplo - patologia osteometabolica
Timing dell'azione odontoiatrica	<ul style="list-style-type: none"> - subito prima della terapia con farmaci ONJ-relati - durante/in seguito alla terapia con farmaci ONJ-relati

Tipologia di farmaco ONJ-relato

I farmaci per i quali è stata dimostrata l'associazione con la reazione avversa ONJ possono essere distinti in due categorie, farmaci ad azione prevalente anti-riassorbitiva (AR) e farmaci con azione prevalente anti-angiogenetica (AA), come precedentemente descritto nel capitolo I. A differenza dei BP, il denosumab e i farmaci AA hanno un'emivita nota e non si accumulano a livello osseo². È importante annotare queste differenze, al fine di programmare l'eventuale sospensione dei farmaci ONJ-relati in accordo con il medico prescrittore nel caso di procedure chirurgiche odontoiatriche.

Indicazione alla terapia con farmaco ONJ-relato

Patologia oncologica

I dati in letteratura evidenziano come il paziente oncologico, affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) o da neoplasia in cui si utilizzano i farmaci AR, risulta simultaneamente esposto a un maggior numero di fattori di rischio sistemici e farmacologici, che definiscono un elevato rischio di sviluppo di ONJ già dalla prima assunzione del farmaco ONJ-relato^{4,12,13}. Il rischio di ONJ aumenta ulteriormente nel caso di concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici (Figura 2.1)^{4,11}.

Nella presente monografia, i pazienti oncologici affetti da MTS o MM saranno inseriti nella categoria “Onc” e classificati, sulla base del loro differente rischio (R), in 3 sottogruppi con le seguenti abbreviazioni:

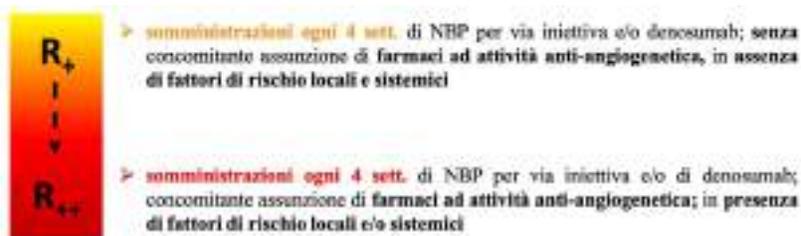
- Onc-R₀ (se somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata);
- Onc-R₊ (se assunzione di farmaci ONJ-relati iniziata);
- Onc-R₊₊ (se concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici).

Di nota, un dato paziente (Onc) potrà dinamicamente essere classificato in sottogruppo di rischio diverso da quello iniziale.

Non sono considerati all'interno dei sopraindicati sottogruppi di rischio di ONJ quei pazienti oncologici in ormonoterapia, sottoposti a somministrazioni dei farmaci ONJ-relati per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea (i.e. *Cancer Treatment Induced Bone Loss* - CTIBL), perché a rischio inferiore (vedi paragrafo successivo).

Secondo questa Commissione, il paziente oncologico affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) che necessita dei farmaci ONJ-relati richiede un approccio di prevenzione primaria che inizia prima della somministrazione dei farmaci, prosegue regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche successivamente al termine di esso; tale prevenzione si esercita attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'oncologo (per gestione della patologia oncologica) e il medico curante e/o altri specialisti (per gestione delle comorbidità).

Figura 2.1 – Ipotesi di gradiente di rischio per ONJ farmaco-relata in pazienti con patologia oncologica



N.B. non sono considerati all'intero del gradiente di rischio di ONJ quei pazienti oncologici in ormonoterapia, sottoposti a somministrazioni di farmaci ONJ-relati per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea* (e.g. CTIBL), per i quali il rischio di ONJ aumenta, come per gli osteometabolici, in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici.

**femmine con carcinoma mammario in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e maschi con carcinoma prostatico in blocco androgenico hanno un piano terapeutico sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteo-metabolica.*

Patologia osteometabolica

Per questa categoria di pazienti (qui denominati "Ost"), la letteratura scientifica rileva un'associazione meno robusta, rispetto a quella su descritta, tra ONJ e farmaci AR, assunti per prevenzione e/o trattamento di problematiche osteometaboliche (e.g. osteoporosi primaria o secondaria, osteopenia, CTIBL). In patologie come malattia ossea di Paget, edema osseo, algodistrofie e osteogenesi imperfetta, in virtù della breve durata della terapia con NBP i report di ONJ farmaco-relata sono rarissimi. Nei pazienti con patologia osteometabolica il rischio di sviluppare ONJ appare nettamente inferiore rispetto ai pazienti oncologici, tuttavia i casi di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica sono sempre più frequenti nella pratica quotidiana, soprattutto per l'elevata incidenza dell'osteoporosi e la grande diffusione che i farmaci AR hanno avuto nel trattamento della stessa (vedi capitolo I)^{1,4,12,14}.

Sebbene meno numerosi, rientrano, in questa categoria, anche i pazienti con patologia oncologica trattati con NBP (per os o per ev) o con denosumab per la prevenzione dell'osteoporosi indotta da ormonoterapia. Questo gruppo di pazienti ha un rischio di sviluppare ONJ considerabilmente inferiore rispetto ai pazienti oncologici in terapia con farmaci ONJ-relati per ev, presumibilmente sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteometabolica in terapia con AR^{16,17}.

I farmaci AR per patologia osteometabolica comprendono: NBP per os, denosumab, BP per via im o ev.

La gestione odontoiatrica dei pazienti con patologia osteometabolica a rischio di ONJ farmaco-relata deve essere differenziata, in base al

rischio farmacologico e sistemico, in due distinti sottogruppi con le seguenti abbreviazioni (Figura 2.2)¹¹:

- Ost-R₀ (soggetti senza rischio);
- Ost-R_x (soggetti con rischio potenzialmente aumentato rispetto a Ost-R₀, anche se non definibile, sulla base di tipo di farmaco AR, dosaggio, tempo di terapia, eventuale accumulo osseo, presenza di trigger orali e fattori di rischio sistemici coesistenti).

Il sottogruppo Ost-R₀ è formato da:

- pazienti candidati (non ancora sottoposti) a trattamento con farmaci AR;
- pazienti già in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni senza fattori di rischio sistemici coesistenti.

Il sottogruppo Ost-R_x è formato da:

- pazienti che assumono farmaci AR da più di 3 anni;
- pazienti che assumono farmaci AR da meno di 3 anni con fattori di rischio aggiuntivi (i.e. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, trigger orali).

Di nota, un dato paziente (Ost) potrà dinamicamente essere classificato in sottogruppo di rischio diverso da quello iniziale. Inoltre, si ipotizza che la progressione del rischio nei pazienti osteometabolici non abbia una progressione lineare e che l'analisi del profilo di rischio sia strettamente associata al paziente e alla coesistenza di fattori di rischio farmacologici, genetici, sistemici e/o locali che condizionano la sua probabilità di sviluppare ONJ farmaco-relata (Figura 2.3).

La Commissione ritiene che il paziente non oncologico (categoria Ost), all'avvio di una terapia con AR, necessita di un approccio preventivo per ONJ meno vincolante e urgente rispetto al paziente oncologico (categoria Onc). Questo approccio consiste nella diagnosi e cura delle patologie dento-parodontali, al pari della popolazione generale di uguale età e sesso; esso dovrebbe iniziare entro 6 mesi dalla prima somministrazione del farmaco ONJ-relato e proseguire regolarmente, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti (gestione delle comorbidità).

Timing dell'azione odontoiatrica rispetto all'assunzione di farmaci ONJ-relati

Al fine di eseguire un'efficace e corretta programmazione delle procedure odontoiatriche relative alle strategie di prevenzione primaria, bisogna sempre considerare la variabile relativa al timing dell'assunzione del farmaco ONJ-relato, distinguendo tra:

- somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata (Onc-R₀, Ost-R₀);
- somministrazione di farmaci ONJ-relati in atto o conclusa (Onc-R₊, Onc-R₊₊, Ost-R_x).

Più in particolare, di seguito sono riportate le buone pratiche odontoiatriche consigliate nelle due evenienze.

a) Somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata

I pazienti per i quali è prevista la somministrazione di farmaci ONJ-relati ma ancora non in cura vengono definiti in *pre-terapia* e andrebbero inseriti in protocolli di prevenzione primaria, quindi sottoposti ad una valutazione dello stato di salute orale (clinico-radiografica), al fine di intercettare e risolvere tempestivamente tutti i processi infettivi-infiammatori e programmare dei richiami periodici per il mantenimento di salute orale, al fine di ridurre il rischio di sviluppo di ONJ in seguito all'assunzione di farmaci ONJ-relati^{5-7,10,18}. Durante la visita, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, andranno valutate sia le terapie conservative che le riabilitazioni protesiche, con particolare attenzione a quelle di tipo rimovibile, che devono essere monitorate al fine di rimuovere eventuali traumi sulla mucosa orale (in particolare nella regione linguale e posteriore della mandibola).

Come indicato anche nelle vigenti [raccomandazioni ministeriali](#)¹⁹, in virtù dell'elevato rischio di sviluppo di ONJ, tutti i **pazienti oncologici (Onc) affetti da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM)** che assumeranno farmaci ONJ-relati devono essere sempre sottoposti a visita odontoiatrica e al trattamento delle patologie orali, se presenti, prima dell'assunzione dei farmaci in questione. Inoltre, nel caso siano indicate terapie chirurgiche odontoiatriche per la risoluzione delle patologie orali (e.g. avulsione dentaria), l'inizio della

terapia con farmaci ONJ-relati è consigliato dopo circa 4-6 settimane dalle procedure chirurgiche, e comunque, in ogni caso, non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.

Nel caso sia programmata l'assunzione di farmaci AR in **pazienti affetti da patologia osteometabolica (Ost)** (e.g. osteoporosi primaria, secondaria e CTIBL), l'European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato che il prescrittore dovrebbe riferire tali pazienti all'odontoiatra se il loro status dentale risulti scarso. L'EMA, però, non specifica secondo quali parametri o procedure il prescrittore possa giungere a una opinione a tal riguardo. La Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) (www.sipmo.it) ha proposto nel 2011 che il prescrittore di farmaci AR somministri un questionario al paziente, così che mediante risposte a domande chiuse si possano facilmente intercettare pazienti con patologie dento-parodontali in atto da riferire all'odontoiatra prima dell'assunzione dei farmaci AR (Schema 2.1). Inoltre, per quanto riguarda i pazienti Ost, va sottolineato che il management di patologie dento-alveolari, rispetto ai pazienti Onc, ha maggiori margini di sicurezza nei confronti del rischio di sviluppo di ONJ farmaco-relata. La visita odontoiatrica e le eventuali cure non sono perentorie prima dell'inizio della terapia con AR, ma sono fortemente consigliate entro i primi 6 mesi della stessa, seguite da follow-up a lungo termine. Ciò non di meno, è sempre auspicabile che le patologie infettive/infiammatorie, quando richiedano procedure chirurgiche per la loro risoluzione, siano trattate possibilmente prima dell'ingresso del paziente Ost nella categoria R_x , al fine di ridurre, anche sul piano teorico, il suo rischio di ONJ farmaco-relata¹¹ (Figura 2.2).

In conclusione, la Commissione ritiene che per i pazienti (Onc), con patologia oncologica con MTS o MM, la valutazione dello stato di salute dento-parodontale sia effettuata SEMPRE PRIMA dell'inizio dell'assunzione di farmaci ONJ-relati, mediante la valutazione clinica e dell'imaging radiologico. Il relativo trattamento delle patologie orali andrà eventualmente stabilito, secondo tempi e modalità concordate insieme all'oncologo in base alle necessità terapeutiche del paziente. Diversamente, nei pazienti con patologia osteometabolica che assumeranno farmaci AR, la valutazione odontoiatrica iniziale non è perentoria prima dell'inizio dell'assunzione dei farmaci AR, ma si consiglia venga effettuata ENTRO I PRIMI 6 MESI di terapia con farmaci AR. In questo modo il paziente rientrerebbe nello schema di prevenzione della malattia parodontale, come previsto per la popolazione generale adulta (> 40 anni).

Schema 2.1 – Questionario ad uso del medico prescrittore di farmaci ONJ-relati per stimare lo status dentale e la necessità di visita/cure odontoiatriche

**QUESTIONARIO AD USO DEI PRESCRITTORI DEI FARMACI ASSOCIATI AL RISCHIO DI
OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI PER STIMARE STATUS DENTALE E
NECESSITA' VISITA/CURE ODONTOIATRICHE ***

	SI	NO
Assume bisfosfonati o altri farmaci antiassorbitivi (es. denosumab)?		
Assume farmaci antiangiogenetici?		
Si sottopone regolarmente a visite odontoiatriche Quante volte all'anno?		
Esegue con regolarità sedute di igiene orale?		
Quante volte al giorno si lava i denti con lo spazzolino?		
Usa altri presidi per l'igiene orale? (e.g. collutori, gel)		
Utilizza il filo interdentale?		
Ha mai visto sanguinare le sue gengive?		
Ha la sensazione che i denti siano mobili?		
Ha mai avuto gonfiore o dolore in sede gengivale? (ascesso parodontale, ascesso periapicale)		
Ha mai sofferto di infezioni odontogene? (faccia gonfia, pus)		
Ha mai sofferto di mal di denti?		
Ha mai avuto dei trauma dentali o alle ossa mascellari?		
Dovrà sottoporsi a estrazioni dentarie o chirurgia orale (impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) nei prossimi mesi?		
Ha protesi dentarie?		
Se sì, che tipo? Specificare (rimovibile o fissa)		
Si è sottoposto in passato all'inserimento di impianti dentali?		
Soffre di qualche patologia sistemica?		
Se sì, che tipo? Specificare (e.g. osteoporosi, diabete, cancro, coagulopatia)		
Assume cortisone o metroxate?		
Se sì, quale e da quanto tempo?		
Fuma?		
Se sì, Specificare numero di sig/die		
Beve alcolici?		
Se sì, Specificare numero di bicchieri/die		

*In grassetto, domande chiave: in presenza di almeno una risposta che fa sospettare uno scarso stato oro-dentale, il/la paziente dovrebbe essere riferito all'odontoiatra

b) Somministrazione di farmaci ONJ-relati in atto o conclusa

I pazienti che già assumono farmaci ONJ-relati devono essere inseriti anch'essi in un idoneo programma di prevenzione primaria e di terapia parodontale di supporto (ove necessaria) in modo da minimizzare il rischio, nel tempo, di insorgenza di patologie dentarie o problematiche parodontali/perimplantari. Come per il precedente gruppo di pazienti, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, durante la visita sono da valutare sia le terapie conservative sia le riabilitazioni protesiche già eseguite, quest'ultime, soprattutto, se di tipo rimovibile, devono essere monitorate al fine di prevenire eventuali traumi sulla mucosa orale.

Quindi, i pazienti devono eseguire controlli periodici con una frequenza non inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale nella popolazione generale, il che, a seconda dello status dento-parodontale e dell'età del paziente, comporta l'effettuazione della rivalutazione del paziente ogni quattro o sei mesi²⁰⁻²³. Per i **pazienti (Onc) con patologia oncologica con MTS o MM** sono consigliati controlli periodici con una frequenza non superiore ai 4 mesi, mentre nei **pazienti (Ost) con patologia osteometabolica** la frequenza consigliata è non superiore ai 6 mesi; durante tali controlli si valuteranno anche i segni precoci di ONJ.

L'attività di prevenzione primaria per ONJ, per quanto legata al semplice controllo dei fattori di rischio ad oggi noti, è condotta in pazienti che hanno la necessità di iniziare l'assunzione di farmaci ONJ-relati o che assumono già farmaci ONJ-relati, ma non hanno avuto eventi avversi al cavo orale. Come precedentemente espresso, in entrambi i casi l'obiettivo dell'attività di prevenzione è quello di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente (sia Onc che Ost), per ridurre la possibilità che si realizzino eventi infiammatori/infettivi e si rendano, quindi, necessarie procedure invasive⁴⁻¹⁰, anch'esse fattori di rischio locali per ONJ farmaco-relata. Infine, il paziente deve essere inserito in un programma di richiami periodici per il mantenimento della salute orale e reso edotto del rischio di ONJ e delle sue prime manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante e consentire, così, una diagnosi precoce.

Sospensione di farmaci ONJ-relati prima di procedure invasive odontoiatriche

Per sospensione temporanea del farmaco si intende il differimento di una o più somministrazioni di farmaci AR, con particolare riferimento ai NBP, e/o farmaci AA che inizia nei giorni antecedenti le procedure chirurgiche odontoiatriche e che solitamente si protrae fino alla guarigione completa dei tessuti orali. Non esiste evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia con farmaci AR e/o AA, sia endovenosa o orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare²⁴⁻²⁸. La sospensione (differimento) viene solitamente proposta al fine di ridurre il rischio di accumulo (i.e. NBP) o aumentata attività di farmaci ONJ-relati a livello del sito chirurgico, data la fisiologica tendenza dell'osso dento-alveolare al rimodellamento in seguito alle procedure chirurgiche²⁹. Inoltre, i farmaci AR potrebbero avere una blanda azione anti-angiogenetica, che si tradurrebbe in una diminuita capacità di riparazione mucosa, con potenziale ritardo/compromissione della guarigione delle ferite chirurgiche³⁰⁻³². In letteratura, si legge che per i farmaci ONJ-relati, in particolare NBP, è consigliata la sospensione degli stessi con un range da circa 3 mesi ad almeno 7 giorni prima delle terapie odontoiatriche invasive, compatibilmente con la patologia di base, per poi riprendere l'assunzione degli stessi farmaci una volta terminato il processo biologico di guarigione dei tessuti orali (almeno 4-6 settimane)^{4,11,12,26,33}. Questa pratica deve essere sempre concordata con il medico prescrittore, il quale può valutare correttamente le condizioni sistemiche del paziente relative alla patologia di base e i rischi associati alla sospensione della terapia (e.g. effetto *rebound* per denosumab)^{12,34}. A oggi non esiste alcuna evidenza scientifica che supporti la reale validità della sospensione delle terapie ONJ-relate prima di una procedura odontoiatrica invasiva, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ONJ, se non l'esperienza clinica. Vanno anche rimarcate le considerevoli differenze tra le classi di farmaci ONJ-relati, soprattutto per quello che riguarda la loro emivita e la loro farmaco-dinamica.

Nel caso di:

- Bisfosfonati (in particolare NBP)

L'emivita piuttosto lunga dei BP comporta un effetto di inibizione sulla funzione osteoclastica di durata non prevedibile nel tempo; per questo, specialmente nei pazienti affetti da patologia oncologica con MTS ossee o MM in terapia ev, gli effetti dei BP a livello osseo possono essere molto prolungati nel tempo, anche dopo una singola somministrazione. Gli effetti della so-

sospensione temporanea dei BP (i.e. almeno 7 gg prima e almeno 4-6 settimane dopo la procedura chirurgica) potrebbero essere giustificati dalla riduzione dell'effetto anti-angiogenetico esercitato dai BP sui tessuti molli, al fine di favorire quindi la vascolarizzazione dei tessuti di guarigione. Inoltre, dato il potenziale rimodellamento osseo del sito post-estrattivo durante le fasi di guarigione, la sospensione temporanea (differimento) ridurrebbe il rischio di accumulo del farmaco nel sito post-estrattivo (Tabella 2.2)^{4,11,12,26,29,33}.

- *Denosumab*

Nei pazienti in terapia con denosumab si consiglia l'applicazione di schemi specifici diversi dai BP, in considerazione del fatto che l'emivita è conosciuta, piuttosto breve e dose dipendente, ritenendo che la sospensione del farmaco favorisca una più rapida guarigione dei siti chirurgici e per tanto è consigliata (Tabella 2.2).

Nel paziente oncologico con MTS ossee o MM e che assume denosumab (i.e. Xgeva®), sempre previo accordo con il medico prescrittore, si consiglia di iniziare le procedure invasive dopo almeno 3 settimane dopo l'ultima somministrazione, la ripresa della terapia sarà possibile a 4-6 settimane dalla procedura chirurgica odontoiatrica.

Nel caso di pazienti affetti da patologia osteometabolica in terapia semestrale con denosumab (i.e. Prolia®), andrà innanzitutto valutata l'urgenza della procedura chirurgica:

- In presenza di procedure invasive odontoiatriche urgenti e non procrastinabili (e.g. estrazione dentaria), si consiglia di eseguire le manovre chirurgiche odontoiatriche dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione di Prolia ed entro i 45 gg prima della nuova somministrazione pianificata e di applicare un protocollo medico-chirurgico *ad hoc* (vedi paragrafo "Chirurgia dento-alveolare"). La ripresa della terapia farmacologica sarà possibile dopo 4-6 settimane dalla procedura chirurgica odontoiatrica, a guarigione del sito orale post-chirurgico;
- In presenza di procedure invasive odontoiatriche procrastinabili (e.g. estrazioni dentarie, implantologia), si consiglia di eseguire le stesse secondo normali protocolli, a partire dalla fine del 5° mese dopo ultima somministrazione del denosumab, concordando con il prescrittore la finestra terapeutica (i.e. riassunzione di Prolia® al 7° mese e in ogni caso dopo almeno 4 settimane dall'ultima procedura odontoiatrica invasiva).

- Farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica

Nei pazienti in terapia con farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica, dato che l'emivita è conosciuta e piuttosto breve, come per il denosumab e differentemente dai BP, si ritiene che la sospensione del farmaco favorisca una più rapida guarigione dei siti chirurgici e per tanto è consigliata (Tabella 2.2).

È comprovata la compromissione dei processi di riparazione tissutale e della cicatrizzazione delle ferite nei pazienti in terapia con bevacizumab (i.e. Avastin®). Il bevacizumab blocca l'azione del VEGF, mediatore essenziale di parecchi processi di riparazione tissutale, andando a inibire la crescita e la maturazione dei vasi sanguigni cruciali nel processo di cicatrizzazione³⁵.

In pazienti in terapia con bevacizumab, sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, sono state riportate gravi complicanze nel processo di cicatrizzazione con esito fatale. Al fine di prevenire le complicanze post-chirurgiche e favorire la guarigione delle ferite, è essenziale interrompere la terapia almeno 5-8 settimane prima dell'intervento chirurgico³⁶⁻³⁸. La ripresa della terapia non deve essere iniziata per almeno 28 giorni dopo una chirurgia maggiore o fino a completa guarigione della ferita chirurgica^{38,39}. Per questo motivo, si ritiene prudente valutare insieme al medico prescrittore la sospensione del bevacizumab almeno 6 settimane prima delle procedure chirurgiche odontoiatriche (Tabella 2.2).

Relativamente agli inibitori di Tirosin-Kinasi (e.g. Sutent®) e agli inibitori di m-TOR (e.g. Afinitor®), in letteratura non vi sono controindicazioni alla chirurgia, sebbene questi farmaci sono associati a potenziali reazioni avverse cutanee e mucose³⁸. Data l'emivita plasmatica conosciuta e relativamente corta, si può procedere con le terapie chirurgiche odontoiatriche dopo almeno 1 settimana dall'ultima somministrazione del farmaco, sempre di comune accordo con il medico prescrittore (Tabella 2.2).

La Commissione propone una sospensione cautelare di BP, solo per il periodo peri-operatorio odontoiatrico, di 7 giorni prima dalla procedura chirurgica odontoiatrica e di circa 4-6 settimane dopo. La sospensione cautelare temporanea dei farmaci diversi da BP (denosumab o AA), in virtù della conoscenza dell'esatta e relativamente corta emivita, in assenza di una contemporanea anamnesi positiva per pregressa assunzione di BP, è più deterministica; si può pianificare una ragionata ed efficace sospensione temporanea dei farmaci ONJ associati in accordo col medico curante, come suindicato.

Tabella 2.2 – Sospensione del farmaco in pazienti a rischio di ONJ in previsione di procedure chirurgiche odontoiatriche

Paziente con patologia oncologica e MTS ossee o MM		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica ^o
Denosumab (AR)	Dopo almeno 3 settimane da ultima somministrazione	
Bevacizumab (AA)	Dopo 5-8 settimane da ultima somministrazione	
Sunitinib (AA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	
Paziente con patologia osteometabolica		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato* (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica ^o
*Solo se somministrato da più di tre anni oppure da meno di tre anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici (e.g. assunzione cronica di corticosteroidi sistemici, artrite reumatoide), negli altri casi non si consiglia la sospensione		
Denosumab (AR)	Nessuna sospensione della terapia**	
** Se le procedure sono ritenute procrastinabili, previo accordo con il prescrittore, le stesse verranno eseguite durante il 5°- 6° mese dall'ultima assunzione e si programmerà lo slittamento di un mese della nuova somministrazione del farmaco. Nel caso in cui la procedura invasiva è valutata urgente e non procrastinabile, si consiglia l'esecuzione dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione e non oltre 6 settimane prima della nuova somministrazione, in modo da assicurare un adeguato periodo per la guarigione prima della somministrazione successiva.		

Procedure odontoiatriche

Protocolli “dedicati”, per i pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata, riguardano quasi tutti i trattamenti odontoiatrici, non soltanto quelli che hanno come scopo la rimozione di focolai infettivi, ma anche i trattamenti odontoiatrici riabilitativi/elettivi, per i quali vi sono ovviamente livelli differenti di rischio di ONJ.

Le numerose procedure odontoiatriche trattate nella presente monografia vanno innanzitutto classificate come chirurgiche o non chirurgiche, inoltre, si è ritenuto opportuno distinguerle nelle seguenti tre categorie^{11,40}:

- indicate, cioè quelle strettamente legate alla prevenzione primaria della patologia e la rimozione dei fattori di rischio;
- possibili, cioè quelle non necessarie alla rimozione di fattori di rischio e legate a finalità elettive, in assenza di una controindicazione specifica;
- controindicate, cioè quelle di tipo elettivo e legate a un rapporto rischio/beneficio nettamente sfavorevole.

Prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata

L'obiettivo principale per un odontoiatra è sempre mantenere lo stato di salute orale, sia che il trattamento con farmaci AR o AA sia programmato o in corso, attraverso le normali *procedure di prevenzione primaria* (e.g. controlli periodici, fluoro-profilassi topica, mantenimento igienico e/o terapia parodontale di supporto, screening per lesioni mucose) per ridurre il rischio di ONJ connesso a fenomeni infiammatori/infettivi odontogeni e alle relative procedure chirurgiche. Come si evince dalle tabelle 2.3 e 2.4, eventuali procedure elettive non invasive (e.g. protesi, ortodonzia) saranno comunque possibili, mentre procedure di elezione invasive (e.g. chirurgia implantare, chirurgia ossea pre-implantare, chirurgia mucogengivale) andranno attentamente considerate in funzione della malattia di base, del tipo di farmaco ONJ-relato assunto dal paziente e degli altri fattori di rischio sistemici e/o farmacologici precedentemente elencati. In particolare, se la somministrazione di farmaci non è ancora iniziata, le terapie elettive potranno, in linea teorica, essere effettuate secondo i comuni protocolli e, se di carattere invasivo, andranno portate a termine prima dell'inizio della terapia con dei farmaci ONJ-relati, basandosi sempre sulla valuta-

zione della reale utilità della procedura per il paziente e delle sue priorità, specie per il **paziente affetto da patologia oncologica (Onc) con MTS o MM** (e.g. implanto-protesi, trattamenti ortodontici). Nel caso poi in cui la terapia con farmaci ONJ associati sia già iniziata in pazienti oncologici (Onc), le terapie di elezione invasive sono controindicate e andrebbero evitate (e.g. implanto-protesi).

La Commissione conferma che nel paziente oncologico sono da ritenersi sempre controindicate le procedure terapeutiche elettive (chirurgia ossea pre-implantare, implantologia o chirurgia mucogengivale) sia che il trattamento con farmaci ONJ-relati sia già in corso oppure programmato a breve.

Tale criterio è decisamente meno stringente nel caso di terapia con farmaci AR in **pazienti (Ost) affetti da patologia osteometabolica**, per i quali è sempre auspicabile che le patologie infettive/infiammatorie, quando richiedano procedure chirurgiche per la loro risoluzione, siano trattate nei primi 6 mesi e comunque prima dell'ingresso del paziente nella categoria Ost-R_x, al fine di ridurre, sul piano teorico, il suo rischio per malattia ONJ farmaco-relata. In presenza di patologie dento-parodontali o perimplantari, esse vanno gestite e risolte prima dell'inizio del trattamento con farmaci ONJ associati, compatibilmente con l'urgenza con cui è ritenuta necessaria la somministrazione di tali farmaci. Qualora la loro somministrazione sia già iniziata, come criterio di orientamento generale, bisognerà evitare di procrastinare l'eliminazione dei focolai infiammatori/infettivi. Le procedure terapeutiche finalizzate al trattamento di processi patologici in atto infiammatori/infettivi sono sempre indicate, mediante – ove previsto – applicazione di protocolli specifici. Eventuali procedure di elezione, soprattutto se invasive, andranno attentamente considerate e saranno possibili, ove non controindicate, solo una volta risolti i processi patologici infiammatori/infettivi del cavo orale del paziente (vedi tabelle 2.3 e 2.4).

Tabella 2.3 – Management odontoiatrico in pazienti in pre-terapia con farmaci ONJ-relati

Procedure <u>non chirurgiche</u>	Pazienti Oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti Osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata	Indicata
Protesi	Possibile [°]	Possibile [°]
Procedure <u>chirurgiche</u>		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata*	Indicata
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata	Possibile
Implantologia	Controindicata	Possibile★
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata§	Indicata§

[°] È necessario rispettare l'ampiezza biologica in protesi fissa (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopra-gengivale). Inoltre, in caso di protesi mobili, è necessario evitare il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti. Controllo dei manufatti ogni 4 mesi con eventuale ribasatura morbida (massimo ogni 6 mesi per i pazienti affetti da patologia osteometabolica).

* Attendere la guarigione mucosa fino a 4-6 settimane, prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-associati. Nel caso la terapia con farmaci ONJ-relati non sia procrastinabile, la chirurgia dento-alveolare è, comunque, indicata. Andrà eseguito il protocollo chirurgico e la terapia medica dei pazienti oncologici già in terapia con farmaci ONJ-relati.

§ Da eseguire solo se i processi infettivi non sono trattabili mediante le terapie parodontali/endodontiche non invasive

* Avvisare il paziente di rischio di ONJ non definibile nel medio-lungo termine

(Modificata da "Strategie preventive e management odontoiatrico nel paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaco." Di Fede O, Maucri R. (2017). IL DENTISTA MODERNO, anno XXXV, n. 5, Maggio 2017, p. 28-44, ISSN: 1827-3726)

Tabella 2.4 - Management odontoiatrico in pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati

Procedure <u>non chirurgiche</u>	Pazienti Oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti Osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata*	Indicata
Protesi	Possibile ^o	Possibile ^o
Procedure <u>chirurgiche</u>		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata*	Indicata (per foci dento-parodontali) Possibile (per piano protesico)
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata	Possibile *
Implantologia	Controindicata	Possibile *.**
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata§	Indicata§

°È necessario rispettare l'ampiezza biologica in protesi fissa (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopra-gengivale). Inoltre, in caso di protesi mobili, è necessario evitare il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti. Controllo dei manufatti ogni 4 mesi con eventuale ribasatura morbida (massimo ogni 6 mesi per i pazienti affetti da patologia osteometabolica).

* Attendere la guarigione mucosa fino a 4-6 settimane, prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-associati. Nel caso la terapia con farmaci ONJ-relati non sia procrastinabile, la chirurgia dento-alveolare è, comunque, indicata. Andrà eseguito il protocollo chirurgico e la terapia medica dei pazienti oncologici già in terapia con farmaci ONJ-relati.

§ Da eseguire solo se i processi infettivi non sono trattabili e guaribili mediante le terapie parodontali/endodontiche non invasive

*Avvisare il paziente di rischio di ONJ non definibile nel breve termine se è Ost-Rx

**Avvisare il paziente di rischio di ONJ non definibile anche nel medio-lungo termine, anche se il paziente non è in atto Ost-R+

(Modificata da "Strategie preventive e management odontoiatrico nel paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaco." Di Fede O, Mauzeri R. (2017). IL DENTISTA MODERNO, anno XXXV, n. 5, Maggio 2017, p. 28-44, ISSN: 1827-3726)

Conservativa ed Endodonzia

Tutte le procedure non invasive, atte alla terapia di elementi dentari compromessi da processi cariosi sono di fondamentale importanza per la prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata, pertanto sono sempre con-

siderate indicate^{11,33}. Ovviamente il trattamento endodontico di denti compromessi, con buona prognosi, è consigliato in tutte le categorie di pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati, per ovviare alle estrazioni dentarie.

Bisogna, inoltre, considerare che attualmente i casi di osteonecrosi insorti in coincidenza di terapia canalare sono pochissimi e di dubbia interpretazione⁴¹⁻⁴³; tuttavia, il rischio di ONJ potrebbe essere più elevato a seguito di complicanze o errori procedurali durante l'esecuzione della terapia endodontica⁴⁴⁻⁴⁶.

Nel caso sia necessaria l'esecuzione di terapie endodontiche, bisognerà procedere con qualche accorgimento durante le procedure operative^{47,48}:

- Sciacquo pre-operatorio con collutorio a base di clorexidina (CHX) allo 0.20% senza alcol per un minuto;
- Utilizzo di anestetico locale;
- Isolamento del campo operatorio mediante diga di gomma, a partire dalla rimozione della carie fino alla chiusura dell'elemento trattato;
- Disinfezione sia del dente sia della diga di gomma (e.g. etanolo 80% per 2 minuti) .

Si consiglia di prestare attenzione alla sagomatura a livello dell'apice radicolare e alla successiva tecnica di chiusura dei canali radicolari, preferendo tecniche che riducano il rischio di spinta dei detriti dentali al di là del forame apicale. Inoltre, particolare attenzione andrà posta nel posizionamento dell'uncino della diga, il cui trauma esercitato sulle mucose è stato rilevato associabile allo sviluppo di ONJ e considerato pertanto un fattore di rischio⁴⁹. A ciò si aggiunge che alcuni autori consigliano la prescrizione di terapie antibiotiche in previsione di trattamenti endodontici in presenza di ampie lesioni osteolitiche o di denti necrotici (anche in assenza di lesioni peri-apicali); nel caso in cui sarà prescritta la profilassi medica gli stessi consigliano di eseguire terapie endodontiche multiple nella stessa seduta operativa^{48,50}.

È opinione di questa Commissione che le terapie conservative ed endodontiche possano essere eseguite sia prima sia durante la terapia con farmaci ONJ-relati.

Terapia parodontale non chirurgica

La presenza di processi infiammatori/infettivi legati alla malattia parodontale è sempre più considerata un fattore determinante lo sviluppo di ONJ farma-

co-relata in qualunque categoria di paziente a rischio. Data la patogenesi alla base della parodontite, la diffusione di batteri attraverso la tasca parodontale rappresenta il principale fattore di diffusione di infezione alla compagine ossea e come tale è da considerarsi un fattore di rischio rilevante⁵¹⁻⁵⁸. Pertanto, come auspicabile per la popolazione in generale, un idoneo protocollo di igiene orale (professionale e domiciliare) e un adeguato standard di salute orale rappresentano il pre-requisito alla somministrazione di farmaci in qualunque categoria di paziente a rischio ONJ^{4,11,12,59,60}. Inoltre, come precedentemente indicato, è indispensabile mantenere uno stretto controllo delle condizioni di igiene/salute orale con richiami periodici da eseguirsi ogni quattro mesi nei soggetti affetti da patologia oncologica (Onc) con MTS ossee o MM e ogni sei mesi nei pazienti (Ost) affetti da patologia osteometabolica, o comunque con una frequenza periodica che non dovrebbe mai essere inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale richiesti dallo status dento-parodontale e dell'età del paziente.

È opinione di questa Commissione che i pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata debbano essere inseriti in programmi di richiami periodici per la terapia parodontale causale al fine di rimuovere l'eventuale presenza di placca e tartaro e favorire, contestualmente, tutte le misure di prevenzione primaria e secondaria di ONJ.

Riabilitazione protesica

Indipendentemente dalla categoria di rischio per ONJ farmaco-relata, le riabilitazioni protesiche, sia fisse che mobili, sono considerate procedure "possibili", tenendo a mente alcune accortezze relative alle protesi mobili o fisse.

Nel caso di procedure odontoiatriche atte alla realizzazione di manufatti protesici fissi bisognerà rispettare con attenzione l'ampiezza biologica ed eventualmente prevedere una chiusura del manufatto protesico sopra-gengivale⁶¹. Infatti, l'invasione della giunzione epitelio-connettivale con le frese può causare un danno del legamento parodontale con conseguente infiammazione dello stesso e aumentato rischio di sviluppo di ONJ. Allo stesso modo, al fine di evitare il traumatismo gengivale, bisognerà porre ulteriore attenzione durante l'eventuale utilizzo e posizionamento del filo retrattore nel solco parodontale durante la rilevazione dell'impronta. In merito al posizionamento sopra-gengivale dei margini protesici, specialmente nei pazienti anziani, la loro realizza-

zione potrà favorire tutte le manovre di igiene orale domiciliare e quindi ridurre il rischio di sviluppo di malattia parodontale.

Nel caso di protesi rimovibili, l'attenzione va posta sul potenziale trauma sulle mucose orali causato dalla compressione delle basi protesiche. Sono sempre più frequenti in letteratura casi di ONJ farmaco-relata legati alla scorretta compressione meccanica esercitata da protesi rimovibili incongrue, associata o meno alla presenza di strutture anatomiche facilmente traumatizzabili (e.g. esostosi, tori mandibolari o mascellari). Le aree da controllare maggiormente sono il margine linguale della mandibola, la porzione mediana del palato e il versante vestibolare delle creste edentule mascellari, oltre all'eventuali esostosi ossee^{5,11,62-65}.

Nel caso sia possibile il recupero endodontico degli elementi dentari residui, andrà favorita la progettazione di un'overdenture che consente di ridurre l'appoggio mucoso e di distribuire il carico masticatorio sui monconi protesici al fine di conferire maggior stabilità all'apparecchio, riducendo il rischio di decubiti protesici⁶⁶.

Andranno programmate visite periodiche, durante le quali i manufatti protesici dovranno essere costantemente rivalutati ed eventualmente modificati/ribasati, al fine di intercettare e/o rimuovere i decubiti e quindi le potenziali soluzioni di continuo della mucosa orale.

Nel caso di pazienti che hanno sviluppato ONJ farmaco-relata e sono stati sottoposti a trattamenti chirurgici di ONJ, va considerata l'opportunità di consigliare di non indossare le protesi ed eseguire ribasature morbide per minimizzare il trauma sulle creste alveolari.

Durante le sedute di counselling, andrà istruito il paziente alla corretta valutazione dei decubiti protesici; spesso tali manifestazioni sono considerate e gestite dal paziente come banali decubiti alternando l'impiego della protesi con la temporanea rimozione per alleviare il dolore, favorendo così una loro cronicizzazione e un aggravamento del processo; il paziente dovrà essere sensibilizzato anche alle corrette procedure di mantenimento e pulizia quotidiana del manufatto protesico (i.e. è sempre consigliata la rimozione delle protesi durante le ore notturne)^{65,67,68}.

È opinione della Commissione che non sussistono evidenze cliniche che controindichino la terapia protesica (fissa o rimovibile) in nessuna delle categorie di pazienti (Onc e Ost), o in nessuna delle fasi di somministrazione di un farmaco ONJ-relato. Esistono, parimenti, delle precauzioni da tenere in debita considerazione durante e dopo la realizzazione dei manufatti protesici.

Ortodonzia

A partire dal 2007 sono presenti lavori scientifici che riferiscono movimenti ortodontici in pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata⁶⁹⁻⁷¹. Anche se non esistono studi che possano attribuire a questo genere di terapia un rischio specifico di incremento di ONJ né sono descritti casi clinici di ONJ insorti su siti trattati ortodonticamente, bisogna, in generale, considerare che il movimento ortodontico determina un aumento sensibile del turnover osseo a livello peri-radicolare degli elementi coinvolti con un conseguente accumulo locale dei farmaci ONJ-relati. Il decremento dell'attività osteoclastica in questi pazienti si tradurrà intuitivamente in una difficoltà allo spostamento dei denti e un plausibile rischio di parodontopatia, trauma occlusale, accumulo di placca e tartaro con flogosi gengivale^{71,72}. Questi possono indubbiamente rappresentare possibili fattori di rischio riconosciuti per ONJ. Si raccomanda, dunque, di considerare con cautela il trattamento ortodontico nei pazienti sottoposti ad alte dosi ed a terapie prolungate, specialmente per via endovenosa. I pazienti (Ost) in terapia con AR per patologia osteometabolica sono da considerare, come per le altre terapie odontoiatriche non invasive, a basso rischio. Pertanto, i trattamenti ortodontici sono classificati come terapie "possibili", anche se la richiesta di tali trattamenti in pazienti a rischio di ONJ non è solitamente comune. Nel caso si decida di intraprendere un trattamento ortodontico, si raccomanda l'applicazione di forze deboli, ridurre al minimo il trauma esercitato sui denti e sulle mucose, utilizzando forze deboli e scegliendo ancoraggi dentari multipli ed evitando quanto possibile collaterali terapie chirurgiche^{69,73}. Comunque, sussiste da parte dell'ortodontista il compito di seguire con attenzione il paziente in terapia con farmaci ONJ-relati; infatti, oltre al monitoraggio costante della mobilità dentale si consiglia di eseguire controlli radiografici costanti al fine di evidenziare eventualmente segni precoci di ONJ (e.g. fenomeni di sclerosi ossea del parodonto). Nel caso di movimenti dentali lenti o assenti, mobilità eccessiva o fenomeni di sclerosi ossea o altre anomalie radiografiche, si consiglia di sospendere tempestivamente il trattamento. Anche in questo caso è stata suggerita precauzionalmente la sospensione di NBP durante il trattamento ortodontico; valgono, tuttavia, le perplessità circa l'utilità di tale sospensione.

È opinione della Commissione che non sussistono evidenze che controindichino la terapia ortodontica in nessuna delle categorie di pazienti a rischio di ONJ e in nessuna delle fasi di somministrazione di farmaci ONJ-relati.

Esistono, al contrario, esperienze cliniche che raccomandano l'estrusione ortodontica di radici o denti irrecuperabili fino alla loro graduale esfoliazione per ovviare alla più traumatica estrazione dentaria. La durata di questa procedura dipende dalla morfologia di ogni singola radice, dallo stato dei tessuti parodontali, dall'anatomia locale e dalla collaborazione del paziente^{74,75}. Viene proposta questa soluzione come trattamento di scelta quando l'estrazione è necessaria in un paziente che non può sospendere la terapia farmacologica. Questa tecnica risulta tuttavia difficile da adattare nei pazienti anziani e oncologici che mostrano una scarsa compliance per le frequenti visite e sedute odontoiatriche e diventa inattuabile in caso di edentulismo parziale nelle aree limitrofe all'elemento da estrarre per l'ovvia impossibilità di applicare le trazioni ortodontiche⁷⁶.

Chirurgia dento-alveolare

Le avulsioni dentarie, in generale, sono sempre indicate per la prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata in presenza di focolai infiammatori e infettivi associati ad elementi dentari con compromissione grave e prognosi infausta (non trattabili mediante procedure conservative), in ogni categoria di paziente a rischio di ONJ^{11,19}.

Nel caso di avulsioni dentarie semplici in pazienti in "pre-terapia", specialmente pazienti affetti da patologia oncologica con MTS ossee o MM, sarebbe auspicabile postergare l'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati fino alla guarigione biologica dei siti post-estrattivi, solitamente intorno a 4-6 settimane, previo parere positivo del prescrittore. Nel caso di avulsioni dentarie complesse (e.g. terzi molari in inclusione ossea affetti da disodontiasi) sarebbe opportuno ridurre al minimo la manipolazione ossea e favorire la guarigione per prima intenzione della ferita, facilitando e velocizzando, in tal modo, la guarigione del sito post-estrattivo. In presenza di elementi dentari per i quali è necessaria l'avulsione in pazienti Onc-R₀ (in terapia con farmaci ONJ-relati per patologia oncologica con MTS ossee o MM non postergabile), si dovranno applicare i protocolli medico-chirurgici identici a quelli applicati nei pazienti che assumono già farmaci ONJ-relati (Onc-R₊), per l'esecuzione delle procedure odontoiatriche invasive¹¹.

Nel caso di pazienti già in terapia con farmaci ONJ-relati, l'estrazione dentaria è sempre stata indagata come il principale evento scatenante ONJ, venendo definita il fattore precipitante nel 52-61% dei casi di ONJ nei pazienti oncologici, con percentuali che

rasentano l'80% quando l'avulsione è associata a interventi di cistectomia¹². Negli ultimi anni la ricerca scientifica si è concentrata maggiormente sul ruolo della patologia endo-parodontale nella patogenesi della malattia, quale principale fattore precipitante e, comunque, principale causa delle avulsioni dentarie. Di fatto, la mancata avulsione di elementi dentari compromessi associati a processi infiammatori/infettivi cronici delle ossa mascellari, mantenendo questi processi attivi, è associata a un rischio di ONJ farmaco-relata superiore rispetto a quello associato alle procedure terapeutiche^{58,77,78}.

In tal senso, sono stati riportati risultati incoraggianti a seguito di procedure terapeutiche invasive sia in pazienti affetti da patologia oncologica con MTS ossee o MM in trattamento con farmaci ONJ-relati ev (Onc-R₊, Onc-R₊₊), sia in pazienti affetti da patologia osteometabolica a rischio (Ost-R_x), nell'ambito di opportuni protocolli medico-chirurgici^{29,79-89}.

Tali protocolli, come detto prevedono sempre la somministrazione di antibiotici sistemici e antisettici orali prima e/o nel post-operatorio in associazione con procedure estrattive standardizzate (e.g. mobilizzazione di lembi mucoperiostei per la chiusura primaria del sito chirurgico).

In merito alla scelta della terapia antibiotica, i protocolli, descritti in letteratura, non sono univoci, sebbene molti prevedano l'associazione di due classi di molecole differenti al fine di avere un più ampio spettro di copertura. Generalmente vengono utilizzate le penicilline, in particolare amoxicillina (1g, 3 volte/die) con o senza acido clavulanico, in associazione al metronidazolo (500mg, 3 volte/die). In caso di allergia alle penicilline, può essere somministrata l'eritromicina (600 mg, 3 volte/die), la clindamicina (600mg, 2 volte/die) o la ciprofloxacina (500mg, 2 volte/die). In relazione alla durata della somministrazione pre-operatoria, alcuni studi evidenziano migliori risultati in caso di terapie antibiotiche preoperatorie prolungate (e.g. 3-4 settimane), mentre altri mostrano buoni risultati con terapie antibiotiche preoperatorie brevi (i.e. iniziate da 1 a 3 giorni prima dell'estrazione) o con terapie iniziate il giorno stesso dell'estrazione^{29,79-82,84,85,88-90}. La prosecuzione post-operatoria della terapia antibiotica nei protocolli citati è stata riportata in un range da 5 a 17 giorni. A tal proposito, non si può esprimere un giudizio circa la scelta ottimale che viene in definitiva rimessa al giudizio del clinico relativamente al caso specifico, dal momento

che i protocolli riportati non sono comparabili e la superiore efficacia di un protocollo su altri non è basata al momento su robuste evidenze di studi randomizzati.

In fase preoperatoria, l'esecuzione di procedure di igiene orale professionale eseguite 2 o 3 settimane prima dell'intervento ed associate all'uso quotidiano di collutori alla clorexidina (CHX) sembrano aumentare ulteriormente il livello di efficacia delle procedure terapeutiche invasive, riducendo la carica batterica del cavo orale. In merito ai protocolli chirurgici, la maggior parte di essi prevede per i pazienti ad alto rischio le medesime procedure:

- Sciacquo preoperatorio con collutorio a base di CHX allo 0.20% senza alcol per 1 minuto;
- Utilizzo di anestetico locale;
- Esecuzione di un lembo muco-periosteale a spessore totale;
- Lussazione ed avulsione del dente con la minima invasività sull'osso;
- Rimozione del tessuto di granulazione e l'alveoloplastica, sempre con manipolazione ossea minima;
- Irrigazioni intra-alveolari per 1-2 minuti con antibatterico (i.e. Rifamicina sodica, uso locale);
- La mobilizzazione di lembi mucoperiosteali, il loro adattamento e la sutura della ferita, per favorire guarigione per prima intenzione.

Sebbene sia preferibile l'utilizzo di apparecchiature ultrasoniche per l'esecuzione di eventuali osteotomie/osteoplastiche e l'esposizione dei residui radicolari, sulla base della letteratura, i protocolli di estrazione chirurgica proposti con l'uso di strumenti odontoiatrici convenzionali, a fronte di maggiore invasività, non sembrano accrescere il rischio di ONJ^{29,79,87}.

Sulla base dei progressi medico-tecnologici, negli ultimi anni sono stati presentati protocolli chirurgici associati alla foto-biomodulazione laser (e.g. laser Nd:YAG, laser a diodi) e di emocomponenti per uso non trasfusionale (APC), come il PRP o L-PRF^{80,87-89,91-93}. Mentre gli effetti della foto-biomodulazione sono principalmente legati alla riduzione dell'infiammazione del sito post-estrattivo e delle relative complicanze durante il periodo di guarigione; l'uti-

lizzo di APC sta mostrando risultati positivi nella prevenzione di ONJ in seguito ad avulsioni dentarie, semplificando e riducendo il numero delle manovre chirurgiche necessarie e di conseguenza i tempi operatori. Di fatto, oltre alla stimolazione della guarigione dei tessuti duri e molli mediante il rilascio di diversi fattori bioattivi, la stabilità fisica degli APC consente la loro applicazione all'interno degli alveoli e la loro stabilizzazione, senza la necessità di lembi muco-periosteali a tutto spessore e la loro mobilizzazione per la chiusura del sito post-estrattivo.

Nel periodo post-operatorio, la rimozione della sutura andrà eseguita tra il settimo e il decimo giorno dall'intervento, successivamente i controlli clinici-radiografici devono essere programmati periodicamente entro il primo anno dall'intervento chirurgico al fine di valutare la corretta guarigione.

Come già accennato in precedenza, è utile anche in questi casi una sospensione temporanea dei farmaci ONJ-relati, a partire dai giorni antecedenti l'estrazione e sino alla completa guarigione del sito estrattivo (4-6 settimane), sempre compatibilmente con la patologia primaria del paziente e il nulla osta del medico prescrittore (Tabella 2.2).

È opinione di questa Commissione che

1) la chirurgia dento-alveolare sia indicata ed eseguibile, senza modifiche dei normali protocolli, se effettuata prima di iniziare la somministrazione di farmaci ONJ-relati in tutte le categorie di pazienti (Onc e Ost) a rischio di ONJ, a condizione che sia possibile attendere la completa guarigione biologica del sito estrattivo (normalmente 4-6 settimane). Se non si può rispettare questa tempistica di sicurezza, le tecniche estrattive devono essere assimilabili a quelle consigliate per i pazienti in corso di terapia con farmaci ONJ-relati;

2) la chirurgia dento-alveolare sia indicata ed eseguibile, con protocolli ad hoc, se effettuata dopo la somministrazione di farmaci ONJ-relati in tutte le categorie di pazienti (Onc e Ost) a rischio di ONJ (unica eccezione: in pazienti Ost in terapia con Prolia® nel caso in cui si possa aspettare il quinto mese dall'ultima assunzione, si possono utilizzare protocolli estrattivi normali). Si rispetterà sempre l'attesa di completa guarigione biologica del sito estrattivo (normalmente 4-6 settimane) prima di riassumere i farmaci ONJ-relati.

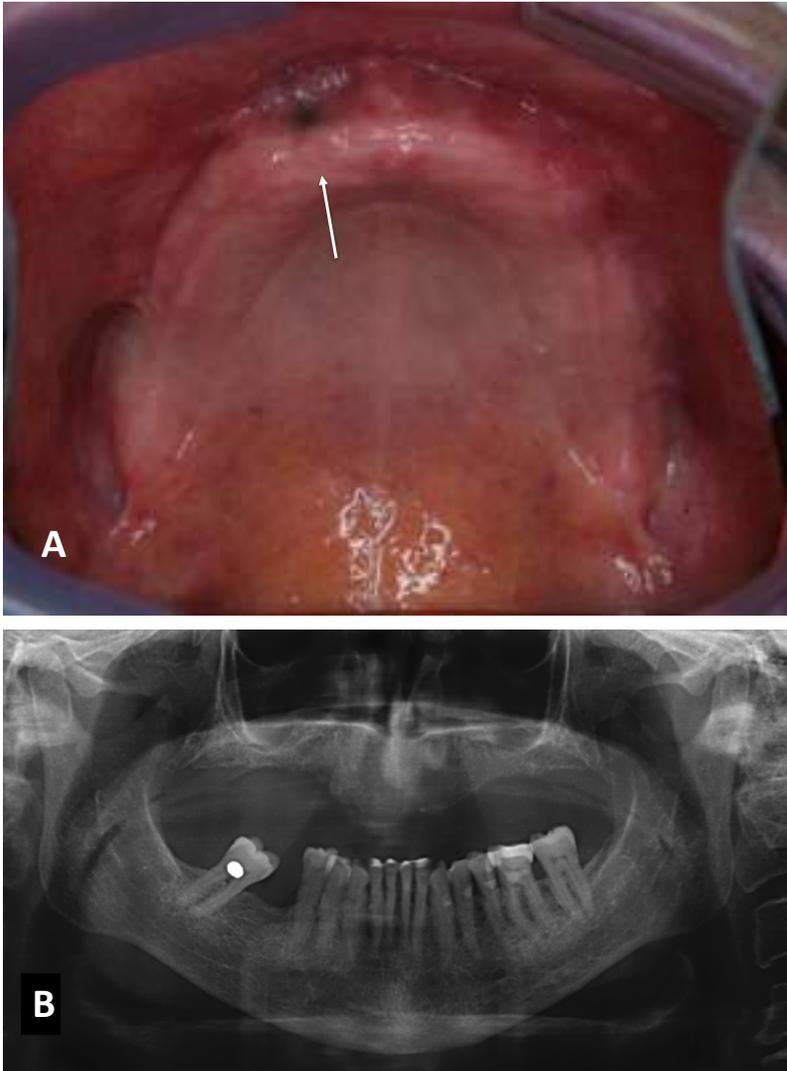
Figura 2.4: Storia di assunzione di BP per osteoporosi primaria (alendronato orale per 6 anni [70mg/settimana], seguito da Aclasta® per 1 anno [5mg]). All'anamnesi, pregresso trauma fratturativo-contusivo del massiccio facciale con avulsioni dentarie. Non pregressi fatti ascessuali A/B: compromissione della protesi fissa definitiva con mobilità degli elementi pilastro residui associata a carie degli elementi 2.1 e 2.2, gengivite cronica e accumulo di placca (frece triangolari). C: esame radiografico OPT: si può osservare la riabilitazione protesica fissa, associata alla presenza di elementi dentari 1.3-1.2-2.1-2.2 con pregresse terapie endodontiche, in assenza di segni radiologici di ONJ farmaco-relata.



Figura 2.5: Estrazioni chirurgiche di elementi 1.3-1.2-1.1-2.1-2.2. A: allestimento di lembo muco-periosteo con scarico distale (freccia) bilaterale e gengivectomia para-marginale da 1.3 a 2.2. B: panoramica degli alveoli post-estrattivi e delle asperità ossee residue (freccia triangolare); C: visione generale dell'osso alveolare dopo biopsie osteo-midollari di screening e osteoplastica con fresa rotante e allestimento di lembo di avanzamento mucoso previa incisione periostale di rilascio (freccia triangolare); D: sutura diretta del piano mucoso con punti riassorbibili a materassaio verticali e punti singoli sulle incisioni di scarico. N.B. L'esito dell'esame istologico delle biopsie alveolari è risultato negativo per osteonecrosi/osteomielite.



Figura 2.6: Controllo clinico-radiologico a 1 anno dalla bonifica dell'aracata superiore, in assenza di dolore (VAS=0). *A*: mucose rosee e trofiche, in assenza di segni di infiammazione/infezione (freccia); *B*: OPT che mostra, nei limiti della metodica, una condizione ossea normale, in assenza di radiopacità o radio-trasparenze sospette in sede di estrazione. La paziente aveva ripreso regolarmente BP (Aclasta®) due mesi dopo le estrazioni dentarie.



Implantologia

Il rapporto tra implantologia dentale e l'uso di farmaci ONJ-associati è piuttosto complesso e controverso. Il numero degli studi retrospettivi che riportano gli effetti dell'inserimento di impianti endossei nei pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati è cresciuto negli ultimi anni⁹⁴⁻¹⁰¹. La maggioranza degli studi si è concentrata sulla definizione del successo implantare nei pazienti in trattamento con farmaci ONJ-relati (in particolare in pazienti con patologie osteometaboliche), senza definire il rischio di insorgenza di ONJ.

Il rischio di ONJ è stato valutato sia nel breve ("implant surgery-triggered osteonecrosis", ISTO) che nel lungo termine ("implant presence-triggered osteonecrosis", IPTO)¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Pertanto, prima di tutto bisogna sempre valutare attentamente i costi e benefici di questo tipo di riabilitazioni e le eventuali opzioni terapeutiche alternative.

Relativamente al rischio di sviluppo di ONJ nel breve termine (ISTO), dato che tutte le procedure chirurgiche implantologiche sono strettamente associate a una elevata manipolazione ossea, andrà valutata attentamente nelle prime settimane la guarigione tissutale del sito post-chirurgico^{102,103,106,107}.

Relativamente al rischio di sviluppo di ONJ nel lungo termine (IPTO), trattasi di quei pazienti già esposti a farmaci ONJ-relati (soprattutto ONC-R₊ e ONC-R₊₊), per i quali le condizioni sistemiche e locali possano favorire un rapido sviluppo di perimplantite. Dato l'intimo rapporto osso-impianto, lo sviluppo di una perimplantite favorirebbe una più rapida diffusione dei processi infettivi all'osso alveolare (evento possibile anche in pazienti con riabilitazioni implanto-protesi eseguite prima della diagnosi di patologia oncologica e della terapia con farmaci ONJ-relati)^{102-104,108-112}. Inoltre, sembra che i carichi masticatori che si sviluppano sulle riabilitazioni implanto-protesi, e di conseguenza sugli impianti osteointegrati a livello delle aree di contatto osseo, favoriscano la formazione di *micro-crack*, che possono anch'esse favorire un rapido sviluppo di ONJ, indipendentemente dallo sviluppo di una perimplantite¹¹¹. Per questo, nel paziente oncologico il rischio di ONJ associato alle procedure chirurgiche implantologiche è elevato, sebbene non definibile, sia nel breve che nel lungo periodo, e la procedura controindicata.

Le raccomandazioni della letteratura sono concordi nel definire che l'assunzione di farmaci ONJ-relati per patologia oncologica con MTS ossee o MM (NBP per via endovenosa o denosumab) o per indicazioni oncologiche (farmaci AA), rappresenta una controindicazione assoluta all'implantologia in corso di terapia, e la presente Commissione concorda in pieno su questo punto. Tale controindicazione deve considerarsi valida anche dopo cessazione della terapia con NBP, per un periodo di tempo ancora non definito. Infine, è opinione di questa Commissione che la chirurgia rigenerativa ossea pre-implantare sia strettamente controindicata nelle categorie di pazienti oncologici a rischio di ONJ (Onc-R₊, Onc-R₊₊).

Relativamente alla realizzazione di riabilitazioni implanto-protetiche in pazienti con patologia osteometabolica (Ost) in terapia con farmaci ONJ-relati (principalmente BP), numerosi studi hanno evidenziato livelli di successo implantare sovrapponibili a pazienti non a rischio di ONJ, con assenza di sviluppo di ONJ nel breve-medio termine^{94-100,113}. In uno studio italiano, il carico immediato di impianti singoli posizionati nel settore estetico o di full-arch non è stato associato a comparsa di ONJ BP-relata⁹⁷. Tuttavia, sono sempre più numerose le pubblicazioni legate a casi di fallimento di impianti ed insorgenza di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica trattati con BP orali^{103,107,111,112,114-117}. Cheng et al. stima un rischio di perdita di impianti in pazienti sottoposti a NBP per os di circa l'0.88%¹¹⁸.

Sebbene le ONJ legate all'atto chirurgico si sviluppano solitamente nei primi 3 mesi dalla chirurgia (ISTO), è stato constatato che quelle legate allo sviluppo di micro-crack e/o perimplantite solitamente si sviluppano dopo circa 41 mesi dalla chirurgia (IPTO)¹⁰⁴. La revisione della letteratura mostra che pochi studi hanno un follow-up che supera i 3 anni; per tanto, i risultati ottenuti dai ricercatori, sebbene eccellenti, andrebbero sempre rapportati al tempo medio di sviluppo di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica in trattamento con farmaci ONJ-relati.

Perciò, nel paziente con patologia osteometabolica (Ost) "in terapia" (con BP o denosumab) le riabilitazioni implanto-protetiche non sono considerate esplicitamente controindicate ma procedure elettive possibili, sia per la categoria Ost-R₀ che per la categoria Ost-R_x. Di fatto, andrà valutato insieme al paziente il rapporto rischio/beneficio, lo stesso paziente andrà informato del rischio non definibile di ONJ a breve termine nel caso di pazienti Ost-R_x (rischio associato alla procedura chirurgica) e a lungo termine in entrambi i gruppi di pazienti

(Ost-R₀, Ost-R_x), in questo ultimo caso, per rischio legato al possibile sviluppo di perimplantite^{11,103,112,113,119}.

Se si decide di procedere con il posizionamento di impianti osteointegrati in pazienti con patologia osteometabolica (Ost), è necessario ottenere il consenso informato per rischio non definibile di ONJ a breve termine (rischio legato alla procedura chirurgica) nel caso di pazienti Ost-R_x, e a lungo termine (rischio legato alla perimplantite) sia per i pazienti Ost-R₀ sia per gli Ost-R_x; nei pazienti Ost-R_x andranno predisposti protocolli implantologici con lembo mucoperiosteo per la chiusura primaria del sito chirurgico e profilassi medica (vedi paragrafo Chirurgia dento-alveolare). In più, previo accordo con il medico prescrittore, è raccomandata la sospensione della terapia con farmaci ONJ-relati, attendendo la guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) prima della loro riassunzione.

Si riporta dalla letteratura che, al fine di prevenire l'evento ONJ farmaco-relato in pazienti con patologia osteometabolica (Ost), vi sono risultati incoraggianti in merito all'applicazione di APC durante la procedura chirurgica di posizionamento delle fixture implantari e assenza di sviluppo di ONJ nel medio-lungo termine¹⁰⁰.

E' opinione della Commissione che sia dovere dell'odontoiatra/chirurgo orale informare il paziente affetto da patologia osteometabolica in terapia con farmaci AR, già in fase di pianificazione terapeutiche, che esiste un potenziale, seppur non quantificabile, rischio di sviluppare ONJ a livello del sito implantare, rischio legato al protrarsi negli anni della terapia con farmaci ONJ-relati e all'eventuale insorgenza di fenomeni di perimplantite. Si afferma, quindi, la necessità di condividere con il paziente la scelta della riabilitazione implantologica e l'indispensabile adesione da parte del paziente a uno stretto programma di igiene orale (domiciliare e professionale) e follow-up negli anni successivi. Nel caso di pazienti Ost-R_x (soprattutto in presenza di concomitanti fattori di rischio sistemici) è opinione della commissione che l'odontoiatra valuti attentamente le strategie protesiche alternative, pur non essendo controindicato il ricorso a tecniche di chirurgia implantare.

Chirurgia parodontale e chirurgia endodontica

Così come le avulsioni dentarie, anche la chirurgia parodontale e la chirurgia endodontica sono assolutamente indicate se finalizzate a rimuovere i foci infettivi, quando questi non sono risolvibili mediante te-

rapie conservative^{11,40}. Andrebbero, tuttavia, sempre preferite opzioni e tecniche chirurgiche che minimizzano la manipolazione ossea, tenendo in considerazione i protocolli di profilassi antibiotica indicati a proposito della chirurgia dento-alveolare. Nel caso le procedure terapeutiche invasive siano predisposte prima dell'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati nei pazienti (Onc) con patologia oncologica con MTS ossee o MM, la commissione ritiene necessaria l'attesa della guarigione biologica dei tessuti prima dell'inizio della terapia farmacologica (4-6 settimane). Se l'inizio della terapia farmacologica non fosse procrastinabile, è consigliabile valutare soluzioni alternative come la chirurgia estrattiva.

Se il piano di trattamento richiede procedure con coinvolgimento dell'osso e/o del periostio in sestanti differenti, alcuni autori hanno consigliato di trattare prima un sestante o un singolo dente. Se dopo la terapia, durante i 2 mesi di follow-up, non si evidenzia l'insorgenza di segni o sintomi di ONJ il trattamento può essere ragionevolmente eseguito anche negli altri sestanti. Se vi è un successo completo nel primo sestante (assenza di aree infiammate, irritate o eritematose) si può prendere in considerazione un approccio chirurgico con coinvolgimento contemporaneo di più sestanti. Il "sextant approach" a fini preventivi per ONJ ha comunque un basso livello di *evidence based medicine*¹²⁰.

E' opinione di questa Commissione che le procedure invasive con finalità terapeutiche (cioè l'eliminazione di rilevanti processi infiammatori-infettivi in atto nelle ossa mascellari) siano sempre indicate in tutte le categorie di pazienti.

È opinione di questa Commissione che le procedure di elezione invasive (e.g. chirurgia estetica muco-gengivale) siano da ritenersi controindicate nei pazienti oncologici (Onc) prima, durante e dopo il trattamento con farmaci ONJ-relati (Onc-R₀, Onc-R₊, Onc-R₊₊). Per quanto riguarda i pazienti affetti da patologia osteometabolica (Ost) le procedure di chirurgia parodontale elettiva, pur se gravate da un rischio tendenzialmente basso, sono possibili anche dopo i 3 anni di terapia e anche in presenza di fattori di rischio aggiuntivi (Ost-R_x). La Commissione rileva l'importanza di un'attenta valutazione del singolo caso e di un'adeguata informativa al paziente sul rischio, anche quando valutato minimo/non definibile, di sviluppare ONJ farmaco-relata.

Per una sintesi dei percorsi terapeutici consigliati prima dell'inizio del trattamento con farmaci ONJ-relati o in corso di loro assunzione, si faccia riferimento alle Tabelle 2.3 e 2.4.

Prevenzione secondaria di ONJ farmaco-relata

La prevenzione secondaria si attua nei pazienti (Onc e Ost) già in corso di trattamento con farmaci AR e/o AA, in cui è necessario intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia. Sebbene il segno clinico più evidente e frequente di ONJ farmaco-relata sia l'esposizione dell'osso necrotico, vi sono numerosi segni clinici che possono portare al sospetto di ONJ in uno stadio precoce (vedi Capitolo I). Nel caso di sospetto di ONJ farmaco-relata, la diagnosi clinica va sempre correlata con indagini strumentali radiologiche di I e II livello.

La Commissione sottolinea nuovamente la necessità di inserire tutti i pazienti a rischio di ONJ in un idoneo programma di prevenzione primaria e secondaria, con controlli periodici utili non solo per il mantenimento di un corretto stato di salute orale ma anche per la possibilità di intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia.

È parere di questa Commissione che il paziente con patologia oncologica (Onc) che necessiti di farmaci ONJ-relati (AR e/o AA) deve essere sottoposto a un approccio preventivo (i.e. eliminazione fattori di rischio locali, raggiungimento e mantenimento di salute orale) pianificato ancor prima dell'inizio della somministrazione e proseguito regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche al termine di esso (nel rispetto dell'emivita del farmaco), attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per la gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'oncologo (per la gestione della patologia oncologica) e il medico curante e/o altri specialisti coinvolti (per la gestione delle comorbidità).

È parere di questa Commissione che il paziente con patologia osteometabolica (Ost) che debba iniziare una terapia con farmaci AR necessiti di un approccio preventivo, paragonabile a quello della po-

polazione generale di pari età e sesso, che consista nella diagnosi e cura delle patologie dento-parodontali, all'interno di quella fascia temporale teoricamente libera da rischio (come precedentemente indicato). Tale approccio dovrebbe proseguire regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche al termine di esso (nel rispetto dell'emivita del farmaco), attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per la gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti coinvolti (per la gestione delle comorbidità).

Bibliografia

1. Bedogni A., Campisi G., Fusco V. *Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*. Qeios; 2018.
2. Fusco V., Santini D., Armento G., Tonini G., Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**(7):925–35. Doi: 10.1080/14740338.2016.1177021.
3. Nicolatou-Galitis O., Kouri M., Papadopoulou E., Vardas E., Galiti D., Epstein JB., et al. *Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review*. *Support Care Cancer* 2019;**27**(2):383–94. Doi: 10.1007/s00520-018-4501-x
4. Campisi G., Fedele S., Fusco V., Pizzo G., Di Fede O., Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol* 2014;**10**(2):257–75. Doi: 10.2217/fon.13.211.
5. Bonacina R., Mariani U., Villa F., Villa A. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc (Tor)* 2011;**77**:b147.
6. Dimopoulos MA., Kastritis E., Bamia C., Melakopoulos I., Gika D., Roussou M., et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;**20**(1):117–20. Doi: 10.1093/annonc/mdn554.
7. Vandone AM., Donadio M., Mozzati M., Ardine M., Polimeni MA., Beatrice S., et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012;**23**(1):193–200. Doi: 10.1093/annonc/mdr039.
8. Saad F., Brown JE., Van Poznak C., Ibrahim T., Stemmer SM., Stopeck AT., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;**23**(5):1341–7. Doi: 10.1093/annonc/mdr435.

9. Mücke T., Deppe H., Hein J., Wolff K-D., Mitchell DA., Kesting MR., et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(10):1689–93. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.026.
10. Owosho AA., Liang STY., Sax AZ., Wu K., Yom SHK., Huryn JM., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(5):440–5. Doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.003.
11. Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–10. Doi: 10.1155/2018/2684924.
12. Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., 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**(10):1938–56. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
13. Bamias A., Kastiritis E., Bamia C., Mouloupoulos LA., Melakopoulos I., Bozas G., et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;**23**(34):8580–7. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.8670.
14. Zhang X., Hamadeh IS., Song S., Katz J., Moreb JS., Langgae TY., et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration’s Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 2016;**31**(2):336–40. Doi: 10.1002/jbmr.2693.
15. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):415–23. Doi: 10.1016/j.joms.2006.10.061.
16. Otto S., Sotlar K., Ehrenfeld M., Pautke C. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate

- administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep* 2011;**5**:477. Doi: 10.1186/1752-1947-5-477.
17. Lee CYS., Suzuki JB. Medication-related osteonecrosis of the jaws from once per year intravenous zoledronic acid (Reclast): report of 4 cases. *Implant Dent* 2015;**24**(2):227–31. Doi: 10.1097/ID.0000000000000227.
 18. Ripamonti CI., Maniezzo M., Campa T., Fagnoni E., Brunelli C., Saibene G., et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2009;**20**(1):137–45. Doi: 10.1093/annonc/mdn526.
 19. Ministero Della Salute DDSPED. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica*. 2014.
 20. Cohen RE; Research, Science and Therapy Committee AA of P., Maintenance P. Position Paper Periodontal Maintenance . *J Periodontol* 2003;**74**(9):1395–401. Doi: 10.1902/jop.2003.74.9.1395.
 21. AAP. Parameter on periodontal maintenance. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 2000;**71**(5 Suppl):849–50. Doi: 10.1902/jop.2000.71.5-S.849.
 22. Renvert S., Persson GR. Supportive periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2004;**36**:179–95. Doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03680.x.
 23. Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi SG., Dmochowski J., Genco RJ. Periodontal Disease and the Incidence of Tooth Loss in Postmenopausal Women. *J Periodontol* 2005;**76**(7):1123–8. Doi: 10.1902/jop.2005.76.7.1123.
 24. Damm DD., Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013;**61**(5):33–8.
 25. Hayashida S., Yanamoto S., Fujita S., Hasegawa T., Komori T., Kojima Y., et al. Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis

- cases of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2020;**38**(1):126–34. Doi: 10.1007/s00774-019-01035-7.
26. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK., O’Ryan F., et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(1):3–23. Doi: 10.1002/jbmr.2405.
 27. Borromeo GL., Tsao CE., Darby IB., Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011;2–9. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x.
 28. Hasegawa T., Kawakita A., Ueda N., Funahara R., Tachibana A., Kobayashi M., et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 2017;**28**(8):2465–73. Doi: 10.1007/s00198-017-4063-7.
 29. Saia G., Blandamura S., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):797–804. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
 30. Kobayashi Y., Hiraga T., Ueda A., Wang L., Matsumoto-Nakano M., Hata K., et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab* 2010;**28**(2):165–75. Doi: 10.1007/s00774-009-0128-9.
 31. Ravosa MJ., Ning J., Liu Y., Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2011;**56**(5):491–8. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.11.003.
 32. Hoefert S., Schmitz I., Weichert F., Gaspar M., Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. *Clin Oral Investig* 2015;**19**(2):497–508. Doi: 10.1007/s00784-014-1273-7.

33. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;**27**(4):527–36. Doi: 10.1016/j.coms.2015.06.006.
34. Ruggiero SL., Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. *Annu Rev Med* 2009;**60**(1):85–96. Doi: 10.1146/annurev.med.60.063007.134350.
35. Eming SA., Krieg T. Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, vol. 11. 2006. p. 79–86.
36. Scappaticci FA., Fehrenbacher L., Cartwright T., Hainsworth JD., Heim W., Berlin J., et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005:173–80. Doi: 10.1002/jso.20301.
37. Gruenberger B., Tamandl D., Schueller J., Scheithauer W., Zielinski C., Herbst F., et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26**(11):1830–5. Doi: 10.1200/JCO.2007.13.7679.
38. EMA - AIFA. *Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Sutent*. n.d.
39. Caserta C. Eventi avversi da bevacizumab. *CASCO* 2012;**2**(1, gennaio-marzo):18–23.
40. Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione*. Cleup Ed. n.d.
41. Gallego L., Junquera L., Pelaz A., Díaz-Bobes C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: A risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(6):e93–5. Doi: 10.1016/j.joms.2010.06.197.
42. Sarathy AP., Bourgeois SL., Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: Two case reports. *J Endod* 2005;**31**(10):759–63. Doi: 10.1097/01.don.0000182737.09980.2c.

43. Fugazzotto PA., Lightfoot S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Mass Dent Soc* 2006;**55**(2):5.
44. Ozmeric N. Localized alveolar bone necrosis following the use of an arsenical paste: a case report. *Int Endod J* 2002;**35**(3):295–9.
45. Dumlu A., Yalcinkaya S., Olgac V., Güvercin M. Osteomyelitis due to arsenic trioxide use for tooth devitalization. *Int Endod J* 2007;**40**(4):317–22. Doi: 10.1111/j.0143-2885.2007.01230.x.
46. Walters JD., Rawal SY. Severe periodontal damage by an ultrasonic endodontic device: a case report. *Dent Traumatol* 2007;**23**(2):123–7. Doi: 10.1111/j.1600-9657.2005.00384.x.
47. Kyrgidis A., Arora A., Lyroudia K., Antoniadis K. Root canal therapy for the prevention of osteonecrosis of the jaws: An evidence-based clinical update. *Aust Endod J* 2010;**36**(3):130–3. Doi: 10.1111/j.1747-4477.2010.00280.x.
48. Moinzadeh AT., Shemesh H., Neiryneck NAM., Aubert C., Wesselink PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J* 2013;**46**(5):391–8. Doi: 10.1111/iej.12018.
49. Kyrgidis A., Arora A., Antoniadis K. Rubber Dam Clamp Trauma, Root Canal Therapy, and Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(7):1854–5. Doi: 10.1016/j.joms.2011.02.143.
50. Kyrgidis A., Tzellos T-G., Toulis K., Arora A., Kouvelas D., Triaridis S. An Evidence-Based Review of Risk-Reductive Strategies for Osteonecrosis of the Jaws Among Cancer Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;**8**(2):124–34. Doi: 10.2174/1574884711308020005.
51. 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**(5):527–34. Doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004.
52. Ruggiero S., Gralow J., Marx RE., Hoff AO., Schubert MM., Huryn JM., et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2006;**2**(1):7–14. Doi: 10.1200/jop.2006.2.1.7.

53. Woo S-B., Hellstein JW., Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;**144**(10):753–61.
54. Japanese Allied Committee On Osteonecrosis Of The Jaw., Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;**35**(1):1–14. Doi: 10.1007/s00774-016-0810-7.
55. Rao NJ., Wang JY., Yu RQ., Leung YY., Zheng LW. Role of Periapical Diseases in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Biomed Res Int* 2017;**2017**. Doi: 10.1155/2017/1560175.
56. Cheong S., Sun S., Kang B., Bezouglaia O., Elashoff D., McKenna CE., et al. Bisphosphonate uptake in areas of tooth extraction or periapical disease. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(12):2461–8. Doi: 10.1016/j.joms.2014.07.004.
57. Li CL., Lu WW., Jayampath C., Seneviratne., Leung WK., Zwahlen RA., et al. Role of periodontal disease in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats. *Clin Oral Implants Res* 2016;**27**(1):1–6. Doi: 10.1111/clr.12502.
58. Nicolatou-Galitis O., Razis E., Galiti D., Galitis E., Labropoulos S., Tsimpidakis A., et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: Report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;**120**(6):699–706. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.08.007.
59. Yarom N., Shapiro CL., Peterson DE., Van Poznak CH., Bohlike K., Ruggiero SL., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;**37**(25):2270–90. Doi: 10.1200/JCO.19.01186.
60. Campisi G., Di Fede O., Musciotto A., Lo Casto A., Lo Muzio L., Fulfaro F., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;**18**(Supplement 6):vi168–72. Doi: 10.1093/annonc/mdm250.
61. Stewart DL. Prosthodontic treatment of a patient taking nitrogen-containing bisphosphonates to preserve the integrity

- of the epithelial attachment: A clinical report. *J Prosthet Dent* 2011;**106**(6):350–4. Doi: 10.1016/S0022-3913(11)60144-3.
62. Kyrgidis A., Vahtsevanos K. Increased Risk for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Patients Wearing Dentures Could be Attributable to Impaired Mucosal Cell Wound Healing. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(6):1355–6. Doi: 10.1016/j.joms.2008.05.368.
63. Levin L., Laviv A., Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;**138**(9):1218–20. Doi: 10.14219/jada.archive.2007.0346.
64. Niibe K., Ouchi T., Iwasaki R., Nakagawa T., Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res* 2015;**59**(1):3–5. Doi: 10.1016/j.jpor.2014.08.001.
65. Tripathi A., Pandey S., Singh S V., Kumar Sharma N., Singh R. Bisphosphonate therapy for skeletal malignancies and metastases: Impact on jaw bones and prosthodontic concerns. *J Prosthodont* 2011;**20**(7):601–3. Doi: 10.1111/j.1532-849X.2011.00738.x.
66. Göllner M., Holst S., Fenner M., Schmitt J. Prosthodontic treatment of a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw using a removable dental prosthesis with a heat-polymerized resilient liner: A clinical report. *J Prosthet Dent* 2010;**103**(4):196–201. Doi: 10.1016/S0022-3913(10)00052-1.
67. Melo MD., Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;**136**(12):1675–81. Doi: 10.14219/jada.archive.2005.0110.
68. Hasegawa Y., Kawabe M., Kimura H., Kurita K., Fukuta J., Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;**114**(3):318–24. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.002.
69. Ghoneima AA., Allam ES., Zunt SL., Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofacial Res* 2010;**13**(1):1–10. Doi: 10.1111/j.1601-6343.2009.01472.x.

70. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007;**131**(3):311–20. Doi: 10.1016/j.ajodo.2006.09.035.
71. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2009;**135**(3):361–74. Doi: 10.1016/j.ajodo.2008.08.017.
72. Fujimura Y., Kitaura H., Yoshimatsu M., Eguchi T., Kohara H., Morita Y., et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 2009;**31**(6):572–7. Doi: 10.1093/ejo/cjp068.
73. Zaoui F. Light forces and orthodontic displacement: a critical review. *Int Orthod* 2009;**7**(1):3–13. Doi: 10.1016/S1761-7227(09)72455-6.
74. Regev E., Lustmann J., Nashef R. Atraumatic Teeth Extraction in Bisphosphonate-Treated Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(6):1157–61. Doi: 10.1016/j.joms.2008.01.059.
75. Smidt A., Lipovetsky-Adler M., Sharon E. Forced eruption as an alternative to tooth extraction in long-term use of oral bisphosphonates: Review, risks and technique. *J Am Dent Assoc* 2012;**143**(12):1303–12. Doi: 10.14219/jada.archive.2012.0091.
76. Vescovi P., Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010.
77. Nicolatou-Galitis O., Papadopoulou E., Vardas E., Kouri M., Galiti D., Galitis E., et al. Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone targeting agents. *Oral Dis* 2020. Doi: 10.1111/odi.13294.
78. Terpos E., Sezer O., Croucher PJ., García-Sanz R., Boccadoro M., San Miguel J., et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;**20**(8):1303–17. Doi: 10.1093/annonc/mdn796.
79. Heufelder MJ., Hendricks J., Remmerbach T., Frerich B., Hemprich A., Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;**117**(6):e429–35. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.442.

80. Vescovi P., Giovannacci I., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., et al. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg* 2015;**26**(3):696–9. Doi: 10.1097/SCS.0000000000001665.
81. Mozzati M., Arata V., Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2013;**24**(5):1707–12. Doi: 10.1007/s00198-012-2239-8.
82. Otto S., Troltzsch M., Jambrovic V., Panya S., Probst F., Ristow O., et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;**43**(6):847–54. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039.
83. Migliorati CA., Saunders D., Conlon MS., Ingstad HK., Vaagen P., Palazzolo MJ., et al. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc* 2013;**144**(4):406–14.
84. Lodi G., Sardella A., Salis A., Demarosi F., Tarozzi M., Carrassi A. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(1):107–10. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.068.
85. Bodem JP., Kargus S., Eckstein S., Saure D., Engel M., Hoffmann J., et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;**43**(4):510–4. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.018.
86. McGowan K., Ware RS., Acton C., Ivanovski S., Johnson NW. Both non-surgical dental treatment and extractions increase the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: case-control study. *Clin Oral Investig* 2019;**23**(11):3967–75. Doi: 10.1007/s00784-019-02828-w.
87. Scoletta M., Arduino PG., Pol R., Arata V., Silvestri S., Chiecchio A., et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(2):456–62. Doi: 10.1016/j.joms.2010.07.026.

88. Mozzati M., Arata V., Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012;**48**(9):817–21. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.009.
89. Vescovi P., Meleti M., Merigo E., Manfredi M., Fornaini C., Guidotti R., et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;**18**(4):1–6. Doi: 10.4317/medoral.18812.
90. Ferlito S., Puzzo S., Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: A case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(6):e1. Doi: 10.1016/j.joms.2010.10.055.
91. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2015;**51**(1):62–74. Doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.
92. Scoletta M., Arata V., Arduino PG., Lerda E., Chiecchio A., Gallesio G., et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;**71**(6):994–9. Doi: 10.1016/j.joms.2013.01.006.
93. Asaka T., Ohga N., Yamazaki Y., Sato J., Satoh C., Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig* 2017;**21**(7):2165–72. Doi: 10.1007/s00784-016-2004-z.
94. Jeffcoat M., Watts NB. Osteonecrosis of the jaw: balancing the benefits and risks of oral bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Gen Dent* n.d.;**56**(1):96–102; quiz 103–4, 111–2.
95. Fugazzotto PA., Lightfoot WS., Jaffin R., Kumar A. Implant Placement With or Without Simultaneous Tooth Extraction in Patients Taking Oral Bisphosphonates: Postoperative Healing, Early Follow-Up, and the Incidence of Complications in Two Private Practices. *J Periodontol* 2007;**78**(9):1664–9. Doi: 10.1902/jop.2007.060514.
96. Koka S., Babu NMS., Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 2010;**54**(3):108–11. Doi: 10.1016/j.jpor.2010.04.002.

97. Leonida A., Vescovi P., Baldoni M., Rossi G., Lauritano D. Immediate loading in mandible full-ARCH: Pilot study in patients with osteoporosis in bisphosphonate therapy. *J Oral Implantol* 2012;**38**(1):85–94. Doi: 10.1563/AAID-JOI-D-09-00132.1.
98. Grant B-T., Amenedo C., Freeman K., Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(2):223–30. Doi: 10.1016/j.joms.2007.09.019.
99. Tallarico M., Canullo L., Xhanari E., Meloni SM. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clin Oral Implants Res* 2016;**27**(8):943–9. Doi: 10.1111/clr.12662.
100. Mozzati M., Arata V., Giacomello M., Del Fabbro M., Gallesio G., Mortellaro C., et al. Failure Risk Estimates After Dental Implants Placement Associated With Plasma Rich in Growth Factor-Endoret in Osteoporotic Women Under Bisphosphonate Therapy. *J Craniofac Surg* 2015;**26**(3):749–55. Doi: 10.1097/SCS.0000000000001535.
101. Bell BM., Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(5):1022–4. Doi: 10.1016/j.joms.2007.12.040.
102. Vescovi P., Campisi G., Fusco V., Mergoni G., Manfredi M., Merigo E., et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011;**47**(3):191–4. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.11.007.
103. Giovannacci I., Meleti M., Manfredi M., Mortellaro C., Greco Lucchina A., Bonanini M., et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016;**27**(3):697–701. Doi: 10.1097/SCS.0000000000002564.
104. Escobedo MF., Cobo JL., Junquera S., Milla J., Olay S., Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;**121**(1):40–8. Doi: 10.1016/j.jormas.2019.04.012.

105. Granate-Marques A., Polis-Yanes C., Seminario-Amez M., Jané-Salas E., López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;**24**(2):e195–203. Doi: 10.4317/medoral.22691.
106. Walter C., Al-Nawas B., Wolff T., Schiegnitz E., Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016;**2**(1). Doi: 10.1186/s40729-016-0041-7.
107. Tam Y., Kar K., Nowzari H., Cha H-S., Ahn K-M. Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates - A Presentation of Six Consecutive Cases. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;**16**(5):751–61. Doi: 10.1111/cid.12048.
108. Manfredi M., Mergoni G., Goldoni M., Salvagni S., Merigo E., Meleti M., et al. A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;**22**(3):e342–8.
109. Matsuo A., Hamada H., Takahashi H., Okamoto A., Kaise H., Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology* 2016;**104**(3):363–71. Doi: 10.1007/s10266-015-0207-4.
110. Pogrel MA., Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy—a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;**47**(2):220–2. Doi: 10.1016/j.ijom.2017.07.012.
111. Kwon TG., Lee CO., Park JW., Choi SY., Rijal G., Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res* 2014;**25**(5):632–40. Doi: 10.1111/clr.12088.
112. Troeltzsch M., Cagna D., Stöhrer P., Probst F., Kaepler G., Troeltzsch M., et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(12):1945–51. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.09.018.

113. Mendes V., Dos Santos GO., Calasans-Maia MD., Granjeiro JM., Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;**48**(3):373–81. Doi: 10.1016/j.ijom.2018.09.006.
114. Savoldelli C., Le Page F., Santini J., Scortecci G., Odin G. [Maxillar osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007;**108**(6):555–8. Doi: 10.1016/j.stomax.2007.05.001.
115. Bedogni A., Bettini G., Totola A., Saia G., Nocini PF. Oral Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant Surgery: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(7):1662–6. Doi: 10.1016/j.joms.2010.02.037.
116. Lazarovici TS., Yahalom R., Taicher S., Schwartz-Arad D., Peleg O., Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(4):790–6. Doi: 10.1016/j.joms.2009.09.017.
117. López-Cedrún JL., Sanromán JF., García A., Penarrocha M., Feijoo JF., Limeres J., et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A case series. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;**51**(8):874–9. Doi: 10.1016/j.bjoms.2013.06.011.
118. Cheng A., Daly CG., Logan RM., Stein B., Goss AN. Alveolar bone and the bisphosphonates. *Aust Dent J* 2009;**54**:S51–61. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01143.x.
119. de-Freitas NR., Lima LB., de-Moura MB., Veloso-Guedes C do CF., Simamoto-Júnior PC., de-Magalhães D. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016:e644–51. Doi: 10.4317/medoral.20920.
120. Fedele S., Kumar N., Davies R., Fiske J., Greening S., Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;**15**(8):527–37. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01581.x.