

Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: prevenzione dentale e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici

Osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates, denosumab and anti-angiogenics in cancer and osteoporotic patients: prevention and safety of dental procedures

G. Campisi^{a,*}, A. Bedogni^b, O. Di Fede^a, P. Vescovi^c, V. Fusco^d, L. Lo Muzio^e

^a Settore di Medicina Orale, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

^b OC di Odontoiatria e Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

^c Sezione di Odontostomatologia, Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali, Università degli Studi di Parma

^d UO di Oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria

^e Sezione di Scienze Stomatologiche, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Ricevuto il 3 maggio 2013
Accettato il 18 settembre 2013

*Autore di riferimento
Giuseppina Campisi
campisi@odonto.unipa.it

RIASSUNTO

Obiettivi. Proporre protocolli di gestione odontoiatrica per il paziente che assume o che assumerà farmaci (per esempio bisfosfonati, denosumab e anti-angiogenetici) correlati all'insorgenza di osteonecrosi dei mascellari (OsteoNecrosis of the Jaws, ONJ). **Materiali e metodi.** Gli autori del lavoro, recentemente estensori e collaboratori – su mandato della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), delle *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione* – hanno esaminato le informazioni scientifiche disponibili in merito alla ONJ (associata all'assunzione sia di bisfosfonati sia di denosumab e/o anti-angiogenetici) in rapporto con le procedure odontoiatriche. **Risultati e conclusioni.** La ONJ da bisfosfonati, ma anche, negli ultimi anni, da denosumab e anti-angiogenetici, si può considerare la più emergente delle patologie odontoiatriche severe: negli ultimi 10 anni si sono registrati migliaia di casi in letteratura, con importanti implicazioni sulla qualità di vita del paziente. La comunità medica e odontoiatrica ha percepito la severità della patologia, ma anche la necessità di darsi regole, di ridisegnare il percorso preventivo e assistenziale di tale malattia: in tutte le nazioni industrializzate e parimenti in Italia sono state stilate linee guida o raccomandazioni per la prevenzione e cura della ONJ, malattia inizialmente solo associata ai bisfosfonati per via endovenosa, in pazienti oncologici, ma poi rilevata, sebbene con frequenza inferiore, anche nei pazienti non oncologici, principalmente osteoporotici, in terapia con

bisfosfonati. Al fine di ridurre il rischio di ONJ, il ruolo dell'odontoiatra è fondamentale: dall'eliminazione dei fattori di rischio locali noti all'applicazione dei protocolli di gestione odontoiatrica, alla scelta del timing dell'azione odontoiatrica, sia per il paziente oncologico (prima, durante e dopo il trattamento con bisfosfonati in combinazione o non in combinazione con anti-angiogenetici o con denosumab) sia per il paziente non oncologico (prima, durante e dopo il trattamento con bisfosfonati).

Parole chiave: Osteonecrosi | Bisfosfonati | Anti-angiogenetici | Denosumab | Prevenzione odontoiatrica

ABSTRACT

Objectives. *Specific protocols are suggested for the dental management of patients taking bisphosphonates, denosumab or anti-angiogenic agents so as to reduce the risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ).* **Materials and methods.** *The authors, directly involved with the recent publication of the Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione, endorsed by Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) and Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), survey and discuss the dental management of patients taking bone modifiers and/or anti-angiogenic agents at risk of ONJ, on the basis of available scientific information.* **Results and conclusions.** *ONJ should be considered the most emerging disease that affects the oral cavity; ONJ is mainly due to bisphosphonates, but it has been also associated with denosumab and anti-angiogenic agents in recent years. Thousands of cases have been reported in the scientific literature so far, with important implications for the National Health Systems. ONJ can heavily impact on patients' quality of life. In all industrialized nations and in Italy too, guidelines or recommendations for the prevention and treatment of ONJ have been drafted. In the beginning, these documents were centred on the care of cancer patients taking intravenous bisphosphonates, but soon after they were upgraded to include the less-frequent ONJ in non-cancer patients taking bisphosphonates. To reduce the occurrence of ONJ in patients at risk, the role of the dentist is crucial in the effort to eliminate the known local risk factors applying specific dental treatment protocols, wherever indicated, and select the proper timing to deliver such treatments, both in cancer and non-cancer patients.*

Key words: Osteonecrosis | Bisphosphonates | Anti-angiogenic agents | Denosumab | Dental prevention

■ 1. Introduzione

Come già discusso nel precedente dossier "Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: diagnosi e terapia" [1], l'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata, prevalentemente associata a bisfosfonati e diffusamente denominata anche BRONJ, è a oggi la più emergente delle patologie odontostomatologiche severe, essendo oramai migliaia i casi riportati dalla letteratura internazionale. Si tratta di un evento avverso associato all'assunzione di farmaci con proprietà anti-riassorbitiva, quali gli amino-bisfosfonati (NBP) e il denosumab, o di farmaci anti-angiogenetici; tale patologia si presenta tanto severa quanto disabling, ragione per la quale la comunità medica e odontoiatrica sta percependo la necessità di adottare e divulgare regole e protocolli per la tutela del diritto alla salute del paziente.

Nel corso del precedente dossier si è cercato di elaborare una sintesi della patologia BRONJ e delle altre forme di ONJ a essa assimilabili per clinica e iter diagnostico-terapeutico ma asso-

ciate agli altri farmaci (i.e. denosumab, anti-angiogenetici), di descriverne i fattori di rischio, di fornire informazioni sulla diagnosi e la terapia.

Il presente dossier è invece dedicato ai protocolli di prevenzione e di management odontoiatrico del paziente a rischio (oncologico e non oncologico, principalmente osteoporotico).

■ 2. Gestione odontoiatrica del paziente che assumerà o assume bisfosfonati, denosumab e anti-angiogenetici

■ 2.1 Approccio preventivo

La prevenzione rimane l'approccio più significativo al fine di tutelare la salute orale del paziente che necessita dell'assunzione di NBP, da soli o in combinazione con anti-angiogenetici, o di denosumab. Tuttavia, l'incompleta conoscenza delle basi eziopatogenetiche della ONJ associata ai farmaci suindicati limita la possibilità e l'efficacia dell'approccio preventivo al controllo dei fattori di rischio. Tra questi ultimi, com'è noto, i più significativi

sono le procedure chirurgiche che coinvolgono le ossa mascelari (per esempio l'estrazione dentaria), le infezioni dento-parodontali e i manufatti protesici rimovibili incongrui (tab. I). Appare evidente come tali fattori siano di assoluta competenza degli operatori del settore odontoiatrico, per i quali si configura, quindi, un ruolo di primo piano nelle strategie di prevenzione della ONJ. Ciò impone lo sforzo di colmare le lacune nella conoscenza e nella gestione del problema da parte del medico prescrittore e dell'odontoiatra [2-4], nonché le carenze nell'informazione del paziente [5] che rendono indubbiamente molto difficile l'isolamento dei fattori e dei pazienti a rischio e di conseguenza complicano non poco l'approccio preventivo e la sua efficacia.

Tenuto conto delle raccomandazioni attuali, nel presente dossier viene adottato il vademecum della Commissione SICMF-SIPMO [6] per la gestione odontoiatrica del paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con NBP in combi-

nazione o meno con anti-angiogenetici, ed esteso, in assenza di altrettanta robustezza bibliografica, al paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento esclusivamente con denosumab o con anti-angiogenetici.

Il suindicato vademecum [6] prende in considerazione anche un'altra categoria, con minore rischio rispetto ai pazienti oncologici, ma a maggior impatto nella comunità: quella dei pazienti non oncologici, principalmente osteoporotici, generalmente in terapia con NBP (prevalentemente per os, talora per via intramuscolare o endovenosa) e di recente con denosumab (Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 194 del 20 agosto 2013).

Si devono tenere in considerazione le variabili di seguito elencate.

- **Tipologia di farmaco associato a ONJ.** Nel paziente oncologico: NBP vs non NBP; associazione o no con anti-angiogenetico; terapia con anti-angiogenetico; terapia con denosumab. Nel paziente non oncologico (osteometabolico): NBP vs non NBP; terapia con denosumab.
- **Indicazione alla terapia con farmaci associati a ONJ:** patologia oncologica vs patologia osteometabolica.
- **Timing dell'azione odontoiatrica** (subito prima o durante la terapia con i farmaci associati a ONJ) sia nel paziente oncologico sia nel paziente non oncologico (osteometabolico).

> Tipologia di farmaco associato a ONJ: amino-bisfosfonati vs non amino-bisfosfonati

Gli NBP (tab. II) sono, a oggi, l'unica classe di bisfosfonati per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ; pertanto, si ritiene che solo a essi si debbano applicare le raccomandazioni seguenti, volte, per quanto possibile e nei limiti delle attuali evidenze, alla riduzione del rischio d'insorgenza di BRONJ.

A oggi, per i non NBP (non contenenti gruppi amminici) non occorre modificare il comportamento dell'odontoiatra né i normali protocolli di gestione della salute orale, dato che la BRONJ è stata osservata in singoli e sporadici case report [2,7].

> Indicazione alla terapia con farmaci associati a ONJ

- **Per patologia oncologica.** I dati epidemiologici disponibili indicano un'associazione tra insorgenza di BRONJ e NBP a elevata potenza somministrati per via endovenosa nel paziente oncologico [8]. Il paziente oncologico richiede un approccio preventivo prima dell'inizio della somministrazione di NBP e per tutta la sua durata, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'oncologo

Tab. I Fattori di rischio per ONJ

Farmaco-correlati

- Molecola (zoledronato vs altri)
- Via di somministrazione (endovena vs orale)
- Dose cumulativa
- Durata del trattamento
- Chemioterapia (in caso di concomitante neoplasia)
- Utilizzo di steroidi
- Anti-angiogenetici (in caso di concomitante neoplasia)
- Talidomide
- Fattori di stimolazione eritropoietica

Comorbilità

- Diabete
- Artrite reumatoide
- Ipopocalcemia, iperparatiroidismo
- Osteomalacia, ipovitaminosi D
- Insufficienza renale in dialisi
- Anemia

Locali

- Chirurgia dento-alveolare
 - a) Estrazione dentale
 - b) Chirurgia ossea
 - c) Chirurgia endodontica
 - d) Chirurgia parodontale
 - e) Chirurgia preimplantare
- Implantologia osteointegrata
- Patologia infiammatoria dento-parodontale o perimplantare
 - a) Parodontopatia cronica
 - b) Infezioni odontogene (ascesso parodontale, ascesso endodontico)
 - c) Lesione endo-periodontale
 - d) Perimplantite
 - e) Scarsa igiene orale
- Protesi rimovibili incongrue
- Condizioni anatomiche
 - a) Torus palatino
 - b) Tori linguali
 - c) Esostosi
 - d) Cresta miloioidea pronunciata

(gestione della patologia oncologica), l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti (gestione delle comorbidità).

Di recente, la letteratura nazionale e internazionale ha iniziato a occuparsi anche di ONJ in pazienti trattati con anti-angiogenetici (per esempio bevacizumab, sunitinib) insieme con NBP e (in rari casi) senza NBP [9]; in particolare, sembrano in aumento i casi di ONJ tra i pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee. Anche il denosumab, agente ad attività anti-riassorbitiva, è stato associato di recente all'insorgenza di ONJ in pazienti oncologici. L'incidenza della ONJ è risultata maggiore, anche se in misura

non statisticamente significativa, nei soggetti trattati con denosumab rispetto a quelli esposti ad acido zoledronico (1,8% vs 1,3%) e nella maggior parte dei casi di osteonecrosi i pazienti che hanno ricevuto denosumab hanno accusato l'evento durante i primi 2 anni di trattamento (tempo mediano di trattamento prima dell'esordio di ONJ: 14 mesi) [10,11].

A fronte di tali dati emergenti, si ritiene che per queste nuove categorie di farmaci si debbano considerare estese, in applicazione del principio di precauzione, le raccomandazioni inizialmente riservate solo ai pazienti oncologici in terapia con NBP.

Tab. II Amino-bisfosfonati (NBP): principi attivi e specialità medicinali in commercio in Italia

Principio attivo	Indicazioni	Classe SSN	Formulazione	Via di somministrazione
Acido alendronico (sale sodico) (alendronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale ■ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ■ Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi 	A79	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 70 mg ■ Cpr 10 mg 	Os
Acido alendronico (alendronato) + colecalciferolo (vit. D)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in pazienti con carenza di vitamina D e che non assumono già terapia specifica 	A79 RR	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 70 mg/5.600 UI 	Os
Acido ibandronico (sale monosodico monoidrato) (ibandronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee ■ Trattamento dell'ipercalcemia maligna 	H H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 50 mg ■ Fl 6 mg/6 mL 	Os Ev
Acido ibandronico (sale monosodico monoidrato) (ibandronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in soggetti a elevato rischio di frattura 	A79 H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 150 mg ■ Fl 3 mg/3 mL 	Os Ev
Acido neridronico (sale sodico) (neridronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Osteogenesi imperfetta ■ Malattia di Paget 	A H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 25 mg/2 mL ■ Fl 100 mg/8 mL 	Ev/Im Ev
Acido pamidronico (sale disodico) (pamidronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee/ mieloma multiplo con lesioni ossee ■ Trattamento dell'ipercalcemia maligna 	H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 15 mg/5 mL ■ Fl 30 mg/10 mL ■ Fl 60 mg/10 mL ■ Fl 90 mg/10 mL 	Ev
Acido risedronico (sale sodico) (risedronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione di eventi scheletrici nell'osteoporosi postmenopausale ■ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini a elevato rischio di fratture ■ Mantenimento o aumento della massa ossea in terapia corticosteroidica prolungata sistemica postmenopausale 	A79	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 35 mg ■ Cpr 5 mg ■ Cpr 75 mg 	Os
Acido zoledronico (monoidrato) (zoledronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori con metastasi ossee ■ Trattamento dell'ipercalcemia neoplastica 	H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 4 mg/5 mL 	Ev
Acido zoledronico (monoidrato) (zoledronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini con aumentato rischio di fratture, compresi quelli con recente frattura dell'anca da trauma lieve ■ Trattamento della malattia di Paget 	H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 5 mg/100 mL 	Ev

Legenda: SSN = Servizio Sanitario Nazionale; Cpr = compresse; Fl = flaconcino.

■ *Per patologia osteometabolica.* Il paziente non oncologico che necessita di terapia con NBP o con denosumab non richiede un approccio urgente, ma un percorso odontostomatologico diagnostico e terapeutico in presenza di patologie dento-parodontali, al pari della popolazione generale di pari età e sesso. Tale approccio dovrebbe iniziare entro 6 mesi dalla prima somministrazione farmacologica e proseguire regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche al suo termine, 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 (subito prima o durante la terapia con i farmaci associati a ONJ)

■ *Paziente oncologico*

1) *Terapia farmacologica (con farmaci associati a ONJ) pianificata, ma non ancora iniziata.* Nei pazienti che devono iniziare l'assunzione dei farmaci relati al quadro di ONJ, l'odontoiatra, mediante esame obiettivo e indagine radiologica, deve valutare attentamente lo status dento-parodontale, comprese le pregresse riabilitazioni protesiche. Eventuali problematiche in essere o condizioni d'incertezza (per esempio denti con prognosi dubbia) devono essere prontamente e opportunamente risolte, possibilmente prima dell'inizio della terapia con farmaci associati a ONJ, soprattutto se assunti per cause oncologiche. Inoltre, l'inizio della terapia dovrebbe essere procrastinato fino alla completa guarigione biologica dei tessuti orali in caso di procedura chirurgica [12,13], compatibilmente con la patologia di base che determina l'indicazione alla somministrazione del farmaco e il giudizio critico del clinico che li prescrive. In altre parole, secondo le raccomandazioni ministeriali [14], prima di iniziare la somministrazione di NBP per patologie oncologiche il paziente deve essere riferito a un odontoiatra, che deve provvedere alla valutazione della salute orale, previa ortopantomografia, al trattamento di patologie locali, se necessario, e all'istituzione di un adeguato programma di prevenzione e mantenimento della salute orale.

2) *Somministrazione di farmaci associati a ONJ in atto o conclusa.* I pazienti che già assumono questi farmaci devono essere inseriti in un idoneo programma di prevenzione dento-parodontale e/o terapia parodontale di supporto in modo da minimizzare il rischio d'insorgenza di patologie dentarie o problematiche parodontali/perimplantari, e controllare efficacemente quelle in atto. A tal proposito, i pazienti devono eseguire controlli pe-

riodici con una frequenza non inferiore a quella normalmente consigliata 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 4 o 6 mesi [15-17]. Le riabilitazioni protesiche vanno inserite metodicamente nelle rivalutazioni periodiche; in particolare, quelle di tipo rimovibile devono essere monitorate al fine di verificare ed evitare eventuali traumi della mucosa (specialmente nella regione linguale e posteriore della mandibola). Di nota, è stata documentata in letteratura una correlazione positiva tra durata di esposizione, in particolare agli NBP, e rischio di BRONJ [8]. Le procedure odontoiatriche e il correlato grado di rischio per ONJ saranno oggetto del paragrafo 4 ("Procedure odontoiatriche").

■ *Paziente non oncologico (osteometabolico, principalmente osteoporotico)*

1) *Terapia farmacologica (con farmaci associati a ONJ) pianificata, ma non ancora iniziata.* Sarebbe opportuno che prima, e comunque non oltre i primi 6 mesi successivi alla somministrazione di NBP o di denosumab, il medico prescrittore inviasse all'odontoiatra il paziente con condizioni oro-dentali non considerate sufficienti; nella valutazione il medico prescrittore, in assenza di sua visita odontostomatologica, può avvalersi di questionari che permettano la segnalazione di problemi marcatori di uno status oro-dentale insufficiente. Nel 2011 un questionario di questo tipo è stato redatto e pubblicato open-source dalla SIPMO [18].

2) *Somministrazione di farmaci associati a ONJ in atto o conclusa.* Nei pazienti non oncologici è stata documentata in letteratura una correlazione positiva tra durata di esposizione, in particolare agli NBP, e rischio di ONJ [8]. Quindi, i pazienti che già assumono questi farmaci devono essere inseriti in un idoneo programma di prevenzione dento-parodontale e/o terapia parodontale di supporto in modo da minimizzare il rischio d'insorgenza di patologie dentarie o problematiche parodontali/perimplantari, e controllare efficacemente quelle in atto. A tal proposito, i pazienti devono eseguire controlli periodici con una frequenza non inferiore a quella normalmente consigliata 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 4 o 6 mesi [15-17]. Le riabilitazioni protesiche vanno inserite metodicamente nelle rivalutazioni periodiche; in particolare, quelle di tipo rimovibile devono essere monitorate al fine di verificare e rimuovere

eventuali traumi della mucosa (specialmente nella regione linguale e posteriore della mandibola).

Le procedure odontoiatriche e il correlato grado di rischio per ONJ saranno oggetto del paragrafo 4 ("Procedure odontoiatriche").

■ 2.2 Considerazioni generali

Si ritiene importante sottolineare che l'attività di prevenzione primaria della ONJ, per quanto limitata al semplice controllo dei fattori di rischio noti, è sempre auspicabile che sia condotta, in pazienti oncologici e non oncologici, sia durante la pianificazione della terapia sia, anche, in corso di terapia con farmaci associati a ONJ ma non ancora in presenza di eventi avversi a carico del cavo orale.

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 in modo da ridurre la possibilità che si realizzino eventi infiammatori/infettivi e si rendano necessarie, perciò, procedure invasive [7]: ambedue, eventi infiammatori/infettivi e procedure chirurgiche, sono i principali fattori di rischio locale per ONJ per i quali il paziente deve essere informato del rischio stesso di ONJ e reso edotto delle sue manifestazioni in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante e consentire, così, una diagnosi precoce [19].

■ 3. Sospensione dei farmaci associati a ONJ prima e dopo le procedure odontoiatriche invasive

È stata segnalata in letteratura [20] la possibilità di sospendere la terapia farmacologica (cosiddetta "drug holiday"), in particolare nel caso degli NBP, circa 3 mesi prima di una procedura terapeutica o elettiva invasiva, compatibilmente con la patologia di base e previo accordo con il medico curante, per poi riprenderla una volta terminato il processo biologico di guarigione dei tessuti (minimo 4-6 settimane dopo).

Non esiste, a oggi, alcuna evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia, sia endovenosa sia orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare. L'emivita piuttosto lunga degli NBP comporta un effetto di inibizione della funzione osteoclastica di durata non prevedibile: i loro effetti a livello osseo possono essere molto prolungati nel tempo, anche dopo una singola somministrazione. La sospensione della terapia potrebbe associarsi a una riduzione dell'azione anti-angiogenetica esercitata dagli NBP sul periostio e i tessuti molli contribuendo, potenzialmente, a migliorare la vascolarizzazione e a condurre a una guarigione più rapida dopo le

manovre chirurgiche. Nel paziente oncologico in terapia endovenosa con NBP la sospensione del farmaco, il cui tropismo favorisce siti a elevato rimodellamento osseo, potrebbe essere consigliata il mese successivo all'estrazione (fino a completa ri-epitelizzazione del sito estrattivo) per ridurre l'accumulo di NBP in sede di trauma estrattivo [21].

Comunque, l'eventuale decisione sulla sospensione della terapia deve essere sempre presa in accordo con l'oncologo o l'internista dopo un'attenta valutazione dei rischi e della condizione di base del paziente.

Nel paziente oncologico che assume NBP per via endovenosa, la sospensione rappresenta in ogni caso una procedura a elevato rischio per la progressione della patologia di base o per il mancato controllo degli eventi ossei correlati.

Nel paziente non oncologico, la temporanea interruzione della terapia può essere considerata nei casi in cui la stessa non provochi importanti scompensi dell'equilibrio osseo, in accordo con il medico prescrittore. In particolare, se in terapia con NBP per via orale da più di 3 anni, o da meno di 3 anni ma in presenza di cofattori di rischio addizionali, le linee guida stilate dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [7] suggeriscono di interrompere la somministrazione degli NBP 3 mesi prima degli interventi chirurgici, condizioni sistemiche del paziente permettendo, e di riprendere la terapia dopo la completa chiusura del sito chirurgico. Poiché sono noti gli effetti benefici degli NBP sul controllo della malattia di base e sulle relative complicanze, mentre sono dubbi i risultati della loro sospensione ai fini di ridurre il rischio di BRONJ, si deve sempre informare il paziente sulla scarsa predicibilità dell'effetto sospensivo [22] e sul possibile rischio connesso al peggioramento del compenso metabolico dell'osso.

Non si registrano in letteratura studi in merito alla procedura di drug holiday per gli anti-angiogenetici o il denosumab al fine di ridurre il rischio di ONJ.

■ 4. Procedure odontoiatriche

Di seguito si descrivono le diverse procedure odontoiatriche (tab. III), prima dell'inizio e durante l'assunzione dei farmaci associati a ONJ, con le relative raccomandazioni cliniche per la gestione del paziente in terapia per indicazioni oncologiche e per il paziente affetto da patologia osteometabolica.

In quest'ottica, l'obiettivo primario per il paziente oncologico o non oncologico che deve iniziare o è già in terapia con farmaci associati a ONJ deve essere l'ottenimento di uno stato di buona salute orale. In generale, quindi, possono realizzarsi due

Tab. III Terminologia relativa alle procedure odontoiatriche invasive o non invasive in soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare ONJ

Terminologia	Definizione
Procedure di prevenzione	Insieme di trattamenti che mirano a preservare lo stato di salute orale
Procedure terapeutiche	Trattamenti invasivi o non invasivi di patologie dento-parodontali in atto
Procedure di elezione	Trattamenti invasivi o non invasivi finalizzati al ripristino delle funzioni dell'apparato stomatognatico

possibili scenari: *presenza di un buono stato di salute orale*, per cui si rendono necessarie solo procedure di prevenzione dento-parodontale o procedure di elezione; *assenza di un buono stato di salute orale* e presenza di patologie dento-parodontali o perimplantari e/o lesioni mucose, per le quali si rende necessaria un'opportuna procedura terapeutica.

■ *Presenza di un buono stato di salute orale*: l'odontoiatra provvederà a mettere in atto le normali procedure di prevenzione (controlli periodici, fluoroprofilassi topica, mantenimento igienico e/o terapia parodontale di supporto, screening per lesioni mucose) per ridurre il rischio di ONJ connesso a eventuali subentranti fenomeni infiammatori/infettivi odontogeni e alle relative procedure chirurgiche. Eventuali procedure di elezione (protesi, ortodonzia) saranno comunque possibili, mentre procedure di elezione invasive (per esempio chirurgia implantare, chirurgia ossea preimplantare, chirurgia mucogengivale) andranno attentamente considerate in funzione della malattia di base, del tipo e della quantità del farmaco assunto nel tempo. In particolare, se la somministrazione non è ancora iniziata, le terapie di elezione potranno, in linea teorica, essere effettuate secondo i comuni protocolli e, se di carattere invasivo, andranno portate a termine prima dell'inizio della terapia, ferma restando la considerazione ragionata della reale utilità della procedura per il paziente e delle sue priorità, specie per il paziente oncologico; nel caso poi in cui la somministrazione farmacologica per indicazioni oncologiche sia già iniziata, le terapie di elezione invasive sono controindicate e andrebbero evitate.

Nel *paziente oncologico*, già sottoposto a terapia o programmata a breve, sono controindicate le procedure terapeuti-

che elettive (chirurgia ossea preimplantare, implantologia o chirurgia mucogengivale).

Nel *paziente non oncologico* l'approccio è meno stringente poiché le procedure invasive di elezione (chirurgia implantare, chirurgia ossea preimplantare, chirurgia mucogengivale) possono essere portate a termine qualora la terapia sia iniziata da meno di 3 anni e non siano presenti altri fattori di rischio. Se invece sono presenti fattori di rischio specifici e/o il trattamento, soprattutto con NBP, si è protratto per più di 3 anni, le procedure andrebbero valutate caso per caso.

■ *Assenza di un buono stato di salute orale* dovuta alla presenza di patologie dento-parodontali o perimplantari e/o lesioni mucose di natura traumatica che vanno gestite e risolte prima dell'inizio della terapia farmacologica, compatibilmente con l'urgenza con cui è ritenuta necessaria la somministrazione. In generale, qualora la terapia farmacologica sia già iniziata, bisognerà evitare di procrastinare l'eliminazione dei focolai infiammatori/infettivi. Le procedure terapeutiche finalizzate al trattamento di processi patologici infiammatori/infettivi in atto sono sempre indicate sia in pazienti oncologici sia in pazienti non oncologici, mediante l'applicazione di protocolli specifici, ove richiesti. Eventuali procedure di elezione, soprattutto se invasive (per esempio chirurgia implantare, chirurgia ossea preimplantare, chirurgia mucogengivale), andranno attentamente considerate e saranno possibili, ove non controindicate, solo a seguito della risoluzione dei processi patologici infiammatori/infettivi.

Nei successivi paragrafi saranno descritti, ove possibile, i livelli di rischio e la fattibilità delle procedure odontoiatriche, utilizzando la terminologia riportata in tabella IV.

■ 4.1 Procedure odontoiatriche nei pazienti con malattie oncologiche

Le procedure odontoiatriche in pazienti oncologici sono schematizzate in tabella V.

> Chirurgia dento-alveolare, chirurgia preimplantare e chirurgia mucogengivale

Per i pazienti trattati con NBP o altri farmaci associati a ONJ per *indicazioni oncologiche* il rischio di sviluppare osteonecrosi delle ossa mascellari a seguito di avulsioni dentarie è aumentato fino a 53 volte [23]. Per tale motivo, nella maggior parte delle pubblicazioni degli ultimi anni le procedure di chirurgia orale interessanti l'osso e in particolar modo le estrazioni dentarie erano ritenute controindicate in tali pazienti. Tuttavia, vista la

Tab. IV Terminologia relativa ai livelli di rischio di sviluppare ONJ associati alle procedure odontoiatriche

Terminologia	Definizione
Rischio basso	La ONJ è un'evenienza improbabile
Rischio alto	La probabilità di ONJ è sensibilmente concreta
Rischio non definibile	Non esistono evidenze che permettano di quantificare, anche in modo approssimativo, il rischio di ONJ associato a una procedura e/o alle possibili complicanze della procedura stessa, potendo queste ultime realizzarsi anche a distanza di tempo dal momento di esecuzione della procedura, in condizioni quindi di aumentato carico farmacologico (per esempio NBP o altro farmaco associato a ONJ) ai mascellari
<i>A fronte di tale connotazione del rischio le procedure odontoiatriche sono state classificate come segue</i>	
Procedure indicate	Il rischio è assente o basso e/o esiste la necessità di eseguire le procedure stesse in quanto il beneficio che ne deriva supera di gran lunga l'eventuale rischio di ONJ
Procedure possibili	Il rischio è tendenzialmente basso, se presente, in assenza di una controindicazione specifica; tuttavia, non esiste la necessità di esecuzione che caratterizza le procedure "indicate"
Procedure controindicate	Il rischio di ONJ conseguente alle procedure è alto e/o i benefici sono inconsistenti

Tab. V Procedure odontoiatriche in pazienti oncologici che assumono o assumeranno NBP

Procedure	Terapia con NBP da iniziare	Terapia con NBP iniziata
Chirurgia dento-alveolare	■ Procedure estrattive Indicata: estrazione semplice ¹ <i>Attendere:</i> guarigione mucosa prima di iniziare terapia con NBP (4-6 settimane)	Indicata: estrazione chirurgica ² <i>Consigliabile:</i> sospensione di NBP dal momento dell'estrazione alla guarigione dei tessuti (4-6 settimane)
	■ Chirurgia preimplantare Controindicata	Controindicata
Implantologia	Controindicata	Controindicata
Chirurgia parodontale	■ Terapeutica Indicata ^{2,3} <i>Attendere:</i> guarigione mucosa prima di iniziare terapia con NBP (4-6 settimane)	Indicata ^{2,3} <i>Consigliabile:</i> sospensione di NBP dal momento dell'intervento alla guarigione dei tessuti (4-6 settimane)
	■ Elettiva Controindicata	Controindicata
Chirurgia endodontica	Indicata ^{2,3}	Indicata ^{2,3}
Terapia parodontale (igiene e terapia causale)	Indicata	Indicata: ogni 4 mesi
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile <i>Consigliabile:</i> impiego di forze deboli
Protesi fissa	Possibile	Possibile ⁴
Protesi rimovibile	Possibile	Possibile <i>Evitare:</i> traumatismi e decubiti; eventuale ribasatura morbida (controllo dei manufatti ogni 4 mesi)

¹ Se l'inizio della terapia con NBP non è procrastinabile, scegliere l'estrazione chirurgica.

² Per la chiusura primaria del sito chirurgico usare il lembo mucoperiosteale.

³ Solo se finalizzata al trattamento di significativi processi infiammatori/infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive.

⁴ Rispetto dell'ampiezza biologica (controllo della chiusura cervicale; eventuale chiusura sopragingivale).

partecipazione dei meccanismi infiammatori/infettivi alla genesi della ONJ, di recente si è affermato il principio che la mancata effettuazione di procedure terapeutiche invasive, finalizzate all'eliminazione di processi infiammatori/infettivi (per esempio quelli associati a elementi dentari compromessi o non recuperabili), aumenterebbe essa stessa il rischio di ONJ più che l'esecuzione delle terapie stesse.

La somministrazione di antibiotici sistemici e antisettici orali in fase pre e/o postchirurgica, l'esecuzione di procedure estrattive atraumatiche e la mobilizzazione di lembi mucoperiosteali per la chiusura primaria del sito chirurgico rappresentano ormai procedure standard di sicurezza nei pazienti oncologici in trattamento con farmaci associati a ONJ.

Per quanto riguarda il tipo di antibiotico e la durata della sua somministrazione, sono diversi i protocolli proposti [24-28]. In generale, sono stati utilizzati antibiotici ad ampio spettro, in particolare amoxicillina (1 g, 3 volte/die) con o senza acido clavulanico, anche in associazione a metronidazolo (500 mg, 2 volte/die) o, in caso di allergia alle penicilline, eritromicina (600 mg, 3 volte/die), clindamicina (600 mg, 2 volte/die) o ciprofloxacina (500 mg, 2 volte/die). In relazione alla durata della somministrazione preoperatoria, alcuni report indicano migliori risultati nel caso delle terapie antibiotiche preoperatorie prolungate (3-4 settimane) [29], mentre altri evidenziano buoni risultati con le terapie antibiotiche preoperatorie brevi (iniziate 3 giorni [24] o 1 giorno [26] prima dell'estrazione) o con le terapie iniziate il giorno stesso dell'estrazione [21]. L'esecuzione di manovre di igiene orale professionale eseguite 2 o 3 settimane prima dell'intervento e associate all'uso quotidiano di collutorio alla clorexidina sembra aumentare ulteriormente il livello di efficacia delle procedure terapeutiche invasive [24,26].

La prosecuzione postoperatoria della terapia antibiotica nei protocolli citati è stata riportata in un range da 5 giorni [25,26] a 17 giorni [24].

La rimozione del tessuto di granulazione all'interno dell'alveolo e la chiusura primaria del sito estrattivo ottenuta con la mobilizzazione di lembi mucoperiosteali sono consigliate in tutti i principali protocolli pubblicati e rappresentano probabilmente il fattore decisivo per la riduzione del rischio di ONJ dopo estrazione dentaria.

Quindi, la chirurgia dento-alveolare è indicata ed eseguibile, senza modificazioni dei normali protocolli e prima di iniziare la somministrazione di farmaci associati a ONJ, anche in soggetti affetti da patologie oncologiche a patto che sia possibile attendere la completa guarigione biologica del sito estrattivo (normalmente

4-6 settimane) prima della terapia farmacologica. Nel caso di terapia con denosumab e/o farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici, l'entità del rischio di sviluppare ONJ in conseguenza di procedure chirurgiche nel cavo orale non è attualmente nota. Data l'assenza di accumulo osseo di questi farmaci, ed essendo l'effetto transitorio, al contrario dei bisfosfonati, è auspicabile che nel prossimo futuro sia applicato ai pazienti il principio della sospensione temporanea (drug holiday) prima di eseguire una procedura chirurgica orale, ancorché necessaria. In caso di terapia con bevacizumab, in particolare, è già oggi obbligatorio impiegare una finestra di sospensione di 8 settimane prima di qualunque intervento chirurgico. In caso di assunzione contemporanea di bisfosfonati e farmaci anti-angiogenetici sarà necessario considerare gli effetti da accumulo sia dei primi, pianificando l'uso di protocolli estrattivi specifici, sia dei secondi, applicando una finestra di sospensione preoperatoria in funzione delle caratteristiche note del farmaco anti-angiogenetico.

L'esecuzione della chirurgia preimplantare e della chirurgia mucogengivale è controindicata nel paziente oncologico che abbia iniziato o debba iniziare il trattamento con farmaci associati a ONJ.

> Implantologia

L'assunzione di farmaci associati a ONJ per motivi oncologici, indipendentemente dalla durata di somministrazione, rappresenta una controindicazione assoluta all'implantologia sia in corso di terapia sia dopo cessazione della stessa. Essendo una procedura chirurgica invasiva, l'implantologia sarebbe un fattore precipitante per l'ONJ, verosimilmente a causa delle condizioni locali o sistemiche del paziente, che favorirebbero l'insorgenza di una perimplantite.

> Chirurgia parodontale, chirurgia endodontica e chirurgia estetica mucogengivale

La chirurgia parodontale e la chirurgia endodontica che abbiano come finalità l'eliminazione di significativi processi infiammatori/infettivi in atto nelle ossa mascellari sono indicate anche durante il trattamento farmacologico, preferendo, tuttavia, tecniche chirurgiche con minima manipolazione ossea e adottando i protocolli di profilassi antibiotica indicati a proposito della chirurgia dento-alveolare. Sarebbe preferibile che le procedure terapeutiche invasive fossero predisposte prima dell'inizio della terapia con farmaci associati a ONJ, attendendo la guarigione biologica dei tessuti (minimo 4-6 settimane). Se l'inizio della terapia farmacologica non fosse procrastinabile,

sarebbe consigliabile valutare soluzioni alternative come la chirurgia estrattiva.

Le procedure di elezione invasive (chirurgia estetica mucogengivale) sarebbero, invece, da ritenersi prudenzialmente sempre controindicate nel paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con farmaci associati a ONJ.

> Conservativa ed endodonzia

Per ovviare alle estrazioni dentarie è fortemente consigliata la cura di denti molto compromessi, se con prognosi positivamente predicibile [30]. Sebbene, attualmente, i casi di osteonecrosi insorti in coincidenza di terapia canalare siano pochissimi e di dubbia interpretazione [31,32], il rischio di ONJ potrebbe essere più elevato a seguito di complicanze o errori procedurali durante l'esecuzione della terapia endodontica [33-35], oltre che per l'applicazione dell'uncino della diga di gomma durante le cure [36].

In tutte le raccomandazioni pubblicate in letteratura viene promossa la terapia endodontica ortograde [37,38], ma nei pazienti oncologici defedati, affetti da mieloma multiplo o da metastasi ossee al rachide l'estrema difficoltà a mantenere la posizione seduta o declive per lungo tempo e l'impedimento ad applicare la diga, per la presenza di nausea e vomito, rappresenterebbero gravi limitazioni alla corretta procedura endodontica.

> Terapia parodontale (igiene e terapia causale)

Nei pazienti oncologici la parodontopatia è considerata un fattore di rischio rilevante per la ONJ: è quindi indispensabile mantenere lo stretto controllo delle condizioni di igiene/salute orale con richiami periodici da eseguire ogni 4 mesi.

Il trattamento della parodontopatia, mediante la terapia causale (non chirurgica), deve mirare alla stabilizzazione delle condizioni parodontali e all'eliminazione di focolai infiammatori/infettivi. Se dalle rivalutazioni periodiche dovessero emergere problematiche residue e/o altre necessità terapeutiche (per esempio procedure chirurgiche invasive), queste devono essere affrontate con estrema cautela.

> Ortodonzia

Nei pazienti oncologici si raccomanda di considerare con cautela il trattamento ortodontico, che determina un considerevole aumento del turnover osseo con accumulo del farmaco, sebbene non esistano studi che attribuiscono un rischio specifico. A causa del decremento dell'attività osteoclastica, la com-

parsa di condizioni quali la parodontopatia, il trauma occlusale, l'accumulo di placca e tartaro con flogosi gengivale [39,40] rappresenterebbero possibili fattori di rischio riconosciuti per le ONJ. Si raccomanda, dunque, di considerare con cautela il trattamento ortodontico nei pazienti sottoposti ad alte dosi e a terapie prolungate.

Nel caso in cui il paziente oncologico non fosse nelle condizioni di poter sospendere il farmaco, e per ovviare alla più traumatica estrazione dentaria [41], sarebbe adottabile l'estrusione ortodontica di radici o denti irrecuperabili fino alla loro graduale esfoliazione. Tale tecnica risulta tuttavia difficile da adattare a 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 ortodontiche [42].

> Protesi

È indispensabile porre estrema attenzione, nel caso di protesi rimovibili, al potenziale trauma delle mucose orali causato dalla compressione delle basi protesiche. Le figure sanitarie coinvolte (per esempio odontoiatra e igienista dentale) esercitano dunque un ruolo fondamentale nella prevenzione e nell'intercettazione delle lesioni mucose, spesso asintomatiche o paucisintomatiche [43].

■ 4.2 Procedure odontoiatriche nei pazienti non oncologici con malattie osteometaboliche

Le procedure odontoiatriche in pazienti non oncologici sono schematizzate in tabella VI.

> Chirurgia dento-alveolare, chirurgia preimplantare e chirurgia mucogengivale

In tali pazienti, nella massima parte dei casi in terapia con NBP per patologia osteoporotica, qualora la terapia farmacologica sia programmata o già iniziata, le procedure terapeutiche ed elettive invasive non sono generalmente controindicate [7]. Si può così riassumere:

- a) in soggetti non oncologici affetti da patologie osteometaboliche, in fase di preterapia farmacologica, la chirurgia dento-alveolare, la chirurgia preimplantare e la chirurgia mucogengivale sono indicate ed eseguibili senza modificazioni dei normali protocolli;
- b) nel caso di assunzione di NBP per os per meno di 3 anni per patologie osteometaboliche, il rischio di ONJ a segui-

to di procedure estrattive risulta essere molto basso, per cui possono essere eseguite estrazioni dentali secondo i normali protocolli odontoiatrici, perché il bilancio rischio-benefici è a totale vantaggio dei benefici ottenibili con l'eliminazione delle patologie che pongono l'indicazione alla chirurgia;

- c) se invece la terapia con NBP per patologie osteometaboliche è iniziata da più di 3 anni, o si è in presenza di altri fattori di rischio (tab. I), si dovrebbe valutare la possibilità di utilizzare protocolli di chirurgia estrattiva che prevedano la rimozione del tessuto di granulazione all'interno dell'alveolo e la chiusura primaria del sito estrattivo ottenuta con la mobilizzazione di lembi mucoperiosteici.

In conclusione, nel soggetto affetto da malattia osteometabolica, sia che la terapia farmacologica debba ancora iniziare sia che la terapia sia iniziata da meno o più di 3 anni, ovvero in presenza di altri fattori di rischio, è sempre possibile l'esecuzione di terapie di elezione invasive (chirurgia preimplantare e chirurgia mucogengivale) (tab. VI).

Si sottolinea l'importanza di un'adeguata informazione al pa-

ziente sul rischio, pur basso, di sviluppare ONJ negli anni successivi al completamento di tali procedure finalizzate alla costruzione di implantoprotesi, nel caso la terapia con NBP dovesse perdurare, com'è verosimile che accada.

> Implantologia

Il rapporto tra implantologia dentale e rischio di ONJ è piuttosto complesso e controverso: è ancora difficile stabilire se l'intervento implantologico in sé e/o la protesi supportata da impianti possano rappresentare a priori un rischio effettivo di ONJ. Per il paziente non oncologico, generalmente in terapia con NBP per osteoporosi, i dati della letteratura [44-48] sono piuttosto discordanti, con la prevalente opinione che l'implantologia dentale non rappresenterebbe una controindicazione, seppure venga sottolineata la necessità di considerare sempre cautamente i singoli casi, specie in relazione agli eventuali fattori di rischio aggiuntivi. Infatti, è riportato che per i pazienti che assumono NBP da oltre 3 anni e che sono in trattamento con steroidi il rischio aumenta e potrebbero essere considerate terapie alternative [49].

Tab. VI Procedure odontoiatriche in pazienti osteometabolici che assumono o assumeranno NBP

Procedure	Terapia con NBP da iniziare o < 3 anni	Terapia con NBP iniziata > 3 anni o < 3 anni con fattori sistemici di rischio per BRONJ
Chirurgia dento-alveolare ■ Procedure estrattive ■ Chirurgia preimplantare	Indicata: estrazione semplice Possibile	Indicata: estrazione chirurgica ¹ Possibile ³
Implantologia	Possibile ²	Possibile ^{2,3}
Chirurgia parodontale ■ Terapeutica ■ Elettiva	Indicata Possibile	Indicata ² Possibile
Chirurgia endodontica	Indicata	Indicata ¹
Terapia parodontale (igiene e terapia causale)	Indicata	Indicata: ogni 4-6 mesi
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Protesi fissa	Possibile	Possibile ⁴
Protesi rimovibile	Possibile	Possibile <i>Evitare:</i> traumatismi e decubiti; eventuale ribasatura morbida (controllo dei manufatti ogni 4 mesi)

¹ Per la chiusura primaria del sito chirurgico usare il lembo mucoperiosteico.

² Consenso informato per rischio non definibile di BRONJ a lungo termine.

³ Consenso informato per rischio non definibile di BRONJ a breve termine.

⁴ Rispetto dell'ampiezza biologica (controllo della chiusura cervicale; eventuale chiusura sopragingivale).

Pertanto, nel paziente non oncologico l'implantologia dovrebbe prudenzialmente essere ancora considerata un trattamento a rischio, sebbene con le evidenze attuali tale rischio non sia definibile. Complicanze, quali la perimplantite, possono insorgere anche a distanza di tempo e in tal caso potrebbero esporre a un rischio incrementale di ONJ: è opportuno che l'operatore (odontoiatra o chirurgo orale e maxillo-facciale) informi sempre il paziente, durante la pianificazione di riabilitazioni implantoprotesiche, dell'esistenza di un potenziale e non quantificabile rischio di sviluppare ONJ nel sito implantare, legato al protrarsi negli anni della terapia con NBP per patologie non oncologiche e all'eventuale insorgenza di fenomeni di perimplantite, più probabile nel caso di una scarsa aderenza ai controlli da parte del paziente stesso.

In conclusione, nel soggetto affetto da malattia osteometabolica, sia che la terapia con bisfosfonati debba ancora iniziare sia che la terapia sia iniziata da meno o più di 3 anni, ovvero in presenza di altri fattori di rischio, l'implantologia dentale è sempre possibile. Pur tuttavia, se il rischio immediato di ONJ legato alla procedura è minimo prima di aver accumulato 3 anni di terapia, il prolungarsi negli anni del trattamento espone il paziente a un rischio tardivo di sviluppare ONJ, legato alla possibile insorgenza di fenomeni infiammatori/infettivi perimplantari. Questo possibile rischio andrebbe quindi sempre condiviso con il paziente e virtualmente annullato mantenendo un costante controllo della salute degli impianti e della struttura protesica implantosupportata.

Nel caso di terapia con denosumab, l'entità del rischio di sviluppare ONJ in conseguenza di procedure chirurgiche nel cavo orale non è attualmente noto. Data l'assenza di un effetto di accumulo osseo di questi farmaci ed essendo l'effetto temporaneo, a differenza dei bisfosfonati, è verosimile che nel prossimo futuro sia applicabile a tali soggetti il principio della drug holiday preoperatoria per abbattere il rischio di ONJ.

> Chirurgia parodontale, chirurgia endodontica e chirurgia estetica mucogengivale

Le procedure terapeutiche invasive – chirurgia parodontale, chirurgia endodontica (utili per risolvere significativi processi infiammatori/infettivi in atto nelle ossa mascellari) e chirurgia estetica mucogengivale – sono sempre indicate nei pazienti non oncologici anche durante il trattamento. Andrebbero, tuttavia, sempre preferite opzioni e tecniche chirurgiche che minimizzino la manipolazione ossea, tenendo in considerazione i protocolli di profilassi antibiotica indicati a proposito della chi-

rurgia dento-alveolare. Nel caso le procedure terapeutiche invasive siano predisposte prima dell'inizio della terapia con NBP o denosumab, è necessaria l'attesa della guarigione biologica dei tessuti prima di iniziare la terapia farmacologica (4-6 settimane). Se l'inizio della terapia farmacologica non fosse procrastinabile, sarebbe consigliabile valutare soluzioni alternative come la chirurgia estrattiva.

Infine, le procedure di chirurgia parodontale elettiva andrebbero eseguite minimizzando la chirurgia ossea: se il piano di trattamento richiede un coinvolgimento dell'osso e/o del periostio in sestanti differenti, si consiglia di trattare prima un sestante o un singolo dente (per esempio "sextant approach"); 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 il coinvolgimento contemporaneo di più sestanti.

> Conservativa ed endodonzia

Le terapie conservative di denti molto compromessi, se positivamente predicibili, sono consigliate nei pazienti non oncologici sia prima dell'inizio sia in corso di terapia con farmaci associati a ONJ, al fine di oviare alle estrazioni dentarie [30]. Bisogna, infatti, considerare che attualmente i casi di ONJ insorti in coincidenza con la terapia canalare sono pochissimi e di dubbia interpretazione [31,32]; tuttavia, il rischio di ONJ potrebbe essere più elevato a seguito di complicanze o errori procedurali durante l'esecuzione del trattamento endodontico in un soggetto in terapia farmacologica [33-35]. In tutte le raccomandazioni viene pertanto incoraggiato il trattamento endodontico ortograde invece di manovre chirurgiche invasive, identificando quindi in questa soluzione terapeutica un'azione preventiva nei confronti dell'insorgenza di osteonecrosi [37,38].

Recentemente è stato ipotizzato che un fattore di rischio per l'insorgenza di osteonecrosi possa essere rappresentato dall'applicazione dell'uncino della diga di gomma durante le cure conservative o endodontiche [36]. Il trauma esercitato sulle mucose e sull'osso alveolare potrebbe costituire un fenomeno scatenante il processo osteonecrotico.

> Terapia parodontale (igiene e terapia causale)

La parodontopatia, considerata la principale comorbilità nella patogenesi della ONJ, a causa dell'ingresso di batteri attraverso

la tasca parodontale, rappresenta il principale fattore di diffusione di infezione alla compagine ossea [50-53]. Pertanto, un adeguato protocollo di igiene orale professionale e domiciliare costituisce il prerequisito e requisito permanente per la somministrazione di farmaci associati a ONJ sia nei pazienti oncologici sia nei pazienti con patologie osteometaboliche; è indispensabile, inoltre, mantenere uno stretto controllo delle condizioni di igiene/salute orale con richiami periodici da eseguire ogni 6 mesi nei pazienti non oncologici [54], o comunque con una frequenza periodica che non dovrà mai essere inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale in relazione allo status dento-parodontale e all'età del paziente [16,17,55-58].

Il trattamento della parodontopatia deve basarsi su un'accurata terapia causale (possibilmente non chirurgica) e un'altrettanto diligente rivalutazione periodica ai fini della stabilizzazione delle condizioni parodontali e dell'eliminazione di focolai infiammatori/infettivi; se dalle rivalutazioni periodiche dovessero emergere problematiche residue e/o altre necessità terapeutiche (per esempio procedure chirurgiche), queste devono essere affrontate con estrema cautela.

> Ortodonzia

A partire dal 2007 sono iniziate a comparire in letteratura indicazioni in merito all'ortodonzia [59,60] in tali pazienti; anche se non esistono studi che possano attribuire a questo genere di terapia un rischio specifico di incremento di osteonecrosi, né sono descritti casi clinici di ONJ insorti in siti trattati ortodonticamente, bisogna considerare che il movimento ortodontico determina un aumento sensibile del turnover osseo con un conseguente accumulo locale di farmaco. 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 oclusale, accumulo di placca e tartaro con flogosi gengivale [39,40]: questi possono indubbiamente rappresentare possibili fattori di rischio riconosciuti per la ONJ.

I pazienti in terapia con NBP per os sono in realtà da considerarsi, come per le altre terapie odontoiatriche non invasive, a basso rischio. Il trattamento ortodontico dovrà essere pianificato per ridurre al minimo il trauma esercitato sui denti e sulle mucose, utilizzando forze deboli, scegliendo ancoraggi dentari multipli ed evitando quanto possibile collaterali terapie chirurgiche [61,62]. Correzioni chirurgiche di anomalie mucose e muscolari (frenuli e vestibolo-plastiche) che non prevedano il coinvolgimento delle basi ossee e dei denti sono da preferi-

re rispetto a interventi più invasivi. L'ortodontista deve sapere che il paziente non oncologico in terapia farmacologica andrà seguito con attenzione e tenuto sotto controllo radiografico e parodontale per intercettare precocemente mobilità dentaria eccessiva o aree di radiotrasparenza accompagnate o no da sintomatologia soggettiva, possibili segni precoci di osteonecrosi. Anche in questo caso è stata suggerita precauzionalmente la sospensione degli NBP durante il trattamento ortodontico: valgono, tuttavia, le perplessità circa la sua utilità.

L'estrusione ortodontica di radici o denti irrecuperabili fino alla loro graduale esfoliazione rappresenta un'opzione terapeutica raccomandata per ovviare alla più traumatica estrazione dentaria [41] nei casi in cui il paziente non sia nelle condizioni di poter sospendere il farmaco.

> Protesi

In generale, non vi è alcuna controindicazione alla progettazione di manufatti protesici. L'attenzione va posta sul potenziale trauma delle mucose orali causato dalla compressione delle basi protesiche, nel caso di riabilitazioni di tipo rimovibile. Le figure dell'odontoiatra e dell'igienista dentale appaiono fondamentali nella prevenzione e nell'intercettazione di lesioni mucose che determinano esposizione ossea e che spesso sono asintomatiche o paucisintomatiche [43]. Spesso tali manifestazioni sono interpretate e gestite dal paziente come banali decubiti alternando l'impiego della protesi con la temporanea rimozione per alleviare il dolore e inducendo, così, una cronicizzazione e un aggravamento del processo.

Le protesi rimovibili non devono causare decubiti soprattutto nelle aree a rischio (margine linguale della mandibola, porzione mediana del palato e versante vestibolare delle creste edentule mascellari). La compressione meccanica esercitata da protesi rimovibili incongrue o la presenza di strutture anatomiche facilmente traumatizzabili (esostosi, tori mandibolari o mascellari) è riferita come responsabile dell'insorgenza di osteonecrosi. Va considerata, soprattutto per i pazienti che hanno sviluppato ONJ o che hanno subito interventi chirurgici, l'opportunità di eseguire ribasature morbide per minimizzare il trauma delle creste alveolari. Quando è possibile il recupero endodontico degli elementi dentari residui, la progettazione di un'overdenture (eventualmente con l'ausilio di corone telescopiche in cionometria) consente di ridurre l'appoggio mucoso e di distribuire il carico masticatorio sui monconi radicolari e, conferendo maggiore stabilità all'apparecchio, riduce i movimenti di confricazione e quindi il rischio di decubito [63].

I pazienti parzialmente o totalmente edentuli devono essere informati circa il rischio rappresentato dai processi flogistici a carico delle mucose sottoprotetiche, che ne possono compromettere l'integrità e promuovere eventuali deiscenze con esposizioni ossee, ed essere istruiti all'igiene e al corretto mantenimento del manufatto protesico. È generalmente consigliabile la rimozione delle protesi durante le ore notturne; infine, non c'è evidenza che malocclusioni e alterazioni delle forze masticatorie possano comportare un aumento di rischio di ONJ [64]. Le protesi fisse, sia per il paziente oncologico sia per il paziente non oncologico, devono essere progettate con margini sopra-gengivali facilmente controllabili e detergibili. Le corone protetiche devono essere allestite in maniera da esercitare il minor danno possibile sui tessuti parodontali marginali.

■ 5. Conclusioni

Alla luce dei dati e dei protocolli riportati, l'obiettivo del presente dossier è quello di fornire al lettore odontoiatra strumenti semplici e ragionevolmente sicuri per esercitare la professione odontoiatrica quasi senza limitazioni, se non quelle obbligatorie nel rispetto della salute orale e generale del paziente.

Considerando il grande problema epidemiologico/sociale dei pazienti non oncologici assuntori di NBP, gli autori hanno delineato una serie di percorsi, facili da seguire e sufficientemente flessibili, rispetto soprattutto alle restrizioni che nel recente passato sono state presentate dalla letteratura, per la comprensibile paura di provocare danni iatrogeni, assimilando la categoria degli oncologici a quella degli osteometabolici.

Gli autori, infine, sono consapevoli che alcuni aspetti del problema (per esempio la sospensione del farmaco NBP) non sono del tutto chiariti, così come nella recentissima letteratura scientifica continuano a essere proposti nuovi protocolli di gestione in sicurezza delle procedure chirurgiche dento-alveolari. Questo fa parte dell'indispensabile passione per l'aggiornamento che gli autori auspicano per l'intera comunità medico-odontoiatrica.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Campisi G, Di Fede O, Vescovi P, Fusco V, Lo Muzio L. Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e far-

- maci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: diagnosi e terapia. *Dental Cadmos* 2013;81(9):566-89.
2. Zadik Y, Yarom N, Elad S. Medicolegal considerations in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2013;19(6):628.
 3. Lo Russo L, Lo Muzio L, Buccelli C, Lorenzo P. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: medicolegal issues. *Oral Dis* 2013;19(4):425-6.
 4. Lo Russo L, Lo Muzio L, Buccelli C, Di Lorenzo P. Reply to 'Medicolegal considerations in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw'. *Oral Dis* 2013;19(6):629-30.
 5. Warner RL, Bhagavathula N, Nerusu KC, Lateef H, Younkin E, Johnson KJ, et al. Matrix metalloproteinases in acute inflammation: induction of MMP-3 and MMP-9 in fibroblasts and epithelial cells following exposure to pro-inflammatory mediators in vitro. *Exp Mol Pathol* 2004;76(3):189-95.
 6. Bedogni A, Campisi G, Agrillo A, Fusco V; Expert Commission SICMF-SIPMO. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova: CLEUP, 2013.
 7. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
 8. 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.
 9. Bettini G, Blandamura S, Saia G, Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
 10. 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.
 11. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48(16):3082-92.
 12. Dimopoulos MA, Kastiritis 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.
 13. 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* 2009;20(1):137-45.
 14. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali. Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati. Raccomandazione n. 10, settembre 2009. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf

15. Tronchet JM, Graf R. Aminonucleosides. IV. (3-Amino-3-deoxyerythrosyl)-9-adenine. *Helv Chim Acta* 1973;56(8):2689-93.
16. 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.
17. Sims TJ, Lernmark A, Smith T, Page RC, Persson GR. Treatment outcome for IDDM patients in relation to glutamic acid decarboxylase autoantibodies and serum IgG to periodontal pathogens. *J Clin Periodontol* 2001;28(6):550-7.
18. SIPMO. Prevenzione dell'osteonecrosi dei mascellari: questionario ad uso dei prescrittori di amino-bisfosfonati per stimare status dentale e necessità visita/cure odontoiatriche. <http://www.sipmo.it>
19. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al; Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35(7):1391-7.
20. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5(3):107-11.
21. 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.
22. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011;56(1):2-9.
23. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4634-8.
24. 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.
25. 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):e1-4.
26. 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.
27. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49(11):2156-62.
28. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallezio G, et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(6):994-9.
29. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(2):362-80.
30. Pemberton MN. Osteonecrosis of the jaw. Note on dental procedures. *BMJ* 2010;340:c1317.
31. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 2005;31(10):759-63.
32. Fugazzotto PA, Lightfoot S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Mass Dent Soc* 2006;55(2):5.
33. 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.
34. Özmeriç N. Localized alveolar bone necrosis following the use of an arsenical paste: a case report. *Int Endod J* 2002;35(3):295-99.
35. Walters JD, Rawal SY. Severe periodontal damage by an ultrasonic endodontic device: a case report. *Dent Traumatol* 2007;23(2):123-7.
36. 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.
37. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49(5):335-42.
38. 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.
39. 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.
40. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135(3):361-74.
41. Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(6):1157-61.
42. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010;59(4):181-213.
43. Kyrgidis A, Teleioudis Z, Vahtsevanos K. The role of dental hygienist in the prevention of osteonecrosis of the jaw in patients wearing dentures. *Int J Dent Hyg* 2010;8(2):154.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Grant BT, 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.
49. Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(7):E355-60.
50. 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.
51. 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.
52. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
53. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010;28(4):365-83.
54. 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(Suppl 6):vi168-72.
55. Persson GR, Matuliené G, Ramseier CA, Persson RE, Tonetti MS, Lang NP. Influence of interleukin-1 gene polymorphism on the outcome of supportive periodontal therapy explored by a multi-factorial periodontal risk assessment model (PRA). *Oral Health Prev Dent* 2003;1(1):17-27.
56. Persson GR, Alves ME, Chambers DA, Clark WB, Cohen R, Crawford JM, et al. A multicenter clinical trial of PerioGard in distinguishing between diseased and healthy periodontal sites. (I). Study design, methodology and therapeutic outcome. *J Clin Periodontol* 1995;22(10):794-803.
57. Teja Z, Persson R, Omnell ML. Periodontal status of teeth adjacent to nongrafted unilateral alveolar clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29(4):357-62.
58. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(12):711-21.
59. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131(3):311-20.
60. Goss AN. Bisphosphonates and orthodontics. *Aust Orthod J* 2008;24(1):56-7.
61. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 2010;13(1):1-10.
62. Zaoui F. Light forces and orthodontic displacement: a critical review. *Int Orthod* 2009;7(1):3-13.
63. 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.
64. 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.