



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria
Presidente: Prof. Maurizio Procaccini

**LA CHIRURGIA PIEZOELETTRICA NEL
MANAGEMENT DELL'OSTEONECROSI
DEI MASCELLARI FARMACO
CORRELATA (MRONJ)**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Maurizio Procaccini

Tesi di Laurea di:

Davide Romano

Correlatore:
Dott. Marco Mascitti

A.A. 2019/2020

INDICE

1. CAPITOLO 1: I BISFOSFONATI	
1.1. INTRODUZIONE	1
1.2.CHIMICA DEI BISFOSFONATI	3
1.3.FARMACOLOGIA DEI BIFOSFONATI	
1.3.1. CENNI DI RIMODELLAMENTO OSSEO	5
1.3.2. FARMACOCINETICA	
1.3.2.1.ASSORBIMENTO	7
1.3.2.2.DISTRIBUZIONE	9
1.3.2.3.ELIMINAZIONE	10
1.3.3. FARMACODINAMICA	11
1.4.TIPOLOGIE E MODALITA' DI ASSUNZIONE	15
1.5.INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI	
1.5.1. OSTEOPOROSI	17
1.5.2. MALATTIA DI PAGET	20
1.5.3. METASTASI OSSEE	21
1.6.TOLLERABILITA' ED EFFETTI AVVERSI DEI BIFOSFONATI	
1.6.1. EFFETTI GASTROINTESTINALI	24
1.6.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI	26
1.6.3. EFFETTI SCHELETRICI	27
1.6.4. CANCRO	28
1.6.5. ALTRI EFFETTI	29
2. CAPITOLO 2: OSTEONECROSI DEI MASCELLARI	
2.1.INTRODUZIONE	31
2.2.PHOSSY JAW	32
2.3.COS'È L'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI	36
2.4.PERCHÈ LA MASCELLA HA UN RISCHIO MAGGIORE?	38
2.5.EPIDEMIOLOGIA	
2.5.1. OSTEOPOROSI	39
2.5.2. ONCOLOGIA	41
2.6.CLASSIFICAZIONE	42
2.7.FATTORI DI RISCHIO	44
2.7.1. FATTORI DI RISCHIO DENTALI	45
2.7.2. COMORBIDITÀ MEDICHE E DURATA DELL'USO ASSOCIATE AD UN AUMENTO DEI RISCHI	46
2.7.3. RISCHI PER LA DURATA DELLA VITA E IL GENERE	48
2.7.4. FATTORI DI RISCHIO MOLECOLARE, CELLULARE E GENETICO	49
2.8.PATOGENESI	50
2.9.CRITERI DIAGNOSTICI	
2.9.1. PRESENTAZIONE CLINICA	54

2.9.2. CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE	55
2.9.3. CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE	60
2.9.4. INDAGINI DI LABORATORIO SPECIFICHE	64
2.10. PREVENZIONE	64
2.11. TRATTAMENTO	67
2.11.1. GESTIONE CONSERVATIVA	68
2.11.2. GESTIONE CHIRURGICA	70
2.12. OSTEONECROSI NEI BAMBINI	72
2.13. OSTEONECROSI E DENSOMAB	74
3. CAPITOLO 3: LA CHIRURGIA PIEZOELETTRICA	
3.1.INTRODUZIONE	76
3.2.MECCANISMO D'AZIONE	77
3.3.MODALITA' D'USO	78
3.4.STRUMENTARIO	79
3.5.EFFETTI BIOLOGICI SULL'OSSO	81
3.6.VANTAGGI	82
3.7.SVANTAGGI	82
4. CAPITOLO 4: CASI CLINICI	
4.1.CASO CLINICO 1	84
4.2.CASO CLINICO 2	89
4.3.CASO CLINICO 3	94
4.4.CASO CLINICO 4	100
5. CONCLUSIONI	104
6. BIBLIOGRAFIA	106

1. CAPITOLO 1: I BISFOFONATI

1.1. INTRODUZIONE

I bisfofonati furono sintetizzati chimicamente per la prima volta nell'800 (Menschutkin, 1865), ma solo negli ultimi 40 anni sono stati usati per trattare i disturbi del metabolismo del calcio. Anche l'etidronato, primo bisfosfonato ad essere utilizzato nell'uomo, è stato originariamente sintetizzato oltre 100 anni fa (Von Baeyer, 1897).

I bisfosfonati sono stati usati inizialmente come inibitori della corrosione, come agenti complessanti nelle industrie tessili, fertilizzanti e petrolifere, nonché per molti altri processi industriali (Blomen, 1995). Il loro uso come "addolcitori d'acqua" invece, si basava sulla capacità di agire come agenti sequestranti del calcio e, in particolare, sulla capacità di inibire la precipitazione del carbonato di calcio. La scoperta e lo sviluppo dei bisfofonati (BPs) come classe di farmaci per il trattamento delle patologie del tessuto osseo ha una storia che si estende per oltre tre decenni.

Nei primi anni Sessanta, Neuman e Fleisch, studiando il meccanismo di calcificazione indotto dal collagene, scoprirono come i fluidi organici (quali plasma e urine) contenessero degli inibitori della calcificazione (Fleisch & Neuman, 1961). In particolare, dimostrarono che il pirofosfato inorganico presente in tali fluidi è in grado di prevenire la calcificazione dei tessuti legando i cristalli di idrossiapatite in formazione. Da tali studi è emerso come il pirofosfato svolgesse un ruolo chiave nella prevenzione della calcificazione nei tessuti molli e nella regolazione della mineralizzazione del tessuto osseo. Difatti, patologie come la calcolosi renale, possono essere associate ad alterazioni del metabolismo del pirofosfato (Russell & Rogers, 1999).

Tuttavia, il pirofosfato, così come i polifosfati, può essere somministrato solo per via parenterale e non per via orale, in quanto se somministrato oralmente è inattivato dalle pirofosfati endogene presenti a livello delle cellule della mucosa intestinale, perdendo dunque le proprie funzionalità farmacologiche (Russel et al., 1995).

Da qui la necessità di sintetizzare farmaci quali i BPs, che avessero le stesse proprietà biologiche del pirofosfato ma che fossero in grado di resistere all'idrolisi enzimatica e avessero quindi un'emivita più lunga: l'alendronato ed il risedronato, usati nel trattamento dell'osteoporosi, hanno una emivita superiore ai 10 anni così come il pamidronato e lo zoledronato, utilizzati in pazienti neoplastici. Diverse sono dunque le similitudini tra gli effetti dei BF e quelli del pirofosfato:

- hanno un'elevata affinità per la matrice ossea mineralizzata;
- inibiscono la formazione e la dissoluzione dei cristalli di calcio fosfato;
- inibiscono il riassorbimento osseo ad opera degli osteoclasti e quindi il turnover ed il rinnovamento osseo.

Ad oggi, grazie alla sperimentazione ed evoluzione dei bisfosfonati, questi sono annoverati tra i gruppi di farmaci di maggior successo e tra i più utilizzati al mondo, in relazione anche al notevole miglioramento ottenuto in seguito al trattamento di patologie come la malattia ossea di Paget, osteoporosi, malattia ossea metastatica, mieloma multiplo e diverse malattie ossee rare (Burr & Russell, 2011; Corral-Gudino & Tan, 2017).

I bisfosfonati sono attualmente allo studio anche per un loro ulteriore utilizzo in altre aree patologiche, comprese le applicazioni non scheletriche come le malattie neurodegenerative (Zameer & Najmi, 2018). Vi è inoltre un rinnovato interesse nell'utilizzare i bisfosfonati come

trasportatori di farmaci (antibiotici, ormoni e farmaci antitumorali) aventi come bersaglio l'osso (Farrell & Karpeisky, 2018; Wang & Xiao, 2018).

1.2.CHIMICA DEI BISFOFONATI

Per comprendere meglio i meccanismi d'azione dei bisfosfonati, è opportuno effettuare una rapida introduzione delle caratteristiche chimiche di questi farmaci.

Strutturalmente, i bisfosfonati sono composti sintetici caratterizzati da un gruppo P–C–P e sono derivati chimicamente stabili del pirofosfato inorganico (PPi), un composto presente in natura in cui l'ossigeno che lega entrambi gli atomi fosforo (P–O–P) è sostituito con un atomo di carbonio in modo da rendere il legame non idrolizzabile né in ambiente acido né ad opera di pirofosfatasi.

Infatti, questa sostituzione rende i bisfosfonati resistenti alla degradazione biologica causata da pirofosfatasi endogene e quindi adatti all'uso clinico. (Kuznik, 2020)

I bisfosfonati presentano due catene laterali a livello dell'atomo di carbonio assenti nel pirofosfato: la presenza di questi gruppi, denominati R_1 e R_2 , consente l'introduzione di numerose sostituzioni che hanno portato alla sintesi di un elevato numero di composti con proprietà diverse (Fig. 1) (Ebetino & Hogan, 2011).

L'affinità del pirofosfato per l'idrossiapatite è legata all'azione chelante dei due atomi di fosforo per lo ione Ca^{2+} : nei bisfosfonati però, questa azione è accentuata grazie alla presenza in R_1 di gruppi quali l'idrossido o il Cloro o l'amino primario ecc. (Ebrahimpour, 1995).

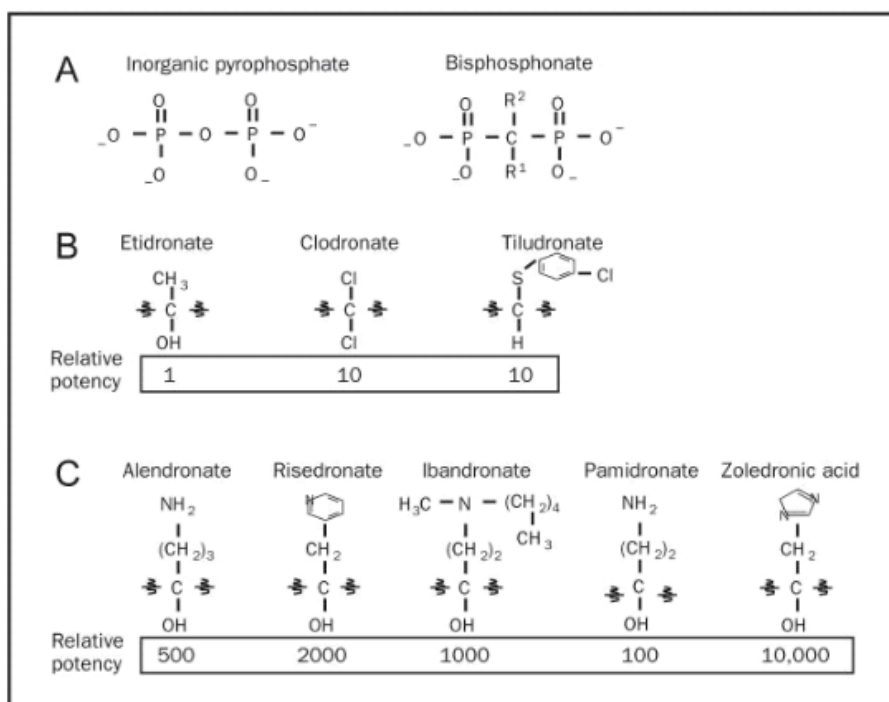


Figura 1 Strutture dei bisfosfonati e potenze relative approssimative per l'inibizione degli osteoclasti. (Matthew T. Drake, 2008)

La catena R1 rappresenta la catena più corta ed è in grado di legare l'idrossipatite con più o meno affinità, in base al gruppo presente. La catena R2 invece, generalmente più lunga, inibisce il riassorbimento osseo, determinando la potenza del farmaco, ed è la regione più variabile dei BPs. Come si vedrà in seguito più nel dettaglio, i bisfosfonati si dividono in due gruppi (Drake, 2008):

- ◆ BISFOFONATI DI I GENERAZIONE presentano una catena laterale semplice mancante di un gruppo azotato (es. clodronate);
- ◆ BISFOFONATI DI II GENERAZIONE dotati di un gruppo funzionale azotato (es. pamidronate).

Le differenze chimiche tra le due generazioni di farmaci bisfosfonati si rispecchiano anche in differenze nell'efficacia e nel meccanismo d'azione: i bisfosfonati di II generazione sono dalle 10 alle 100 volte più attivi (Dunford & Thompson, 2001). Ad esempio, un aumento della

potenza si ottiene inserendo l'atomo d'azoto in un anello eterociclico come nel caso del risedronato; per lo zoledronato, invece, l'aumento di potenza si ottiene con l'aggiunta di un secondo atomo d'azoto all'interno dell'anello eterociclico in posizione R2 (van Beek, 1998). I bisfosfonati attualmente utilizzati per usi clinici, nonostante le differenze chimiche, condividono le seguenti proprietà farmacologiche (Papapoulos, 2006):

- sono assorbiti principalmente dallo scheletro;
- si legano fortemente ai cristalli di idrossiapatite inibendone la mineralizzazione;
- inibiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti;
- vengono trattenuti a lungo nello scheletro e vengono escreti non metabolizzati nelle urine.

La modifica della struttura chimica dei bisfosfonati ha ampliato le differenze tra le concentrazioni efficaci di bisfosfonati necessarie per l'attività antiriassorbitiva rispetto a quelle che inibiscono la mineralizzazione della matrice ossea, rendendo attive le concentrazioni circolanti di tutti i bisfosfonati attualmente utilizzati nella pratica clinica solo per l'inibizione del riassorbimento scheletrico (Russell, 2006).

1.3.FARMACOLOGIA DEI BISFOFONATI

1.3.1. CENNI DI RIMODELLAMENTO OSSEO

Il rimodellamento del tessuto osseo è un processo continuo di riassorbimento e deposizione dell'osso, al fine di mantenerne la resistenza e l'integrità meccanica nel tempo. Tale meccanismo è dunque di fondamentale importanza in quanto permette la sostituzione di osso più vecchio con osso neoformato, oltre al mantenimento invariato della forma e della struttura

ossea per tutta la vita. (Andersen et al., 2013; Sims & Vrahnas, 2014). Questi processi sono regolati da due tipi cellulari differenti, le cui attività in condizioni fisiologiche si trovano in equilibrio e permettono il mantenimento dell'omeostasi ossea:

- Osteoblasti, responsabili del processo di formazione dell'osso;
- Osteoclasti, responsabili del processo di riassorbimento dell'osso.

Pertanto, si ritiene che lo squilibrio tra riassorbimento osseo e neoformazione ossea che si verifica ad esempio nell'osteoporosi, sia dovuto a una durata della vita prolungata degli osteoclasti e ad una riduzione della durata della vita lavorativa degli osteoblasti (Manolagas SC 2000). Pertanto, la modulazione di questi processi da parte di agenti farmacologici può comportare il ripristino dell'equilibrio (Parfitt & Mundy, 1996).

I processi di riassorbimento e formazione di tessuto osseo avvengono all'interno di unità note come 'unità multicellulari di base' (Basic Multicellular Unit: BMU): l'entità del rimodellamento dipende dal numero di BMU attivate a livello della superficie ossea (in modo indipendente l'una dall'altra) (Cremes & Pillai, 2005). In particolare, specifici segnali biochimici permettono il reclutamento dei pre-osteoclasti a livello delle BMU seguito dal loro differenziamento in osteoclasti maturi, che attraverso processi di acidificazione e proteolisi consentono il riassorbimento dell'osso.

A livello della matrice ossea vengono rilasciati vari segnali quali BMPs, TGF- β e calcio che permette il reclutamento dei precursori degli osteoblasti e la loro successiva proliferazione e differenziamento in osteoblasti maturi: inizia dunque la fase di formazione ossea per ricostituire l'osso precedentemente riassorbito, seguita dalla mineralizzazione del tessuto. Nella fase finale detta di terminazione le cellule osteoblastiche tornano ad uno stato di quiescenza. Naturalmente, la durata della vita delle due principali cellule ossee differisce notevolmente: quella degli osteoclasti è di circa 2-3 settimane e quella degli osteoblasti di circa 3 mesi (Fig. 2).

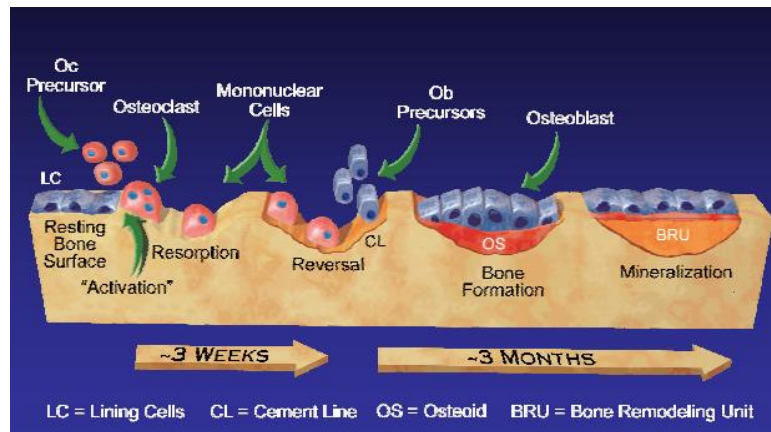


Figura 2 Fasi del rimodellamento osseo (Congresso nazionale SIGIA) (Cremers & Pillai, 2005)

1.3.2. FARMACOCINETICA

1.3.2.1. ASSORBIMENTO

I bisfosfonati hanno proprietà farmacologiche uniche. Attualmente la loro somministrazione è per via orale o endovenosa. La somministrazione per via orale è usata in modo preferenziale per il trattamento dell'osteoporosi, mentre la somministrazione per via endovenosa è utilizzata per patologie più gravi come la malattia di Paget o neoplasie ossee. Infatti, la biodisponibilità dei BP orali è molto bassa, a causa della sua ridotta lipofilia e della carica negativa elevata (Fleisch & Reszka, 1996): vengono assorbiti solo fino ad un massimo del 10% della dose ingerita (McLeod et al., 2012) lungo tutto il tratto gastrointestinale attraverso trasporto paracellulare soprattutto in corrispondenza dei tratti con superfici più estese (Porras & Holland 1999).

L'assorbimento è generalmente più elevato nei giovani mostra una marcata variazione interna intraspecie e generalmente risulta inferiore per i bis fosfonati più potenti. Infatti, sono state riscontrate lievi differenze nell'assorbimento (F) tra i bisfosfonati privi di azoto e gli N-

bisfosfonati contenenti azoto (come alendronato, risedronato e ibandronato tra i più utilizzati) che presentano un tasso F di circa lo 0,7% (Cremers & Pillai, 2005).

I bisfosfonati senza un atomo di azoto nella loro catena laterale, come il clodronato e l'etidronato sembrano avere un assorbimento leggermente superiore del 2-2,5% (Cremers & Pillai, 2005). È stato dimostrato inoltre che l'assorbimento è influenzato negativamente dalla presenza di calcio a livello intestinale: per questo motivo questi farmaci nell'uomo sono somministrati a stomaco vuoto, mai in concomitanza all'ingestione di eventuali latticini. Altri cibi che influiscono negativamente sul tasso di assorbimento sono caffè, tè o succo d'arancia (Gertz et al., 1995).

Della frazione assorbita, circa la metà si deposita a livello osseo per essere poi internalizzato dagli osteoclasti, l'altra metà invece viene escreta invariata dai reni: la differenza dell'assorbimento dipende dalla specie, dal genere e dall'età e può differire tra i composti (Hewitt & Farah, 2007). Si può dunque ben capire, come i BPs somministrati per via orale possano essere utilizzati solo per trattamenti di patologie meno gravi quali l'osteoporosi, dove sono sufficienti anche bassi livelli di farmaco per ottenere l'effetto farmacologico desiderato. Numerosi tentativi di aumentare la bassa biodisponibilità orale dei bisfosfonati non hanno avuto esito positivo.

L'assorbimento per via endovenosa invece è del 100%, garantendo un raggiungimento veloce di una dose alta di BPs: è necessario però in questo caso regolare in modo opportuno le dosi ma anche la velocità di iniezione, che se troppo elevata potrebbe portare problemi a livello renale (Zaidi & Epstein, 2007).

1.3.2.2. DISTRIBUZIONE

I primi studi effettuati grazie all'utilizzo di composti marcati con radioisotopi hanno dimostrato come i BPs che non sono immediatamente escreti per via renale, sono assorbiti principalmente dalle ossa e in piccola parte anche da altri organi come il fegato, i reni e la milza (Monkkonen & Koponen, 1990).

Inoltre, sembra che la deposizione dei BPs in distretti diversi da quelli ossei, sia dovuto ad infusioni troppo rapide di dosi elevate di farmaco, che inducono alla formazione di complessi. Se somministrato a dosi terapeutiche invece, e infuso lentamente, la deposizione extraossea sembra essere trascurabile (Fleisch & Reszka, 1996).

In realtà, la conoscenza riguardo la biodistribuzione dei BPs all'osso è ancora limitata: nonostante si ritenga che i bisfosfonati siano trasportati a livello osseo mediante trasporto paracellulare, non è ben noto il meccanismo preciso con cui tali farmaci sono trasferiti dalla circolazione sanguigna alla matrice ossea dove si legano all'idrossiapatite disponibile sulla superficie.

In uno studio in cui si è valutata la biodistribuzione dei BPs a livello mascellare è stato dimostrato come ci fossero delle differenze nella distribuzione dello zoledronato non solo tra le varie ossa (Fig. 3), ma anche tra i diversi involucri scheletrici, con un elevato assorbimento a livello dell'osso trabecolare e un assorbimento più contenuto a livello dell'osso corticale (Fig. 4) (Weiss & Pfaar, 2008).

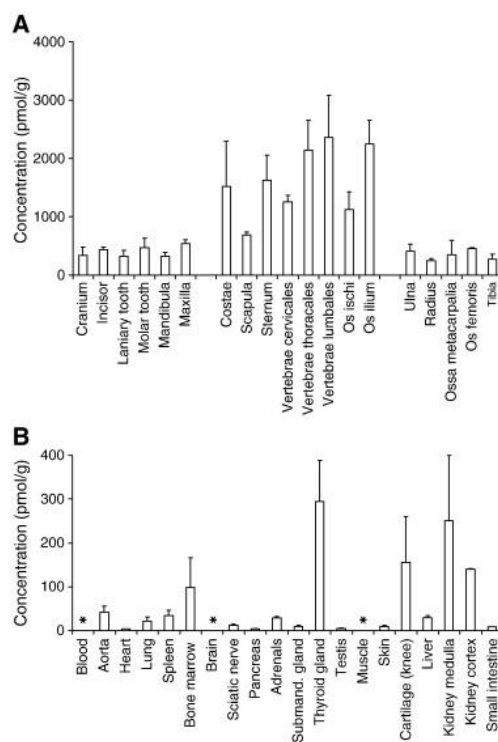


Figura 3 Concentrazioni tissutali di radioattività correlata al 14C-acido zoledronico misurate 96 ore dopo un'infusione endovenosa di 0,15mg/kg nei cani (Weiss & Pfaar, 2008).

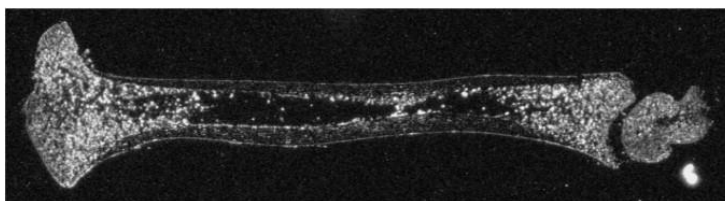


Figura 4 Autoradioluminografo della tibia (sezione longitudinale) 96 ore dopo un'infusione endovenosa di 15 minuti di 14C-acido zoledronico (Weiss & Pfaar, 2008).

1.3.2.3. ELIMINAZIONE

I BPs vengono escreti invariati nelle urine, sebbene una piccolissima percentuale di BPs somministrata per via parenterale sia escreta nella bile (Waaen, 2010). Solo pochi BPs sono metabolizzati: ad esempio etidronato e i clodronato sono metabolizzati in analoghi ATP citotossici anche se non è noto quale sia la percentuale metabolizzata e come vengano escreti

(Frith & Mönkkönen, 1997). Esiste una buona correlazione tra l'escrezione renale di BPs e la funzione renale, come dimostrato dalle relazioni tra la clearance della creatinina e la clearance renale di pamidronato, risedronato, ibandronato e zoledronato.

Una volta che i BPs si legano allo scheletro vengono desorbite dall'idrossiapatite durante il riassorbimento osseo e vengono assorbite dagli osteoclasti, ma possono anche essere riprese dallo scheletro o rilasciate nella circolazione sanguigna. La quantità di BPs nello scheletro può essere ulteriormente incorporata nell'osso durante la continua formazione ossea (Drake & Cremers, 2010). Si pensa che i bisfosfonati incorporati nell'osso vengano rilasciati solo durante il successivo riassorbimento, spiegando l'eliminazione molto lenta e lunga di tutte i bisfosfonati dallo scheletro. Per questa ragione, il tasso di turnover osseo influenza l'emivita dei BPs.

Nell'uomo la quantità di bisfosfonati nell'osso è dedotta dalle concentrazioni di dose nel siero e nell'urina (Cremers & Pillai, 2005; Kasting & Francis, 1992), in quanto non sono disponibili misurazioni dirette delle concentrazioni BPs nelle biopsie ossee umane.

1.3.3. FARMACODINAMICA

L'azione farmacologica primaria dei bisfosfonati è la soppressione del riassorbimento osseo, che prevede diversi passaggi. Inizialmente il bisfosfonato si lega selettivamente ai cristalli di idrossiapatite e successivamente viene internalizzato dagli osteoclasti dove induce una serie di cambiamenti intracellulari che portano all'inattivazione e/o all'apoptosi delle cellule (Rogers & Frith, 1999; Rodan, 1998). I principali cambiamenti riscontrati sono: perdita dell'orletto a spazzola e dei vacuoli citoplasmatici tipici della fase attiva di riassorbimento osseo (Flanagan

& Chambers, 1989) riduzione della produzione di acido lattico, della sintesi di enzimi lisosomiali, pirofosfatasi e fosfatasi acida, fondamentali per l'attività fagocitaria dell'osteoclasta.

Questi processi intracellulari non possono essere valutati nell'uomo, ma l'effetto finale può essere facilmente determinato misurando specifici marker biochimici del riassorbimento osseo, nelle urine o nel siero, che sono rappresentati dai prodotti di degradazione del collagene di tipo I. In passato, molto utilizzata era la idrossiprolina urinaria, sebbene non fosse né specifica né sensibile e la sua determinazione accurata fosse influenzata da specifiche misure dietetiche. Tra gli altri marcatori biochimici del riassorbimento osseo, i telopeptidi N-terminici reticolati (NTx) e i C telopeptidi termici (CTx) sono i più specifici e sensibili al trattamento con bisfosfonati anche se i marcatori hanno mostrato variazioni circadiane e i loro valori nel siero sono influenzati dal cibo (Qvist & Christgau, 2002).

Molte delle caratteristiche della molecola di bisfosfonato necessarie per l'attività biologica erano ben definite nei primi studi: dopo il successo dell'uso clinico del clodronato e dell'etidronato negli anni '70 e '80, sono stati studiati bisfosfonati più potenti con diverse catene laterali R_2 , necessarie per inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti ma in cui R_1 era mantenuto invariato. In particolare, è stato dimostrato come i bisfosfonati contenenti un atomo di azoto primario di base in una catena alchilica (come nel pamidronato e alendronato) sono risultati 10–100 volte più potenti dell'etidronato e del clodronato. I BF che contengono un gruppo azotato terziario (ibandronato e olpadronato) risultano ancora più attivi. I BF con maggiore capacità anti-riassorbitiva sono quelli che contengono un gruppo amminico all'interno di un anello eterociclico: in alcuni modelli sperimentali, sui quali sono stati testati questi BPs, l'attività farmacologica è risultata 10.000 volte più forte rispetto all'etidronato (Fleish, 2002). Tuttavia, a metà degli anni '90, i risultati ottenuti da studi sulle relazioni

struttura-attività hanno permesso di definire in modo dettagliato le caratteristiche spaziali del farmacoforo attivo: per la massima potenza, era evidente che l'atomo di azoto nella catena laterale R₂ doveva trovarsi a una distanza critica dal gruppo P–C–P e in una specifica configurazione spaziale (Ebetino & Bayless, 1996).

Ad oggi, i BPs possono essere suddivisi in base alla struttura chimica (da cui dipende anche un meccanismo d'azione a livello cellulare differente) in due gruppi (Rogers & Crockett, 2010):

- ◆ Bisfosfonati di prima generazione o BPs-non azotati, come il clodronato e l'etidronato, che causano generalmente la lisi cellulare degli osteoclasti. Si comportano come analoghi del PPi essendo incorporati metabolicamente negli osteoclasti come analoghi tossici non idrolizzabili dell'ATP e quindi metabolicamente inutilizzabili. È probabile dunque che l'accumulo intracellulare di questi metaboliti all'interno degli osteoclasti (Frith & Monkkonen, 2001; Rogers & Xiong, 1997) inibisca la loro funzione, portando a un deficit energetico che interferisce con le traslocasi ATP mitocondriali (Lehenkari & Kellinsalmi, 2002): questo induce ad un'alterazione della permeabilità della membrana del mitocondrio, con conseguente rilascio di Citocromo C e dunque morte cellulare degli osteoclasti (Fig. 5).
- ◆ Bisfosfonati di seconda generazione o Amino-BPs, classe che comprende i più potenti composti BPs che inducono a morte cellulare programmata. I membri di questo gruppo interferiscono con specifiche reazioni metaboliche, in particolare agiscono a livello della via biosintetica del mevalonato che porta alla sintesi di colesterolo e altri steroli. I bisfosfonati sono in grado di inibire diversi enzimi in questo percorso in varia misura (Amin & Cornell, 1996; Amin & Cornell, 1992), ma il target principale per gli N-BP è il farnesil pirofosfato sintasi (FPPS): è bloccata così la sintesi di alcuni metaboliti quali il farnesil pirofosfato (FPP) e il geranil pirofosfato (GGPP), necessari affinché avvenga la prenilazione, di piccole GTPasi come Ras, Rab, Rho e Rac, su un

residuo di cisteina in caratteristici motivi C-terminali (Zhang & Casey, 1996; Konstantinopoulos, 2007) (Fig. 5).

L'inibizione di questa modifica post-traduzionale impedisce la traslocazione e l'ancoraggio di queste proteine a livello della membrana cellulare: in particolare queste GTPasi sono importanti proteine segnale che regolano una serie di processi cellulari fondamentali per la funzione degli osteoclasti, tra cui la morfologia cellulare, la disposizione citoscheletrica, le increspature delle membrane e formazione dunque dell'orletto a spazzola, il traffico di vescicole e l'apoptosi (Ridley & Hall, 1992; Ridley & Paterson, 1992; Zerial & Stenmark, 1993; Zhang & Udagawa, 1995).

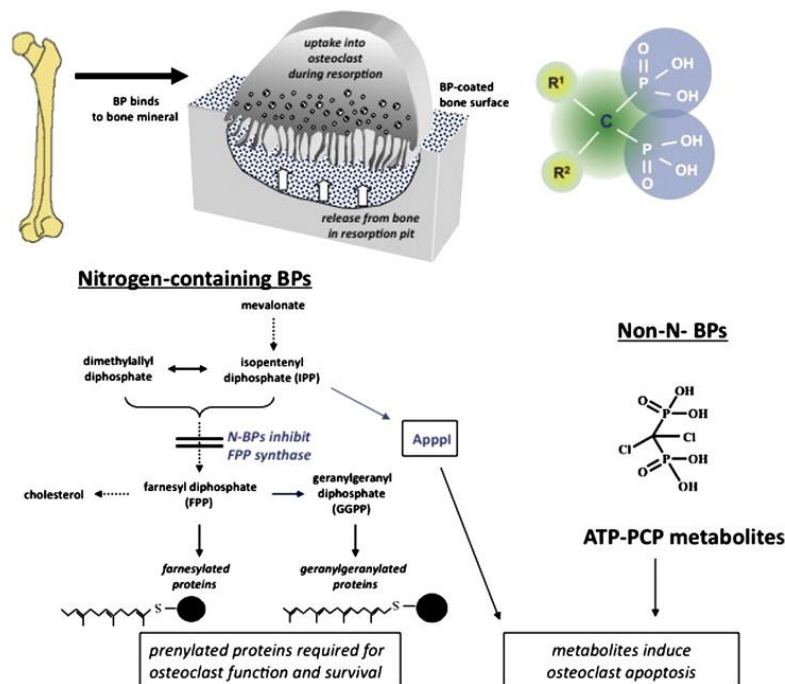


Figura 5 I meccanismi cellulari e biochimici di azione dei bisfofonati (Russell, 2011).

1.4.TIPOLOGIA E MODALITÀ DI ASSUNZIONE

La costante ricerca ha fatto sì che venissero commercializzati numerosi tipi di bisfosfonati nell'arco degli ultimi 50 anni. Suddivisi in bisfosfonati di prima e seconda generazione, in base alla presenza/assenza del gruppo amminico all'interno della loro catena, possiamo ulteriormente classificarli in base alla loro via di somministrazione come riportato in tabella 1.

	BISFOFONATO	SOMMINISTRAZIONE
I GENERAZIONE	Clodronato	• Endovenosa • Intramuscolare
	Etidronato	• Orale
II GENERAZIONE	Alendronato	• Orale
	Neridronato	• Endovenosa • Intramuscolare
	Pamidronato	• Endovenosa • Intramuscolare
	Ibandronato	• Orale
	Risedronato	• Orale • Endovenosa • Intramuscolare
	zoledronato	• Endovenosa • Intramuscolare

Tabella 1 Suddivisione bisfosfonati

BPs-NON AMINO

- **Etidronato:** è un bisfofonato di prima generazione, caratterizzato da bassa potenza farmacologica. Attualmente usato per la Malattia di Paget. Fu il primo BP ad essere usato e approvato per l'osteoporosi. Alcuni studi hanno dimostrato come il trattamento ciclico con etidronato, in donne in menopausa che avevano già precedentemente avuto fratture vertebrali, riducesse la possibilità di nuove fratture e aumentasse la massa ossea (Storm & Thamsborg, 1990).
- **Clodronato:** è uno dei bisfosfonati in uso clinico da più tempo. Ha bassa potenza sulle cellule e bassa affinità minerale ma è stato approvato per l'osteoporosi in alcuni paesi, in seguito ad alcuni studi in cui è stato dimostrato come abbia effetto sulle fratture vertebrali (McCloskey & Selby, 2004).

BPs-NON AMINO

- **Alendronato:** farmaco più studiato e utilizzato nell'osteoporosi. L'efficacia di questo BPs nell'uso clinico sembra essere superiore a quanto previsto dalla sua potenza cellulare. Vari studi hanno dimostrato l'efficienza dell'alendronato in vari tipi di osteoporosi, sia che si tratti di osteoporosi post-menopausale (Arboleya & Morales, 2000), sia che si tratti di osteoporosi maschile o cortisonica (Wang & Zhang, 2018).
- **Pamidronato:** usato in molti paesi per il trattamento della malattia di Paget e in neoplasie maligne, ed in pazienti che non tollerano trattamenti con BPs orali per l'osteoporosi (Russell & Watts, 2008).
- **Ibandronato:** ha un'affinità alla componente minerale compresa tra quella dell'alendronato e risedronato. È l'unico BPs a disposizione che ha dimostrato sicurezza

e tollerabilità sia per il trattamento orale e intravenoso, oltre che una notevole efficacia nel prevenire fratture vertebrali e non vertebrali (Amling & Kurth, 2009).

- **Risedronato:** è tra i più forti inibitori dell'FPPS tra i bisfosfonati clinicamente rilevanti e tra i più usati nell'osteoporosi. È efficace su tutti i tipi di fratture (Russell & Watts, 2008) e la sua emivita è superiore ai dieci anni.
- **Zoledronato:** ha una forte attività inibitoria su FPPS e osteoclasti, unita ad un'alta affinità per il minerale osseo. Questo fa sì che sia un BPs con elevata potenza e ad azione prolungata. È somministrato per via endovenosa soprattutto per il trattamento di metastasi ossee.

1.5.INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON BISFOFONATI

1.5.1. OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico, caratterizzata da una bassa densità minerale e dal deterioramento della micro-architettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea legato prevalentemente all'invecchiamento. Questa situazione porta, conseguentemente, ad un aumentato rischio di frattura (in particolare di vertebre, femore, polso, omero, caviglia) per traumi anche minimi o addirittura in assenza di traumi. (Faglia & Beck-Peccoz, 2006).

Dunque, è importante prevenire e diagnosticare tale patologia, prima che si verifichi una qualsiasi frattura, in quanto l'osteoporosi esercita un forte impatto sulla qualità della vita e mortalità del paziente (Melmed & Polonsky, 2016). In Italia circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini sono affetti da tale patologia (Rossini & Adami, 2016).

Si distinguono osteoporosi primitive (post-menopausale, senile, rare forme giovanili, idiopatica dell'adulto) e secondarie: queste ultime sono sostenute da numerose patologie (endocrine,

ematologiche, respiratorie, gastrointestinali, reumatiche, renali, neurologiche, infettive, genetiche) e farmaci (glucocorticoidi, blocco ormonale adiuvante, inibitori di pompa protonica, inibitori del reuptake della serotonina, levotiroxina a dosi soppressive, tiazolidinedioni, anticonvulsivanti, ciclosporina) (Rossini & Adami, 2016; Faglia & Beck-Peccoz, 2006). Molti fattori, tra cui età, sesso, razza (in particolare i caucasici), genetica, stato riproduttivo, basso apporto di calcio ed esercizio fisico, influenzano la massa ossea.

La perdita di osso, valutata in base alla percentuale di mineralizzazione dell'osso (BMC, *Bone Mineral Content*) e alla densità (BMD, *Bone Mineral Density*), è mediamente doppia nelle donne rispetto agli uomini della medesima età. Le fratture interessano principalmente corpi vertebrali, estremo prossimale di femore e omero ed estremo distale del radio (Melmed & Polonsky, 2016; Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità, 2017). In particolare, nelle donne in post menopausa si osserva un marcato aumento di fratture dell'avambraccio distale, che raggiunge un plateau dopo 10-15 anni. L'aumento di incidenza delle fratture vertebrali dopo la menopausa invece, è più graduale ma continua ad aumentare nel corso della vita della donna. L'aumento delle fratture dell'anca segue quello delle fratture vertebrali, aumentando notevolmente in età avanzata. In menopausa inoltre è stata dimostrata una rapida perdita ossea, associata alla diminuzione di estrogeni (Khosla & Atkinson, 1997) e in piccola parte anche di progestinici.

Questa perdita ossea è causata da un squilibrio tra riassorbimento osseo e formazione ossea: infatti il riassorbimento osseo, valutato dai marker biochimici, aumenta del 90% in menopausa, mentre i marker di formazione ossea aumentano solo del 45% (Garnero & Sornay-Rendu, 1996). Gli uomini invece, non sembrano avere un incremento significativo di fratture dell'avambraccio con l'età (Fig. 6), che può essere, in parte, dovuto alle loro ossa più grandi. È evidente però un chiaro aumento dell'incidenza di fratture vertebrali e dell'anca, sebbene l'insorgenza sia ritardata di circa 10 anni rispetto alle donne. (Khosla & Riggs, 2005).

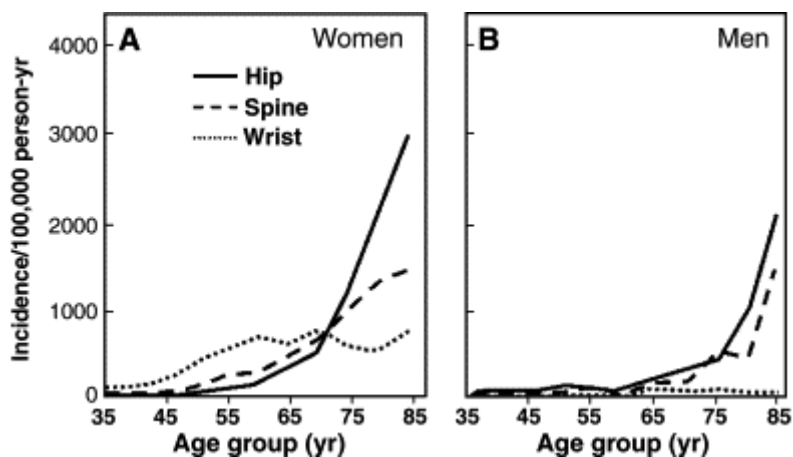


Figura 6 Tassi di incidenza specifici per età per femore prossimale (anca), vertebrale (colonna vertebrale) e fratture distali dell'avambraccio (polso). Donne (A) e uomini (B) (Khosla & Riggs, 2005).

L'etidronato è stato il primo BP approvato per l'osteoporosi (Watts, 1990), seguito da alendronato (Bone & Hosking, 2004), risedronato e ibandronato, e più recentemente zoledronato. Questi BP aumentano la massa ossea e riducono il rischio di fratture alla colonna vertebrale del 30-70%, e anche a vari livelli in altri siti scheletrici in donne in postmenopausa (Holick, 2007). Si raccomandano interventi non farmacologici e farmacologici, a seconda della valutazione del rischio di frattura. Si distinguono tre gradi di rischio:

- Basso rischio: si consiglia unicamente uno stile di vita adeguato;
- Medio rischio: i farmaci di solito non sono necessari ma possono essere considerati in aggiunta ad uno stile di vita e ad un'adeguata assunzione giornaliera di calcio e vitamina D;
- Alto rischio: considerare il trattamento farmacologico in aggiunta ad uno stile di vita e un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D.

1.5.2. MALATTIA DI PAGET

La malattia di Paget (PDB) è una malattia ossea focale cronica che si presenta principalmente negli adulti di mezza età o più anziani. È caratterizzata da un eccessivo riassorbimento osseo localizzato, seguito da un aumento dell'attività osteoblastica compensativa che porta ad osso non strutturato, fibroblastico e biomeccanicamente instabile. Questa patologia può interessare una o più ossa ma non coinvolge mai l'intero scheletro (Valenzuela & Pietschmann, 2017). Lo studio degli scheletri riesumati ha suggerito che i primi casi di malattia di Paget furono osservati nell'Europa occidentale (prevalentemente Gran Bretagna) nel periodo romano, intorno al I-IV secolo (May, 2010).

La comparsa familiare della malattia è stata riconosciuta per la prima volta intorno al 1926 e recenti stime suggeriscono che il 15-30% delle persone con PDB ha uno o più parenti affetti. Diversi studi sui pazienti con malattia di Paget hanno dimostrato che esiste un modello di trasmissione autosomica dominante (Singer & Bone, 2014). La diagnosi di PDB è rara prima dei 50 anni. La malattia colpisce sia uomini che donne (Singer & Bone, 2014); nella maggior parte dei casi è evidente una predominanza maschile e induce ad un aumento delle fosfatasi alcaline totali.

Al momento della diagnosi, le radiografie mostrano in genere un quadro misto di lisi e sclerosi che conferiscono alla malattia di Paget il suo caratteristico aspetto radiografico. L'aumento del tasso di rimodellamento si riflette nell'aumento dei marker di turnover osseo. Tutti i marcatori di formazione e riassorbimento osseo sono influenzati in misura simile, ad eccezione dell'osteocalcina plasmatica, che è bassa rispetto ad altri marcatori di neoformazione come la fosfatasi alcalina (ALP) o i peptidi del procollagene. La scintigrafia ossea è il metodo migliore per determinare l'entità del coinvolgimento scheletrico. Questo può essere quantificato come il

numero totale di ossa interessate o la proporzione dello scheletro coinvolto. Inizialmente, per inibire il riassorbimento osseo da parti degli osteoclasti, il trattamento della Malattia di Paget prevedeva l'utilizzo di calcitonina, ormone che induceva a una diminuzione del 40-50% dei marcatori biochimici di turnover osseo e un miglioramento radiologico (Doyle & Greenberg, 1974) ma non permetteva un controllo completo della malattia, l'effetto era di breve durata e prevedeva una serie di fastidiosi effetti collaterali per i pazienti (Reid, 2012). Di conseguenza la calcitonina è stata soppiantata dai bisfosfonati: l'etidronato fu il primo ad essere usato nel 1973 (Altman & Johnston, 1973) ma era limitato dalla tossicità (induzione dell'osteomalacia a basso turnover) causata da somministrazioni a dosi elevate per periodi prolungati. Nel corso dei 30 anni successivi, sono stati introdotti bisfosfonati di potenza e durata d'azione maggiori: quelli più utilizzati sono i BPs ad uso parenterale come clodronato e pamidronato.

Ad oggi però, lo zoledronato è considerato il più potente bisfosfonato testato per usi clinici: nello studio di Reid et al., è stato dimostrato in seguito ad una comparazione tra zoledronato e risedronato, come il primo abbia un'azione più rapida ed effetti superiori soprattutto in termini di qualità della vita, incluso il sollievo dal dolore (Reid et al., 2005). È stato dimostrato che la soppressione del turnover osseo con il trattamento con bisfosfonati migliora il dolore osseo pagetico, cura le lesioni litiche, riduce il turnover osseo e ripristina una struttura ossea più normale (Reid, 2016).

1.5.3. METASTASI OSSEE

Le metastasi ossee sono comuni nei pazienti affetti da vari tipi di cancro (Tabella 2) (Ferlay & Bray, 2004; Zekri & Ahmed, 2001), in particolare in quelli che presentano carcinoma mammario e prostatico, in cui l'incidenza nei pazienti con metastasi è di circa il 70% (Coleman,

2001; Coleman, 1997). Le metastasi ossee sono associate a una considerevole morbidità scheletrica, incluso un importante dolore osseo (che può richiedere forti analgesici o radioterapia palliativa), fratture patologiche, compressione del midollo spinale o delle radici nervose e ipercalcemia della malignità (HCM), che può ridurre sostanzialmente la qualità della vita.

Le lesioni ossee maligne sono in genere classificate in base al loro aspetto radiografico come osteolitiche, osteoblastiche o miste. Tuttavia, tutte le lesioni ossee condividono una patofisiologia comune caratterizzata da una alterazione del metabolismo osseo.

I pazienti con carcinoma mammario hanno la più alta incidenza di complicanze scheletriche (Lipton & Theriault, 2000; Rosen & Gordon, 2004). Studi istomorfometrici e biochimici (marcatori di riassorbimento osseo nel siero e/o nelle urine) hanno dimostrato che entrambe le lesioni osteolitiche e osteoblastiche sono associate ad un aumento del riassorbimento osseo (Garnero & Buchs, 2000; Demers & Costa, 2000). Per i pazienti con carcinoma mammario metastatico alle ossa, è stato dimostrato che il trattamento intravenoso con pamidronato (Hortobagyi & Theriault, 1996), acido zoledronico e ibandronato allevia il dolore scheletrico e riduce le complicanze scheletriche, mentre dei bisfosfonati orali contenenti azoto, solo l'ibandronato è stato efficace nel ridurre il dolore osseo (Body & Diel, 2004). Se però il carcinoma mammario è caratterizzato da lesioni osteolitiche, le metastasi scheletriche da carcinoma prostatico sono descritte come osteoblastiche. Tra i bisfosfonati, solo l'acido zoledronico si è dimostrato efficace nel ridurre complicanze scheletriche negli uomini con carcinoma prostatico ormone-refrattario, (Saad & Gleason, 2002) con una riduzione del rischio assoluto dell'11% a 2 anni rispetto al controllo).

Nel mieloma multiplo, la proliferazione clonale di plasmacellule maligne all'interno della cavità del midollo osseo provoca osteolisi e distruzione scheletrica: diversi studi hanno dimostrato che

sia il pamidronato che l'acido zoledronico hanno un importante ruolo palliativo nel ridurre l'incidenza di ipercalcemia ed problematiche scheletriche associate al mieloma (Berenson & Lichtenstein, 1996) ponendo i bisfosfonati a somministrazione intravenosa tra i più utilizzati nelle terapie per prevenire e curare le patologie ossee associate al mieloma.

In particolare in un studio clinico multicentrico che ha coinvolto 1960 pazienti (Tab. 2) con mieloma di nuova diagnosi sottoposti a chemioterapia, la somministrazione di zoledronato ha ridotto la mortalità del 16% e prolungato la sopravvivenza media di 5,5 mesi rispetto all'utilizzo del clodronato (Morgan & Davies, 2010).

Tumor type	5-year worldwide prevalence (× 1,000)^a	Incidence of bone metastases in patients with advanced metastatic disease (%)^b	Median survival from diagnosis of bone metastases (months)^c
Breast cancer	3,860	65-75	19-25
Prostate cancer	1,555	65-75	12-53
Lung cancer	1,394	30-40	6-7
Bladder cancer	1,000	40	6-9
Renal cell carcinoma	480	20-25	12
Thyroid	475	60	48
Melanoma	533	14-45	6

^aData from *Ferlay et al.* [1].
^bData from *Coleman et al.* [2].
^cData from *Coleman et al.* [3] and *Zekri et al.* [4].

Tabella 2 Prevalenze di metastasi ossee in pazienti con tumori solidi (Morgan & Davies, 2010).

Le complicanze scheletriche delle metastasi ossee rimangono un problema sanitario importante nei pazienti con carcinoma avanzato. Tuttavia, i bisfosfonati offrono benefici significativi ai pazienti con metastasi ossee riducendo le complicanze scheletriche e riducendo il dolore osseo.

1.6.TOLLERABILITÀ ED EFFETTI COLLATERALI

L'esperienza clinica complessiva dimostra che i bisfosfonati sono molto ben tollerati se dosati e somministrati in modo appropriato. Ciononostante, sia i BPs somministrati per via orale, che quelli somministrati per via endovenosa sono associati a diversi effetti collaterali: gli effetti gastrointestinali (GI) sono tra le più importanti reazioni avverse extra-scheletriche legate all'uso di bisfosfonati, insieme a quelle cardiovascolari e ad alcuni tipi di cancro.

1.6.1. EFFETTI GASTROINTESTINALI

I sintomi gastrointestinali sono gli effetti collaterali più frequenti attribuiti all'uso di BPs. I bisfosfonati contenenti azoto (in particolare l'alendronato) sono stati associati a irritazione e ulcere esofagee, con conseguente bruciore di stomaco, dolore toracico sub-esterno e nausea (Abraham & Cruz-Correa, 1999; de Groen & Lubbe, 1996; Lowe & Depew, 2000; Ribeiro & DeVault, 1998). Questi sintomi si manifestano generalmente entro le prime settimane di terapia. Sono stati segnalati casi rari di sanguinamento gastrointestinale significativo e perforazione o stenosi esofagea (Levine & Nelson, 1997). Non tutti gli studi sui BPs hanno però riportato effetti collaterali gastrointestinali: i bisfosfonati non contenenti azoto come il clodronato e l'etidronato producono eventi avversi gastrointestinali notevolmente ridotti, tra cui il più comune è la diarrea (Graham, 2002).

Studi sulla somministrazione orale ed endovenosa di acido ibandronico invece, hanno evidenziato un aumento del rischio di sintomi gastrointestinali (rispettivamente 1,7-7,4% e 14-20% per l'ibandronato orale ed endovenoso) rispetto al controllo (Eriksen, 2014). Al contrario,

il risedronato non è stato associato ad alcun effetto collaterale gastrointestinale (Eriksen, 2014). Studi endoscopici controllati randomizzati hanno evidenziato una diminuzione di ulcere gastriche, entro 14 giorni dall'inizio del trattamento tra i pazienti che utilizzano il risedronato giornalmente rispetto ai destinatari giornalieri di alendronato (Lanza & Hunt, 2000).

Tuttavia, i dati più recenti di uno studio randomizzato controllato non hanno rilevato differenze nella tollerabilità gastrointestinale o negli effetti avversi quando si confrontano l'efficacia e la tollerabilità del dosaggio settimanale di questi farmaci (Rosen & Hochberg, 2005).

I bisfosfonati devono essere sospesi nei pazienti che manifestano un peggioramento significativo o persistente dei sintomi gastrointestinali: in particolare soggetti con disturbi della motilità esofagea e stenosi o che non sono in grado di rimanere in posizione eretta dopo la somministrazione non sono considerati candidati idonei per la terapia con alendronato e con altri bisfosfonati orali contenenti azoto. I meccanismi attraverso i quali le BP possono causare effetti collaterali gastrointestinali sono correlati al loro scarso assorbimento gastrointestinale. È noto infatti come meno dell'1% dei BPs orali venga assorbito lasciando esposta la mucosa gastrica e intestinale a una grande quantità di farmaco che potrebbe essere responsabile di questi fenomeni avversi gastrointestinali (Pazianas & Miller, 2010). Una reazione di ipersensibilità della mucosa gastrointestinale dovuta alla prolungata esposizione ai BPs potrebbe essere la causa di ulcere esofagiche e persino emorragie gastrointestinali (Naniwa & Maeda, 2010). Tutti i pazienti che utilizzano BPs devono ricevere chiare istruzioni sulle modalità di assunzione dei bisfosfonati orali per ridurre al minimo l'esposizione esofagica a questi farmaci.

1.6.2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Diversi studi hanno dimostrato che i bisfosfonati, come etidronato, pamidronato e clodronato, inibiscono anche lo sviluppo dell'aterosclerosi senza influire sul livello del colesterolo sierico o sul profilo lipidico (Rosenblum & Flora, 1975; Kramsch & Chan, 1978; Kramsch & Aspen, 1981; Ylitalo & Oksala, 1994; Zhu & Sun, 1994). Sulla base di dati sperimentali, questi farmaci sembrano essere promettenti nella prevenzione dell'aterosclerosi umana ed in particolare è stato evidenziato come l'etidronato inibisca l'ispessimento della tonaca intima/media dell'arteria carotide nell'uomo (Koshiyama & Nakamura, 2000). Tuttavia, durante il trattamento con BPs, alcuni pazienti hanno manifestato diversi eventi cardiovascolari, come la fibrillazione atriale (FA) (ovvero una momentanea alterazione del normale ritmo del cuore), ictus o morte cardiovascolare. Tuttavia, i risultati ottenuti in riferimento a tali problematiche cardiovascolari non sono ad oggi uniformi.

Nello studio HORIZON (in cui i pazienti sono stati trattati ogni anno con acido zoledronico per via intravenosa) i pazienti trattati con acido zoledronico hanno manifestato un maggior numero di casi di FA rispetto al placebo (1,3% rispetto allo 0,5%, rispettivamente), sebbene la maggior parte della FA sia stata segnalata 30 giorni dopo la terapia con acido zoledronico, tempo entro il quale l'acido zoledronico non è più rilevabile nel sangue (Douglas, 2009) e che mette dunque in discussione questa associazione. Al di là delle prove cardine, non è stata data ulteriore luce su questo argomento come riportato in due studi danesi (Sørensen & Christensen, 2008; Abrahamsen & Eiken, 2009).

Non esistono ancora meccanismi biologici plausibili che collegano la terapia con bisfosfonati all'aritmia cardiaca, tuttavia alcuni autori hanno ipotizzato che la causa possa essere un accumulo di BP nella parete arteriosa o processi di infiammazione rilevati negli studi sugli

animali (Abrahamsen & Eiken, 2009). Il possibile aumento dei livelli di calcio è stato anche indicato come una probabile causa di aritmia, nonostante l'effetto poco o nullo che l'acido zoledronico aveva sui livelli sierici di calcio dopo la sua infusione (Sørensen & Christensen, 2008). Dopo aver esaminato le prove esistenti, nel 2008 la FDA ha concluso che l'associazione tra l'assunzione di BP e il rischio di FA non era stata confermata.

1.6.3. EFFETTI SCHELETRICI

Poiché i BPs si accumulano nello scheletro, esistono preoccupazioni circa gli effetti della terapia con bisfosfonati a lungo termine o ad alte dosi. Sono stati segnalati diversi casi di fratture insolite associate a fragilità femorale tra pazienti che assumono bisfosfonati orali, di solito alendronati, e sono state trasmesse ai registri degli eventi avversi dell'OMS più di 800 segnalazioni di fratture da fragilità legate a terapie con bisfosfonato (Lorenzini & Desmeules, 2009).

In alcuni studi inoltre, la somministrazione continua e a lungo termine di etidronato, ha provocato dolore osseo, fratture ed evidenze istologiche di accumulo di osteoidi che assomigliava all'osteomalacia (Chavassieux & Arlot, 1997). La principale preoccupazione clinica con i potenti bisfosfonati è la potenziale compromissione della qualità ossea, che può compromettere i normali meccanismi di riparazione scheletrica o causare un eccessivo invecchiamento e mineralizzazione del tessuto osseo. Uno dei maggiori effetti collaterali in seguito all'assunzione di bisfosfonati, è legato all'osteonecrosi dei mascellari, successivo a trattamento chirurgico orale, come verrà ampiamente descritto successivamente.

1.6.4. CANCRO

Dopo la commercializzazione di alendronato, sono stati pubblicati diversi studi clinici che documentavano un possibile rischio di cancro esofageo tra i consumatori di tali BPs, il che ha portato a un cambiamento nell'etichetta di questo farmaco (De Groen et al., 1996). Da allora, sono state sollevate preoccupazioni riguardo a questa associazione. Il cancro esofageo è considerato uno dei tumori più mortali al mondo che colpisce oltre 450.000 persone (Zhang, 2013).

Dal report di Wysowski (Wysowski 2009) alla Federal Drug Administration degli Stati Uniti nel 2009, nel quale venne rilevato che dalla commercializzazione iniziale dell'alendronato nel 1995, la Federal Drug Administration aveva ricevuto 23 casi clinici di pazienti che avevano sviluppato tumori esofagei dopo aver assunto il farmaco, sono stati effettuati un certo numero di studi, la maggior parte in grandi banche dati nazionali, col fine di esaminare una possibile associazione tra uso di bisfosfonati e cancro esofageo, ma i risultati sono stati contrastanti. (Ellen Wright, Peter T Schofield, 2015).

Uno dei percorsi patologici proposti per spiegare come la BP aumenterebbe il rischio di cancro esofageo include l'esofagite cronica: la lesione persistente della mucosa dovuta all'ingestione della pillola, chiamata pillola-esofagite (De Groen et al., 1996) potrebbe portare a displasia delle cellule esofagee e ad un aumentato rischio di esofago di Barrett (Green et al., 2010) .

Due studi caso-controllo hanno supportato l'ipotesi di aumento del rischio di cancro esofageo tra i pazienti che utilizzano BPs: il primo è stato condotto nel 2010 nel Regno Unito, ed è stato dimostrato come soggetti con almeno 10 prescrizioni di BPs fossero maggiormente predisposti al cancro esofageo, indipendentemente dal tipo di BP utilizzato e indipendentemente da altri

fattori di rischio (Green et al., 2010); il secondo studio è stato condotto con veterani statunitensi ed è stato evidenziato un aumento doppio del rischio di esofago di Barrett, (malattia premaligna che porta all'insorgenza del cancro esofageo) i pazienti che sono sottoposti a terapia con BPs (Lin et al., 2013).

Tuttavia, la maggior parte degli studi caso-controllo e diverse meta-analisi che hanno confrontato l'incidenza del cancro esofageo negli utilizzatori di bisfosfonati orali rispetto ai non utilizzatori, non sono riusciti a mostrare un legame tra l'assunzione di bisfosfonati e il cancro esofageo. (Cardwell CR, 2010; Abrahamsen B et al. 2012; Oh et al., 2012; Ghirardi et al., 2014).

1.6.5. ALTRI EFFETTI

Sebbene generalmente ben tollerate da circa il 35% dei pazienti, le dosi iniziali di bisfosfonati per via endovenosa sono associate a una risposta di fase acuta transitoria simile a una malattia simil-influenzale (Delmas PD, 2006), caratterizzata dal verificarsi di febbre, brividi, dolore muscoloscheletrico diffuso, nausea, affaticamento e mal di testa (Black et al. 2007; Reid, 2010). La comparsa dei sintomi avviene all'incirca dopo 1 giorno dall'infusione endovenosa, con una durata media di circa 3 giorni, e i sintomi raramente durano oltre 2 settimane: questi ultimi sono classificati come lievi o moderati nel 90% dei casi. (Reid, 2010).

Un importante studio multinazionale ha identificato una serie di fattori di rischio per la fase acuta quali età più giovane, etnia asiatica non giapponese e uso di farmaci antinfiammatori non steroidei, mentre una precedente esposizione al bisfosfonato orale è associata a una minore incidenza di risposta di fase acuta (Reid, 2010).

Anche la carenza di vitamina D è stata associata a una maggiore incidenza di risposta di fase acuta negli adulti (Bertoldo et al., 2010).

È stato stabilito sia in modelli animali (Troehler, 1985) sia in una serie di casi clinici (Chang, 2003; Markowitz, 2003) che i bisfofonati somministrati per via endovenosa possono causare danni ai reni sotto forma di necrosi tubulare acuta o collasso della glomerulosclerosi focale segmentaria (Markowitz, 2001). È molto meno chiaro se questo può rappresentare un problema nei pazienti che assumono bisfofonati orali (Perazella & Markowitz, 2008).

Infiammazione delle strutture oculari (irite, uveite e congiuntivite) sono effetti collaterali insoliti ma indiscussi della terapia con bisfofonati (Richards & Wiffen, 2006): questi eventi avversi sono stati inizialmente descritti con il pamidronato ed è stato notato che i sintomi si sono verificati spesso dopo una reazione in fase acuta all'infusione del farmaco. (Leung et al., 2005).

Infine, in vari studi sono state segnalate reazioni cutanee tra cui orticaria e prurito (Phillips, 1998; Barrera, 2005) mentre reazioni gravi come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono molto rare (meno di 1 su 10.000 pazienti) (Musette, 2010). L'eruzione cutanea è tra i 15 motivi più frequenti per l'interruzione dell'alendronato (Biswas, 2003).

2. CAPITOLO 2: OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

2.1. INTRODUZIONE

L'osteonecrosi della mascella correlata ai bisfosfonati (BRONJ), caratterizzata da esposizione ossea refrattaria, è recentemente emersa come un grave effetto collaterale del trattamento con bisfosfonati. Inizialmente si pensava che BRONJ fosse dovuta ad alte dosi di bisfosfonati somministrati per via endovenosa durante il trattamento di lesioni ossee metastatiche o mieloma multiplo. Tuttavia, studi più recenti hanno indicato che BRONJ si verifica in maniera significativa anche in pazienti che ricevono basse dosi di BP orali per il trattamento dell'osteoporosi (Yoneda, Hagino, 2017; Khan, Morrison, 2015).

I fattori che influenzano lo sviluppo della necrosi sono numerosi. Tuttavia, il genere femminile e l'età sembrano essere i fattori di rischio più significativi (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007; Vaszilkó, 2011). Altri potenziali fattori di rischio includono abitudini viziate (ad es. uso di tabacco, obesità) e comorbidità (insufficienza renale, anemia, diabete).

La tipologia di bisfosfonato utilizzato (azotato o non azotato), la modalità e la durata della somministrazione oltre che la causa del suo utilizzo (patologie maligne o non maligne) influenzano l'insorgenza di questo grave effetto collaterale (Ruggiero, Dodson, 2009; Vahtsevanos, Kyrgidis, 2009; Tsao et al., 2013). L'assunzione di altri farmaci come corticosteroidi, immunosoppressori, anti estrogeni e chemioterapici possono contribuire all'aumento di rischio di sviluppo di BRONJ. (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2011; Vaszilko, Kovacs, 2014).

2.2. PHOSSY JAW

La Phossy Jaw (Fig. 7) fu descritta per la prima volta nella metà del diciannovesimo secolo: in particolare nel 1845 a Vienna furono riportati i primi 22 casi di Phossy Jaw in soggetti operanti all'interno di industrie coinvolte nella produzione di fiammiferi (Hunter D, 1935).

Successivamente fu dimostrato che circa l'11% dei lavoratori sviluppò la malattia. Il periodo medio dalla prima esposizione alla diagnosi era di 5 anni, (Legge, 1934; Hunter, 1935) tuttavia occasionalmente, questo risultava essere più breve (pochi mesi) (Hunter, 1935). La mandibola risultava essere danneggiata nel 60% dei casi (Hope, Hanna, 1923) e la carie dentaria era considerata un prerequisito importante per la manifestazione della malattia.

Nell'era pre-antibiotica, nonostante le misure preventive all'interno delle fabbriche includessero la sorveglianza ed il trattamento dentale, tale malattia risultò fatale in circa il 20% dei casi, di solito a causa di setticemia o meningite. (Hunter, 1935). Le vittime erano spesso giovani ed i in buona salute. Grave dolore e deformità erano i segni distintivi della malattia (Miles, 1972). Il trattamento e la prevenzione di questa patologia ha permesso di ottenere importanti risultati positivi nell'ambito dell'igiene industriale. (Hamilton, Hardy, 1949; Hamilton, Hardy, 1983).

Donald Hunter, decano britannico della medicina del lavoro, ha commentato così la Phossy Jaw: "It was the most distressing of all the occupational diseases because it was very painful and was accompanied by a foul fetid discharge that made its victims almost unendurable to others. It was obstinate and chronic, the treatment was agonising and the final result was a distressing disfigurement. It was this disfiguring effect plain to every observer that made phosphorus poisoning so notorious and led to determined efforts for its abolition in every

civilised land. (È stata la più angosciante di tutte le malattie professionali perché molto dolorosa ed accompagnata da un odore fetido che ha reso le sue vittime quasi insopportabili agli altri. Era ostinato e cronico, il trattamento era angosciante e il risultato finale era una deturpazione sconvolgente. Fu questo effetto deturpante evidente per ogni osservatore che rese l'avvelenamento da fosforo così noto e portò a determinati sforzi per la sua abolizione in ogni terra civilizzata)” (Hunter, 1935).

Le descrizioni di queste lesioni mascellari prevedevano l'osservazioni di una iniziale zona rossa opaca sulla gengiva che era spesso sovrastante ad un dente "infetto". Secondo quanto riferito da Hughes, (Hughes, Baron, 1962) i sintomi iniziali sono stati descritti come segue: “E’ stato notato che la malattia, di solito scaturiva da un dolore in uno o più denti. Inizialmente, questo è stato probabilmente confuso con un mal di denti ordinario e, a volte, intermittente. Prima o poi, tuttavia, la ricorrenza del dolore ha reso necessaria l'estrazione del dente e il dolore e il fastidio per un certo periodo sono cessati. La ferita nella gengiva, tuttavia, non guariva; materia purulento cominciò a trasudare da essa, e per molto tempo una parte dell'alveolo è rimasta scoperta. "Il decorso della malattia poteva continuare per diversi anni. In un altro scenario, un'ulcera indolente è stata spesso associata alla cavità di un dente estratto di recente. L'alveolo post estrattivo sarebbe indolentemente coinvolto nell'infiammazione associata (Wakefield, 1948). In entrambi gli scenari, vi sarebbe un'estensione progressiva della lesione iniziale con aree sempre più grandi di esposizione ossea ed eventuale sequestro osseo. Il sequestro veniva spesso descritto come poroso e talvolta rappresentato come “mangiato da vermi o simile ad una pietra pomice” (Miles, 1972).

Nel 1944, Kennon e Hallem (Kennon, Hallam, 1944) descrissero ciò che percepivano come 2 diverse epoche di mascella Phossy. Nella loro discussione, descrissero un'area di "necrosi estesa e suppurazione", e un "area moderna di piccolo sequestro". Queste osservazioni possono essere dovute ai cambiamenti nei livelli di esposizione o probabilmente ai cambiamenti

nell'accesso alle cure. Inoltre, Kennon e Hallam riferirono come, radiograficamente, le aree di coinvolgimento mostrassero un maggiore contrasto dell'osso interessato dall'osso non interessato, rispetto all'osteomielite standard.

Interessante fu scoprire come il fosforo fosse il principale fattore causale nella Phossy Jaw: il rischio era associato al solo fosforo bianco (metabolicamente attivo) e non al fosforo rosso. Sebbene entrambi siano composti elementari, il fosforo rosso e bianco sono allotropi l'uno dell'altro e, conseguentemente, presentano differenze significative nelle proprietà fisiche e chimiche. La base fisiologica di come il fosforo bianco provochi la mascella fangosa rimane tutt'ora irrisolta.

Nonostante il fosforo bianco sembri accumularsi nella regione orale, non è ancora noto se tale accumulo sia dovuto al fatto che la cavità orale è stata il portale iniziale e quindi è stata esposta più di altre regioni e / o se il fabbisogno di ricambio osseo delle mascelle ne abbia comportato l'accumulo.

Sebbene il fosforo bianco sia stato utilizzato in particolar modo nell'industria dei fiammiferi, anche altre fabbriche sono state coinvolte nell'epidemia di mascella fangosa: i produttori di fuochi d'artificio, i produttori di ottoni e i fabbricanti di munizioni da guerra di tipo tracciante hanno utilizzato fosforo bianco (Kennon, Hallam, 1944; Aronson, 1997; Myers, McGlothlin, 1996). Ancora oggi, esami dentali e misure preventive rimangono in vigore presso il Pine Bluff Arsenal in Arkansas, dove sono prodotte munizioni al fosforo bianco. Nonostante questo, la ventilazione moderna, le misure di contenimento e altre misure di igiene industriale sono le ragioni più valide grazie alle quali nessuno di questi lavoratori ha manifestato casi di mascella fangosa in almeno diversi decenni.

Il trattamento risultò negli anni controverso: per quanto fin da subito si capì l'importanza della prevenzione e di un trattamento minimamente invasivo (il razionale era l'asportazione di tessuto osseo necrotico senza manipolazione dei tessuti molli e la non estensione dell'intervento in zone ricoperte da epitelio (anche se con sottostante tessuto necrotico)) non furono irrilevanti le asportazioni di intere mandibole.

La sensibilizzazione di attivisti politici fu di fondamentale importanza. Per sensibilizzare l'opinione pubblica furono presentati inizialmente gli effetti sfiguranti di tale malattia; successivamente, per suscitare maggior impatto emotivo, in stanze buie il paziente avrebbe dovuto aprire la bocca. Nell'ambientazione oscura, gli spettatori avrebbero osservato il bagliore emanato dalle mucose, prova di come il fosforo si accumulasse all'interno della cavità orale: infatti il fosforo si illumina a temperatura ambiente senza la necessità di ulteriore calore esterno (Myers, McGlothlin, 1996).

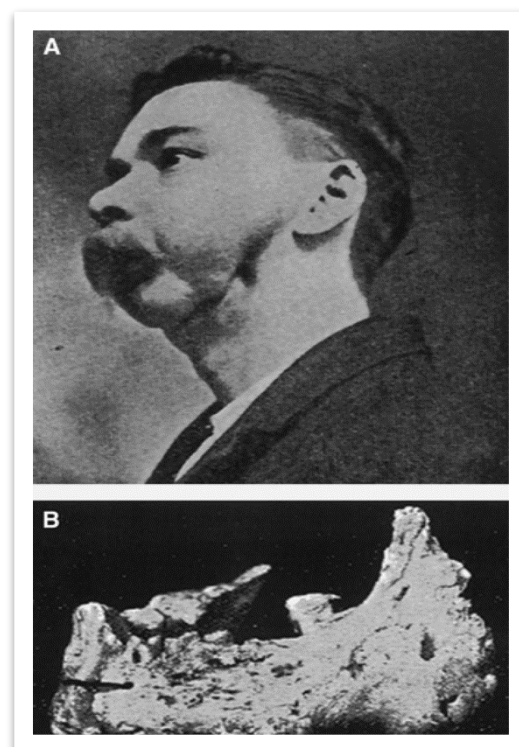


Figura 7 Phossy jaw (Marx 2008)

2.3. COS'È L'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

L'osteonecrosi della mascella (ONJ) è stata documentata in letteratura per oltre 150 anni ed è caratterizzata da morte ossea come conseguenza di un'ampia varietà di fattori sistemici e locali che compromettono il flusso sanguigno osseo. L'ONJ è stato associato a inquinanti ambientali, malattie preesistenti e radioterapia, nonché a molti farmaci popolari. Prima dell'avvento degli antibiotici, l'ONJ mostrò una matrice ereditaria caratterizzata principalmente da infezione, infiammazione e trombosi.

All'inizio del XX secolo, quando gli antibiotici venivano usati per il trattamento della distruzione acuta dell'osso, l'incidenza di infezioni ossee necrotizzanti di massa cessò di essere un evento comune.

Tuttavia, nel nuovo millennio, grazie a cure dentistiche e parodontali preventive, alla diagnostica migliorata, all'uso zelante di antibiotici sistemici e alle cure dentali minimamente invasive, l'insorgenza di ONJ secondaria alla terapia con bisfosfonati ha ricevuto il riconoscimento clinico a seguito di una base bibliografica in crescita. Nonostante questa cascata di informazioni, permangono incertezze prevalenti sull'eziologia, la diagnosi precoce, l'incidenza e la gestione di questa condizione.

Le prime descrizioni cliniche dell'osteonecrosi della mascella (BRONJ) correlata ai bisfosfonati, sono attribuite a Marx e Ruggiero. Nel 2003, Marx ha descritto 36 casi di osso mascellare necrotico esposto, rilevato in soggetti precedentemente trattati con bisfosfonati endovenosi per la terapia delle metastasi osse. (Marx 2003). Nel giugno 2004, Ruggiero ha riportato 63 ulteriori casi di osteonecrosi della mascella, identificati da una revisione retrospettiva di persone con diagnosi di osteomielite refrattaria e una storia di terapia cronica con bisfosfonati (Ruggiero 2004).

Dato il numero crescente di pubblicazioni simili, questa condizione è stata denominata “osteonecrosi della mascella correlata ai bisfosfonati” (BRONJ) e descritta come una grave complicanza del trattamento con bisfosfonati. Tuttavia, tutti gli studi iniziali si sono concentrati sul ruolo dei bisfosfonati somministrati per via endovenosa e solo nel 2006 BRONJ è stato documentato per la prima volta in un ristretto campione di pazienti che ricevevano bisfosfonati orali (Ruggiero 2004; Migliorati 2005; Woo 2006).

Le linee guida terapeutiche sono state rese note circa 4 anni dopo le prime pubblicazioni dei casi di BRONJ. Queste indicazioni, preparate dalla task force AAOMS nel 2006, si basavano su una raccolta di dati clinici ottenuti principalmente da osservazioni specialistiche.

La definizione operativa di BRONJ, la nomenclatura, la valutazione del rischio e i protocolli di prevenzione, il sistema di stadiazione clinica e le strategie di gestione contenute in queste linee guida rimangono le raccomandazioni più dettagliate e informative. Queste linee guida in parte sono state adottate anche da diverse altre organizzazioni (Khosla S, Burr D 2007).

L'analisi degli esiti pubblicati tra il 2007 ed il 2008, ha permesso la valutazione dell'efficacia delle strategie preventive e dei protocolli di trattamento delineati nei vari articoli delle linee guida, convalidandone le componenti chiave. Più specificamente, il trattamento dentale preventivo e la prevenzione del trauma dentoalveolare nei pazienti a rischio, hanno determinato una riduzione di 5 volte l'insorgenza di BRONJ (Dimopoulos M. Kastritis E 2007). La cessazione dell'assunzione del bisfosfonato era anche correlata al miglioramento dei risultati e ad un tasso di recidiva inferiore (Badros A, Evangelos T 2007).

Successivamente è stata delineata un'associazione tra osteonecrosi della mascella (ONJ) e farmaci diversi dal bisfosfonato, come denosumab e farmaci antiangiogenici utilizzati nel trattamento delle malignità, con un'aumentata incidenza della necrosi ossea (Ruggiero SL, Dodson TB 2014).

Per includere tutti i farmaci correlati all'ONJ, l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ha suggerito il cambio di nomenclatura da ONJ correlata ai bisfosfonati (BRONJ) in ONJ correlata a farmaci (MRONJ) (Ruggiero, Dodson, 2014; Khan, Morrison, 2017).

2.4. PERCHÉ LA MASCELLA HA UN RISCHIO MAGGIORE?

La suscettibilità delle mascelle a ONJ può essere dovuta a diversi fattori anatomici e fisiologici. I bisfosfonati tendono ad essere altamente concentrati nelle mascelle piuttosto che in altri siti scheletrici, perché si depositano preferibilmente nelle ossa con alti tassi di turnover, siti di rimodellamento significativo. Le forze del sistema masticatorio richiedono un rapido turnover osseo e possono facilmente indurre microfratture. (Ikebe 2013; Sarin, DeRossi, 2008) Inoltre, la mascella è separata dall'ambiente orale da un sottile epitelio, che può essere facilmente traumatizzato ed esposto ad oltre 700 diverse specie di microrganismi, mostrando così un'alta suscettibilità a contaminazione e infezione (Watts, 2008). A differenza di altri siti scheletrici, infatti, dopo un intervento chirurgico o un trauma, la ferita può essere continuamente esposta a microrganismi. In circostanze normali, una ferita ossea aperta in presenza di una normale microflora orale guarisce senza complicazioni, ma in questo caso i microbi orali che raggiungono l'osso necrotico ostacolano il processo di guarigione. (Ikebe, 2013).

Un'altra caratteristica che distingue la mascella dalle altre ossa dello scheletro umano è il tipo di ossificazione. La mascella e la mandibola hanno un'ossificazione intramembranosa, a differenza delle ossa lunghe e delle vertebre, che hanno un'ossificazione endocondrale (Yu, Lieu, 2012). La mandibola è più densa di qualsiasi altro osso nel corpo umano. La sua sezione più spessa, dove sono presenti pochi vasi, è nella regione premolare e molare, un sito che è

solitamente incline a BRONJ. Inoltre, la mascella contiene in generale un midollo grasso e, in presenza di un ambiente ematopoietico, manca di protezione durante la risposta di guarigione dell'osso (Watts, 2008; Yu, Lieu, 2012).

2.5. EPIDEMIOLOGIA

Al momento non ci sono studi significativamente attendibili riguardanti incidenza e prevalenza della patologia. L'estrema variabilità dei dati sotto riportati implicano che BRONJ è una malattia multifattoriale che coinvolge diversi fattori in combinazione.

2.5.1. OSTEOPOROSI

Esistono dati prospettici di coorte molto limitati che valutano la frequenza di ONJ nella popolazione di pazienti con osteoporosi, rendendo difficile la stima accurata della sua incidenza. I dati pubblicati, che valutano l'incidenza di ONJ, sono stati in gran parte ottenuti da serie di casi, studi osservazionali retrospettivi, studi di coorte retrospettivi o da dati aggregati da banche dati assicurative o sanitarie. I dati aggregati possono essere problematici in quanto i termini di ricerca potrebbero non essere specifici di ONJ.

Prevalenza

La prevalenza di ONJ nei pazienti a cui sono state prescritte BP orali per il trattamento dell'osteoporosi varia dallo 0% allo 0,04%, con la maggioranza inferiore allo 0,001% (Cartsos, Zhu, 2008; Sedghizadeh, Stanley, 2009). La prevalenza di ONJ nei pazienti

trattati con BP per via endovenosa (iv) ad alta dose prescritte è significativamente più elevata di quella osservata con BP a basso dosaggio per via endovenosa o orale, con tassi di prevalenza dallo 0% allo 0,348% e la maggioranza inferiore allo 0,005% (Cartsos, Zhu, 2008; Sedghizadeh, Stanley, 2009; Lyles, Colon-Emeric, 2007; Sieber, Lardelli, 2013). Felsenberg (Felsenberg, 2006) ha riportato una prevalenza di ONJ nei pazienti trattati con BP per l'osteoporosi $<1/100.000$. Lo e colleghi (Lo, O'Ryan, 2010) ha valutato il database Kaiser Permanente e ha riscontrato che la prevalenza di ONJ in coloro che ricevevano BP per più di 2 anni variava dallo 0,05% allo 0,21% e sembrava correlata alla durata dell'esposizione.

Incidenza

L'incidenza di ONJ nei pazienti a cui sono state prescritti BP orali per il trattamento dell'osteoporosi varia da 1,04 a 69 per 100.000 pazienti-anno (Khan, Rios, 2011; Etminan, Aminzadeh, 2008; Ulmner, Jarnbring, 2014). L'incidenza di ONJ nei pazienti a cui sono stati prescritti IV BP per il trattamento di ONJ varia da 0 a 90 per 100.000 pazienti-anno. (Lyles, Colon-Emeric, 2007; Powell, Bowler, 2012; Tennis, Rothman, 2012; Grbic, Landesberg, 2008; Devogelaer, Brown, 2007).

Dai dati attualmente disponibili, l'incidenza di ONJ nella popolazione di pazienti affetti da osteoporosi sembra essere molto bassa, compresa in un range tra lo 0,15% a meno dello 0,001% di persona-anno di esposizione e può essere solo leggermente superiore alla frequenza osservata nella popolazione generale. Tuttavia, risulta importante quantificare ed identificare i paziente a maggior rischio di ONJ, implementando misure per ridurre ulteriormente la probabilità di sviluppo di ONJ in pazienti che assumono terapia BP per l'osteoporosi.

2.5.2. ONCOLOGIA

In generale, il paziente oncologico con metastasi ossee è esposto ad un'inibizione degli osteoclasti più intensa rispetto a quelli con osteoporosi e l'incidenza di ONJ è molto più elevata. La maggior parte dei casi di ONJ si sono verificati con l'uso di BP iv ad alte dosi nella popolazione di pazienti oncologici. I dati che valutano l'incidenza dell'ONJ nei soggetti con cancro comprendono studi prospettici limitati, studi retrospettivi e serie di casi.

Prevalenza

La prevalenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con BP iv varia dallo 0% allo 0,186% (Cartsos, Zhu, 2008; Zervas, Verrou, 2006; Walter, Al-Nawas, 2008).

Incidenza

L'incidenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con BP iv varia da 0 a 12.222 per 100.000 pazienti-anno (Stopeck, Lipton, 2010; Scoletta, Arduino, 2011; Khan, Rios, 2011; Tennis, Rothman, 2012; Amadori, Aglietta, 2013; Von Minckwitz, Zahm, 2010). Nei pazienti con cancro, l'incidenza di ONJ sembra essere correlata alla dose e alla durata dell'esposizione a BP (Hong, Nam, 2010; Hoff, Toth, 2008; Jadu, Lee, 2006; Ibrahim, Barbanti, 2008) anche se è evidente una considerevole variabilità nell'incidenza e nella prevalenza di insorgenza di ONJ in associazione con la somministrazione mensile di BP iv (Saad, Brown, 2012; Thumbigere-Math, Tu, 2012; Yamazaki, Yamori, 2012; Tennis, Rothman, 2012; Zervas, Verrou, 2006; Aragon-Ching, Ning, 2009; Walter, Al-Nawas, 2009; Francini, Pascucci, 2011; Hoff, Toth, 2008; Walter, Al-Nawas, 2008; Bamias, Kastritis, 2005; Christodoulou, Pervena, 2009; Ding, Fan, 2012; Haidar, Jonler, 2009; Ibrahim, Barbanti, 2008; Ortega, Montemurro, 2007; Wang, Kaban, 2007; Vahtsevanos, Kyrgidis, 2009; Bantis, Zissimopoulos, 2011;

Badros, Weikel, 2006). In un'indagine clinica su BRONJ in pazienti con tumori maligni, la malattia si è ripetuta negli stessi siti in 7 pazienti su 20 (37%) e in siti diversi in 3 pazienti su 20 (16%). Questi valori statistici variabili implicano che BRONJ è una malattia multifattoriale che coinvolge diversi fattori in combinazione.

2.6. CLASSIFICAZIONE

I criteri diagnostici per MRONJ sviluppati da AAOMS si basano sull'anamnesi farmacologica e sulle caratteristiche cliniche e radiografiche (Ruggiero, 2009; Lerman, Xie, 2013). BRONJ può essere diagnosticata in un paziente se sono soddisfatti i seguenti criteri:

- una storia o un trattamento in corso con agenti antiangiogenici o antiresorptivi come bisfosfonato e denosumab;
- osso esposto o non cicatrizzante che può essere sondato attraverso una fistola nella regione maxillofaciale persistente per più di otto settimane;
- nessuna storia di radioterapia nella regione della testa e del collo o evidente malattia metastatica delle mascelle (Peer, Khamaisi, 2015; Di Fede, Panzarella, 2018; Ruggiero, 2009; Ruggiero, Dodson, 2014; McGowan, McGowan, 2018).

Il sistema di stadiazione MRONJ è stato sviluppato nel 2006 da Ruggiero et al. e successivamente adottato dall'AAOMS e aggiornato nel 2014 (Ruggiero, 2009; Ruggiero, Dodson, 2014).

- *Lo stadio 0* include pazienti senza evidenza clinica di osso necrotico, ma con segni e sintomi clinici non specifici, come dolore osseo o osteosclerosi, che possono essere precursori dello sviluppo di BRONJ. Questi pazienti possono necessitare di un

trattamento antibiotico e, in presenza di carie dentale e malattia parodontale, anche un trattamento conservativo (Ruggiero, Drew, 2007; Ruggiero, Dodson, 2009; Coskun Benlidayi, Guzel, 2013);

- I pazienti con BRONJ nella *fase 1* presentano osso esposto senza infiammazione dei tessuti molli intorno all'osso, di solito asintomatico e necessita solo risciacqui orali antibatterici periodici e uno stretto follow-up clinico. Se aree di osso esposto irritano i tessuti molli circostanti, la regolarizzazione della superficie ossea potrebbe essere utile (Ruggiero, Drew, 2007; Ruggiero, Dodson, 2009; Coskun Benlidayi, Guzel, 2013);
- I pazienti con BRONJ nella *fase 2* hanno osso necrotico esposto doloroso e gonfiore infiammatorio adiacente dei tessuti molli. Nella maggior parte dei casi, si consiglia la penicillina. Il tessuto necrotizzato deve essere rimosso superficialmente per prevenire l'infezione ossea secondaria (Ruggiero, Drew, 2007; Ruggiero, Dodson, 2009; Coskun Benlidayi, Guzel, 2013).
- Nei pazienti con BRONJ nella *fase 3* i segni e i sintomi descritti nella *fase 2* sono associati al dolore e all'evidenza radiografica di osteolisi, fistolizzazione extra-orale o sinusite estesa, ed è tipicamente refrattaria agli antibiotici. In questa fase, è necessaria una gestione chirurgica aggressiva, in modo che possa essere garantito un sollievo con risoluzione di infezione acuta e dolore (Ruggiero, Drew, 2007; Ruggiero, Dodson, 2009; Coskun Benlidayi, Guzel, 2013).

2.7. FATTORI DI RISCHIO

Il rischio di BRONJ è multifattoriale e la stragrande maggioranza dei casi include traumi o lesioni alle ossa mascellari, in particolare la chirurgia dentoalveolare. Infezione e infiammazione orale e comorbidità mediche sono fattori di rischio significativi per ONJ e contribuiscono in modo determinante all'inizio e alla progressione della malattia. Grazie alla valutazione odontoiatrica e alla gestione del paziente da parte del team di assistenza sanitaria sia prima della terapia farmacologica che durante e nel lungo periodo, il rischio di sviluppare ONJ può essere ridotto in modo significativo aumentando così la compliance del paziente e migliorando gli esiti clinici.

I fattori di rischio riportati per lo sviluppo di BRONJ includono: età, durata della somministrazione, via di somministrazione, tipo e dose di bisfosfonati, uso di steroidi o chemioterapie, tipi di malattie sistemiche e locali, procedure dentali e anatomiche.

BRONJ si manifesta in modo significativamente più frequente negli anziani rispetto ai giovani, nella somministrazione endovenosa rispetto a quella orale, nei bisfosfonati ad alte dosi rispetto a quelli a basso dosaggio, nello zoledronato rispetto a qualsiasi altro bisfosfonato orale, negli utilizzatori di steroidi rispetto ai non e negli utilizzatori di farmaci chemioterapici rispetto ai non-user (Ruggiero, Dodson 2014; Khan, Morrison, 2015; Fliefel, Tröltzsch, 2015).

Tuttavia, va sottolineato che la somministrazione endovenosa di bisfosfonato di per sé non dovrebbe essere automaticamente considerata un indicatore dell'alto rischio di sviluppo di MRONJ. Ad esempio, alcuni pazienti con osteoporosi ricevono bisfosfonati endovenosi annuali; tuttavia, poiché il dosaggio cumulativo rimane basso, anche il rischio di sviluppare MRONJ è basso. Inoltre, una bassa dose, di solito trimestrale o semestrale, di bisfosfonati endovenosi profilattici è stata recentemente introdotta nella gestione dei pazienti con carcinoma

mammario senza metastasi (terapia adiuvante), in quanto il rischio di sviluppare ONJ è minore dei benefici ottenuti tramite la somministrazione dei bisfosfonati (Patel et al., 2018; Rugani et al., 2014).

2.7.1. FATTORI DI RISCHIO DENTALI

L'estrazione del dente, il trattamento tramite impianto dentale, la chirurgia parodontale e l'apicoectomia sono stati segnalati come fattori di rischio simili per lo sviluppo di BRONJ (Ruggiero, Dodson, 2014; Khan, Morrison, 2015; Fliefel, Tröltzsch, 2015). La mucosa più sottile (tori palatino e mandibolare) e la scarsa igiene orale sono state riportate come fattori di rischio per BRONJ (Ruggiero, Dodson, 2014; Khan, Morrison, 2015; Fliefel, Tröltzsch, 2015).

Circa la metà o i due terzi dei casi di BRONJ si sviluppano dopo l'estrazione di un dente (Otto et al., 2018): l'estrazione dentale, infatti, è stata segnalata come principale fattore di rischio nel 73% dei casi di ONJ (Nicolatou-Galitis et al., 2011). Di conseguenza, la stragrande maggioranza delle raccomandazioni sul trattamento dentale in pazienti con terapia anti-riassorbente o anti-angiogenica ha suggerito terapie più conservative per risolvere l'infezione dentale (Khan et al., 2008; Khosla et al., 2007; Matsuo et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Yoneda et al., 2010).

Un numero crescente di prove suggerisce che l'infezione dentale, piuttosto che l'estrazione dentale in sé, potrebbe rappresentare il principale fattore di rischio locale per MRONJ (Otto et al., 2015; Panya et al., 2017; Saia et al., 2010). Tra i malati di cancro trattati con BP IV, i portatori di protesi dentarie hanno riportato un rischio aumentato del 50% di ONJ, probabilmente derivante da irritazione cronica dei tessuti (Vahtsevanos, 2009; Kyrgidis, 2008). I pazienti e i loro dentisti sono incentivati a monitorare la protesi dentale durante la

terapia endovenosa per l'adeguatezza e la pulizia adeguate al fine di evitare lesioni alla mucosa orale.

È stato riscontrato come una notevole percentuale di casi di MRONJ ritenuti essere stati innescati dall'estrazione dentale rappresentino in realtà casi di MRONJ non esposti che si erano già sviluppati a causa di infezioni dentali / parodontali prima dell'effettiva estrazione. Studi istologici hanno riportato la presenza di osso necrotico alveolare associato a infezione dentale / parodontale al momento dell'estrazione dei denti (Nicolatou-Galitis et al., 2015; Nicolatou-Galitis, et al., 2019). Allo stesso modo, studi su animali hanno riferito che MRONJ può svilupparsi in aree di infezione parodontale in assenza di chirurgia di estrazione dentale (Nowicki et al., 2019; Otto et al., 2017). Sebbene l'evidenza non sia solida e siano necessari ulteriori studi clinici, i pazienti in terapia anti-riassorbitiva non dovrebbero essere esentati da estrazioni dentali come trattamento di infezioni dentali/parodontali, poiché la persistenza dell'infezione di per sé rappresenta un notevole fattore di rischio per lo sviluppo di MRONJ.

È anche sempre più evidente come le estrazioni dentali in pazienti esposti a terapia anti-riassorbitiva di solito non si traducono nello sviluppo di MRONJ, quando la terapia è eseguita utilizzando alveolectomia e chiusura primaria della mucosa chirurgica (Heufelder et al., 2014; Otto et al., 2015).

2.7.2. COMORBIDITÀ MEDICHE E DURATA DELL'USO ASSOCIATE AD UN AUMENTO DEI RISCHI

La maggior parte dei casi di MRONJ è correlata all'uso di BP IV nei pazienti oncologici, o in soggetti che assumono BP associati a steroidi, agenti chemioterapici o altre terapie

antiresorbitiva o antiangiogenetica (con segnalazioni di incidenza globale del 6% in più per le terapie combinate) (Guarneri, 2010; Saad, 2012). Alcuni rari casi di ONJ sono stati riportati in pazienti oncologici che assumevano solo inibitori della tirosina chinasi senza una storia di BP o radioterapia (Viviano, Rossi, 2017; Pimolbutr, Porter, 2018). Tre grandi studi clinici hanno riportato un'incidenza di ONJ fino al 16% in pazienti che assumevano BP e terapia antiangiogenica Avastin (bevacizumab per carcinoma del colon-retto, polmonare, mammario e renale), che rappresentava un evidente causa di aumento del rischio (Guarneri, 2010). Oltre al bevacizumab, anche Sutent (per tumori gastrointestinali e pancreatici e carcinoma a cellule renali) e Nexavar (per carcinoma epatocellulare), hanno potenziali ruoli nell'aumento del rischio per ONJ, molto probabilmente interferendo con la segnalazione VEGF (Antonuzzo, 2017). L'interruzione del VEGF potrebbe compromettere l'integrità del sistema vascolare nella mascella o causare danni alle difese dell'ospite.

Mentre la maggior parte dei casi di ONJ si verificano in pazienti sottoposti a trattamento per metastasi da cancro o osteoporosi, altre malattie che condividono gli stessi percorsi che influenzano l'omeostasi ossea possono anche comportare un rischio per ONJ. La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune in cui la segnalazione TGF- β /Smad2 e le metalloproteinasi della matrice sono disregolate, portando all'ipofunzione delle ghiandole salivari e lacrimali (Wu, 1997; Hulkkonen, 2004). È stato riscontrato in questo caso un rischio aumentato di sviluppare BRONJ dopo l'estrazione del dente rispetto ai pazienti senza SS (Liao 2019).

2.7.3. RISCHI PER LA DURATA DELLA VITA E IL GENERE

Bambini con osteoporosi sono stati trattati con IV BP per molti anni e uno studio retrospettivo a lungo termine su quelli con osteogenesi imperfetta (OI) non ha identificato alcuna presentazione di ONJ (Hennedige, Jayasinghe, 2013; Nasomyont, Hornung, 2019). La mancanza di queste osservazioni suggerisce differenze nell'osso adulto come fattori di rischio per ONJ.

Gli osteoni secondari frammentari (un indicatore per determinare l'età scheletrica in medicina legale) mostrano un aumento della densità relativa dopo ripetuti rimodellamenti nel corso della vita e possono essere un indizio dell'aumento del rischio di ONJ con l'età (Andronowski, Crowder, 2018).

Alterazioni nell'orientamento della fibrilla, sostituzione del carbonato reticolante del collagene e configurazione di altri componenti della matrice, contribuiscono ai cambiamenti nel comportamento meccanico dell'osso. Esistono pochi strumenti clinici sensibili ai cambiamenti legati all'età nella composizione della matrice (Unal, Creecy, 2018) e rimane da valutare in che modo la macrostruttura e la microstruttura dell'osso influenzino l'incidenza dell'ONJ.

Una revisione della letteratura iniziale fino al 2006 sui fattori di rischio nei pazienti che hanno ricevuto BP per l'osteoporosi ha riportato l'età > 60 anni e il sesso femminile come due delle caratteristiche più comuni per coloro che hanno sviluppato ONJ.

2.7.4. FATTORI DI RISCHIO MOLECOLARE, CELLULARE E GENETICO

Con l'evolversi di strumenti e delle tecnologie nella genomica, sono stati identificati collegamenti genetici con BRONJ e sono studiate le condizioni che colpiscono i tessuti dentali, orali e craniofacciali (Foster, 2014). Studi genetici ed epigenetici hanno valutato la presenza di rischi individuali per lo sviluppo di ONJ in pazienti che assumono farmaci anti-riassorbitivi.

Uno studio farmacogenetico sul farnesil pirofosfato sintasi (FDPS), target enzimatico della BP, ha rilevato che la frequenza allelica A del polimorfismo A/C rs2297480 era correlata positivamente con l'insorgenza di ONJ dopo 18-24 mesi di trattamento con zoledronato in una coorte caucasica (Marini, 2011). Questo polimorfismo nel gene FDPS potrebbe essere responsabile della sensibilità della linea germinale all'azione del farmaco e potrebbe identificare i pazienti con rischio più elevato.

Il citocromo p450 CYP2C8 è un principale metabolizzatore dei farmaci nel corpo ed è stato identificata, attraverso uno studio di associazione a livello di genoma (GWAS), la presenza di un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) che era significativamente associato con un rischio più elevato di sviluppo di ONJ in pazienti con mieloma multiplo sottoposti a terapia BP (Sarasquete, 2008). Tuttavia, uno studio successivo in una coorte di cancro alla prostata non ha trovato alcuna associazione tra CYP2C8 e ONJ (English, 2010). Questi pochi studi suggeriscono la probabile presenza di fattori di rischio genetici e come possano questi, contribuire alla manifestazione di ONJ.

2.8. PATOGENESI

Sebbene il primo caso MRONJ sia stato riportato oltre un decennio fa, la fisiopatologia della malattia non è stata completamente chiarita (Marx, 2003; Ruggiero, Mehrotra, 2004). Una fonte di grande dibattito tra clinici e ricercatori riguarda i potenziali meccanismi alla base della fisiopatologia MRONJ (Reid, Bolland, 2007; Allen, Burr, 2009; Landesberg et al., 2011; Yamashita, McCauley, 2012).

Le ipotesi proposte che tentano di spiegare la localizzazione unica di MRONJ esclusivamente alle mascelle includono l'alterazione del rimodellamento osseo o l'eccessiva soppressione del riassorbimento osseo, l'inibizione dell'angiogenesi, il microtrauma costante, la soppressione dell'immunità innata o acquisita, la carenza di vitamina D, la tossicità della BPs nei tessuti molli e l'infiammazione o infezione (Reid, Bolland, 2007; Bamias, Kastiris, 2005; Bi et al., 2010; Hokugo, Christensen, 2010; Mortensen, Lawson, 2007; Sonis, Watkins, 2009; Mehrotra, Ruggiero, 2006; Ruggiero, Fantasia, 2006; Wood, Bonjean, 2002). Sono stati segnalati diversi meccanismi di BRONJ.

Soppressione degli osteoclasti

Gli agenti antiresorbitivi diminuiscono il numero di osteoclasti sulla superficie ossea. Il processo di riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti è necessario per la guarigione delle ferite ossee dopo interventi chirurgici invasivi. Pertanto, la soppressione degli osteoclasti potrebbe ritardare e compromettere la guarigione delle ferite ossee. Studi sugli animali con BRONJ, hanno mostrato una riduzione significativa della colorazione con fosfatasi acida resistente al tartrato (TRAP) degli osteoclasti nella guarigione dell'alveolo post estrattivo, suggerendo che un numero ridotto di osteoclasti è associato a BRONJ negli studi sugli animali

(Akita, Kuroshima, 2018; Kuroshima, Yamashita, 2013). Questi studi suggeriscono come la compromissione degli osteoclasti intervenga nell'eziopatogenesi dell'ONJ.

Alterazione immunitaria

Le cellule T regolatorie (Tregs) e le cellule infiammatorie dell'interleuchina 17 (Th17) produttrici di T helper possono contribuire allo sviluppo di lesioni simili a BRONJ nei topi (Kikuri, Kim, 2010). Tregs e Th17 sono stati rispettivamente soppressi e attivati nelle lesioni simili a BRONJ nei topi. Il trapianto sistemico di cellule staminali mesenchimali ha prevenuto e curato le lesioni simili a BRONJ con cellule Th17 sopresse e Treg attivate (Kikuri, Kim, 2010). Pertanto, l'alterazione immunitaria colpita dai bisfosfonati può essere associata all'eziologia di BRONJ. Sono necessari ulteriori studi per confermare la relazione tra alterazione immunitaria e BRONJ. Tuttavia, i meccanismi di questa risposta alterata e il suo legame con la patogenesi di MRONJ rimangono poco chiari.

Macrofagi M1 e M2 non bilanciati

È stato riscontrato un rapporto macrofago M2/M1 (M1 (macrofagi attivati classicamente) e M2 (macrofagi attivati alternativamente) significativamente modificato nelle lesioni simili a BRONJ dopo l'estrazione del dente (Kuroshima, Sasaki, 2018; Zhang, Atsuta, 2013). Più recentemente, è stato dimostrato nei topi che l'acido zoledronico ha promosso la polarizzazione di M1 attraverso il recettore 4, che può contribuire allo sviluppo di lesioni simili a BRONJ (Zhu et al., 2019; Zhang, Atsuta, 2013). Questi risultati clinici e di base suggeriscono fortemente che un'alterata distribuzione dei macrofagi M1 e M2 nei siti di estrazione dentale può essere associata a meccanismi critici di BRONJ.

Anti-linfangiogenesi e anti-angiogenesi

La linfangiogenesi svolge un ruolo importante nelle risposte immunitarie innate e acquisite. Le cellule endoteliali linfatiche contribuiscono al reclutamento di cellule presentanti l'antigene come cellule dendritiche e macrofagi nei linfonodi, bloccando l'infezione batterica dopo interventi chirurgici. È stato osservato come, il numero di vasi linfatici e la produzione del fattore di crescita endoteliale vascolare C (VEGFC), necessario per la linfangiogenesi, erano significativamente diminuiti nelle lesioni simili a BRONJ (Kuroshima, Yamashita, 2013), suggerendo che la linfangiogenesi soppressa può essere associata a BRONJ.

L'angiogenesi è un processo che coinvolge la crescita, la migrazione e la differenziazione delle cellule endoteliali per formare nuovi vasi sanguigni. L'angiogenesi influenza favorevolmente la crescita tumorale e influenza l'invasione tumorale dei vasi, con conseguente metastasi tumorali. L'angiogenesi richiede il legame delle molecole segnale, come il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), ai recettori delle cellule endoteliali. Questa segnalazione promuove la crescita di nuovi vasi sanguigni. L'osteonecrosi è classicamente considerata un'interruzione dell'apporto vascolare o necrosi avascolare; pertanto, non sorprende che l'inibizione dell'angiogenesi sia un'ipotesi principale nella fisiopatologia dell'ONJ. (Allen, Burr, 2009; Landesberg, Woo, 2011; Yamashita, McCauley, 2012; Kim, 2007). Gli esperimenti in vitro hanno costantemente mostrato una diminuzione dell'angiogenesi in risposta all'acido zoledronico (Wood, Bonjean, 2002; Bezzi, Hasmim, 2003). Gli studi condotti su pazienti con tumore trattati con acido zoledronico hanno supportato questi dati segnalando una riduzione dei livelli di VEGF circolanti. Inoltre, esiste un corpus crescente di letteratura che collega ONJ e osteonecrosi di altre ossa in pazienti trattati nuovi farmaci antiangiogenici (inibitori della tirosina chinasi [TKI] e anticorpi monoclonali che colpiscono il VEGF).

Sovrainfezione batterica

L'infiammazione o l'infezione è stata a lungo considerata un componente importante di ONJ. I primi studi hanno identificato la presenza di alcuni batteri, in particolare le specie di *Actinomyces*, in campioni biopsici di osso necrotico rimossi da pazienti con ONJ (Hansen, Kunkel, 2006). La presenza di batteri ha spinto gli studi a valutare la possibile formazione di un biofilm complesso sull'osso esposto (Sedghizadeh, Kumar, 2008). Questi studi hanno identificato la presenza di batteri in combinazione con funghi e virus, che potrebbe richiedere terapie più sofisticate per combattere il biofilm associato a ONJ multi-organismo (Kos, Junka, 2013; Sedghizadeh, Kumar, 2009; Sedghizadeh, Yooseph, 2012; Wanger, Gorby, 2013). Tuttavia, non è chiaro se i batteri siano coinvolti nella formazione delle lesioni MRONJ o se l'osso sia colonizzato dopo l'esposizione.

Disfunzione immunitaria

I primi modelli animali non hanno manifestato BRONJ a meno che i BP non fossero combinate con steroidi (Sonis, Watkins, 2009). Da allora, molti altri studi hanno dimostrato ulcerazione della mucosa, guarigione ritardata, osso esposto, necrosi istologica e infiammazione quando BP e chemioterapici vengono somministrati nei roditori sottoposti ad estrazioni (Bi, Gao, 2010; Lopez-Jornet, Camacho-Alonso, 2011; Ali-Erdem, Burak-Cankaya, 2011; Kikuri, Kim, 2010). Come descritto in precedenza, esistono molte ipotesi e studi che hanno prodotto prove del fatto che la malattia può essere multifattoriale. Per iniziare a sviluppare terapie efficaci per i pazienti con ONJ, i modelli animali clinicamente rilevanti sono fondamentali. Che si tratti di diagnosi precoce, prevenzione o terapia mirata, le strategie terapeutiche non possono essere sviluppate o testate senza questi modelli.

Man mano che ulteriori studi riveleranno i meccanismi della patogenesi, i modelli animali saranno fondamentali per replicare da vicino MRONJ umano con esposizione ossea o malattia allo stadio 0.

2.9. CRITERI DIAGNOSTICI

Diversi criteri diagnostici, come la presentazione clinica, la valutazione radiografica, l'esame istopatologico e le indagini di laboratorio sono di primaria importanza per la diagnosi di BRONJ.

2.9.1. PRESENTAZIONE CLINICA

La patologia BRONJ si presenta con un aspetto clinico e radiografico simile a quello della necrosi da radiazioni (osteoradionecrosi) (Hewitt, Farah, 2007). Molti autori hanno riportato complicazioni orali gravi e precedentemente non riconosciute della terapia della BP che possono manifestarsi come scarsa guarigione della ferita, rottura spontanea del tessuto molle intraorale che porta all'esposizione intraorale dell'osso e alla necrosi ossea nella regione orale e maxillofacciale (Lam, Sandor, 2007; Andriani, Petrucci, 2012).

Durante le valutazioni dentali di routine, i pazienti possono presentare osso alveolare esposto asintomatico, senza alcuna evidenza di eritema o secrezione o presentarsi con dolore ed evidenza di infezione locale, o occasionalmente infezione diffusa, fistole o persino una frattura patologica della mascella. Potrebbe esserci una storia di trattamento dentale invasivo o trauma locale da protesi dentale, ma in alcuni casi non ci saranno fattori precedenti ovvi (Mcleod,

Brennan, 2012). Nel 2009, l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (Walter, Al-Nawas, 2010; Ruggiero, Dodson, 2009) ha definito BRONJ, quando nei pazienti sono presenti tutte e tre le seguenti caratteristiche: trattamento attuale o precedente con BP; osso esposto nella regione maxillo-facciale che è persistito per più di 8 settimane; e nessuna storia di radioterapia alle mascelle.

Secondo la NSW Health Guideline (Walter, Al-Nawas, 2010; NSW Health Guideline 2010), è stato aggiunto un ulteriore carattere nella definizione operativa di AAOMS di BRONJ: non ci sono prove di cancro nel sito. Le lesioni in pazienti che non hanno soddisfatto le quattro suddette caratteristiche devono essere escluse dalla diagnosi di BRONJ (Walter, Al-Nawas, 2010; Ruggiero, Dodson 2009; Rizzoli, Burlet, 2008). Altri segni clinici minori, evidenziati anche nelle linee guida della SIDP (Società italiana di Parodontologia) sono: l'alitosi, l'ascesso odontogeno, l'asimmetria mandibolare, il dolore di origine dentale e osseo, la presenza di una fistola mucosa, una fistola extra-orale, la mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, la mobilità dentale a rapida insorgenza, la mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata, la presenza di parestesia/disestesia delle labbra, la fuoriuscita di liquidi dal naso, la secrezione purulenta, il sequestro spontaneo di frammenti ossei, il trisma o una tumefazione tessuti molli.

2.9.2. CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE

ORTOPANTOMOGRAMMA

Le radiografie sono ampiamente utilizzate nella valutazione di BRONJ, in cui l'ortopantomografia è ritenuta da molti un esame di primo livello in quanto fornisce un'eccellente valutazione generale dell'intera mascella (Dore, Filippi, 2009) ed è in grado di dimostrare chiari segni di lesioni osteolitiche (Chiandussi, Biasotto, 2006) corrispondenti alle

aree di coinvolgimento clinico (Dore, Filippi, 2009). In uno studio pubblicato (Chiandussi et al., 2006) le radiografie panoramiche hanno mostrato aree di distruzione ossea in tutti i pazienti con BRONJ sintomatico.

Tuttavia, in questa modalità di esame, la perdita di minerali deve raggiungere il 30-50% per essere visibile, (Dore, Filippi, 2009) i margini tra le aree necrotiche e l'osso sano non sono sempre ben definiti, (Chiandussi, Biasotto, 2006; Dore, Filippi, 2009) lesioni osteolitiche sono difficili da distinguere dalle metastasi e la formazione di nuovo osso subperiostale non è evidente (Dore, Filippi, 2009). Le lesioni precoci di BRONJ possono essere non evidenziabili in una radiografia panoramica e la comprensione della reale estensione delle lesioni stabilite è difficoltosa, poiché questo esame ha il limite di fornire un'immagine bidimensionale delle strutture tridimensionali (Chiandussi, Biasotto, 2006; Scarfe, Farman, 2008) con i suoi problemi intrinseci di ingrandimento, distorsione, sovrapposizione e falsa rappresentazione delle strutture (Scarfe, Farman, 2008).

TC E CBCT

La TC, a sua volta, mostra sezioni assiali, sagittali e coronali, consentendo una ricostruzione tridimensionale dell'osteolisi. È anche molto utile nella differenziazione dell'osteonecrosi da altre cause di osteolisi (Chiandussi et al., 2006). La TC di BRONJ mostra prevalentemente lesioni osteolitiche e regioni sclerotiche nelle mascelle con o senza proliferazione ossea periostale e anche una riduzione dello spazio midollare (Bisdas, Chambron Pinho, 2008). Fornisce informazioni dettagliate sull'osso corticale e trabecolare, consentendo la stima dell'entità dell'osteonecrosi e aiutando a distinguere anche BRONJ da altre patologie maligne (Cankaya, Erdem, 2011). Chiandussi et al. (Chiandussi et al., 2006) hanno riferito che le immagini di scansione TC hanno mostrato una moderata irregolarità dei margini corticali e che la distruzione dell'osso corticale è stata notata in tutti i pazienti sintomatici. Tuttavia, secondo

questi autori, le scansioni TC non hanno aggiunto dati significativi alla radiografia panoramica dei soggetti asintomatici. Bianchi et al., al contrario, hanno classificato la TC come di gran lunga superiore alla radiografia panoramica nel rilevare tutti i segni radiologici di BRONJ (Bianchi et al., 2007). Hanno riferito un'alterazione strutturale dell'osso trabecolare e dell'erosione ossea corticale, mentre la radiografia panoramica ha mancato la corretta diagnosi di sequestro in diversi casi. È stata spesso trovata un'intensa reazione periostale.

Nonostante la sua maggiore capacità di rilevare i cambiamenti ossei in BRONJ rispetto alla radiografia panoramica, la TC comporta un costo elevato e un'alta esposizione alle radiazioni (Cankaya, Erdem, 2011). Questi svantaggi sono stati superati dalla CBCT, che fornisce un'immagine tridimensionale, ma con una dose di radiazioni più bassa, un'accessibilità più semplice e un costo inferiore rispetto alla TC (Treister, Friedland, 2010; Cankaya, Erdem, 2011; Guggenberger, Koral, 2014). La dose di radiazione applicata nella CBCT, a seconda dell'apparecchiatura utilizzata e dell'area scansionata, è compresa tra il 3 e il 20% di una TAC, ma è ancora elevata rispetto alle tecniche di radiografia dentale convenzionali (Guggenberger, Koral, 2014; Kämmerer, Thiem, 2016). Rispetto alla radiografia panoramica, la CBCT fornisce una dose di radiazione al paziente maggiore di 5-74 volte. Tuttavia, le modifiche nel posizionamento del paziente e un'ulteriore protezione personale possono ridurre la dose fino al 40%. Inoltre, il tempo impiegato per l'acquisizione di immagini è inferiore a quello in TC, dove il tempo medio per una scansione CBCT può variare da 10 a 30 s (Scarfe, Farman, 2008).

I primi cambiamenti di BRONJ iniziano spesso con un ispessimento periostale prima di evolversi in focolai sclerotici evidenti, mentre i cambiamenti osteolitici focali rappresentano la degradazione ossea specifica delle fasi avanzate dell'osteonecrosi. La CBCT può essere in grado di rilevare i primi cambiamenti, come ispessimento periostale, alterazioni della densità ossea, (Guggenberger, Koral, 2014) perdita di osso trabecolare ed erosione dell'osso

corticale, (Wilde, Heufelder, 2012) prima che l'osso necrotico possa essere rilevato durante l'esame clinico.

Barragan-Adjemian et al. hanno descritto un sequestro osseo come una formazione di un corpo necrotico all'interno delle trabecole nell'osso mandibolare sclerotico, che hanno analizzato nella CBCT dei pazienti sottoposti a terapia con bisfosfonati (Barragan-Adjemian et al., 2009). Il sequestro corrisponde al tessuto osseo morto che viene circondato da una circonferenza riassorbente, che tenderà ad aumentare con il tempo. Esso rappresenta una risposta dell'organismo per rimuovere l'osso con conseguente esposizione. Questi autori indicano CBCT come uno strumento diagnostico che può aiutare a identificare i pazienti a rischio di sviluppare lesioni BRONJ. La CBCT può consentire il rilevamento di sequestri subclinici e piccoli e consentire anche il follow-up della progressione delle lesioni (Barragan-Adjemian et al., 2009). Considerando la capacità della CBCT di rilevare i cambiamenti di bisfosfonati nella struttura dell'osso mascellare anche in aree non compromesse dall'esposizione ossea, gli esami dei soggetti che assumono il farmaco possono essere in grado di mostrare alterazioni ossee precoci associate al trattamento e cambiamenti dimensionali dell'osso corticale potrebbero prevedere BRONJ (Torres, Chen, 2012).

Un altro vantaggio di CBCT rispetto a TC è la sua migliore risoluzione spaziale, che fornisce immagini con una risoluzione isotropica del voxel submillimetrico che varia da 0,4 mm a 0,076 mm (Scarfe, Farman, 2008). Le immagini ottenute durante il processo di ricostruzione in CBCT hanno un livello di risoluzione spaziale sufficientemente accurato per l'analisi metrica, (Treister, Friedland, 2010; Scarfe, Farman, 2008; Olutayo, Agbaje, 2010) con precisione in tutte le dimensioni (Scarfe, Farman, 2008) e che mostrano un'anatomia molto chiara delle ossa maxillo-facciali (Barragan-Adjemian et al., 2009). Tuttavia, l'analisi dell'attenuazione CBCT non è affidabile come quella nella TC, mostrando un contrasto più basso nei tessuti molli (Guggenberger, Fischer, 2013). La CBCT ha un limite nella qualità

dell'immagine relativa alla risoluzione del rumore e del contrasto a causa di grandi quantità di radiazioni sparse. Questo è uno svantaggio importante della CBCT e si verifica soprattutto con campi visivi più ampi (Scarfe, Farman, 2008).

RISONANZA MAGNETICA

La RM fornisce un'adeguata valutazione del coinvolgimento osseo, (Stockmann, Hinkmann, 2010) eccellenti dettagli di contrasto dei tessuti molli e ricostruzione tridimensionale, senza esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti (Guggenberger, Fischer, 2013). Rappresenta un'interessante opzione per esaminare BRONJ, consentendo la valutazione del coinvolgimento del midollo osseo (Arce, Assael, 2008) e una migliore osservazione dei tessuti molli, (Chiandussi, Biasotto, 2006) inclusi fasci neurovascolari e linfadenopatia (Arce, Assael, 2008).

Il coinvolgimento BRONJ dell'osso spongioso può essere rilevato come una bassa intensità del segnale su immagini ponderate T_1 e una lieve iperintensità su T_2 . L'interessamento dei tessuti molli è osservato come ispessimento mentre iperemia dei tessuti e l'edema può essere rilevato in pazienti con marcato gonfiore (Dore, Filippi, 2009). Questo esame però non è in grado di mostrare la distruzione dell'osso corticale (Chiandussi et al., 2006; Dore, Filippi, 2009) e può sopravvalutare la dimensione della lesione necrotica, quindi non è consigliabile nel determinare l'estensione BRONJ (Stockmann, Hinkmann, 2010; Guggenberger, Fischer, 2013). Un'altra limitazione nella risonanza magnetica è il manufatto generato dalle leghe di dentali (Shafiei, Honda, 2003).

Stockmann et al. hanno riportato una rilevabilità delle lesioni BRONJ del 54% per le radiografie panoramiche, del 92% per le scansioni MRI e del 96% per le scansioni TC (Stockmann et al., 2010).

Sebbene questi esami, in particolare TC e RM, abbiano una buona specificità nel distinguere l'osteonecrosi da altre malattie, non possono distinguere BRONJ da altre cause di osso esposto come l'osteoradionecrosi, l'osteonecrosi correlata all'osteomielite o l'osteonecrosi indotta da steroidi (Chiandussi et al., 2006).

Sebbene sia ancora il più richiesto e indicato da alcuni autori come esame di prima linea in BRONJ, (Chiandussi et al., 2006; Treister, Friedland, 2010) l'ortopantomografia è stata classificata da altri studi come inadeguata per rilevare BRONJ nelle prime fasi, suggerendo la CBCT come esame di primo livello (Guggenberger, Koral, 2014; Barragan-Adjemian, Lausten, 2009; Torres, Chen, 2012).

2.9.3. CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE

Come altri tipi di osteonecrosi determinati da diverse eziologie, BRONJ è caratterizzato dalla presenza di lacune ossee impoverite dagli osteociti. L'esperienza diagnostica suggerisce che questa necrosi avascolare è caratterizzata dalla deplezione degli osteociti delle lacune che è più evidente negli strati più profondi dell'osso mentre le lacune situate verso la superficie delle lamelle ossee perderanno gli osteociti in una fase successiva (Fig. 8).



Figura 8 BRONJ: Lacune vuote si vedono al centro dell'osso mentre verso la superficie alcune lacune mostrano i loro osteociti (Dileep Sharma, Saso Ivanovski 2013)

Le caratteristiche morfologiche associate a questo specifico tipo di necrosi avascolare sono piuttosto eterogenee. Alcune aree dell'osso interessato presentano un'emorragia estesa associata a massicci infiltrati di cellule infiammatorie croniche rappresentate da linfociti e plasmacellule che si osservano verso la superficie dell'osso (Fig. 9 e 10). Inoltre, un numero significativo di queste cellule è rappresentato da osteoclasti che continuano a esercitare la loro caratteristica azione di riassorbimento osseo in parallelo con l'esaurimento lacunare in corso degli osteociti (Fig. 11).

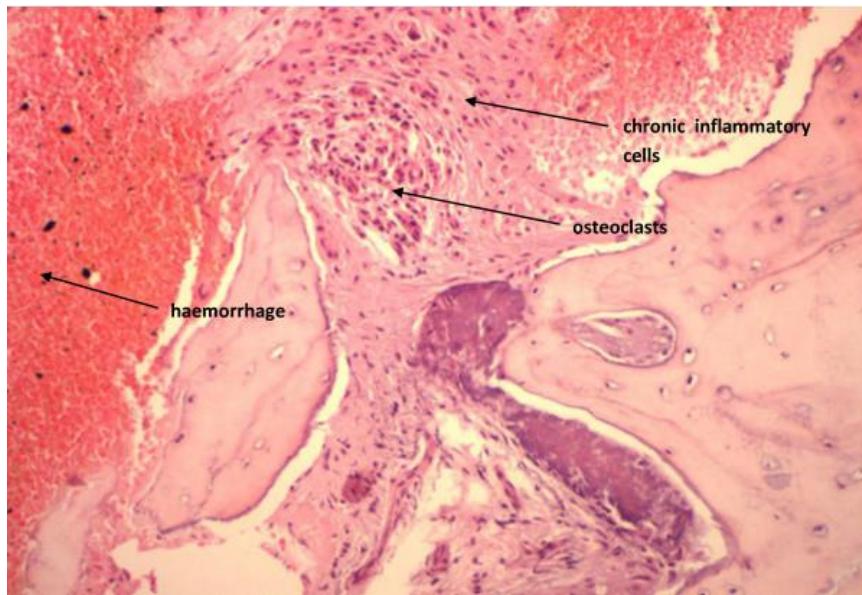


Figura 9 BRONJ: emorragia e infiltrazione di cellule infiammatorie croniche (Dileep SharmaSaso Ivanovski 2013).

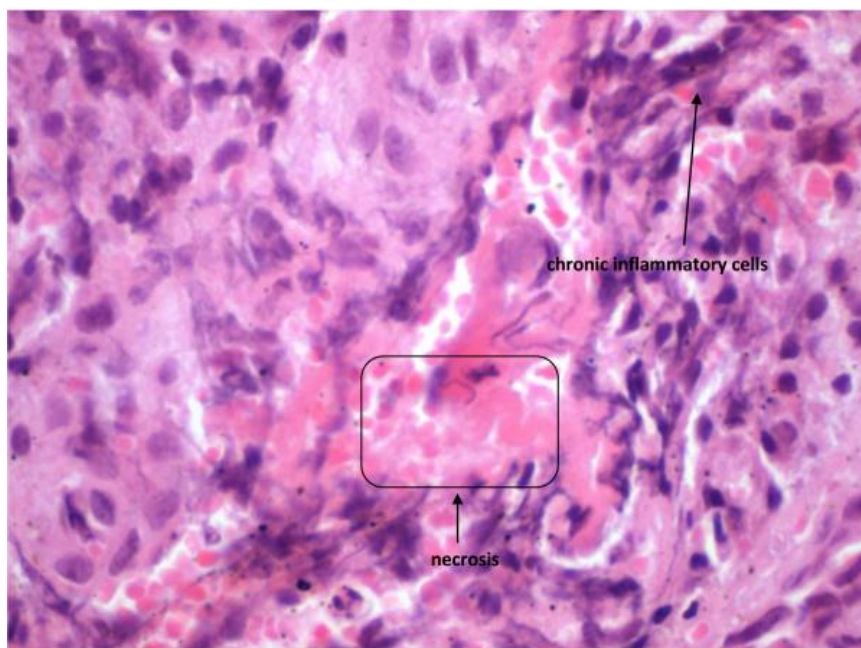


Figura 10 BRONJ: infiltrato di cellule infiammatorie croniche (Dileep SharmaSaso Ivanovski 2013)

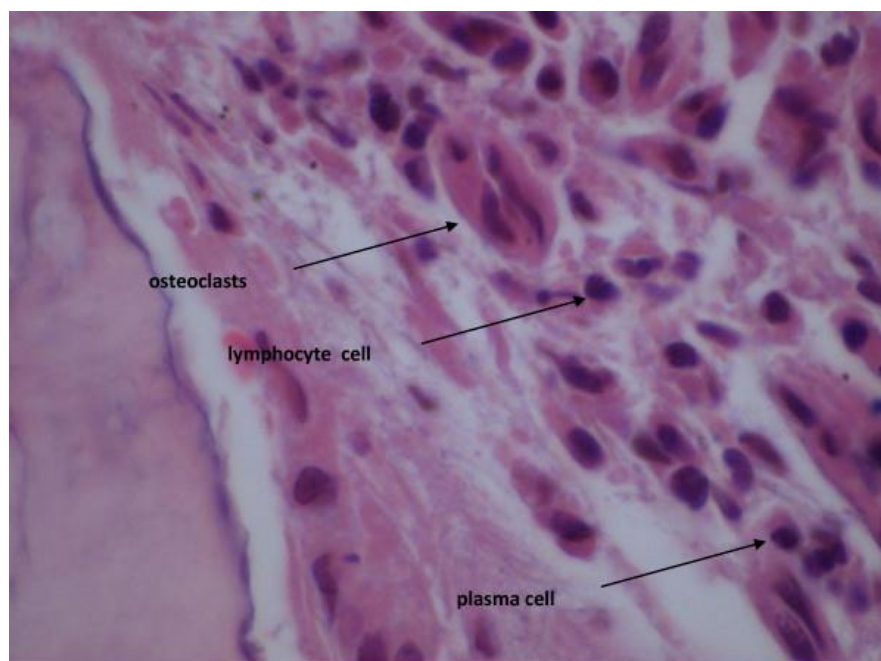


Figura 11 BRONJ: osteoclasti, linfociti e plasmacellule (Dileep SharmaSaso Ivanovski 2013)

La colorazione Gram può rivelare una normale flora orale o, in caso di osteomielite concomitante, può includere batteri che si trovano comunemente nell'osteomielite. È stato suggerito che la terapia della PA potrebbe indurre una condizione simile a quella osservata nell'osteopetrosi (Lam, Sandor, 2007). L'immunoistochimica ha rivelato una maggiore espressione di Hdb-1, -2, -3, una ridotta espressione di TGF β 1 e una maggiore espressione di Galectin-3 nei casi di BRONJ (Stockmann, Wehrhan, 2011; Wehrhan, Hyckel, 2011). Le colture microbiche possono fornire l'identificazione dei patogeni che causano infezioni secondarie (Actinomyces e altri agenti patogeni) e risultato perciò importanti per la selezione di antibiotici appropriati.

2.9.4. INDAGINI DI LABORATORIO SPECIFICHE

Oltre all'imaging radiografico, un emocromo completo può aiutare a valutare lo stato del paziente in termini di possibile infezione. Le colture dell'osso infetto tendono a produrre una normale flora orale; tuttavia, le colture di ascessi drenanti possono essere utili per personalizzare il trattamento antibiotico. I saggi per monitorare i marcatori del turnover osseo, come il livello di N-telopertide (NTx) e C-telopertide (CTx) sierico o urinario possono aiutare nella futura diagnosi di BRONJ. NTx e CTx sono frammenti di collagene che vengono rilasciati durante il rimodellamento e il turnover osseo. I bisfosfonati riducono i livelli di NTx e CTx. Il monitoraggio del rischio di sviluppo di BRONJ attraverso le varie fasi della terapia BP può essere possibile anche in futuro usando i livelli sierici di CTx, che si ritiene siano indicatori affidabili, sebbene siano soggetti ad alcune variazioni giornaliere (Mcleod, Brennan, 2011; Marx, Cillo, 2007; Kwon, Kim, 2009).

2.10. PREVENZIONE

Una strategia di trattamento MRONJ non è ancora ben definita (Rosella, Papi, 2016). Pertanto, la prevenzione e selezione dei casi sono fondamentali nel ridurre il rischio di necrosi ossea della mandibola (Lerman, Xie, 2013; Voss, Poxleitner, 2017; Rosella, Papi, 2016).

Come misura preventiva, lo screening dentale prima di iniziare qualsiasi tipo di farmaco correlato all'ONJ, può ridurre significativamente il rischio di ONJ (Di Fede, Panzarella, 2018). È responsabilità dell'odontoiatra identificare un individuo a rischio e prevenire l'infezione dentale attraverso una buona igiene orale e regolari controlli (Di Fede, Panzarella. 2018).

Tutti i pazienti sottoposti a terapia antiriassorbitiva o antiangiogenica devono sottoporsi a screening dentale attraverso una valutazione clinica e radiografica per eliminare le infezioni acute in corso e prevenire possibili eventi futuri. I pazienti devono inoltre essere informati dei benefici della cura dentale profilattica e dovrebbero evitare la chirurgia dentoalveolare (Di Fede, Panzarella, 2018; Ruggiero 2009; Ruggiero, Dodson, 2014).

I pazienti sottoposti a estrazione chirurgica o qualsiasi altro intervento di chirurgia orale, con anamnesi o uso corrente di bisfosfonati attraverso una via orale di somministrazione per meno di quattro anni senza alcun fattore di rischio clinico, hanno un basso rischio di sviluppare MRONJ e non richiedono alterazioni nella procedura pianificata (Ruggiero, Dodson, 2014). Tuttavia, i pazienti devono essere informati del rischio di sviluppare ONJ. Il loro medico dovrebbe essere coinvolto nel processo decisionale e nella possibile alterazione della dose (Ruggiero, Dodson, 2014).

I pazienti in terapia orale con bisfosfonati di durata superiore a quattro anni o inferiore a quattro anni ma con uso concomitante di un farmaco antiangiogenico o di corticosteroidi, mostreranno un effetto sinergico di queste terapie sull'osso (Ruggiero, Dodson, 2014). Il medico deve suggerire l'interruzione della terapia con bisfosfonati per almeno due mesi prima dell'intervento di chirurgia dentoalveolare, solo se le condizioni sistemiche del paziente lo consentono; la vacanza farmacologica deve essere continuata fino al raggiungimento della guarigione ossea e della piena copertura della mucosa (Ruggiero, Dodson, 2014). Vi è una considerevole controversia se l'interruzione dei BPs (vacanze farmacologiche) per un certo periodo di tempo prima che il trattamento dentale invasivo, sia efficace o meno nel prevenire o ridurre l'insorgenza di BRONJ. Le argomentazioni a favore dell'interruzione sono le seguenti:

- Esistono poche prove cliniche che l'interruzione a breve termine dei BPs aiuti a prevenire l'insorgenza di BRONJ derivante da trattamenti dentali invasivi;

- Sulla base delle proprietà fisico-chimiche dei BISFOFONATI che si depositano e persistono nell'osso per un lungo periodo di tempo sembra improbabile che una vacanza farmacologica a breve termine prevenga la BRONJ (Baron, Ferrari, 2011);
- Un sondaggio condotto dalla Japan Osteoporosis Society non ha mostrato cambiamenti nell'incidenza di BRONJ nei pazienti osteoporotici anche quando i BISFOFONATI o il denosumab sono stati sospesi prima del trattamento dentale (Taguchi, Shiraki, 2015; Taguchi, Shiraki, 2016);
- Nei pazienti osteoporotici in terapia farmacologica con BISFOFONATI, sono state osservate esacerbazioni dell'osteoporosi, inclusa una ridotta densità minerale ossea e una maggiore incidenza di fratture (Taguchi, Shiraki, 2015; Curtis, Westfall, 2008);
- Data l'incidenza estremamente bassa di BRONJ nell'osteoporosi, i benefici dei BISFOFONATI nella prevenzione delle fratture superano i rischi per BRONJ (Black, Rosen, 2016);
- Numerosi studi recenti hanno riferito che l'infezione è un evento chiave per BRONJ e che un ampio controllo delle infezioni prima dei trattamenti dentali invasivi ha ridotto il rischio di BRONJ (Otto, Tröltzsch, 2015). In particolare, questo studio ha altresì dimostrato come BRONJ non si sia verificato nemmeno in pazienti con cancro che avevano precedentemente avuto BRONJ in altri siti nella cavità orale, se l'infezione era adeguatamente controllata. Questi risultati suggeriscono che il controllo delle infezioni è molto importante per la prevenzione di BRONJ.

Queste informazioni di base suggeriscono collettivamente che una vacanza farmacologica con bisfosfonati prima di iniziare un trattamento dentale invasivo non è logicamente supportata.

Al contrario, il comitato consultivo della US Food and Drug Administration (FDA), AAOMS (Ruggiero, Dodson, 2014; Marx, Cillo, 2007) e altri gruppi (Chiu, Chien, 2014; Barasch,

Cunha-Cruz, 2011), hanno descritto una maggiore incidenza di BRONJ in pazienti con osteoporosi che sono stati trattati con bisfosfonati per più di 4 anni, sulla base di studi retrospettivi. Da questi risultati, AAOMS ha raccomandato, per i pazienti che ricevono terapia antiassorbimento per più di 4 anni e che hanno un basso rischio di fratture ma potenzialmente ad alto rischio di BRONJ, l'interruzione del trattamento antiassorbimento per circa 2 mesi prima di prendere in considerazione il trattamento dentale invasivo, in consultazione con il medico (Ruggiero, Dodson, 2014).

Pertanto, non è stato ancora raggiunto un consenso univoco sul fatto che una vacanza farmacologica con BISFOFONATI prima del trattamento dentale invasivo sia appropriata e necessaria per la prevenzione di BRONJ.

2.11. TRATTAMENTO

La patofisiologia indefinita di BRONJ è, in parte, responsabile della mancanza di strategie di trattamento affidabili. BRONJ sembra resistente alla cura della ferita aperta attraverso il curettage dell'osso esposto e la semplice chiusura della mucosa. Questa procedura può addirittura peggiorare la prognosi (Wilde, Heufelder, 2009). Anche la resezione chirurgica, suggerita nei pazienti con BRONJ nella fase 3, rimane controversa (Carlson, Basile, 2009). Sono state presentate varie terapie con esiti superiori che includevano la terapia prospettica, l'ossigeno iperbarico, l'ormone paratiroideo e la copertura di diversi lembi dopo l'intervento chirurgico. Molte variabili possono contribuire all'albero decisionale del trattamento, tra cui età, sesso, stato della malattia (ad esempio osteoporosi, malattia metastatica rispetto al mieloma multiplo), stadio ONJ e dimensioni della lesione, esposizione a farmaci e comorbidità mediche e farmacologiche. I dettagli su come questi fattori influenzano il decorso dell'ONJ e la sua

risposta al trattamento sono in gran parte sconosciuti e, come tali, il giudizio clinico dovrebbe guidare l'approccio del trattamento individuale. Altri fattori importanti da considerare in questo gruppo di pazienti sono la prognosi e l'aspettativa di vita, la qualità della vita e la capacità di un individuo di far fronte alle lesioni ONJ. Una lesione di dimensioni simili può essere asintomatica in un paziente, ma pone notevoli difficoltà in un altro.

2.11.1 GESTIONE CONSERVATIVA

La maggior parte dei pazienti con ONJ è stata gestita in modo conservativo. La terapia conservativa comprende il mantenimento di un'igiene orale ottimale (cura domiciliare diligente e cure dentistiche professionali regolari), eliminazione della malattia dentale e parodontale attiva. Ciò è coerente con le precedenti raccomandazioni della Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (CAOMS), AAOMS e dell'American Dental Association (Khan, Sandor, 2008; Khan, Sandor, 2009; Ruggiero, Dodson, 2009; Hellstein, Adler, 2011) ed è supportato da molti professionisti (Ortega, Montemurro, 2007; Moretti, Pelliccioni, 2011). La terapia conservativa è il pilastro dell'assistenza e, sebbene possa non necessariamente portare alla completa risoluzione delle lesioni, può fornire sintomaticamente un sollievo a lungo termine (Saad, Brown, 2012; Ji, Pushalkar, 2012). Un altro polipeptide sintetico preso in considerazione è il teriparatide, che rappresenta la regione N-terminale dell'ormone paratiroideo (PTH) e riconosce il suo recettore (recettore PTH) espresso sulla superficie degli osteoblasti (Subramanian, Cohen, 2011). Il teriparatide migliora la funzione degli osteoblasti inibendone l'apoptosi e promuovendo la differenziazione dei progenitori degli osteoblasti, i preosteoblasti (Subramanian, Cohen, 2011). Può aumentare indirettamente l'attività metabolica dell'osteoclasto influenzando direttamente la funzione degli osteoblasti. (Harper, Fung, 2007).

Lau e Adachi hanno sottolineato che quando i livelli di PTH sono costantemente elevati e aumentano la concentrazione sierica di calcio, le ossa vengono gravemente degradate a causa dell'attivazione degli osteoclasti. Al contrario, una somministrazione intermittente pulsata di PTH stimola la differenziazione e la funzione degli osteoblasti piuttosto che degli osteoclasti, con effetti anabolici sull'osso. È stato riportato che trattamenti con teriparatide facilitano la guarigione delle ferite ossee nella cavità orale (Bashutski, Eber, 2010): questo può essere un approccio praticabile per i pazienti in terapia antiriassorbitiva per il trattamento dell'osteoporosi. In un paziente osteoporotico con ONJ stabilito, il trattamento con teriparatide può essere utile come osservato nei casi clinici pubblicati (Harper, Fung, 2007; Iwamoto, Yago, 2012). Tuttavia, lo stesso approccio non deve essere usato nei pazienti oncologico, con una storia di radiazioni scheletriche o con metastasi ossee attive, poiché questi pazienti sono a maggior rischio per lo sviluppo o l'avanzamento di neoplasie ossee e la teriparatide deve essere evitata.

Altri approcci terapeutici sperimentali trovati in letteratura in attesa di ulteriori prove includono ozono applicato localmente, (Ripamonti, Cislighi, 2011) trapianto intralesionale di cellule staminali del midollo osseo, (Cella, Oppici, 2011) e aggiunta di pentossifillina e tocoferolo al regime antibiotico standard. (Epstein, Wicknick, 2010) Secondo quanto riferito, quest'ultimo ha ridotto sia i sintomi ONJ sia la quantità di osso esposto. Uno studio in vitro ha suggerito che il geranilgeraniolo potrebbe potenzialmente prevenire la predisposizione all'ONJ indotta dalla BP (Ziebart, Koch, 2011). Risultati favorevoli sono stati riportati con la terapia laser di basso livello, in combinazione con uno sbrigliamento conservativo e/o chirurgico, ma sono necessarie ulteriori conferme (Vescovi, Manfredi, 2010; Vescovi, Merigo, 2012). La terapia conservativa deve essere continuata fino a quando non vi è: ovvia progressione della malattia; dolore non controllato con mezzi conservativi; o un paziente a cui è stata interrotta la terapia antiriassorbitiva dal proprio oncologo a causa dell'ONJ.

2.11.2. GESTIONE CHIRURGICA

Le raccomandazioni di trattamento precoce per ONJ hanno scoraggiato l'intervento chirurgico con terapia conservativa continuativa o fino a quando non vi è stata una progressione della malattia. Tuttavia, ora ci sono molti rapporti che dimostrano il successo con la gestione chirurgica di queste lesioni. Con la chirurgia, un lembo mucoperiosteale a tutto spessore dovrebbe essere elevato ed esteso per rivelare l'intera area dell'osso esposto e oltre i margini liberi da malattia. La resezione dell'osso interessato deve essere estesa in senso orizzontale e inferiore per raggiungere un osso sano e sanguinante. I bordi affilati devono essere levigati e la chiusura dei tessuti molli primari deve essere ottenuta in modo privo di tensione con suture che si riassorbono dopo 1 settimana (Wilde, Heufelder, 2011). Diversi autori hanno riportato risultati migliori con resezioni maggiori rispetto a debridement limitato e/o terapia conservativa (Mucke, Koschinski, 2011; Ngamphaiboon, Frustino, 2011). LLLT consiste nell'applicare un raggio di luce generato dai laser (un termine abbreviato per "amplificazione della luce mediante emissione stimolata di radiazioni") o diodi emettitori di luce sulla superficie dei siti dei tessuti feriti in modo da fornire energia nella profondità dei tessuti. Contrariamente ai laser ad alta potenza utilizzati in chirurgia, si ritiene che la LLLT modifichi favorevolmente la funzione cellulare riducendo le citochine pro-infiammatorie e aumentando i fattori di crescita anti-infiammatori e le citochine. Il dosaggio, la lunghezza d'onda, il sito e la durata del trattamento contribuiscono tutti alla variabilità degli effetti LLLT (Neiburger 1999; Page, Green, 2014). Diversi tipi di cristalli vengono utilizzati per focalizzare e amplificare l'energia della luce. In BRONJ, i materiali utilizzati per LLLT hanno incluso Er: YAG, Nd: YAG e Nd: YAP.

In letteratura sono stati anche descritti trattamenti aggiuntivi, in combinazione con un intervento chirurgico. Vescovi e colleghi (Vescovi, Merigo, 2012) hanno ottenuto buoni risultati nel

trattamento delle lesioni ONJ con debridement chirurgico assistito da laser; al contrario, Atalay e colleghi (Atalay, Yalcin, 2011) non hanno riscontrato alcun vantaggio statisticamente significativo di questo approccio rispetto alla chirurgia convenzionale. Martins e colleghi (Martins, Martins, 2012) hanno condotto un'indagine retrospettiva preliminare sui pazienti sottoposti a terapia antibiotica in aggiunta ad un intervento chirurgico seguito da terapia laser di basso livello e plasma ricco di piastrine applicato sulla ferita chirurgica e hanno osservato una migliore guarigione. Risultati promettenti sono stati riportati anche con il debridement chirurgico in combinazione con il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) applicato al sito nei casi ONJ in stadio 2 (Mozzati, Gallesio, 2012). Pautke e colleghi (Pautke, Bauer, 2011) hanno riferito che la guida alla fluorescenza intraoperatoria è stata utile per identificare i margini di resezione chirurgica nei casi ONJ in stadio 2. Hoefert ed Eufinger (2011) hanno suggerito che gli antibiotici preoperatori a lungo termine (da 23 a 54 giorni) hanno portato a risultati chirurgici migliori rispetto alla terapia antibiotica a breve termine (da 1 a 8 giorni). Le percentuali di successo chirurgico sono state più elevate nei pazienti con mieloma multiplo o in quelli con osteoporosi in terapia con basse dosi di BPs rispetto ai pazienti con tumori solidi (Wutzl, Pohl, 2012). La terapia aggiuntiva con ossigeno iperbarico (HBO) in combinazione con un intervento chirurgico è stata ampiamente studiata (Bedogni, Saia, 2011; Freiburger, Padilla-Burgos, 2012) con risultati incoraggianti. Sono necessarie ulteriori ricerche con queste innovative terapie combinate prima di formalizzare le raccomandazioni terapeutiche.

2.12. OSTEONECROSI NEI BAMBINI

Vi sono ragioni per ritenere che BRONJ non possa interessare i bambini, in particolare quelli con condizioni genetiche che influenzano la formazione ossea, come l'OI. L'osso è una struttura che comprende cristalli minerali inorganici (idrossiapatite), matrice organica extracellulare (cioè collagene e proteine), cellule, lipidi e acqua (Boskey, Coleman, 2010).

I bambini con OI rappresentavano oltre l'80% dei casi valutati nei sette studi di BRONJ in letteratura e tutti presentavano alterazioni strutturali o quantitative nella produzione di collagene (Kang, Aryal, 2017). Poiché l'OI è un disturbo di origine genetica, durante la vita dell'individuo si verificheranno alterazioni strutturali nella formazione ossea. Il cambiamento efficace di queste modificazioni ossee genetiche sembrerebbe quindi molto difficile. In effetti, gli studi sull'uso di BP per il trattamento di OI evidenziano che sebbene questi bambini mostrino un esito positivo per la densità minerale ossea, lo stesso non è vero per i tassi di frattura e i risultati della sospensione di BP per 2 anni in un livello minerale osseo ridotto (Simm, Biggin, 2018). In questi bambini, sia l'aumento della densità minerale ossea sia gli effetti dell'interruzione del trattamento sembrano essere strettamente correlati all'età, e quei bambini alla fine dell'età della crescita sembrano rispondere meglio al trattamento e mantenerne gli effetti più a lungo (Simm, Biggin, 2018; Rauch, Cornibert, 2007).

Questi eventi sembrano essere correlati alle caratteristiche biologiche delle ossa, che sono composte da osso spongioso, osso corticale e midollo. Il midollo rappresenta il 90% di questa composizione alla nascita, diminuendo gradualmente al 60% nella prima decade di vita e viene sostituito dal midollo grasso (adipociti) con l'età fino al raggiungimento del 30% all'età di 65 anni (Prabhakar, Ershler, 2009; Dunnill, Anderson, 1967). Il midollo osseo contiene cellule staminali ematopoietiche e mesenchimali, che sono responsabili della produzione di elementi

cellulari come osteoclasti, globuli rossi e bianchi, condrociti, osteoblasti e osteociti (Paccou, Penel, 2019). Poiché l'osso ha più midollo rosso, vengono prodotte più cellule. Tuttavia, sebbene i BP conducano gli osteoclasti all'apoptosi, molti più nuovi osteoclasti possono essere prodotti dal midollo osseo nei bambini che negli adulti.

Durante il rimodellamento osseo, gli osteoclasti riassorbono l'osso, esponendo il calcio dei cristalli di idrossiapatite e facilitando l'adesione della porzione R1 dei BP all'osso. Quando gli osteoblasti completano il processo di rimodellamento secernendo una nuova matrice ossea, intrappolano i BP nell'osso. In un nuovo ciclo di rimodellamento, i BP inglobati possono essere interiorizzati dagli osteoclasti (portandoli all'apoptosi), rilasciati nel sistema circolatorio ed escrete. Maggiore è il rimodellamento osseo attivo (ad es. elevato turnover osseo), maggiore è l'assorbimento di BPs (Ngan, Bowe, 2017; Parfitt, 1994). Tuttavia, nei bambini, poiché il loro osso tende a crescere, il turnover osseo è molto più alto che negli adulti; pertanto i BP possono essere rilasciati prima nella circolazione ed escreti (Zemel, 2012). Questa potrebbe essere una spiegazione del fatto che l'interruzione di BPs nei bambini con OI porta a una diminuzione della densità minerale ossea dopo 2 anni (Hennedige, Jayasinghe, 2014). Nei bambini, i processi di rimodellamento e modellizzazione si verificano più frequentemente nell'osso alveolare rispetto alle altre ossa lunghe, poiché i bambini subiscono fasi di eruzione dentale (denti decidui e permanenti) ed esfoliazione dei denti (Saffar, Lasfargues, 2007). L'infanzia e l'adolescenza sono periodi durante i quali l'organismo sta crescendo rapidamente e, pertanto, le dimensioni delle ossa variano notevolmente. I BP possono ridurre il rimodellamento osseo nei bambini, ma non possono ridurre la crescita ossea, la formazione ossea trabecolare o la formazione ossea periostale (modellistica). In effetti, l'osso dei bambini aumenta sia nel numero trabecolare (osso metafisario) sia nella larghezza corticale (Langdahl, Ferrari, 2016).

2.13. OSTEONECROSI E DENOSUMAB

Denosumab è un farmaco presente in commercio con due nomi, quali Prolia[®] (Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA, per patologie benigne) e XGEVA[®] (Amgen Inc, per malattie maligne). È costituito da un anticorpo monoclonale completamente umano (IgG2) che imita l'azione dell'osteoprotegerina, l'inibitore fisiologico di RANKL, legandosi al suo recettore analogico, attivatore del recettore del fattore nucleare kappa - B (RANK), sulle superfici degli osteoclasti (Charopoulos et al., 2011). Denosumab agisce come regolatore del rimodellamento osseo, migliorando la struttura, la densità e la forza dell'osso e riducendo significativamente l'incidenza di fratture nei pazienti con osteoporosi (Silva-Fernández et al., 2013). Il denosumab è indicato quindi nei casi di osteoporosi, morbo di Paget (malattia ossea, localizzata e con progressione lenta), tumori ossei a cellule giganti e metastasi ossee. È un agente di seconda linea per la malattia di Paget se i bisfosfonati sono controindicati. Il denosumab è prescritto quasi con le stesse indicazioni dei bisfosfonati e soppianta gradualmente quest'ultimo a causa dei suoi vantaggi. In effetti, è interessante notare che XGEVA[®] ha un'emivita molto più breve rispetto ai bisfosfonati (28 giorni) e anche una durata d'azione più breve (6 mesi contro 5-10 anni per i bisfosfonati) pur avendo un'efficienza maggiore dell'acido zoledronico sullo sviluppo di metastasi ossee (Aghaloo, Felsenfeld, 2010; Grey, Reid, 2006).

Studi recenti suggeriscono che il tasso di MRONJ nei pazienti con cancro trattati con inibitori del RANKL a una dose standard (120 mg di denosumab ogni 4 settimane) è simile al tasso riscontrato nei pazienti che assumono zoledronato (Henry et al., 2011; Van den Wyngaert et al., 2011); è invece significativamente più alto del tasso nei pazienti con osteoporosi / osteopenia che ricevono denosumab (Papapoulos et al., 2012), generalmente alla dose di 60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi (O'Halloran et al., 2014). Solo il 2,1% di tutti i casi di MRONJ

diagnosticati in pazienti con osteoporosi sono stati correlati alla somministrazione di denosumab; pertanto, l'incidenza di ONJ correlato a denosumab per questo è considerata molto bassa (Aljohani et al., 2017). Nel 2016, Bagan et al. (2016) hanno trovato solo 15 casi in letteratura, a cui sono stati aggiunti una serie di 10 nuovi pazienti.

3. CAPITOLO 3: LA CHIRURGIA PIEZOELETTRICA

3.1. INTRODUZIONE

Il termine “piezo” deriva dal greco piezein, il cui significato è “premere forte, comprimere”. Nel 1880 Jacques e Pierre Curie parlarono per la prima volta di piezoelettricità scoprendo come l'applicazione di pressione su vari cristalli, ceramiche o ossa, creasse elettricità. Questo effetto piezoelettrico si basa su interazioni fisiche e fenomeni di dimensioni elettriche e meccaniche di base (come l'intensità del campo elettrico, la polarizzazione, la tensione e l'estensione nel campo cristallino), che determina la deformazione dei cristalli al passaggio della corrente elettrica provocando oscillazioni della frequenza ultrasonica. Le vibrazioni ottenute vengono amplificate e trasferite su una punta vibrante che, se applicata con una leggera pressione sul tessuto osseo, provoca fenomeni di cavitazione, ovvero un effetto di taglio esclusivo sul tessuto mineralizzato. (Labanca & Azzola, 2008). Il passaggio della corrente all'interno di questi materiali comporta una vibrazione ad una specifica frequenza ed ampiezza (Stübinger et al., 2005).

L'utilizzo di ultrasuoni in odontoiatria risale intorno alla metà degli anni '50 grazie all'impiego nella detartrasi meccanica dei tessuti duri dentali (Catuna, 1953), alla rimozione del tartaro rispetto alla detartrasi normale (Johnson & Wilson, 1957) e alla rimozione di otturazioni canalari e degli strumenti fratturati all'interno dei canali radicolari (Walmsley et al., 1990).

I primi studi della strumentazione ultrasonica per il taglio del tessuto mineralizzato effettuati da Arrow risalgono al 1970. Successivamente nel 1980 Horton dimostrò come la chirurgia osteoplastica basata sugli ultrasuoni rimuovesse in modo sicuro e preciso il tessuto duro con scarsa interferenza intraoperatoria da emorragia. Questi studi però non hanno favorito l'utilizzo

clinico della chirurgia piezo elettrica a causa di diversi limiti tecnologici (Eggers et al., 2004) tra i quali:

- Notevole difficoltà a controllare l'energia termica prodotta dall'inserto;
- Grande ingombro e scarsa maneggevolezza;
- Impossibilità di progettare inserti adeguati alle diverse esigenze cliniche.

Solo nei primi anni 2000 il dottor Tomaso Vercellotti (Vercellotti, 2000), in collaborazione con l'azienda "Mectron Medical Technology" sviluppò uno strumento ad ultrasuoni clinicamente efficace per il taglio osseo chiamato "Piezo-surgery®". Attraverso questo case report il gruppo di studio riuscì a sezionare una cresta edentula che non era stato possibile tagliare utilizzando altri strumenti, riuscendo al tempo stesso a mantenerne l'integrità.

La mininvasività, il rispetto di strutture anatomiche con cui viene in contatto ed il minor danno tissutale apportato, ne hanno determinato una vasta diffusione in campo medico riscuotendo notevole successo nella neurochirurgia, nell'otorinolaringoiatria, nell'ortopedia, nella chirurgia estetica e in quella odontostomatologica.

3.2. MECCANISMO D'AZIONE

In medicina, gli ultrasuoni sono utilizzati sia a fini diagnostici sia a scopo terapeutico e chirurgico andando a modularne la frequenza.

La frequenza ultrasonica piezoelettrica viene creata forzando una corrente elettrica da un generatore su anelli piezo-ceramici, che porta alla loro deformazione. Il movimento che si accumula dalla deformazione dell'anello crea una vibrazione nel trasduttore, che induce l'uscita di ultrasuoni. Queste onde vengono trasmesse sulla punta del manipolo, chiamata anche inserto,

in cui si verifica un movimento longitudinale con conseguente taglio del tessuto osseo mediante microscopica frantumazione dell'osso (Leclercq & Zenati, 2008).

Queste microvibrazioni, caratterizzate da una frequenza che varia dai 24 ai 36 kHz, consentono un movimento dell'inserto che varia dai 60 ai 200 micron orizzontalmente e tra i 20 e 60 micron verticalmente (González-García, 2009).

Tali vibrazioni vengono in parte convertite in energia termica, motivo per il quale una soluzione refrigerante, posizionata in prossimità dell'inserto, attraversa il manipolo per riuscire ad abbassarne la temperatura e generare al tempo stesso un fenomeno di cavitazione che a sua volta rilascia altra energia. La cavitazione è il fenomeno di microboiling che si verifica nei liquidi su qualsiasi interfaccia solido-liquido che vibra ad una frequenza intermedia, corrispondente alla rottura della coesione molecolare nei liquidi e alla comparsa di zone di depressione che si riempiono di vapore fino a formare bolle che imploderanno facilitando la progressione dell'inserto. (Aro & Kallioniemi, 1981).

3.3. MODALITA' D'USO

Nonostante il dispositivo piezo elettrico presenti un disegno simile a quello dei manipoli chirurgici convenzionali, il diverso principio di taglio obbliga il chirurgo ad una preparazione adeguata (Salami et al., 2010).

A differenza dei classici sistemi rotanti, l'aumento della pressione manuale non comporta un aumento della velocità di taglio ma provoca un aumento della temperatura dell'inserto con corrispettivo surriscaldamento provocato da un ostacolo alla vibrazione. Tuttavia, ciò induce una diminuzione della sensibilità tattile con il rischio di danneggiamento da cause iatrogene nei

confronti dell'osso e del tessuto molle se eccessivamente fragile. Per questi motivi sono consigliate interruzioni periodiche quando si eseguono tagli complessi e profondi (Robiony, 2004) che permetteranno un rallentamento delle vibrazioni da taglio e la possibilità di un perfezionamento del disegno di osteotomia da parte del chirurgo.

Per un'osteotomia ultrasonica, l'angolo di inclinazione ottimale tra il dispositivo piezo elettrico e l'asse di preparazione ortogonale va da 0 a 10° (Khambay & Walmsley, 2000): al di fuori di questo intervallo si riducono in termini qualitativi sia la prestazione di taglio sia la precisione.

3.4. STRUMENTARIO

L'evoluzione tecnologica ha prodotto manipoli sempre più maneggevoli e inserti con forma specifica che meglio si adattano alle diverse esigenze cliniche.

Il dispositivo è costituito da un manipolo e da un interruttore a pedale collegati a un'unità principale che fornisce energia e che presenta un supporto per il manipolo e per i fluidi di irrigazione. L'unità principale inoltre comprende una piattaforma e un pannello di controllo insieme a un display digitale ed una tastiera. La potenza del dispositivo è di circa 5 W (Fig. 12).

L'unità offre tre diversi livelli di potenza dal punto di vista clinico:

1. modalità bassa per la chirurgia ortodontica e la pulizia dell'endocanalare;
2. modalità alta per la pulizia e la levigatura della superficie radicolare;
3. modalità potenziata nella chirurgia ossea per eseguire osteotomia e osteoplastica.

A seconda delle forme e delle varie manufatti e dell'utilizzo clinico possiamo distinguere gli inserti in aggressivi, diamantati e scollatori.

Nonostante abbiano aggressività e precisione diversa, i primi due inserti vengono utilizzati per osteotomia ed osteoplastica, mentre i terzi sono terminali non taglienti adoperati per evidenziare i piani di clivaggio tra tessuto molle e superficie ossea.

Completano il dispositivo la chiave dinamometrica per la corretta inserzione dell'inserto sul manipolo e la valvola peristaltica che l'irrigazione continua.

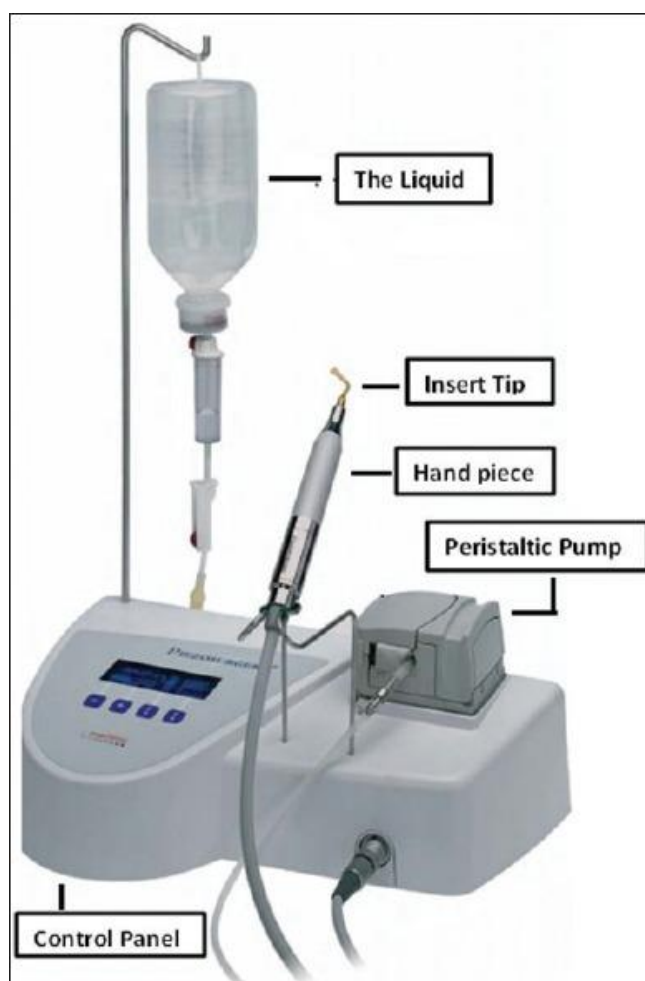


Figura 12 Unità piezo-elettrica (Mathai Thomas 2017)

3.5. EFFETTI BIOLOGICI SULL'OSSO

Gli effetti degli strumenti meccanici sulla struttura dell'osso e sulla vitalità delle cellule sono importanti nella chirurgia ossea. Temperature relativamente elevate, applicate anche per un breve periodo, sono pericolose per le cellule e causano necrosi dei tessuti. Sono stati condotti studi sull'effetto della chirurgia piezoelettrica sull'osso e sulla vitalità delle cellule (Happe, 2007; Sohn & Ahn 2007). Non solo questa tecnica è clinicamente efficace, ma anche l'osservazione istologica e istomorfometrica della guarigione delle ferite postoperatorie e la formazione dell'osso in modelli animali sperimentali ha indicato che la risposta del tessuto è più favorevole dopo la chirurgia piezo-elettrica rispetto a quella ossea convenzionale.

Il risultato di un confronto istologico, in seguito a taglio osseo, dell'effetto di un inserto ultrasonico standard con una fresa rotante e uno scalpello chirurgico è stato pubblicato nel 1975 (Horton & Tarpley 1975). È stato scoperto che l'inserto ultrasonico, come lo scalpello chirurgico, taglia e non brunisce l'osso. La guarigione ossea si è risultata migliore quando l'osso veniva trattato con uno scalpello chirurgico o un inserto ultrasonico.

In uno studio di Vercellotti (Vercellotti & Nevins, 2005) è stato studiato un inserto piezoelettrico a frequenza modulata come mezzo per eseguire ostectomia e osteoplastica. È stato usato il tasso di rigenerazione ossea per confrontare l'efficacia di questo strumento con una fresa in metallo duro standard e una fresa diamantata standard e i risultati hanno indicato che lo strumento piezo-elettrico fornisce una risposta ossea più favorevole.

3.6. VANTAGGI

L'utilizzo dello strumento piezo elettrico permette il raggiungimento di una frequenza di vibrazione ottimale per il tessuto mineralizzato, che consente di effettuare un taglio selettivo e minimamente invasivo: la forza necessaria per eseguire i tagli è molto inferiore rispetto a quella con strumentazione tradizionale. Infatti, grazie all'ottimo controllo del dispositivo chirurgico, si osserva un sanguinamento intraoperatorio minimo: la visibilità diretta che si può ottenere durante la procedura di osteotomia utilizzando lo strumento piezoelettrico minimizza il rischio per i tessuti molli orali adiacenti (Schlee & Steigmann, 2006) e riduce lo stress traumatico e termico permettendo una rapida guarigione postoperatoria della ferita. A tutto ciò si aggiunge una diminuzione del dolore postintervento e nessun rischio di enfisema (da Silva Neto, 2014; Labanca, 2008).

3.7. SVANTAGGI

Uno tra gli svantaggi principali nell'utilizzo della chirurgia ossea piezoelettrica è l'aumento del tempo operativo rispetto alla strumentazione tradizionale: il taglio di osso molto denso può richiedere infatti fino ad un tempo 4 volte più a lungo rispetto a una fresa rotante.

La rottura della punta può essere frequente in quanto gli inserti si logorano molto rapidamente e, pertanto, si raccomanda di non andare oltre i dieci usi nella chirurgia ossea, per evitare danni ai tessuti. (Leclercq & Zenati 2008).

Il tempo di funzionamento più lungo e l'aumento della pressione di lavoro impediscono la vibrazione del dispositivo che trasforma l'energia vibrazionale in calore, quindi i tessuti possono essere danneggiati, di conseguenza l'uso dell'irrigazione è essenziale non solo per l'effetto della cavitazione ma anche per evitare il surriscaldamento.

Infine il costo dell'attrezzatura per l'osteotomia ad ultrasuoni è maggiore rispetto agli osteotomi meccanici, quindi è poco conveniente ed è richiesto personale altamente qualificato (González-García, 2009).

La piezosurgery è una tecnica chirurgica relativamente nuova, che può essere utilizzata in una varietà di procedure chirurgiche per integrare le tradizionali procedure chirurgiche orali e, in alcuni casi, sostituire le procedure tradizionali in maniera sicura ed ottimale a condizione che si sfruttino correttamente i principi e se ne conoscano le caratteristiche operative.

4. CAPITOLO 4: CASI CLINICI

Di seguito verranno riportati brevemente una serie di casi di osteonecrosi mascellari farmaco correlata allo scopo di evidenziare gli aspetti affini e le differenze riscontrati nei vari pazienti. Tutti i casi sono stati trattati e monitorati nel tempo presso la S.O.S.D. di Odontostomatologia Chirurgica e Speciale degli Ospedali Riuniti delle Marche.

4.1. CASO CLINICO 1

Si presenta all'osservazione una paziente donna di 71 anni in buono stato di salute generale classificabile ASA 1 con pregressa storia di assunzione di acido alendronico per via orale come terapia per osteoporosi. Tale terapia era somministrata con una compressa di 70mg ogni 7 giorni per 4 anni. Si rivolge presso l'ambulatorio odontoiatrico riferendo mobilità dentale in zona mandibolare sinistra, con fastidi alla masticazione. All'esame obbiettivo si osservano protesi fisse ad appoggio misto mentre alla ortopantomografia si apprezza una zona di radio-trasparenza circoscritta all'impianto situato in posizione 3.6. (Fig. 13)



Figura 13 Ortopantomografia alla prima visita. Si noti l'area di riassorbimento osseo attorno all'impianto dentale.

L'insieme dei reperti depone per la diagnosi di peri-implantite pertanto si decide di procedere con la rimozione del ponte in toto in anestesia locale in regime di day surgery, revisione della cavità residua e sutura dei lembi in seta 3.0 per favorire guarigione per prima intenzione. Ad una settimana si è proceduto alla rimozione dei punti di sutura.

Al controllo dopo 2 mesi, la paziente continua a riferire dolore in zona 3 quadrante, l'esame clinico e radiografico evidenziano la "non guarigione" del sito chirurgico il che deponeva per una sospetta osteonecrosi (Fig.14) e per questo, viene richiesto un esame strumentale di maggior precisione quale la CBCT.

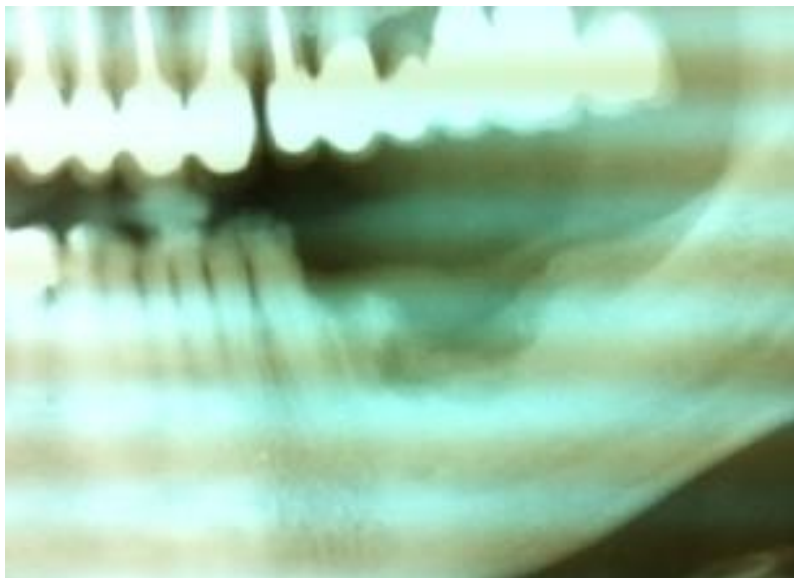


Figura 14 Ortopantomografia a due mesi dalla rimozione dell'implanto

Unitamente alla CBCT (Fig. 15) e alla visita clinica, si conferma la diagnosi di osteonecrosi dei mascellari farmaco correlata pertanto si decide di intervenire in regime ambulatoriale e anestesia locale per un debridement chirurgico della lesione osteonecrotica.

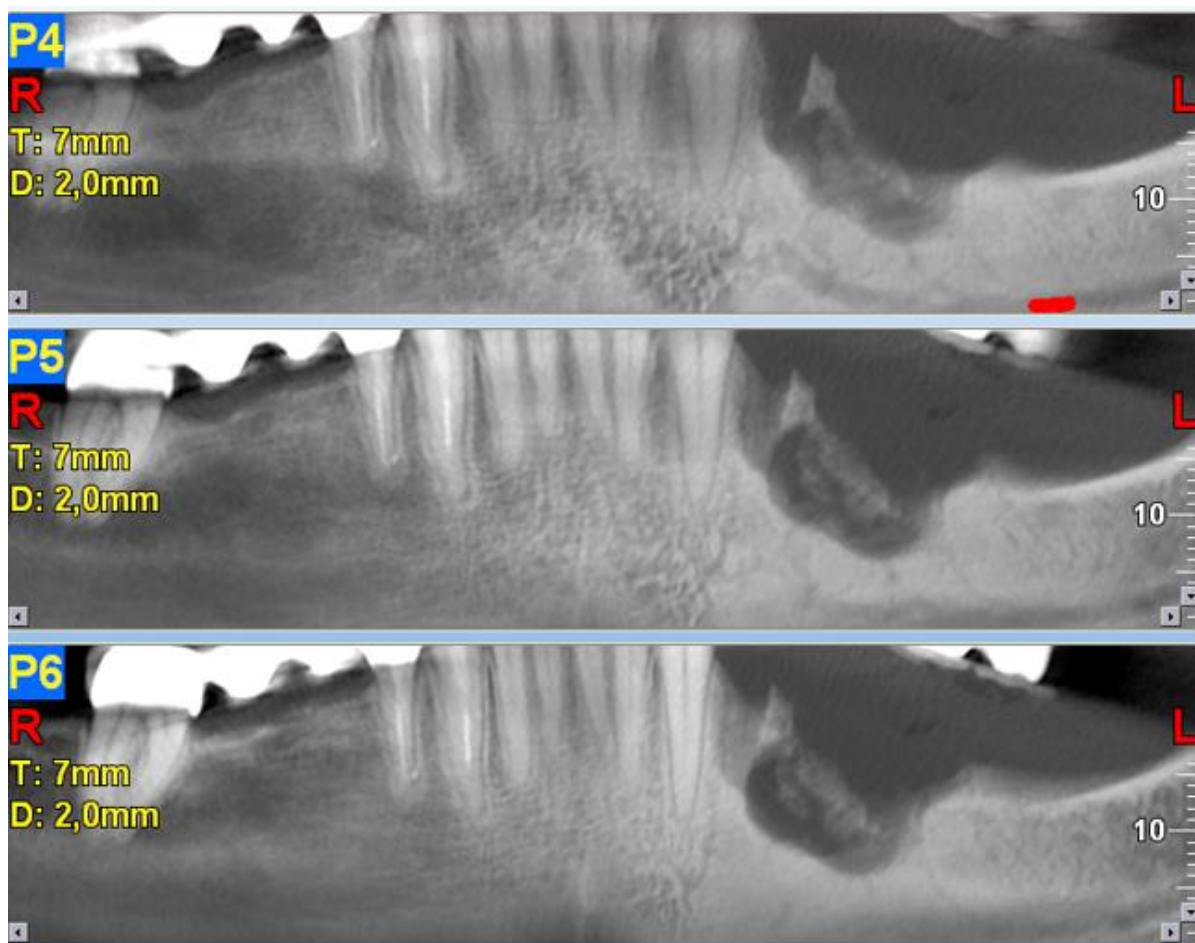


Figura 15 Esame CBCT che evidenzia un quadro osteonecrotico a livello mandibolare.

Il giorno dell'intervento, previa anestesia locale con mepivacaina senza vasocostrittore, si allestisce lembo muco periosteo da elemento 3.2 a trigono retromolare sinistro (Fig. 16).

Tramite strumentazione piezoelettrica montante inserto MT10 si esegue cassetto osseo avente un margine di 2 mm dalla lesione (Fig.17), successivamente si esegue debridment della cavità tramite inserto OP1 per la rimozione completa del tessuto necrotico e per favorire sanguinamento del tessuto osseo vitale sottostante.



Figura 16 Esposizione della lesione



Figura 17 Cassetto osseo tramite strumentazione piezoelettrica

Si conclude l'intervento con una sutura in seta 3.0 con giustapposizione dei tessuti per favorirne la guarigione di prima intenzione. La paziente viene dimessa con terapia domiciliare: Oflaxacina 500mg, Flagil cpr 250mg, 2 cpr x4 die. Dopo 7 giorni, rimossi i punti di sutura, la ferita appare guarita con tessuto molle a copertura del tessuto osseo e priva di sovra infezione (Fig. 18)



Figura 18 Guarigione del sito chirurgico a 7 giorni dall'intervento.

Il follow up condotto a 12 mesi di distanza evidenzia la presenza di una mucosa sana e priva dei segni clinici di malattia (Fig. 19).



Figura 19 Follow up a 10 mesi.

4.2. CASO CLINICO 2

Giunge in osservazione una paziente donna di 62 anni, all'anamnesi riferisce carcinoma mammario e metastasi ossee. Per la terapia metastatica è prevista l'assunzione di Zometa (acido zoledronico), terapia seguita da 3 anni e 6 mesi.

Dal punto di vista odontoiatrico, riferisce mobilità degli elementi 3.6 e 4.5. Tenuto conto dell'esame obiettivo e degli esami strumentali si decide di eseguire le estrazioni dei suddetti elementi dentali rispettando le linee guida e successivamente si dimette la paziente con opportuna terapia domiciliare. (Fig. 20)



Figura 20 OPT prima visita: importante riassorbimento osseo generalizzato.

Quattro mesi dopo, si presenta per algia intermittente generalizzata all'intera mandibola e sanguinamento spontaneo. Dall'ortopantomografia si evidenziano due zone di osteosclerosi e ispessimento della lamina dura presenti nei quadranti 3 e 4 (Fig. 21). Dato il sospetto di osteonecrosi dei mascellari farmaco correlato, si richiede CBCT.



Figura 21 OPT secondo appuntamento: aree di osteosclerosi sui quadranti 3 e 4.

Mediante CBCT si apprezza erosione corticale e osteosclerosi midollare focale che conferma la diagnosi (Fig. 22).



Figura 22 Sezione CBCT: erosione corticale e osteosclerosi midollare focale dei quadranti 3 e 4.

Considerando le condizioni sistemiche del paziente, si decide di intervenire in anestesia generale per l'asportazione della lesione nel 3 quadrante e debridement del 4 quadrante.

In sede intraoperatoria, previa anestesia plessica senza vaso costringitore, si allestisce lembo muco periosteo in zona 3 quadrante da zona 3.2 a trigono retromolare sinistro, successivamente è stata eseguita una resezione parziale segmentaria da 3.3 a trigono retromolare e debridment osseo tramite inserto piezo-surgery OP1.

A livello del 4 quadrante, dopo anestesia locale senza vasocostringitore, si allestisce lembo da 4.2 a 4.6 e si riscontra, in sede operatoria una frattura della branca montante mandibolare destra. Dopo debridment della lesione necrotica, la linea di frattura è stata stabilizzata con placca e viti. Dopo 24 ore di monitoraggio, la paziente è stata dimessa con terapia antibiotica (amoxicillina+ ac. Clavulanico 1g per 6 die), antidolorifico (paracetamolo 1000mg al bisogno).

Dopo 2 mesi, la paziente torna alla nostra osservazione per fistola con fuoriuscita di essudato purulento in corrispondenza del 4 quadrante, radiograficamente si apprezza una marcata linea di frattura della branca montante mandibolare destra (Fig. 23, Fig. 24)



Figura 23 Ortopantomografia riportante la frattura mandibolare.



Figura 24 Fistola extraorale.

Pertanto, si decide di re-intervenire chirurgicamente in anestesia generale data l'estensione della lesione e dei reperti radiografici e clinici. Data l'entità dell'intervento, si opta nuovamente per una seduta in anestesia generale. In sede operatoria si procede con incisione cutanea in corrispondenza della fistola, tramite scollamento ed esposizione del focolaio di frattura, si procede alla rimozione della placca mobilizzata, debridement del tessuto osteonecrotico con strumentazione piezo surgery e si conclude l'intervento con una nuova placca in titanio (Fig. 25).



Figura 25 Fishes mandibolare

Si procede a chiusura del lembo con Nylon 2.0. (Fig. 26)



Figura 26 Sutura con filo in nylon 2.0.

Al controllo post-operatorio dopo 2 mesi tramite OPT (Fig. 27) e al controllo clinico dopo 12 mesi, si apprezzano tessuti duri e molli in salute (Fig. 28).

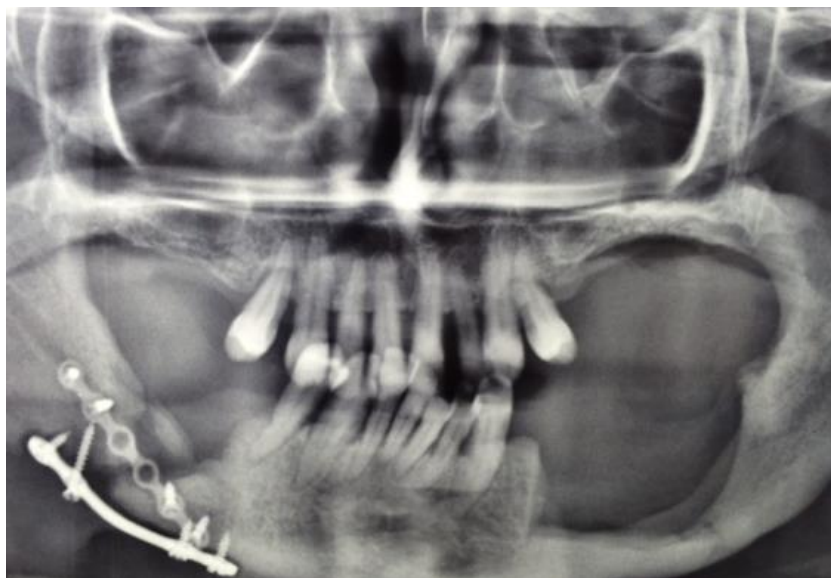


Figura 27 Ortopantomografia di controllo a 2 mesi.



Figura 28 Controllo clinico a distanza di 12 mesi.

4.3. CASO CLINICO 3

Si presenta alla nostra osservazione un paziente uomo di 70 anni in terapia con bevacizumab da 18 mesi per carcinoma colon retto con metastasi osee. All'esame obiettivo presenta grave quadro infiammatorio con coinvolgimento degli elementi 2.5, 2.6 e 2.7 (Fig. 29).



Figura 29 Situazione intraorale in prima visita.

Esami strumentali quali OPT e CBCT mostrano quadro osteolitico generalizzato al secondo quadrante con probabile coinvolgimento del seno mascellare sinistro che depongono a favore di una diagnosi per osteonecrosi dei mascellari farmaco correlata di fase 3 (Fig.30 e 31). Si decide pertanto di intervenire chirurgicamente in anestesia generale per estrazione dentaria e rimozione della componente ossea necrotica.



Figura 30 Ortopantomografia preoperatoria.

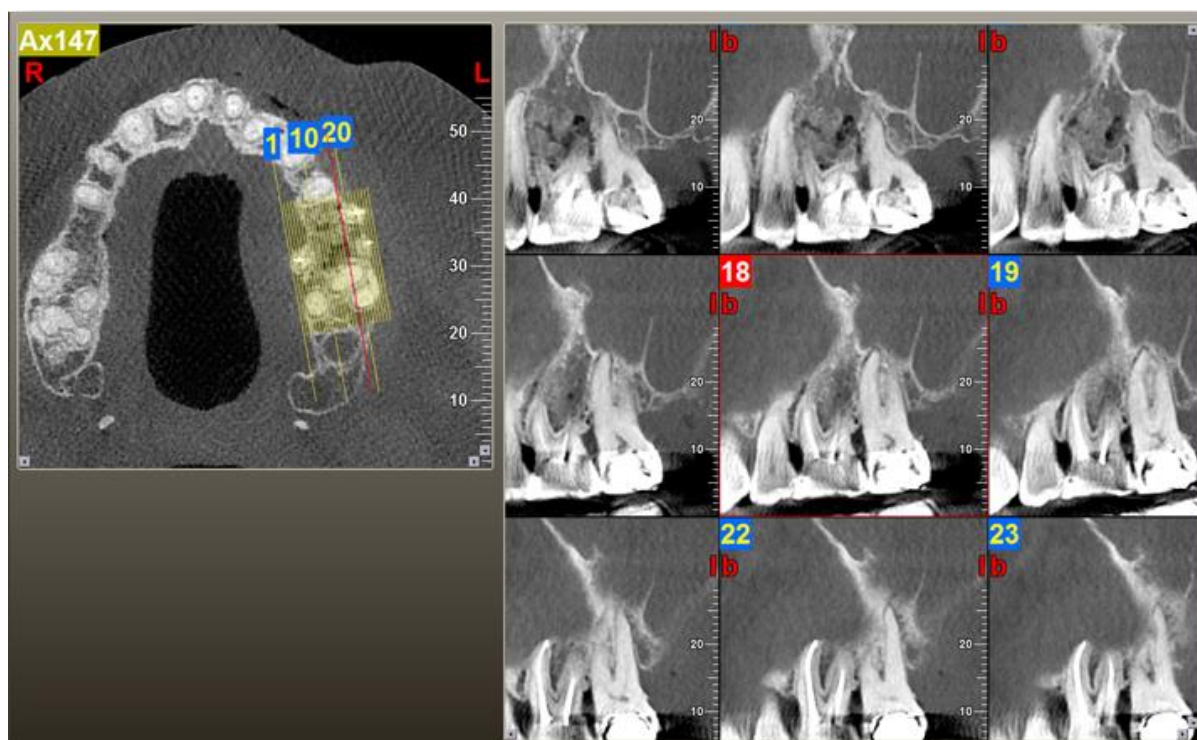


Figura 31 CBCT preoperatoria: si apprezza un quadro osteolitico nel secondo quadrante.

In sede intraoperatoria, previa anestesia plessica senza vasocostrittore, vengono rimossi in un unico blocco gli elementi dentali e viene eseguito debridment dell'area esposta tramite strumentazione piezosurgery con inserto OP1 (Fig. 32).



Figura 32 Elementi dentali rimossi in blocco.

Viene inserito, per favorire la guarigione, un innesto di prf preparato tramite centrifugazione di sangue autologo, successivamente suturato con filo in seta 3.0 (Fig. 33 e 34).



Figura 33 Prf inserito in sito post-chirurgico.



Figura 34 Sutura in seta 3.0 con accostamento dei lembi per favorire guarigione per 1 intenzione.

La rimozione della sutura a distanza di una settimana evidenzia una piccola fistola a livello del secondo quadrante senza riscontro radiografico (Fig. 35).



Figura 35 Foto intraorale: si apprezza presenza di tragitto fistoloso.

A distanza di 6 mesi si nota la chiusura del tragitto fistoloso con perfetta guarigione dei tessuti evidenziabile anche a livello radiografico (Fig. 36 e 37).



Figura 36 Foto intraoperatoria a distanza di 6 mesi che evidenzia la scomparsa della fistola.

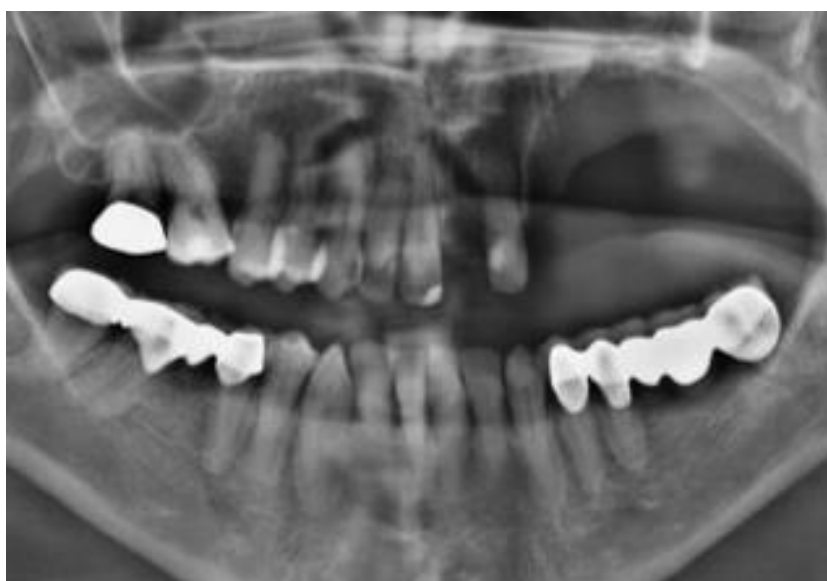


Figura 37 Ortopantomografia postoperatoria.

Al controllo clinico a 18 mesi la situazione permane stabile sia a livello clinico che radiografico (Fig. 38 e 39).



Figura 38 situazione intraoperatoria al controllo dopo 18 mesi.



Figura 39 Ortopantomografia al controllo dopo 18 mesi.

La paziente rimarrà all'interno di un programma di follow-up.

4.4. CASO CLINICO 4

Si presenta in osservazione una paziente donna di 52 anni, in cura con aledronato per osteoporosi post menopausale da 4 anni. Giunge in osservazione per esposizione ossea prolungata, sottostante a protesi rimovibile scheletrata (Fig. 40).



Figura 40 situazione intraorale in prima visita.

L'ortopantomografia (Fig. 41) rivela piccola zona di sequestro osseo, per questo si decide di intervenire eseguendo debridement osseochirurgico in anestesia locale.



Figura 41 Ortodontomografia in prima visita.

Per la rimozione della lesione necrotica, previa anestesia locale senza vasocostrittore, si esegue un lembo su secondo quadrante per permettere l'esposizione diretta del sequestro. Si esegue debridement della zona con piezo surgery OP1 (Fig.42 e 43).



Figura 42 Debridement della lesione con strumentazione piezoelettrica



Figura 43 Sito post-chirurgico: si apprezza osso sanguinante e assenza di tessuto necrotico

Per migliorare la guarigione viene inserito L-PRF (Fig. 44) in sede e suturato con filo n seta 3.0.



Figura 44 Inserimenti di L-PRF in sede chirurgica per migliorare la guarigione.

Al controllo clinico dopo 10 mesi, appare tessuto sano e privo di qualsiasi segno di patologia (Fig. 45).



Figura 45 Controllo clinico a 10 mesi.

5. CONCLUSIONI

Dopo il primo rapporto di osteonecrosi dei mascellari correlata a bisfosfonati nel 2003 (Meiller TF, Almubarak H 2012; Khalfi L, Squalli A 2019), l'AAOMS ha coniato il termine MRONJ per enfatizzare la moltitudine di farmaci coinvolti in tale processo patologico (Kim JW, Jeong SR, 2016; Eguia A, Bagan L, 2020). Infatti, i bisfosfonati, molecole impiegate per contrastare il riassorbimento osseo sia nei disturbi dismetabolici che nel trattamento delle metastasi ossee da tumori solidi, rappresentano la prima ma non l'unica classe di farmaci coinvolti nella genesi della MRONJ (Magremanne M, Vervaeke C, 2006; Şalvarcı A, Altınay A, 2015).

I fattori locali nella cavità orale, nonostante siano assenti dalla definizione formale di MRONJ, aumentano il rischio di manifestazione, svolgendo un ruolo cruciale nel processo della malattia (Messer JG, Jiron JM, 2019; Ruhin B, 2013).

Sebbene siano passati circa 17 anni dalla prima pubblicazione, l'osteonecrosi da farmaci rimane tutt'ora un effetto collaterale particolarmente debilitante e dalla prognosi spesso incerta. La difficoltà nello stabilire con esattezza la patogenesi ed i meccanismi alla base di questa patologia, rendono difficile l'identificazione di un piano di trattamento risolutivo, motivo per il quale, sono frequenti le recidive, come riportato nei casi clinici sopra descritti.

Nei casi clinici precedentemente esposti emerge come l'uso della strumentazione piezo elettrica è di fondamentale importanza per il trattamento dell'osteonecrosi dei mascellari.

Ciò è confermato anche dai dati riportati in letteratura, sostenendo l'impiego della piezochirurgia nella fase di trattamento chirurgico della MRONJ. Ciò infatti consente di ottenere una serie di vantaggi: un ambiente intraoperatorio esangue grazie alla continua detersione con liquido fisiologico (utile inoltre per il raffreddamento dell'intarsio), la corretta pulizia dei margini chirurgici, il rispetto dei tessuti molli circostanti, un dolore e un edema

postoperatorio pressoché nullo, il taglio netto e preciso e infine il rispetto istologico del tessuto osseo.

Il debridement del sito chirurgico mediante piezochirurgia permette di rilevare la massa osteonecrotica residua in maniera più agevole e precisa in quanto, consente di discriminare, sia a livello visivo che tattile, il tessuto sano e mineralizzato da quello necrotico.

Contrariamente alla chirurgia oncologica, i limiti delle lesioni osteonecrotiche non sono individuabili mediante l'impiego di tecniche di supporto (istologia e radiologia) per l'assenza di markers a trofismo osseo. Il sanguinamento dell'osso residuo rimane ad oggi l'unico metodo per riconoscere l'osso vitale durante l'atto chirurgico in assenza di sequestri ossei spontanei.

Prevenire l'insorgenza dell'osteonecrosi dei mascellari risulta indispensabile nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti riducendo gli esiti chirurgici del trattamento. L'odontoiatra ricopre quindi un ruolo di prim'ordine permettendo di intervenire prima dell'inizio della terapia e durante i trattamenti farmacologici delle lesioni ossee; l'approccio multidisciplinare diventa il gold standard nel trattamento coinvolgendo diverse figure mediche (oncologo, endocrinologo ecc) secondo il concetto di presa in carico del paziente.

Tra i pazienti a rischio di MRONJ la consapevolezza di questa patologia è ancora oggi scarsa. Nel piano di trattamento strategico deve essere aggiunto uno sforzo per educare gli utenti di BP, Denosumab, Bevacizumab e Sunitinib in merito ai loro farmaci e ai loro potenziali effetti collaterali, nonché alle misure preventive (Al Abdullateefa A, Muhanad S, 2020).

6. BIBLIOGRAFIA

1. A.A. Khan, A. Morrison, D.A. Hanley, D. Felsenberg, L.K. McCauley, F. O'Ryan, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus J Bone Miner Res, 30 (2015)
2. A Lipton, RL Theriault, GN Hortobagyi et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000;
3. A.G. Porras, S.D. Holland, B.J. Gertz Pharmacokinetics of alendronate Clin Pharmacokinet, 36 (5) (1999)
4. A.J. Ridley, A. Hall The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors Cell, 70 (1992)
5. A.J. Ridley, H.F. Paterson, C.L. Johnston, D. Diekmann, A. Hall The small GTP-binding protein, rac, regulates growth factor-induced membrane ruffling Cell, 70 (1992)
6. Abi Najm S, Lysitsa S, Carrel JP, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. Presse Med. 2005;
7. Abrahamsen B, Pazianas M, Eiken P, et al. Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users. J Bone Miner Res 2012;
8. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K.. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. J Intern Med 2009.
9. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010
10. Al Abdullateefa A, Alhareky MS. Awareness among patient at risk of developing Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) – A primary prevention strategy Saudi Pharm J. 2020
11. Ali-Erdem M. Burak-Cankaya A. Cemil-Isler S. et al. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: Animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011
12. Aljohani, S., Fliefel, R., Ihbe, J., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2017). What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery,

13. Allen M.R. Burr D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;
14. Altman R.D., Johnston C.C., Khairi M.R.A., Wellman H., Serafini A.N., Sankey R.R. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med.* 1973
15. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;
16. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate- related Osteonecrosis of the Jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate- related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;
17. Andersen TL, Abdelgawad ME, Kristensen HB, Hauge EM, Rolighed L, Bollerslev J, Kjærsgaard-Andersen P, Delaisse JM. Understanding coupling between bone resorption and formation: are reversal cells the missing link? *Am J Pathol.* 2013
18. Andriani A, Petrucci MT, Caravita T, Montanaro M, Villiva N, Levi A, Siniscalchi A, et al. Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study. *Blood Cancer J.* 2012;
19. Andronowski JM, Crowder C, Soto Martinez M. Recent advancements in the analysis of bone microstructure: new dimensions in forensic anthropology. *Forensic Sci. Res.* 2018;
20. Angelo Salami, Renzo Mora, Francesco Mora, Luca Guastini, Francesco Antonio Salzano, Massimo Dellepiane: Learning Curve for Piezosurgery in Well-Trained Otolological Surgeons 2010
21. Anna Kuznik, Agnieszka Holewa: Bisphosphonates-much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology* Volume 866, 2020
22. Antonuzzo L, et al. Osteonecrosis of the jaw and angiogenesis inhibitors: a revival of a rare but serious side effect. *Curr. Med. Chem.* 2017
23. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest.* 2009; 27: 221– 6.
24. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;

25. Aronson S.M. The Salvation Army and phossy jaw. *Med Health R I*. 1997
26. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci*. 2011
27. B S Khambay , A D Walmsley Investigations Into the Use of an Ultrasonic Chisel to Cut Bone. Part 2: Cutting Ability *J Dent*. 2000
28. B.J. Gertz, S.D. Holland, W.F. Kline, B.K. Matuszewski, A. Freeman, H. Quan, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate *Clin Pharmacol Ther*, 58 (3) (1995)
29. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006; .
30. Badros A. Evangelos T. Goloubeva O. et al. Long-term follow-up of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Blood*. 2007
31. Bagan, J., Peydró, A., Calvo, J., Leopoldo, M., Jiménez, Y., & Bagan, L. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Diseases*
32. Bamias A. Kastritis E. Bamia C. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;
33. Bantis A, Zissimopoulos A, Sountoulides P, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori*. 2011;.
34. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE; CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Desaranayake A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 2011
35. Baron R, Ferrari S, Russell RG Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011
36. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs* 2009
37. Barrera BA, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Prescription-event monitoring study on 13, 164 patients prescribed risedronate in primary care in England. *Osteoporos* (2005).
38. Barrier A, Lescaille G, Rigoleta A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B [Jaw osteonecrosis induced by oral biphosphonates: 12 cases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010;

39. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med*. 2010;
40. Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol*. 2011
41. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* (2010).
42. Bezzi M. Hasmim M. Bieler G. et al. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: Evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem*. 2003
43. Bi Y. Gao Y. Ehirchiou D. et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol*. 2010;
44. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;
45. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008;
46. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA .Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* (2003).
47. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* (2007).
48. Black DM, Rosen CJ Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016
49. Boskey AL, Coleman R. Critical reviews in oral biology and medicine: aging and bone. *J Dent Res* 2010
50. Burr D, Russell G. Foreword: bisphosphonates. *Bone*. (2011)
51. C.E. Lowe, W.T. Depew, S.J. Vanner, et al. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate *Am J Gastroenterol*, 95 (2000),
52. Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Demircan S, Soluk M, Kasapoglu C, et al. . Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in an experimental rat model. *Int J Med Sci* 2011;
53. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010

54. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009
55. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc.* 2008;
56. Catherine Hewitt, Camile S Farah Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med.* 2007
57. Catuna M.C. Sonic energy: A possible dental application. Preliminary report of a ultrasonic cutting method. *Annals of dentistry* 1953
58. Cella L, Oppici A, Arbasi M, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011
59. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* (2003).
60. Charopoulos, I., Orme, S., & Giannoudis, P. V. (2011). The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: An update. *Expert Opinion on Drug Safety,*
61. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;
62. Chiu WY, Chien JY, Yang WS, Juang JM, Lee JJ, Tsai KS The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 2014
63. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology.* 2009;
64. Clifford J Rosen, Marc C Hochberg, Sydney L Bonnick, Michael McClung, Paul Miller, Susan Broy, Risa Kagan, Erluo Chen, Richard A Petruschke, Desmond E Thompson, Anne E de Papp, Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators: Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 Mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35 Mg in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Double-Blind Study. *J Bone Miner Res.* 2005
65. Commissione intersocietaria per l'Osteoporosi. Linee guida sulla gestione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità. 2017
66. Corral-Gudino L, Tan AJ, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017)

67. Coskun Benlidayi I, Guzel R. Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a challenging adverse effect. *ISRN Rheumatol* 2013
68. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Deizell E, Saag KG Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008
69. D. Amin, S.A. Cornell, M.H. Perrone, G.E. Bilder 1-hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene-1,1-bisphosphonic acid as a potent inhibitor of squalene synthase *Drug Res*, 46 (1996)
70. D. Amin, S.A. Cornell, S.K. Gustafson, S.J. Needle, J.W. Ullrich, G.E. Bilder, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis *J Lipid Res*, 33 (1992)
71. D. Zhang, N. Udagawa, I. Nakamura, H. Murakami, S. Saito, K. Yamasaki, et al. The small GTP-binding protein, Rho p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts *J Cell Sci*, 108 (1995)
72. da Silva Neto UT, Joly JC, Gehrke SA. Clinical analysis of the stability of dental implants after preparation of the site by conventional drilling or piezosurgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014
73. David Y Graham: What the Gastroenterologist Should Know About the Gastrointestinal Safety Profiles of Bisphosphonates. *Dig Dis Sci*. 2002
74. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996
75. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996.
76. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* (2006).
77. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007;
78. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, 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;

79. Dimopoulos M, Kastritis E, Bamia C, et al. Decreased incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid after application of preventive measures. *Blood*. 2007
80. Ding X, Fan Y, Ma F, et al. Prolonged administration of bisphosphonates is well-tolerated and effective for skeletal-related events in Chinese breast cancer patients with bone metastasis. *Breast*. 2012;
81. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009;
82. Doyle FH, Greenberg PB, Joplin GF, et al. Radiological evidence of a dose-related response to long-term treatment of Paget's disease with human calcitonin. *Br J Radiol* 1974
83. Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead R. Quantitative histological studies on age changes in bone. *J Pathol Bacteriol* 1967;
84. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016
85. E.R van Beek: Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonate analogs: structure-activity relationships. *Bone* 1998
86. Eghbali-Fatourechi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord* 2014;
87. Eguia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020
88. Elena Nebot Valenzuela, and Peter Pietschmann: Epidemiology and pathology of Paget's disease of bone – a review. *Wien Med Wochenschr*. 2017
89. Ellen Wright, Peter T Schofield, and Mariam Molokhia Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.. *BMJ Open*. 2015
90. English BC, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2010
91. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010

92. Erik F Eriksen 1, Adolfo Díez-Pérez, Steven Boonen: Update on Long-Term Treatment With Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review *Bone*. 2014
93. Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study. *J Rheumatol*. 2008;
94. F L Lanza , R H Hunt, A B Thomson, J M Provenza, M A Blank : Endoscopic Comparison of Esophageal and Gastroduodenal Effects of Risedronate and Alendronate in Postmenopausal Women *Gastroenterology*. 2000
95. F.H. Ebetino, A.M. Hogan, S. Sun, M.K. Tsoumpra, X. Duan, J.T. Triffitt, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates *Bone* (Apr 9 2011)
96. F.H. Ebetino, A.V. Bayless, J. Amburgey, K.J. Ibbotson, S. Dansereau, A. Ebrahimpour. Elucidation of a pharmacore for the bisphosphonate mechanism of bone antiresorptive activity *Phosphorus Sulfur Silicon*, 109/110 (1996)
97. F.L. Zhang, P.J. Casey. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences *Annu Rev Biochem*, 65 (1996)
98. Faglia G, Beck-Peccoz P. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*. 4a Edizione. Milano, McGraw-Hill 2006
99. Farrell KB, Karpeisky A, Thamm DH, Zinnen S. Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting. *Bone Rep*. (2018)
100. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw—a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2:
101. Flanagan AM, Chambers TJ. Dichloromethylenebisphosphonate (Cl2MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl2MBP-coated bone. *Bone Miner* 1989
102. Fleisch H, Neuman WF. Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates, and phosphates. *Am J Physiol* (1961)
103. Foster BL, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J. Dent. Res*. 2014;
104. Francini F, Pascucci A, Francini E, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *J Am Dent Assoc*. 2011;
105. Fred Saad 1, Donald M Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedyian, Peter Venner, Louis Lacombe, Joseph L Chin, Jefferson J Vinholes, J Allen Goas, Bee Chen, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: A Randomized, Placebo-Controlled

- Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002
106. Frederick R. Singer, Henry G. Bone, David J. Hosking, Kenneth W. Lyles, Mohammad Hassan Murad, Ian R. Reid, Ethel S. Siris: Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2014
 107. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. J Oral Maxillofac Surg. 2012
 108. G N Hortobagyi, R L Theriault, L Porter, D Blayney, A Lipton, C Sinoff, H Wheeler, J F Simeone, J Seaman, R D Knight Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients With Breast Cancer and Lytic Bone Metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med. 1996
 109. G.B. Kasting, M.D. Francis Retention of etidronate in human, dog, and rat J Bone Miner Res, 7 (5) (1992)
 110. Gareth J Morgan, Faith E Davies, Walter M Gregory, Kim Cocks, Sue E Bell, Alex J Szubert, Nuria Navarro-Coy, Mark T Drayson, Roger G Owen, Sylvia Feyler, A John Ashcroft, Fiona Ross, Jennifer Byrne, Huw Roddie, Claudius Rudin, Gordon Cook, Graham H Jackson, J Anthony Child, National Cancer Research Institute Haematological Oncology: Clinical Study Group First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet. 2010
 111. Georg Eggers, Johannes Klein, Julia Blank, 70 Stefan Hassfeld Department of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany : “Piezosurgery®: an ultrasound device for cutting bone and its use and limitations in maxillofacial surgery”, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2004
 112. Ghirardi A, Scotti L, Vedova GD, D0 Oro LC, Lapi F, Cipriani F, et al. Oral bisphosphonates do not increase the risk of severe upper gastrointestinal complications: A nested case-control study. BMC Gastroenterol 2014.
 113. González-García A, Diniz-Freitas M, Somoza-Martín M, García-García A. Osteotomia ad ultrasuoni in chirurgia orale e implantologia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009

114. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. J Am Dent Assoc. 2008;
115. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ 2010.
116. Grey A, Reid IR. Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. Ther Clin Risk Manag. 2006
117. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: A self-controlled case-series safety analysis. PLoS ONE 2009.
118. Guarneri V, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2010
119. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, Andreisek G, Nanz D, Jacobsen C, et al. . Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2013;
120. Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. Skeletal Radiol 2014;
121. H. Aro, H. Kallioniemi, A. J. Aho e P. Kellokumpu, Department of Surgery, Turku University Central Hospital; Department of Oral Surgery, Institute of Dentistry, University of Turku; and Laboratory of Electron Microscopy, University of Turku, Finland “Ultrasonic device in bone cutting”, Acta Orthopaedica Scandinavica 1981.
122. H. Von Baeyer, KA Hofmann : Acetodiphosphorige Saure Berichte Dtsch Chem Ges , (1897)
123. H.M. Weiss, U. Pfaar, A. Schweitzer, H. Wiegand, A. Skerjanec, H. Schran. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid Drug Metab Dispos, 36 (10) (2008)
124. Haidar A, Jonler M, Folkmar TB, Lund L. Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw. Scand J Urol Nephrol. 2009;

125. Hall BE, et al. Conditional overexpression of TGF-beta1 disrupts mouse salivary gland development and function. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 2010
126. Hamilton A. Hardy H.L. Finkel A.J. Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology. 4th ed. John Wright, PSG Inc, Boston, MA 1983
127. Hamilton A. Hardy H.L. Industrial Toxicology. 2nd ed. Paul B. Hoeber, Inc, New York, NY 1949
128. Hansen T. Kunkel M. Weber A. et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;
129. Happe A. Use of a piezoelectric surgical device to harvest bone grafts from the mandibular ramus: Report of 40 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;
130. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1–34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007
131. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011
132. Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteo- necrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Max- illofac Res* 2014
133. Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J. Oral. Maxillofac. Res.* 2013;
134. Henry G. Bone, M.D., David Hosking, M.D., Jean-Pierre Devogelaer, M.D., Joseph R. Tucci, M.D., Ronald D. Emkey, M.D., Richard P. Tonino, M.D., Jose Adolfo Rodriguez-Portales, M.D., Robert W. Downs, M.D., Jayanti Gupta, Ph.D., Arthur C. Santora, M.D., Ph.D., and Uri A. Liberman, M.D: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004
135. Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J., ... Yeh, H. (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic

- acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*
136. Herbert Fleisch, Alfred Reszka,t Gideon Rodan,t and Michael Rogers: Bisphosphonates Mechanisms of Action *J Clin Invest.* 1996
 137. Herbert Fleisch: The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002
 138. Heufelder, M. J., Hendricks, J., Remmerbach, T., Frerich, B., Hemprich, A., & Wilde, F. . Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2014
 139. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;
 140. Hokugo A. Christensen R. Chung E.M. et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res.* 2010;
 141. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007
 142. Hong JW, Nam W, Cha IH, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporos Int.* 2010;
 143. Hope EW, Hanna W, Stallybrass CO. *Industrial hygiene and medicine.* London: Bailliere, Tindall and Cox, 1923.
 144. Horton JE, Tarpley TM Jr., Wood LD. The healing of surgical defects in alveolar bone produced with ultrasonic instrumentation, chisel, and rotary bur. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;
 145. Hughes J.P. Baron R. Buckland D.H. Phosphorus necrosis of the jaw. *Br J Ind Med.* 1962
 146. Hulkkonen J, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) gene polymorphism and MMP-9 plasma levels in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology.* 2004
 147. Hunter D. Occupational diseases. Lecture II. Phosphorus, mercury, silver, manganese, metal fume fever, nickel carbonyl, infections, anthrax, glanders, weils disease, ankylostomiasis, cysticercosis, deficiency diseases. *Lond Hosp Gaz* 1935
 148. Ian R Reid , Paul Miller, Kenneth Lyles, William Fraser, Jacques P Brown, Youssef Saidi, Peter Mesenbrink, Guoqin Su, Judy Pak, Ken Zelenakas, Monica Luchi,

- Peter Richardson, David Hosking: Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005
149. Ian R Reid: Pharmacotherapy of Paget's disease of bone *Expert Opin Pharmacother*. 2012
 150. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist*. 2008; .
 151. Ikebe T. Pathophysiology of BRONJ: drug-related osteoclastic disease of the jaw. *Oral Sci Int* 2013;
 152. Iwamoto J, Yago K, Sato Y, Matsumoto H. Teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in an elderly Japanese woman with severe osteoporosis. *Clin Drug Investig*. 2012
 153. J C Frith, J Mönkkönen, G M Blackburn, R G Russell, M J Rogers: Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a tox atp analog, adenosine 5'-(beta-gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cell in vitro. *J Bone Miner Res*. 1997
 154. J E Dunford 1, K Thompson, F P Coxon, S P Luckman, F M Hahn, C D Poulter, F H Ebetino, M J Rogers: Structure-activity Relationships for Inhibition of Farnesyl Diphosphate Synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing Bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001
 155. J Ferlay, F Bray, P Pisani, et al. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. In IARC CancerBase no. 5, Lyon: IARCPress, 2001
 156. J R Berenson , A Lichtenstein, L Porter, M A Dimopoulos, R Bordoni, S George, A Lipton, A Keller, O Ballester, M J Kovacs, H A Blacklock, R Bell, J Simeone, D J Reitsma, M Heffernan, J Seaman, R D Knight: Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients With Advanced Multiple Myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med*. 1996
 157. J Zekri, N Ahmed, RE Coleman et al. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001; 19: 379–382.
 158. J. Levine, D. Nelson Esophageal stricture associated with alendronate therapy *Am J Med*, 102 (1997)
 159. J. Monkkonen, H.M. Koponen, P. Ylitalo Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice *Pharmacol Toxicol*, 66 (4) (1990)

160. J.C. Frith, J. Monkkenen, S. Auriola, H. Monkkenen, M.J. RogersThe molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis *Arthritis Rheum*, 44 (2001)
161. J.Waalen: Current and emerging therapies for the treatment of osteoporosis. *J. Exp. Pharmacologic* (2010)
162. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007;
163. Jean-Jacques Body, Ingo J Diel, Richard Bell, Martin Pecherstorfer, Michail R Lichinitser, Alexander F Lazarev, Debu Tripathy, Bengt Bergström: Oral Ibandronate Improves Bone Pain and Preserves Quality of Life in Patients With Skeletal Metastases Due to Breast Cancer. *Pain*. 2004
164. Ji X, Pushalkar S, Li Y, Glickman R, Fleisher K, Saxena D. Antibiotic effects on bacterial profile in osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*. 2012
165. Johnson W.N. e Wilson J.R. The application of ultrasonic dental units to scalig procedures. *Journal of Periodontology* 1957
166. Kämmerer PW, Thiem D, Eisenbeiß C, Dau M, Schulze RK, Al-Nawas B, et al. . Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;
167. Kang H, Aryal ACS, Marini JC. Osteogene- sis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Transl Res* 2017;
168. Kennon R. Hallam J.W. Modern phosphorus caries and necrosis. *Br Dent J*. 1944
169. Khalfi L, Squalli A, Fiqhi MK Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: series of 36 cases.. *AJDI J de la Med Dent*. 2019
170. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A., Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F. International task force on osteonecrosis of the jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Mineral Res*. 2015;
171. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017

172. Khan AA, Rios LP, Sandor GK, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol.* 2011;
173. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2009
174. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2008
175. Khosla S. Burr D. Cauley J. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007
176. Kikuri T. Kim I. Yamaza T. et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res.* 2010
177. Kim H.K. Introduction to osteonecrosis of the femoral head (OFH) and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007
178. Kim J-W, Jeong S-R, Kim S-J, Kim Y-S Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.. *BMC Oral Health.* 2016
179. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev.* 2019
180. Kos M. Junka A. Smutnicka D. et al. Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw?. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013
181. Koshiyama, H., Nakamura, Y., Tanaka, S. and Minamikawa, J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* (2000).
182. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity.. *Dentomaxillofac Radiol.* 2016
183. Kramsch, D.M. and Chan, C.T. The effect of agent interfering with soft tissue calcification and cell proliferation on calcific fibrous-fatty plaques in rabbits. *Circ Res* (1978).
184. Kramsch, D.M., Aspen, A.J. and Rozler, L.J. Atherosclerosis: prevention by agents not affecting abnormal levels of blood lipids. *Science* (1981)

185. Kuntheavy Ing-Lorenzini, Jules Desmeules, Olivier Plachta, Domizio Suva, Pierre Dayer, Robin Peter Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf.* 2009
186. Kwon YD, Kim YR, Choi BJ, Lee DW, Kim DY. Oral bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence Int.* 2009;
187. Kyrgidis A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2008
188. L R Arboleya, A Morales, J Fiter: Effect of Alendronate on Bone Mineral Density and Incidence of Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. A Meta-Analysis of Published Studies. *Med Clin (Barc).* 2000
189. L.J.M.J. Blomen: Discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. O. Bijvoet, H.A. Fleisch, R.E. Canfield, R.G.G. Russell (Eds.), *Bisphosphonates on bone*, Elsevier Science B.V. (1995)
190. Labanca M, Azzola F, Vinci R, Rodella Piezoelectric surgery: twenty years of use. *LF Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008
191. Lam DK, Sandor GKB, Holmes HI, Evans AW, Clokie CML. A review on bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *JCDA.* 2007;
192. Landesberg R. Woo V. Cremers S. et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;
193. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016
194. Leclercq P, Zenati C, Amr S, Dohan DM Ultrasonic bone cut part 1: State-of-the-art technologies and common applications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008
195. Legge T. *Industrial maladies*. London: Humphrey Milford, Oxford University Press, 1934.
196. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2013
197. Leung S, Ashar BH, Miller RG. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review. *South Med J* (2005).

198. Liao MT, et al. Increased risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with Sjogren's syndrome: nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019
199. Lin D, Kramer JR, Ramsey D, Alsarraj A, Verstovsek G, Ruge M, Parente P, Graham DY, El-Serag HB. Oral bisphosphonates and the risk of Barrett's esophagus: Case-control analysis of US veterans. *Am J Gastroenterol* 2013
200. LM Demers, L Costa, A Lipton. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000
201. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;
202. Lopez-Jornet P. Camacho-Alonso F. Martinez-Canovas A. et al. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: A study of the changes in the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011
203. LS Rosen, D Gordon, NS Tchekmedyian et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;
204. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;
205. M. J. Rogers et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* Vol 24, No. 5, supplement May 1999
206. M. Zerial, H. Stenmark Rab GTPases in vesicular transport *Curr Opin Cell Biol*, 5 (1993)
207. M.J. Rogers, J.C. Crockett, F.P. Coxon, J. Mönkkönen Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates *Bone* 2010
208. M.J. Rogers, X. Xiong, X. Ji, J. Mönkkönen, R.G.G. Russell, G.M. Blackburn, et al. Inhibition of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae by bisphosphonates is dependent on cellular uptake *Pharm Res*, 14 (1997)
209. M.T. Drake, S.C. Cremers Bisphosphonate therapeutics in bone disease: the hard and soft data on osteoclast inhibition. *Mol Interv*, 10 (3) (2010)
210. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire., Daelemans Ph. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006;

211. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000
212. Marini F, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 2011;
213. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* (2001).
214. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD .Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* (2003).
215. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012
216. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007
217. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003
218. Mathai Thomas, Uttam Akula , Kranti KR Ealla , Nirosha Gajjada : Piezosurgery: A Boon for Modern Periodontics *J Int Soc Prec Community Dent .* 2017
219. Matsuo, A., Hamada, H., Kaise, H., Chikazu, D., Yamada, K., & Kohno, N. (2014). Characteristics of the early stages of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer. *Acta Odontologica Scandinavica*
220. Matthew T. Drake: Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008
221. May S. Archeological skeletons support a northwestern European origin for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;
222. McCloskey E, Selby P, Davies M et al Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebocontrolled 3-year study. *J Bone Miner Res* (2004)
223. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Dis.* 2018;

224. Mcleod NMH, Brennan PA, Ruggiero SL Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. 2012
225. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Bevacizumab and Sunitinib: risk of osteonecrosis of the jaw. Drug Safety Update 2011
226. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;
227. Meiller TF, Almubarak H, Weikel DS, Brahim J, Scheper MA Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: are we dealing with a localized non-traditional calciphylaxis. Open Dent J. 2012
228. Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Edition. Elsevier 2016
229. Messer JG, Jiron JM, Mendieta Calle JL, et al. Zoledronate treatment duration is linked to bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw prevalence in rice rats with generalized periodontitis. Oral Dis. 2019
230. Michael Amling , Andreas Kurth: Ibandronate: A Review of Its Vertebral and Nonvertebral Antifracture Efficacy. Womens Health (Lond). 2009
231. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM . Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005
232. Miles A.E. Phosphorus necrosis of the jaw. Br Dent J. 1972
233. Mod Pathol, 12 (1999)
234. Mone Zaidi, Solomon Epstein, Steven T Harris, Joseph D Kohles, Charles H Chesnut Progression of Efficacy With Ibandronate: A Paradigm for the Development of New Bisphosphonates. Ann N Y Acad Sci. 2007
235. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011
236. Mortensen M. Lawson W. Montazem A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. Laryngoscope. 2007;
237. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. Oral Oncol. 2012;

238. Mucke T, Koschinski J, Deppe H, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011
239. Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int* (2010).
240. Myers M.L. McGlothlin J.D. Matchmakers' "phossy jaw" eradicated. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1996
241. N. Menschutkin: Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige. Saure *Ann Chem Pharmacol* (1865)
242. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review. *Bone*. 2019;
243. Neiburger EJ. Rapid healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser. *Journal of Massachusetts Dental Society* 1999
244. Nelson B. Watts, M.D., Steven T. Harris, M.D., Harry K. Genant, M.D., Richard D. Wasnich, M.D., Paul D. Miller, M.D., Rebecca D. Jackson, M.D., Angelo A. Licata, M.D., Ph.D., Philip Ross, Ph.D., Grattan C. Woodson, III, M.D., Melissa J. Yanover, M.D., W.Jerry Mysiw, M.D., Larry Kohse, M.D.,: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990
245. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer*. 2011
246. Ngan KK, Bowe J, Goodger N. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in children. A case report and literature review. *Dent Update* 2017;
247. Niall M H McLeod , Peter A Brennan, Salvatore L Ruggiero: Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaw: A Historical and Contemporary Review. *Surgeon*. 2012
248. Nicolatou-Galitis, O., Papadopoulou, E., Sarri, T., Boziari, P., Karayianni, A., Kyrtsonis, M.-C., ... Migliorati, C. A. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: Prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 2011
249. Nicolatou-Galitis, O., Razis, E., Galiti, D., Galitis, E., Labropoulos, S., Tsimpidakis, A., ... Migliorati, C. 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2015
250. Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., ... Van den Wyngaert, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2019
 251. Nowicki, B., Nehrbass, D., Arens, D., Stadelmann, V. A., Zeiter, S., Otto, S., ... Stoddart, M. J. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a minipig model: Parameters for developing a macroscopic, radiological, and microscopic grading scheme. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2019
 252. NSW Health Guideline Prevention of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with bisphosphonates therapy. GL 2010_010 July 2010
 253. Oh YH, Yoon C, Park SM. Bisphosphonate use and gastrointestinal tract cancer risk: Meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 2012
 254. O'Halloran, M., Boyd, N. M., & Smith, A. (2014). Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Australian Dental Journal*
 255. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV, Vinckier F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw bone: radiological pattern and the potential role of CBCT in early diagnosis. *J Oral Maxillofac Res* 2010;
 256. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol.* 2007
 257. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015
 258. Otto, S., Pautke, C., Martin Jurado, O., Nehrbass, D., Stoddart, M. J., Ehrenfeld, M., & Zeiter, S. Further development of the MRONJ minipig large animal model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2017
 259. Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 2018

260. Otto, S., Tröltzsch, M., Jambrovic, V., Panya, S., Probst, F., Ristow, O., ... Pautke, C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2015
261. P Garnero, N Buchs, J Zekri et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;
262. P. Garnero, E. Sornay-Rendu, M. Chapuy, et al. (Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 11 (1996)
263. P.A. Konstantinopoulos, M.V. Karamouzis, A.G. Papavassiliou Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets *Nat Rev Drug Discov*, 6 (2007)
264. P.C. de Groen, D.F. Lubbe, L.J. Hirsch, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate *N Engl J Med*, 335 (1996),
265. P.M. Chavassieux, M.E. Arlot, C. Reda, L. Wei, A J Yates, and P J Meunier: Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis *J Clin Invest*, (1997)
266. P.P. Lehenkari, M. Kellinsalmi, J.P. Napankangas, K.V. Ylitalo, J. Monkkonen, M.J. Rogers, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite *Mol Pharmacol*, 61 (5) (2002)
267. Paccou J, Penel G, Chauveau C, Cortet B, Hardouin P. Marrow adiposity and bone: review of clinical implications. *Bone* 2019;
268. Page MJ, Green S, Kramer S, Johnston RV, McBain B, Buchbinder R. Electrotherapy modalities for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014
269. Panya, S., Fliefel, R., Probst, F., Tröltzsch, M., Ehrenfeld, M., Schubert, S., & Otto, S. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2017
270. Papapoulos, S., Chapurlat, R., Libanati, C., Brandi, M. L., Brown, J. P., Czerwiński, E., ... Bone, H. G. (2012). Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*,

271. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, et al. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996
272. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal frame- work for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994;
273. Patel, S., Choyee, S., Uyanne, J., Nguyen, A. L., Lee, P., Sedghizadeh, P. P., ... Le, A. D. (2012). Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Diseases*,
274. Pautke C, Bauer F, Otto S, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011
275. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clinical therapeutics*. Aug 2007
276. Pedrazzoli M, Autelitano L, Biglioli F. Acta Prevention of bisphosphonate-related mandibular fractures. *Otorhinolaryngol Ital*. 2016;
277. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2015;
278. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* (2008).
279. Phillips E, Knowles S, Weber E, Shear NH. Skin reactions associated with bisphosphonates: a report of 3 cases and an approach to management. *J Allergy Clin Immunol* (1998).
280. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naïve patient: a comprehensive review of the literature. *BioMed. Res. Int*. 2018;
281. Powell D, Bowler C, Roberts T, et al. Incidence of serious side effects with intravenous bisphosphonate: a clinical audit. *QJM*. 2012;
282. Prabhakar M, Ershler WB, Longo DL. Bone marrow, thymus and blood: changes across the lifespan. *Aging Health* 2009

283. Q. Zhang, I. Atsuta, S. Liu, C. Chen, S. Shi, A.D. LeIL-17-mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws Clin Cancer Res, 19 (2013),
284. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, et al. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type 1 collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. Bone 2002
285. R Graham G Russell Bisphosphonates: The First 40 Years. Bone (2011)
286. R. Fliefel, M. Tröltzsch, J. Kühnisch, M. Ehrenfeld, S. Otto Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review Int J Oral Maxillofac Surg, 44 (2015),
287. R. G. G. Russell & N. B. Watts & F. H. Ebetino & M. J. Rogers: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. 2008
288. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Bone 2007;
289. RE Coleman. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;
290. RE Coleman. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997;
291. Reid I.R. Bolland M.J. Grey A.B. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?. Bone. 2007;
292. Reid I.R. Treatment of Paget's disease of bone. in: Reddy S.V. Advances in pathobiology and management of Paget's disease of bone. Academic Press, London2016
293. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. J Clin Endocrinol Metab (2010).
294. Ribeiro, K.R. DeVault, J.T. Wolfe III, et al. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features Gastrointest Endosc, 47 (1998)
295. Richards JC, Wiffen SJ. Corneal graft rejection precipitated by uveitis secondary to alendronate sodium therapy. Cornea (2006)
296. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O(3)) delivered in oil suspension applications for the treatment of

- osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011
297. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D et al
Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates treatment for osteoporosis. *Bone* 2008
 298. Robiony M, Polini F, Costa F, Vercellotti T, Politi M. Piezoelectric bone cutting
in multipiece maxillary osteotomies: Technical Note. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004
 299. Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol
Toxicol* 1998
 300. Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, et al. Molecular mechanisms of action of
bisphosphonates. *Bone* 1999
 301. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-
related osteonecrosis of the jaw: clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev
Community Dent.* 2016
 302. Rosenblum, I.Y., Flora, L. and Eisenstein, R. The effect of disodium ethane-1-
hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of athero-arteriosclerosis.
Atherosclerosis (1975)
 303. Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione
ed il trattamento dell'osteoporosi. *Reumatismo* 2016
 304. Rugani, P., Luschin, G., Jakse, N., Kirnbauer, B., Lang, U., & Acham,
S. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous
zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clinical Oral Investigations*
2014
 305. Ruggiero S.L. Fantasia J. Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of
the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg
Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;
 306. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. . 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
 307. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B,
O’Ryan F. J American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper
on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Oral Maxillofac Surg.*
2014

308. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dental Res* 2007
309. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004
310. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;
311. Ruhin B. Implants and biphosphonates: 2012 guidelines for practitioners. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2013
312. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006
313. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;
314. S. Kuroshima, J. Yamashita Chemotherapeutic and antiresorptive combination therapy suppressed lymphangiogenesis and induced osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice *Bone*, 56 (2013),
315. S. Kuroshima, M. Sasaki, K. Nakajima, S. Tamaki, H. Hayano, T. Sawase Transplantation of noncultured stromal vascular fraction cells of adipose tissue ameliorates osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice *J Bone Miner Res*, 33 (2018),
316. S.C. Abraham, M. Cruz-Correa, L.A. Lee, et al. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features
317. S.C. Cremers, G. Pillai, S.E. Papapoulos: Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis *Clin Pharmacokinet*, 44 (6) (2005)
318. S.K. Khosla, E.J. Atkinson, L.J. Melton, B.L. Riggs: Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study *Clin endocrinol Metab.* 1997
319. Saad F, 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. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol* 2012
320. Saad F, Brown JE, Van PC, 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
321. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol* 2000 2007;

322. Saia, G., Blandamura, S., Bettini, G., Tronchet, A., Totola, A., Bedogni, G., ... Bedogni, A. (2010). Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*
323. Şalvarcı A, Altınay A Mandibular osteonecrosis due to bisphosphonate use.. *Turk J Urol*. 2015;
324. Sarasquete ME, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008;
325. Sarin J, DeRossi SS. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;
326. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am* 2008;
327. Schlee M, Steigmann M, Bratu E, Garg AK :Piezosurgery: basics and possibilities. *Implant Dent*. 2006
328. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;
329. Sedghizadeh P.P. Kumar S.K. Gorur A. et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;
330. Sedghizadeh P.P. Kumar S.K. Gorur A. et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc*. 2009;
331. Sedghizadeh P.P. Yooseph S. Fadrosch D.W. et al. Metagenomic investigation of microbes and viruses in patients with jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;
332. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc*. 2009;
333. Shafiei F, Honda E, Takahashi H, Sasaki T. Artifacts from dental casting alloys in magnetic resonance imaging. *J Dent Res* 2003;
334. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, Kraenzlin ME, Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig*. 2013;

335. Silva-Fernández, L., Rosario, M. P., Martínez-López, J. A., Carmona, L., & Loza, E. (2013). Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review. *Reumatología Clínica*,
336. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF. Consensus guidelines on the use of bis- phosphonate therapy in children and adoles- cents. *J Paediatr Child Health* 2018;
337. Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Arch Biochem Biophys*. 2014
338. Socrates E.Papapoulos Bisphosphonate actions: Physical chemistry revisited, *Bone* May 2006
339. Sohn DS, Ahn MR, Lee WH, Yeo DS, Lim SY. Piezoelectric osteotomy for intraoral harvesting of bone blocks. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;
340. Sonis S.T. Watkins B.A. Lyng G.D. et al. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol*. 2009;
341. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: Population based case-control study. *BMJ* 2008
342. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. . Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010;
343. Stockmann P, Wehrhan F, Furlan SS, Stelzle F, Trabert S, Neukam FW, Nkenke E Increased human defensin levels hint at an inflammatory etiology of Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: an immunohistological study. *J Transl* 2011
344. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;
345. Stübinger S., Kuttemberger J, Filippi A., Sader R., Zeilhofer H.F. Intraoral piezosurgery: preliminary results of a new technique. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005

346. Subramanian G, Cohen HV, Quek SY. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;
347. Sundeep Khosla, Lawrence Riggs: Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005
348. T. Kikuri, I. Kim, T. Yamaza, K. Akiyama, Q. Zhang, Y. Li, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice *J Bone Miner Res*, 25 (2010),
349. Taguchi A, Shiraki M, Sugimoto M, Ohta H, Soen S Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw. *Curr Med Res Opin* 2016
350. Taguchi A, Shiraki M, Tsukiyama M, Miyazaki T, Soen S, Ohta H, Nakamura T, Orimo H Impact of osteonecrosis of the jaw on osteoporosis treatment in Japan: results of a questionnaire-based survey by the adequate treatment of osteoporosis (A-TOP) research group. *Calcif Tissue Int* 2015
351. Taio Naniwa , Tomoyo Maeda, Tsutomu Mizoshita, Yoshihito Hayami, Maiko Watanabe, Shogo Banno, Rei Ito: Alendronate-induced esophagitis: possible pathogenic role of hypersensitivity to alendronate. *Intern Med* (2008)
352. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;
353. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.* 2012;
354. Tommy Storm, M.D., Gorm Thamsborg, M.D., Torben Steiniche, Harry K. Genant, M.D: Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990
355. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos EC, et al. . Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;
356. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;

357. Troehler U, Bonjour JP, Fleisch H. Renal transport of bisphosphonates: accumulation by renal cortical slices enhanced by calcium phosphate ions. *J Lab Clin Med* (1985).
358. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. . Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013
359. Ulmner M, Jarnbring F, Topping O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;
360. Unal M, Creecy A, Nyman JS. The role of matrix composition in the mechanical behavior of bone. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2018
361. Vahtsevanos K, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J. Clin. Oncol.* 2009
362. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. . Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009
363. Van den Wyngaert, T., Wouters, K., Huizing, M. T., & Vermorken, J. B. (2011). RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): Non bis in idem? *Supportive Care in Cancer*,
364. Vaszilko M, Kovacs E, Restar L, et al. . Potential significance of antiestrogen therapy in the development of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2014
365. Vaszilkó M. Osteonecrosis of the jaws: Real and unreal scares LAM KID. 2011
366. Vercellotti T, Nevins ML, Kim DM, Nevins M, Wada K, Schenk RK, et al. Osseous response following resective therapy with piezosurgery. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;
367. Vercellotti T. Piezoelectric surgery in implantology: A case report – A new piezoelectric ridge expansion technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000
368. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci.* 2010
369. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012
370. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J. Korean Assoc. Oral. Maxillofac. Surg.* 2017;

371. Von Minckwitz G, Zahm MD, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (ZOL) as add-on therapy in patients with tumour residuals after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer -first interim safety analysis of the NATAN study (GBG 36). Abstract Book EBCC7 - European Breast Cancer Conference, Barcelona, Spain, 24–27 March 2010. EJC Suppl. 2010;
372. Voss PJ, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Stricker A, Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017
373. W. Zhu, R. Xu, J. Du, Y. Fu, S. Li, P. Zhang, et al. Zoledronic acid promotes TLR-4-mediated M1 macrophage polarization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw FASEB J (2019)
374. Wakefield B.G. Phosphorus necrosis of the mandible. J Oral Surg. 1948
375. Walmsley A.D., Walsh T.F., Laird W.R., Williams A.R. Effect of catitiation activity on the root surface of teeth during ultrasonic scaling. Journal of Clinical Periodontology 1990
376. Walter C, Al-Nawas B, Du BA, Buch L, Harter P, Grotz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer. 2009;
377. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch et al Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Head Face Med 2010
378. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. Eur Urol. 2008;
379. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raju N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2007;
380. Wang H, Xiao L, Tao J, et al. Synthesis of a bone-targeted bortezomib with in vivo anti-myeloma effects in mice. Pharmaceutics. (2018)
381. Wanger G, Gorby Y, El-Naggar M.Y. et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013
382. Watts NB, Marciani RD. Osteonecrosis of the jaw. South Med J 2008;
383. Wehrhan F, Hyckel P, Guentsch A, Nkenke E, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, Amann K Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw is linked

- to suppressed TGF β 1-signaling and increased Galectin-3 expression: a histological Study on biopsies. *J Transl Med* 9 2011
384. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, et al. . Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;
 385. Wilde F, Heufelder M, Winter K, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011
 386. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006
 387. Wood J. Bonjean K. Ruetz S. et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002
 388. Wu AJ, et al. Modulation of MMP-2 (gelatinase A) and MMP-9 (gelatinase B) by interferon-gamma in a human salivary gland cell line. *J. Cell. Physiol.* 1997
 389. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2012
 390. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2009
 391. Y. Akita, S. Kuroshima, K. Nakajima, H. Hayano, R. Kanai, M. Sasaki, et al. Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice *J Bone Miner Metab*, 36 (2018),
 392. Ya-Kang Wang, Yu-Min Zhang , Si-Qing Qin , Xu Wang, Tao Ma , Jian-Bin Guo , Chao Zhu, Zhuo-Jing Luo :Effects of Alendronate for Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2018
 393. Yamashita J. McCauley L.K. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012
 394. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;

395. Ylitalo, R., Oksala, O., Ylä-Herttuala, S. and Ylitalo, P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* (1994)
396. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S. 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;
397. Yu YY, Lieu S, Hu D, et al. Site specific effects of zoledronic acid during tibial and mandibular fracture repair. *PLoS One* 2012;
398. Zameer S, Najmi AK, Vohora D, Akhtar M. Bisphosphonates: Future perspective for neurological disorders. *Pharmacol Rep.* (2018)
399. Zemel BS. Human biology at the interface of paediatrics: measuring bone mineral accretion during childhood. *Ann Hum Biol* 2012;
400. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006;
401. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013.
402. Zhu, B.-Q., Sun, Y.-P., Sievers, R.E., Isenberg, W.M., Moorhead, T.J. and Parmley, W.W. Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Cardiology* (1994)
403. Ziebart T, Koch F, Klein MO, et al. Geranylgeraniol - a new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Oral Oncol.* 2011

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare il professore Maurizio Procaccini, relatore di questa tesi, senza il quale questo lavoro non sarebbe stato possibile.

Un doveroso ringraziamento va a Marco Mascitti, per la sua pazienza e per i suoi indispensabili consigli durante tutto il percorso di stesura.

Desidero inoltre ringraziare il reparto di Odontostomatologia chirurgica e speciale degli Ospedali riuniti di Ancona diretto dalla Dottoressa Alessandra Nori, per il sostegno concettuale quanto pratico nella relazione della seguente tesi e per avermi ispirato costantemente nella routine clinica della professione.