





MASSON

## Ricevuto il:

3 novembre 2009

## Accettato il:

21 gennaio 2010

## Disponibile online:

xx xx xxxx

# La chirurgia orale in pazienti che assumono bisfosfonati per via endovenosa: analisi della letteratura e caso clinico

## Oral surgery in patients receiving intravenous bisphosphonate drugs: review of literature and case report

A. Leonida\*, C. Arcara, D. Lauritano, G. Rossi, M. Baldoni

Q1 Clinica Odontoiatrica (Direttore: Prof. Marco Baldoni), Ospedale San Gerardo Monza, Università degli Studi di Milano-Bicocca; Reparto di Parodontologia (Responsabile: Dott. A. Leonida), Ospedale San Gerardo Monza, Università degli Studi di Milano-Bicocca

## Parole chiave:

Osteonecrosi  
Bisfosfonati  
Osteonecrosi  
della mandibola  
Turnover osseo  
Necrosi ossea  
avascolare

## Keywords:

Osteonecrosis  
Bisphosphonates  
Osteonecrosis of the jaw  
Bone turnover  
Avascular bone necrosis

## Riassunto

**Obiettivi:** Lo scopo di questo lavoro è di illustrare le conseguenze del trattamento chirurgico in pazienti che assumono o che hanno assunto bisfosfonati per via endovenosa.

**Materiali e metodi:** Un paziente di 52 anni, affetto da mieloma multiplo, viene trattato con Zometa per un anno. Alla fine della terapia subisce estrazioni chirurgiche che esitano, a distanza di qualche mese, in due aree di osteonecrosi a livello mandibolare. Gli autori hanno ottenuto il consenso informato riguardante il trattamento dei dati e delle immagini del paziente.

**Risultati:** Il paziente viene trattato nelle due sedi di esposizione in modo differenziale e tuttora il trattamento è in corso. Dopo 5 mesi di terapia, è stato possibile osservare un leggero miglioramento delle zone di esposizione ossea.

**Conclusioni:** Nella gestione del paziente con osteonecrosi dei mascellari è importante valutare il rapporto costi-benefici, cercando di migliorare le aspettative e le prospettive di salute di un soggetto che presenta già una patologia sistemica.

© 2010 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

## Abstract

**Objectives:** The purpose of this case report is to illustrate the consequences of dental surgical extractions in patients who are receiving or have received IV bisphosphonate.

**Materials and methods:** A 52-year old man suffering from multiple myeloma was treated with Zometa for one year. At the end of the therapy he underwent some surgical extractions that caused two areas of mandibular osteonecrosis after a few months. The authors obtained the patient's informed consent to report his medical data and pictures.

**Results:** The two necrotic areas were treated in different ways and the treatments are still in progress. After 5 months, a slight improvement has been observed in the exposed bone areas.

**Conclusion:** In the management of the osteonecrosis of the jaw it is important to assess the cost-benefit ratio, trying to improve health expectations and perspectives in a patient who is already affected by a systemic disease.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

## \*Autore di riferimento:

leo.doc73@libero.it

(A. Leonida)

### CLINICAL IMPLICATIONS

Negli ultimi anni, la letteratura e le ricerche hanno ampiamente dimostrato come l'insorgenza di osteonecrosi in pazienti che hanno assunto bisfosfonati dipenda nella maggior parte dei casi da un evento traumatico, quale un intervento di chirurgia orale. Pertanto, in pazienti in terapia con bisfosfonati è necessario eseguire una corretta valutazione dei rischi prima di procedere a trattamenti invasivi.

*In recent years, both research and literature have widely shown that the onset of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates in most cases is due to a traumatic event, such as oral surgery. Therefore, a careful cost-benefit analysis is necessary before performing invasive procedures on these patients.*

## Introduzione

L'osteonecrosi dei mascellari da bisfosfonati è una condizione caratterizzata dall'esposizione del tessuto osseo delle ossa mascellari, che persiste per almeno otto settimane in soggetti che assumono o hanno assunto farmaci della classe dei bisfosfonati e che non siano stati sottoposti a radioterapia delle medesime strutture ossee [1]. L'accumulo di grandi quantità di farmaco nel tessuto osseo delle ossa mascellari provoca la necrosi e di conseguenza l'esposizione ossea. Questa condizione si verifica esclusivamente nelle ossa mascellari: infatti, in letteratura non sono stati riportati casi di insorgenza di osteonecrosi in altri segmenti scheletrici. L'osteonecrosi insorge principalmente in sede alveolare, per poi estendersi all'osso basilare, ma vi sono casi in cui il primo reperto clinico riscontrabile negli esami radiografici è una sclerosi precoce della lamina dura, con un ampliamento dello spazio del legamento parodontale.

L'osteonecrosi dei mascellari è stata osservata e descritta per la prima volta da Marx e Stern nel 2002 [2], i cui pazienti erano in cura con pamidronato. La classe medica è stata informata di questa complicanza nel 2003, mediante un avviso pubblicato sul *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [3]. Casi molto simili all'osteonecrosi da bisfosfonati erano stati osservati ben 100 anni prima, con la *phossy jaw* od osteonecrosi da fosforo, riscontrata nei minatori delle miniere di fosforo, i quali presentavano esposizioni ossee nel cavo orale temporalmente correlate alla loro permanenza nelle miniere.

Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'osteonecrosi da bisfosfonati, i dati attualmente disponibili non consentono di stabilire con precisione l'incidenza reale di tale evento; esistono in letteratura dati discordanti, in quanto l'incidenza risulta variabile in seguito a errori procedurali e di selezione del campione.

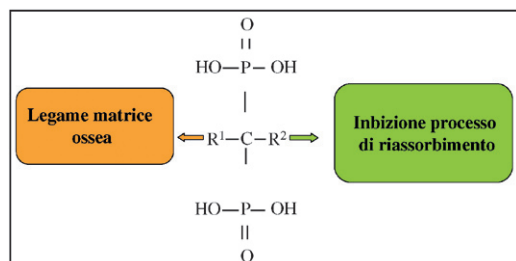
## Bisfosfonati e farmacocinetica

I bisfosfonati sono stati scoperti alla fine degli anni '60 e rappresentano tutt'oggi la terapia di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie che interessano il metabolismo osseo, come la malattia di Paget, l'osteogenesi imperfetta, le metastasi ossee, l'osteolisi da mieloma multiplo e l'osteoporosi [4,5].

I bisfosfonati sono potenti inibitori del riassorbimento osseo, che inibiscono l'attività degli osteoclasti. Dal punto di vista clinico sono caratterizzati da molecole non idrolizzabili, molto simili ai pirofosfati. La struttura chimica è caratterizzata dalla presenza di due legami carbonio-fosforo, che rendono il bisfosfonato non idrolizzabile, e da due catene laterali R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> (fig. 1). La catena R<sup>1</sup> partecipa al legame con la matrice ossea, mentre la catena R<sup>2</sup> è responsabile dell'inibizione del processo di riassorbimento dell'osso stesso; quest'ultima determina la potenza del bisfosfonato, che aumenta in presenza di catene contenenti azoto [6]. Le principali classi di bisfosfonati utilizzati sono riportate nella *tabella 1* [7].

I bisfosfonati determinano la necrosi degli osteoclasti, in seguito alla quale i normali processi di

Fig. 1



riassorbimento osseo risultano alterati; inoltre, non vengono rilasciate proteine osteogenetiche come la proteina morfogenetica ossea (BMP) o i fattori di crescita insulino-simili 1 e 2 (ILG1 e 2) [8]. I bisfosfonati esplicano un'azione di inibizione anche a livello degli osteociti, arrestando in tal modo il processo di rimodellamento. Come risultato di tali processi, la matrice ossea rimane morfologicamente inalterata e successivamente va incontro a ipermineralizzazione [9].

Studi sulla farmacocinetica di questi farmaci mettono in evidenza come il loro accumulo, in particolare nelle ossa mascellari, sia irreversibile, mentre la tossicità è dipendente sia dalla dose sia dalla durata di somministrazione [10].

I bisfosfonati pamidronato e zolendronato vengono somministrati per via endovenosa e agiscono diminuendo la popolazione di osteoclasti; hanno azione antitumorale e sono validi nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica, che insorge in

patologie come il mieloma multiplo, il carcinoma polmonare a piccole cellule e il carcinoma della prostata [2]. I bisfosfonati per via orale, come etidronato e tiludronato, vengono somministrati per il trattamento dell'osteoporosi e della malattia di Paget: quest'ultima è caratterizzata dalla formazione di tessuto osseo poco resistente accompagnata da una sintomatologia dolorosa e da fratture patologiche.

Il motivo per il quale l'osteonecrosi si verifica solo nelle ossa mascellari è stato scoperto in uno studio condotto da Dixon et al. [8], i quali hanno constatato che la cresta alveolare subisce un rimodellamento di gran lunga superiore rispetto alle altre ossa scheletriche e ciò si traduce in una maggiore captazione e quindi accumulo di bisfosfonato a livello delle ossa mascellari stesse. In particolare, i bisfosfonati per via endovenosa raggiungono livelli tossici più elevati rispetto a quelli per via orale [11].

### Aspetti clinici

Nel 70% dei casi l'osteonecrosi da bisfosfonati si manifesta come un ritardo o una mancata guarigione in seguito a un'estrazione o a un altro intervento di chirurgia orale. Gli stadi precoci della patologia sono caratterizzati dalla mancanza di sintomi, mentre successivamente può insorgere dolore a causa dell'infezione della porzione ossea esposta. I sintomi che il paziente avverte sono intorpidimento, parestesie e

Fig. 1

Struttura chimica dei bisfosfonati.

**TABELLA I – ELENCO, DOSAGGIO E CARATTERISTICHE DEI BISFOSFONATI PIÙ UTILIZZATI**

Bisfosfonato	Indicazione	Contiene azoto	Via di somministrazione	Dose	Potenza relativa	Emivita
Etidronato (Didronel)	M. di Paget	No	Orale	300-750 mg/die per 6 mesi	1	
Tiludronato (Skelid)	M. di Paget	No	Orale	400 mg/die per 3 mesi	50	
Alendronato (Fosamax)	Osteoporosi	Si	Orale	10 mg/die	1000	>10 anni
Residronato (Actonel)	Osteoporosi/m. di Paget	Si	Orale	5-30 mg/die per 2 mesi	1000	>10 anni
Ibandronato (Boniva)	Osteoporosi/metastasi ossee	Si	Orale	150 mg/mese	1000	>10 anni
			Endovenosa	6 mg q3-4sett		
Pamidronato (Aredia)	Metastasi ossee	Si	Endovenosa	4 mg q3sett	1000-5000	>10 anni
Zolendronato (Zometa)	Metastasi ossee	Si	Endovenosa	4 mg q3sett	10.000 +	>10 anni

bruciore; si verifica poi una graduale alterazione della mucosa orale con formazione di ulcere persistenti [12]. Le zone maggiormente interessate sono la zona molare mandibolare nel 70% e la regione mascellare molare nel 30% dei casi, mentre solo in rari casi la reazione coinvolge entrambe le ossa.

Nei pazienti che hanno assunto bisfosfonati, le forze di occlusione si manifestano a livello apicale in modo tensivo e compressivo, con conseguente ipermineralizzazione e quindi sclerosi della lamina dura con successivo ampliamento del legamento parodontale [13,14].

## Diagnosi

La diagnosi di osteonecrosi è necessariamente clinica associata all'ausilio di reperti radiologici, sebbene quest'ultimi non siano specifici nel caso di lesioni iniziali. Tra gli esami radiografici, il più utilizzato è l'ortopantomografia (OPT), che però è meno specifica della TC, la quale è in grado di individuare le lesioni corticali e le alterazioni trabecolari in fase iniziale.

## Fattori scatenanti l'osteonecrosi

Tra i fattori scatenanti l'osteonecrosi si annoverano:

- il tipo di farmaco utilizzato;
- il dosaggio complessivo;
- la diagnosi di cancro;
- gli interventi odontoiatrici.

Gli interventi odontoiatrici invasivi eseguiti su pazienti in terapia o che hanno terminato una terapia con bisfosfonati rappresentano i principali cofattori scatenanti l'osteonecrosi. In uno studio condotto da Ruggiero [15], è stata valutata in 63 casi di osteonecrosi la percentuale delle procedure odontoiatriche responsabili dell'esposizione ossea. Da questo studio emerge che l'induzione dell'osteonecrosi avviene principalmente in seguito a procedure chirurgiche, in particolare:

- nel 16,5% delle estrazioni per carie;
- nel 17,1% delle estrazioni per parodontite;
- nel 26,3% per parodontite grave non controllata;
- nel 9,2% per chirurgia parodontale;
- nel 2,6% per chirurgia implantare;
- nel 25% spontanea, senza alcun evento scatenante.

Da alcune review della letteratura [16,17] è emerso che la somministrazione di corticosteroidi e chemioterapici può indurre e aumentare il rischio di insorgenza di osteonecrosi.

## Caso clinico

A PG, anni 63, di sesso maschile, nel marzo 2007 viene diagnosticato un mieloma multiplo. Viene eseguita una terapia a base di zolendronato per un anno al dosaggio di 4 mg ogni 3 settimane [18].

Tre mesi dopo aver terminato la terapia, il paziente si presenta all'attenzione di un odontoiatra, riferendo un fastidio a livello dell'arcata inferiore e in particolare in zona 35-36-37 e 44-45-46. L'odontoiatra gli fa compilare la cartella anamnestica, il quale riferisce della precedente assunzione di bisfosfonati. La visita viene completata con l'esame obiettivo e un esame radiologico diagnostico, al termine dei quali l'odontoiatra procede all'estrazione dei suddetti elementi dentari. Otto mesi dopo l'intervento chirurgico il paziente si reca presso il reparto di Parodontologia dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, riferendo una sintomatologia dolorosa accompagnata da un senso di intorpidimento all'arcata inferiore.

Sulla base dell'esame anamnestico, clinico e radiografico viene fatta diagnosi di osteonecrosi indotta da bisfosfonati. Clinicamente, il paziente presenta nell'arcata mascellare gli elementi dentari 12-11-21-22 in buone condizioni di salute parodontale e privi di segni radiografici; nell'arcata mandibolare sono presenti 43-42-41-31-32-33-34 parodontalmente compromessi e con mobilità di tipo 1. È stato possibile apprezzare la presenza di esposizione ossea nel 3° quadrante con un'estensione di circa 4 cm, con osso necrotico avascolare di colore giallo-bruno distalmente agli elementi dentari presenti (fig. 2). Nel 4° quadrante l'esposizione ossea è ancor più grave in quanto in partenza dall'osso basilare del processo alveolare con un'estensione di circa 3 cm (fig. 3).

In base alle condizioni cliniche il paziente viene trattato in due modi diversi. Nel 3° quadrante viene effettuata una rimozione mediante fresa della porzione superiore di osso necrotico, associata alla somministrazione di antibiotico topico (rifampicina) (fig. 4); il tutto viene eseguito con regolarità una



Fig. 2

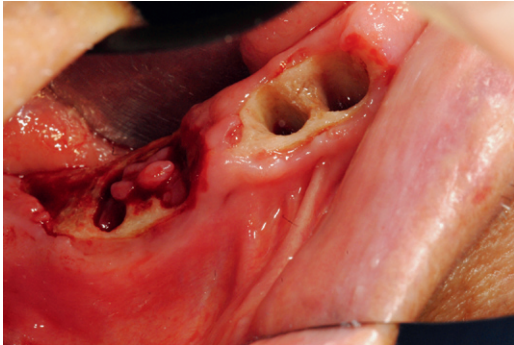


Fig. 3



Fig. 2

Area di osteonecrosi,  
3° quadrante.

Fig. 3

Area di osteonecrosi,  
4° quadrante.

Fig. 4

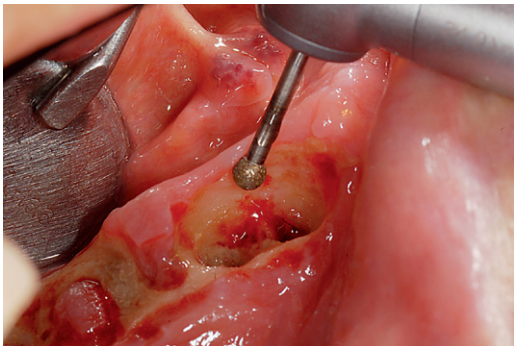


Fig. 5

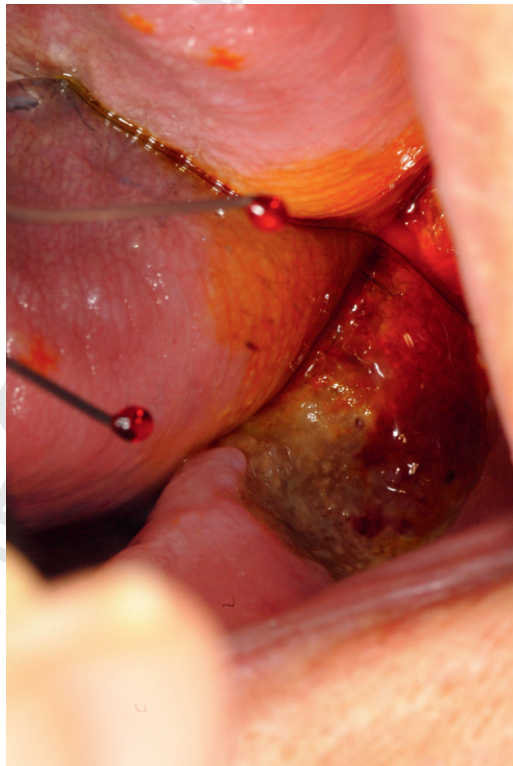


Fig. 4

Trattamento  
dell'osteonecrosi  
del 3° quadrante.

Fig. 5

Trattamento  
dell'osteonecrosi  
del 4° quadrante.

volta a settimana. Il paziente, inoltre, come terapia domiciliare effettua sciacqui con clorexidina allo 0,12% tre volte al giorno. Nel 4° quadrante la terapia consiste esclusivamente nel posizionamento di antibiotico topico, associato agli sciacqui di clorexidina (fig. 5).

A distanza di un mese, nel 3° quadrante si osservano miglioramenti: l'osso esposto presenta un aspetto granuleggiante ed è parzialmente coperto dai tessuti molli (fig. 6); si nota inoltre la comparsa di un modesto processo di angiogenesi. Nel 4° quadrante, invece, non si osservano miglioramenti: la necrosi è di ampie dimensioni, alla quale si è aggiunta anche un'infezione dell'osso necrotico accompagnata da una sintomatologia dolorosa, che è stata trattata con amoxicillina e acido clavulanico (fig. 7). Il trattamento dell'osteonecrosi è ancora in corso e se ne valutano progressivamente i risultati.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e che il consenso

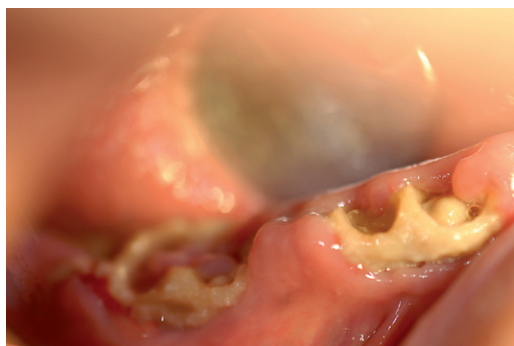
informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

## Discussione

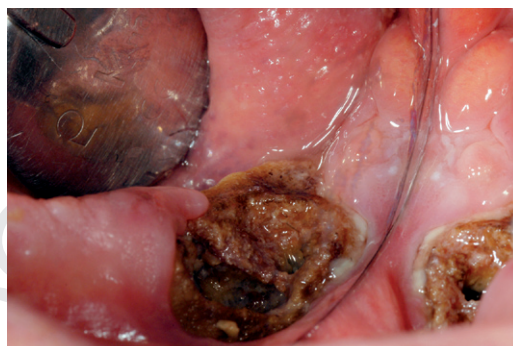
Il fallimento della terapia estrattiva eseguita dall'odontoiatra, che ha avuto come esito l'insorgenza dell'osteonecrosi, evidenzia come ancora oggi, sette anni dopo la scoperta di tale complicanza, vi sia ancora disinformazione.

**Fig. 6**

Follow-up  
dell'osteonecrosi  
dei 3° quadrante  
a un mese.

**Fig. 6****Fig. 7**

Follow-up  
dell'osteonecrosi  
del 4° quadrante  
a un mese.

**Fig. 7**

Le problematiche in ambito odontoiatrico riguardanti i bisfosfonati sono state ampiamente studiate; nonostante ciò, in letteratura emergono pareri discordanti che possono indurre in errori di valutazione in merito al trattamento del paziente. Tuttavia, parte della comunità scientifica consiglia per i pazienti candidati alla terapia con bisfosfonati per via endovenosa un approccio odontoiatrico simile a quello adottato per i pazienti candidati al trapianto di midollo osseo e per quelli in procinto di ricevere la radioterapia nel distretto testa-collo [3]. Prima di cominciare il trattamento con bisfosfonati, il paziente deve essere sottoposto a una dettagliata valutazione clinica dell'apparato dento-parodontale, associata all'analisi di un'OPT recente e delle endorali. I target da raggiungere sono rappresentati da:

- trattamento dei siti di infezione attiva;
- eliminazione preventiva dei siti "a rischio" allo scopo di ridurre al minimo la necessità di future manovre di chirurgia dento-alveolare;
- ottimizzazione dello stato di salute dento-parodontale;
- rimozione preventiva dei tori mandibolari e palatini;
- istruzione alle manovre di igiene orale, istituzione di un programma di check-up periodico e sensibilizzazione del paziente nei confronti del problema.

Il timing per l'esecuzione di interventi odontoiatrici dovrebbe essere pianificato in collaborazione con l'oncologo o il medico internista. È consigliabile, infatti, che tutte le procedure chirurgiche volte alla prevenzione dell'insorgenza dell'osteonecrosi siano terminate prima dell'inizio della terapia [19]. Un periodo di tempo di 4-6 settimane è in genere

considerato sufficiente per una completa guarigione ossea dei siti post-chirurgici. Sulla base di queste osservazioni, potrebbe essere necessario posticipare l'inizio della terapia con bisfosfonati [20]; ciò deve sempre essere valutato dall'oncologo o dall'ematologo in ragione dell'urgenza di trattamento che la malattia di base richiede nel singolo individuo. Nei casi in cui nel piano di trattamento non siano previste manovre invasive non è necessario rimandare l'inizio della terapia medica. La profilassi e le terapie antibiotiche, in questi pazienti, non differiscono da quelle adottate per gli altri pazienti odontostomatologici [21].

È difficile quantificare il rischio di insorgenza di osteonecrosi nei pazienti in terapia con bisfosfonati: le varie casistiche riportano percentuali variabili dal 4% al 9% dei soggetti trattati per mieloma multiplo o per metastasi ossee [22]. La gestione odontostomatologica di questa categoria di pazienti ha come obiettivo di raggiungere e mantenere un adeguato stato di salute dento-parodontale allo scopo di prevenire stati patologici che richiedano un trattamento chirurgico. L'approccio terapeutico deve essere orientato alla ricerca di procedure conservative alternative alle manovre chirurgiche [23]. Il team odontoiatrico deve inoltre essere in grado di diagnosticare tempestivamente e precocemente lo sviluppo di eventuali lesioni necrotiche delle ossa mascellari. In assenza di evidenti segni obiettivi possono comparire sintomi precoci (algie dento-mucose, parestesie) oppure elementi radiologici (aree dubbie di osteolisi e/o osteosclerosi, allargamento dello spazio parodontale) [13] o clinici (esposizione delle forcazioni radicolari, deiscenze mucose puntiformi con piccole esposizioni ossee,

fistole) che possono orientare l'odontoiatra verso un sospetto di necrosi ossea incipiente. Per tutti i pazienti in terapia con bisfosfonati asintomatici, cioè senza evidenza di osteonecrosi, è consigliato un follow-up periodico con visite odontostomatologiche ogni 3-4 mesi [24,25]. Lo scopo dell'odontoiatra in questa fase è pertanto quello di mantenere uno stato di salute orale ottimale ed evitare tutte le procedure chirurgiche invasive. Se il paziente presenta elementi dentari mobili, è preferibile splintarli anziché procedere con terapie estrattive; in caso di elementi parodontali, è indicato invece solo lo scaling sopragengivale associato all'utilizzo di un collutorio a base di clorexidina [26].

Nei pazienti affetti da osteonecrosi l'esposizione è permanente e ogni tentativo chirurgico, con innesti o lembi, peggiora il grado di esposizione ossea. In questo caso, il trattamento consiste nell'utilizzo di collutorio a base di clorexidina allo 0,12% per tre volte al giorno. Nei casi in cui insorge dolore, dovuto all'invasione batterica dell'osso esposto, vi è l'indicazione per la terapia antibiotica a base di penicilline o doxiciclina in caso di paziente allergico alle penicilline [27]. La terapia antibiotica va prolungata per tutta la durata della fase sintomatologica. Negli Stati Uniti, come riferisce Marx nei suoi studi [2], i pazienti sintomatici vengono trattati con penicillina V<sub>k</sub> 500mg, il cui utilizzo viene protratto anche per anni, con minimi effetti collaterali. Nei casi gravi, in cui la necrosi ossea si presenta di estese dimensioni, vi è l'indicazione alla chirurgia con la resezione alveolare o la resezione segmentale in blocco e il successivo inserimento di una placca ricostruttiva in titanio, dopo tre mesi. Secondo la casistica di Marx [2], solo il 5% dei pazienti affetti da osteonecrosi trae beneficio dalla resezione ossea.

Com'è possibile che non vi sia ancora uniformità di pensiero sulla scelta di effettuare interventi di chirurgia orale in pazienti in terapia con bisfosfonati per via endovenosa?

I rischi di osteonecrosi comunque risultano diversi in base alla modalità di assunzione del farmaco. Il rischio è maggiore in caso di assunzione per via endovenosa, mentre diminuisce in caso di assunzione per via orale [28]. Nei pazienti che assumono bisfosfonati per via orale per meno di tre anni il rischio di osteonecrosi è molto basso: esistono, infatti, protocolli che permettono l'inserimento di impianti a

carico immediato. Il rischio di osteonecrosi aumenta se la terapia per via orale viene protratta per più di tre anni [15,29]. Inoltre, l'assunzione di prednisone in concomitanza alla terapia orale provoca un aumento del rischio di osteonecrosi. Il prednisone viene somministrato per il trattamento dell'artrite reumatoide, la polimiosite e il lupus eritematoso, provocando un aumento dell'effetto tossico del bisfosfonato [30].

Può risultare utile, al fine di evitare manovre invasive in pazienti che assumono bisfosfonati, l'esecuzione di un test sierico, il *C-terminal Cross Linking Telopeptide* (CTX), che quantifica il grado di turnover osseo. I valori di CTX sono un buon indice per il rischio di insorgenza di osteonecrosi e quindi della possibile riabilitazione del paziente [26]. Il valore normale di CTX o di rischio minimo è  $\geq 150$  pg/ml: valori del genere si osservano in pazienti in trattamento con bisfosfonati per via orale per un periodo  $< 3$  anni. Se il valore del CTX è  $< 100$  pg/ml aumenta il rischio di osteonecrosi e spesso ciò si riscontra in pazienti che hanno assunto il trattamento per un periodo  $> 3$  anni.

## Conclusioni

Questo case report evidenzia come, nonostante la conoscenza riguardo l'osteonecrosi dei mascellari acquisita negli ultimi sette anni, vengano commessi tutt'ora errori che vanno a compromettere la salute e la qualità di vita dei pazienti. Per evitare tale complicanza, è indicato guidare il paziente nella compilazione di una corretta cartella anamnestica che ci permetta di ottenere un quadro generale sulle sue condizioni di salute e sui farmaci assunti. Sono stati compiuti notevoli progressi nell'ambito della ricerca sulla prevenzione e sulla terapia dell'osteonecrosi, che hanno permesso all'odontoiatra di migliorare le aspettative e le prospettive di salute di un paziente che, di base, presenta una patologia sistemica.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.



## Finanziamento allo studio

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

## Bibliografia

1. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone of the jaws: risk factor, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-57.
3. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-9.
4. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions – study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006;42:327-9.
5. Ruggiero SL, Mehrotra B. Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;351:190-2.
6. Estillo CL, Williams T, Evtimovska E, Tkach L, Halpern JL, Tunick SJ, Huryn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible: possible drug-induced complication of bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:449.
7. AIFA. Guida all'uso dei farmaci 2007.
8. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997;76:336.
9. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-87.
10. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
11. Vitté C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996;137:2324-33.
12. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
13. Leonida A, Nessi R. La qualità ossea: un fattore discriminante in implantologia. Bologna: Edizioni Martina; 2008.
14. Tenebaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonate and periodontics: potential application for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic diagnostic uses. *J Periodontol* 2002;73:813-22.
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
16. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
17. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
18. Durie BG, Katz M, McCoy J. Osteonecrosis of the jaws in myeloma: time-dependent correlation with Aredia® and Zometa® use. *Blood* 2004;104:756 Abstract.
19. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a story of receiving bisphosphonate therapy. Strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1675-81.
20. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Expert panel recommendations: dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dental Assoc* 2006;137:1144-50.
21. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteonecrosis of the jaw: critical review. *Oral Dis* 2009;15(8):527-37.
22. Badros A, Weikel D, Salama A, Golubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-52.
23. Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;138(9):1218-20.
24. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Bonanini M, Vescovi P. Osteonecrosi dei mascellari associata ai bisfosfonati. *Dental Cadmos* 2006;3:71-8.
25. Weinberg MA. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: impact on oral health. *US Pharm* 2006;5:62-9.
26. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL, Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability

and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;66:100-3.

27. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.

28. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment

of osteonecrosis of the jaws in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2005;2:7-14.

29. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:135.

30. Park W, Kim NK, Kim MY, Rhee YM, Kim HJ. Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of biphosphonates in Asian population: five cases. *Osteoporosis Int* 2009;21:527-33.

UNCORRECTED PROOF