



*Società
Medico Chirurgica
di Ferrara*

dal 1846

in collaborazione con
UOC Formazione e
Processi della Docenza Integrata



Con il Patrocinio di:



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Ordine dei
Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della provincia di
FERRARA



Società Italiana
Endocrinologia



Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI CORRELATA A FARMACI (MRONJ): UNA NECESSARIA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Relatore : Alberto Gobbo

Received: 15 June 2023 | Revised: 23 December 2023 | Accepted: 20 January 2024

DOI: 10.1111/odi.14887

REVIEW ARTICLE

ORAL DISEASES  WILEY
Leading in Oral, Maxillofacial, Head & Neck Medicine

Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

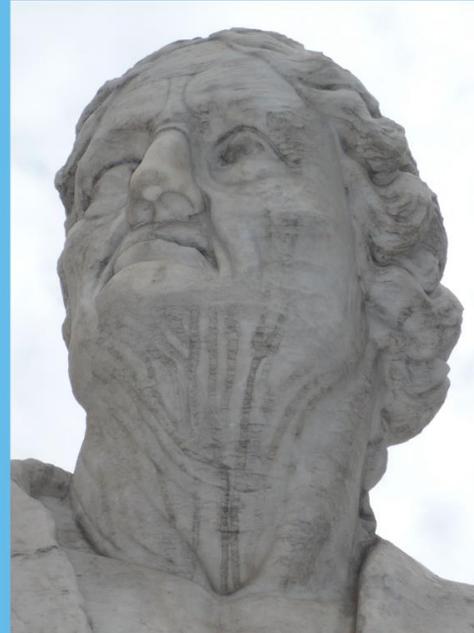
Alberto Bedogni^{1,2}  | Rodolfo Mauceri^{3,4}  | Vittorio Fusco⁵ | Francesco Bertoldo⁶ |
Giordana Bettini^{1,2} | Olga Di Fede³ | Antonio Lo Casto⁷ | Claudio Marchetti⁸ |
Vera Panzarella³  | Giorgia Saia² | Paolo Vescovi⁹ | Giuseppina Campisi^{3,4} 

Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

Alberto Bedogni^{1,2}  | Rodolfo Mauceri^{3,4}  | Vittorio Fusco⁵ | Francesco Bertoldo⁶ |
Giordana Bettini^{1,2} | Olga Di Fede³ | Antonio Lo Casto⁷ | Claudio Marchetti⁸ |
Vera Panzarella³  | Giorgia Saia² | Paolo Vescovi⁹ | Giuseppina Campisi^{3,4} 

Giuseppina Campisi Alberto Bedogni Vittorio Fusco

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



Versione 2.0 / 2020

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



PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

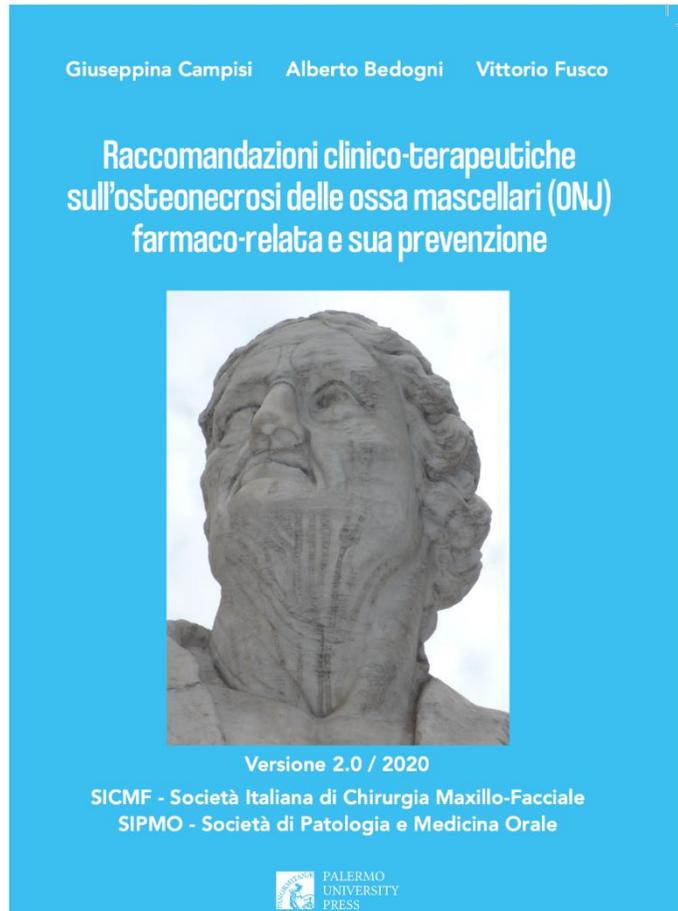
EFE 2024



Università
degli Studi
di Ferrara

Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

Alberto Bedogni^{1,2} | Rodolfo Mauceri^{3,4} | Vittorio Fusco⁵ | Francesco Bertoldo⁶ |
Giordana Bettini^{1,2} | Olga Di Fede³ | Antonio Lo Casto⁷ | Claudio Marchetti⁸ |
Vera Panzarella³ | Giorgia Saia² | Paolo Vescovi⁹ | Giuseppina Campisi^{3,4}



American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD, Thomas B. Dodson, DMD, MPH,[†]
Tara Aghaloo, DDS, MD, PhD,[‡] Eric R. Carlson, DMD, MD, EdM,[§]
Brent B. Ward, DDS, MD,^{||} and Deepak Kademani, DMD, MD[¶]*



DEFINIZIONE SICMF-SIPMO

«Reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla **progressiva distruzione e necrosi** dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante.»



CRITERI DIAGNOSTICI SICMF-SIPMO 2024

Criteria di inclusione

Terapia in atto o pregressa con

- *BP (orali/endovenosi/intramuscolo; sia aminobisfosfonati che non aminobisfosfonati)*
- Denosumab e/o
- Agenti con attività anti-angiogenetica

Diagnosi clinica e radiologica di progressiva distruzione e necrosi ossea

Criteria di esclusione

- Pregressa o coesistente radioterapia del distretto testa-collo

Criteria di dubbio

- Neoplasia ossea primitiva e/o metastasi a carico delle ossa mascellari



CRITERI DIAGNOSTICI SICMF-SIPMO 2024

- I segni e sintomi possono essere aspecifici e non permettono da soli di effettuare diagnosi differenziale

Clinical signs and symptoms	
Abscess	Mucosal inflammation
Bone exposure	Non-healing post-extraction socket
Cutaneous fistula	Numbness of the lips ^a
Fluid discharge from the nose	Purulent discharge
Halitosis	Soft-tissue swelling
Intraoral fistula	Spontaneous loss of bone fragments
Jaw pain of bone origin	Sudden dental/implant mobility
Mandible fracture (fragment mobility)	Toothache
Mandibular deformation	Trismus

^aCaused by irritation of the inferior alveolar nerve and/or infraorbital nerve.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

- Gengivite/parodontite
- Patologia periapicale
- Lesioni fibro-ossee
- Osteite alveolare
- Osteomielite sclerosante cronica
- Osteomielite infettiva
- Sinusite
- Carie
- Odontalgia
- Nevralgie atipiche
- Sarcoma
- Disturbi dell'ATM



CRITERI DIAGNOSTICI SICMF-SIPMO 2024

Radiological signs of MRONJ	Plain radiographs	CT-based radiological investigations
Cortical erosion	X	✓
Diffuse bone marrow sclerosis ^a	✓	✓
Focal bone marrow sclerosis ^a	X	✓
Opacified maxillary sinus	✓	✓
Osteolytic changes	X	✓
Osteolysis extending to the maxillary sinus	X	✓
Osteosclerosis of adjacent bones (zygoma and hard palate)	X	✓
Pathologic fracture	✓	✓
Periodontal space widening	✓	✓
Periosteal reaction	✓	✓
Persistent post-extraction socket	✓	✓
Sequester formation	✓	✓
Sinus tract ^b	X	✓
Thickening of the alveolar ridge	✓	✓
Thickening of the lamina dura	✓	✓
Thickening of the inferior alveolar nerve canal	✓	✓
Trabecular thickening	X	✓

- I livello (diagnosi differenziale): Rx dentali e ortopantomografia
- II livello (conferma e stadiazione): TC convenzionale, TC Cone Beam, TC con multidetettore
- Ulteriori indagini in casi selezionati (RM, SPECT-TC, scintigrafia ossea)
- Biopsia ossea se sospetto di metastasi a livello mascellare
- **Caso confermato di MRONJ:** almeno 1 segno/sintomo suggestivo di MRONJ + segni radiologici di interessamento osseo in corso di terapia con BMA e/o antiangiogenici



STADIAZIONE CLINCO-RADIOLOGICA

- Il sistema di stadiazione è incentrato sulla valutazione clinica in aggiunta alla presenza di addensamento osseo e altri segni rilevabili alla TC
- La presenza di sintomi non influenza lo stadio

ONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico e con un addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare* della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.

Segni clinici e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale o implantare a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.

Stadio 1

Segni TC: ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.

- a. asintomatica
- b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

ONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico e con un addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.

Segni clinici e sintomi: come per stadio 1.

Stadio 2 **Segni TC:** osteosclerosi diffusa, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.

- a. asintomatica
- b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

ONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:

Segni clinici: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità pretematurale della mandibola con o senza occlusione conservata.

Stadio 3 **Segni TC:** fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

- a. asintomatica
- b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

* si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari



DEFINIZIONE AAOMS 2022

- Trattamento corrente o pregresso con farmaci antiriassorbitivi da soli o in combinazione con farmaci immunomodulatori o antiangiogenici.
- Esposizione di osso oppure osso che può essere esplorato tramite una fistola intra/extraorale nella regione maxillofaciale e che persiste da **più di 8 settimane**.
- Nessuna storia di terapia radiante o di metastasi alle ossa mascellari.

**E LE FORME SENZA
ESPOSIZIONE DI OSSO?**



Queste forme risulterebbero formalmente escluse dagli studi epidemiologici e clinici



STADIAZIONE

- Paziente a rischio: colui che è stato trattato con antirassorbitivi IV o orali

STADIO 0 (variante senza esposizione di osso):

- Assenza di evidenza clinica di osso necrotico
- Sintomi o segni clinici aspecifici
- Segni radiologici (perdita o riassorbimento di osso alveolare, cambiamenti del pattern trabecolare osseo, regioni di osteosclerosi)
- **Rischio di progressione del 50%**

STADIO 2

- Osso esposto e necrotico oppure fistola orale per almeno 8 settimane.
- **Sintomatici e con evidenza di infezione/infiemmazione.**
- Segni radiologici localizzati all'osso alveolare (non necessari).

STADIO 1

- Osso esposto e necrotico oppure fistola orale per almeno 8 settimane.
- **Asintomatici e senza evidenza di infezione/infiemmazione.**
- Segni radiologici localizzati all'osso alveolare (non necessari).

STADIO 3

- Osso esposto e necrotico oppure fistola orale/extraorale per almeno 8 settimane.
- Evidenza di infezione.
- Almeno uno tra: estensione oltre l'osso alveolare, fratture, fistola oro-antrale/oro-nasale, osteolisi estesa

STADIO 0 (variante senza esposizione di osso)

Table 2

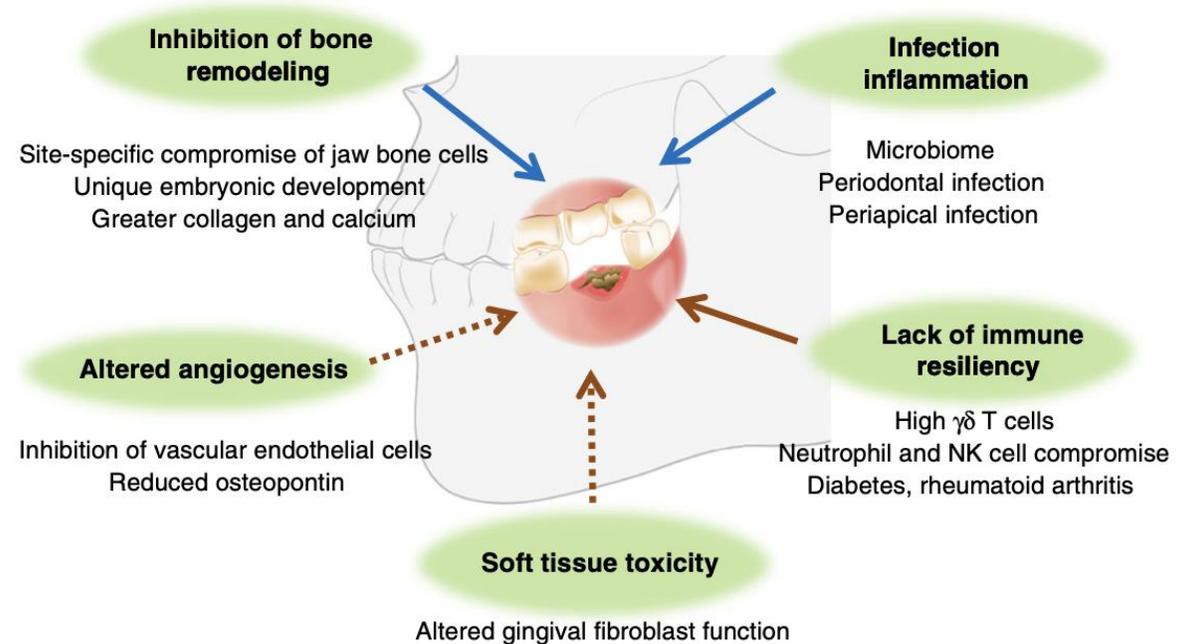
Comparison of categorical measurements between patients with exposed and non-exposed osteonecrosis of the jaw (ONJ).

	Exposed ONJ (n = 607)		Non-exposed ONJ (n = 192) 24%		p value
	No.	(%)	No.	(%)	
Male	206	(34)	51	(27)	0.06
Zoledronate	484	(80)	137	(71)	0.02
Pamidronate	70	(12)	29	(15)	0.21
Alendronate	81	(13)	44	(23)	0.002
Neridronate	2	(<1)	0	–	–
Risedronate	10	(2)	5	(3)	0.37
Ibandronate	21	(4)	9	(5)	0.51
Other bisphosphonates	250	(41)	93	(48)	0.08
Steroids	175	(29)	49	(26)	0.41
Mandible	383	(63)	135	(70)	0.07
Maxilla	224	(37)	57	(30)	0.07
Pain	489	(81)	134	(70)	0.003
Cancer (all)	345	(57)	99	(52)	0.21
Breast cancer	192	(32)	64	(33)	0.66
Myeloma	166	(27)	44	(23)	0.26
Osteoporosis	91	(15)	48	(25)	0.002
Tooth extraction	348	(57)	86	(45)	0.003
Dental infection	82	(14)	43	(22)	0.004

- 13 centri, dal 2004 al 2011.
- 799 pazienti con ONJ in trattamento con BF a dosaggi cumulativi simili.
- Diagnosi di exposed ONJ secondo i criteri AAOMS.
- Diagnosi di non-exposed ONJ dopo esclusione di infezioni e altre diagnosi differenziali e valutazione multidisciplinare.

PATOFISIOLOGIA

- La MRONJ è una patologia multifattoriale.
- Le ossa mascellari hanno embriogenesi, fisiologia e meccanismi riparativi differenti rispetto alle altre ossa.
- Maggior accumulo dei farmaci antirassorbitivi nelle ossa mascellari con effetti inibitori sui processi riparativi (BF e DMB), angiogenetici e immunitari (BF),
- I processi infettivi/infiammatori locali sono fattori inizianti e promuoventi il processo necrotico.
- Condizioni sistemiche proinfiammatorie o che indeboliscono il sistema immunitario possono esacerbare e favorire lo sviluppo di ONJ.



FATTORI DI RISCHIO

Drug-related	<i>Agent type</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonates (BPs) • Denosumab (DMB) • Antiangiogenic drugs (AA)
	<i>Dosage and schedule</i>	
	<i>Duration of treatment</i>	
	<i>Cumulative dose</i>	
	<i>Concomitant therapies</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy and anticancer hormone therapy • Corticosteroids • Immunotherapy • Medications inducing osteoporosis • Thalidomide
Systemic	<i>Underlying disease</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Malignant disease • Osteoporosis
	<i>Comorbidities</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic kidney disease • Diabetes mellitus • Hypocalcaemia/ Hyperparathyroidism and Osteomalacia/Vitamin D deficiency • Lifestyle habits (e.g. smoking) • Rheumatoid arthritis • Others
Local	<i>Dental, periodontal, periapical and peri-implant infection</i>	
	<i>Dental implant surgery</i>	
	<i>Dentoalveolar surgery</i>	
	<i>Ill-fitting dentures (removable prostheses)</i>	
	<i>Anatomical variations</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Palatal and mandibular tori • Pronounced mylohyoid ridge
	<i>Tooth extraction</i>	

FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

Drug-related

Agent type

- Bisphosphonates (BPs)
- Denosumab (DMB)
- Antiangiogenic drugs (AA)

Dosage and schedule

Duration of treatment

Cumulative dose

Concomitant therapies

- Chemotherapy and anticancer hormone therapy
- Corticosteroids
- Immunotherapy
- Medications inducing osteoporosis
- Thalidomide

FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

PRINCIPIO ATTIVO IN PAZIENTI NEOPLASTICI

- Nei trial clinici il rischio del gruppo placebo varia da 0% a 0.7%
- Nei pazienti trattati con zoledronato il rischio cumulativo risulta complessivamente <5% e varia nei singoli trials da 0% a 18% (follow-up variabili da 1 a 10 anni). Il rischio in chi assume zoledronato vs placebo è 2-10 volte maggiore
- Nei pazienti neoplastici esposti a DMB il rischio di MRONJ varia da 0% al 6.9%

Table 1. MRONJ DISEASE FREQUENCY GROUPED BY INDICATIONS FOR TREATMENT VERSUS MEDICATION*

Indications for Treatment	Medication					Study Design
	Placebo	Zoledronate	Oral BPs	Denosumab	Romosozumab	
Malignancy						
Coleman (2020) ¹³⁸	0.2% (2,218)*			5% (2,241)		RCT [†]
O'Carrigan et al, (2017) ¹³⁷	0.7% (6,788)			0.4% (6,788)		Systematic review
O'Carrigan et al, (2017) ¹³⁷	0% (3,060)	1% (3,078)				Systematic review
Macherey et al, (2017) ¹³⁶	0.7% (818)	1.5% (808)				Systematic review
Gnant et al, (2015) ²⁴⁷	0% (903)	0% (900)				RCT
Coleman et al, (2014) ¹³³	0% (1,679)	1.7% (1,681)				RCT
Valachis et al, (2013) ¹³²	0% (3,039)	0.52% (4,774)				Systemic review
Boquete-Castro et al, (2016) ¹³⁵	0.1%	1.14%		1.7%		Systematic review
Coleman (2020) ¹³⁸	0.2% (2,218)			5.4% (2,214)		RCT
Gnant et al, (2015) ²⁴⁷	0% (1,709)			0% (1,711)		RCT
Raje et al, (2018) ¹¹³		2.8% (82)		4.1% (850)		RCT
Himmelstein (2017) ¹⁴⁰		1.5% (1,822)				RCT
Henry (2014) ¹⁴¹		1.1% (786)		0.8% (792)		RCT
Yang et al, (2019) ²⁴⁸		2% (8,525)				Systematic review
Peddi et al, (2013) ¹⁴²		1.3% (2,846)		1.8% (2,885)		Systematic review
Ng et al, (2021) ¹⁴⁵		1.6-4% [‡] 3.8-18% [§]		1.9% [‡] 6.9% [§]		Systematic review
Wang et al, (2014) ¹⁴⁴		1.4% (1,013)		2% (1,020)		Systematic review

FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

PRINCIPIO ATTIVO IN PAZIENTI OSTEOPOROTICI

- La terapia con BF varia da 0.02% a 0.043% rispetto ad un rischio di 0-0.2% nei gruppi placebo.
- Nei pazienti in terapia con acido zoledronico il rischio è stimato a $\leq 0.02\%$ (≤ 2 su 10.000), nei pazienti in terapia con BF orali è $\leq 0.05\%$ (≤ 5 su 10.000).
- In pazienti osteoporotici che assumono denosumab, dopo 10 anni di follow-up, il rischio di MRONJ è stato riportato essere 0.04-0.3%, quasi 10 volte di più dei bifosfonati.
- In pazienti osteoporotici che assumono romosozumab il rischio è comparabile a alendronato (0.03-0.05%) vs 0% nel gruppo placebo.

Indications for Treatment	Medication					Study Design
	Placebo	Zoledronate	Oral BPs	Denosumab	Romosozumab	
Osteoporosis						
Papapoulos et al, (2012) ²⁶	0% (3,383)			0.04% (4,549)		RCT
Grbic et al, (2010) ¹⁵⁰	0.02% (4,945)	0.02% (5,864)				Systematic review
Cosman et al, (2016) ¹⁵¹	0% (3,322)				0.03% (3,321)	RCT
Saag et al, (2017) ³⁷			0.05% (2,047)		0.05% (2,046)	RCT
Bone et al, (2017) ¹⁵³				0.3% (2,343) 10-yr f/u		RCT
Hallmer et al, (2018) ⁷⁵			0.043%			Population study (50,000)
Nonmalignant bone disease						
Chawla et al, (2019) ¹⁵⁶				5% (532)		Prospective case series
Rutkowski ¹⁵⁵				0.7% (138)		Retrospective case series

FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

ALTRI PRINCIPI ATTIVI

Class of agents and drugs	Route of administration	Main indications
VEGF inhibitors		
- Bevacizumab	IV	Cancers (colon, breast, ovary, renal, etc); ocular diseases
- Aflibercept	IV	Colon cancer
- Ramucirumab	IV	Gastric cancer
Tyrosine kinase inhibitors and drugs with antiVEGF properties		
- Sunitinib		
- Sorafenib	OS	Cancers (renal, GIST, neuroendocrine, etc.)
- Pazopanib	OS	Cancers (renal, liver, etc)
- Axitinib	OS	Renal cancer; sarcomas
- Cabozantinib	OS	Renal cancer
- Regorafenib	OS	Cancers (renal, thyroid, liver, etc)
- Lenvatinib	OS	Colon cancer; liver cancer
- Imatinib	OS	Thyroid cancer; liver cancer
	OS	GIST; CML
mTOR inhibitors		
- Everolimus	OS	Breast cancer, renal cancer
- Temozolomide	IV	Renal cancer, lymphomas
Immune checkpoint inhibitors		
- Ipilimumab		
- Pembrolizumab	IV	Cancers (lung, melanoma, renal, etc)
- Nivolumab	IV	Cancers (lung, melanoma, renal, etc)
	IV	Cancers (lung, melanoma, renal, etc)

Other drugs with sporadic reports or only suspected role

- Adalimumab	IV	Autoimmune and inflammatory disorders
- Aromatase inhibitors	OS	Breast cancer
- Arsenic trioxide	IV	Leukemias
- Azacitidine	SC	Leukemias
- Bemcetinib	OS	LMC
- Bosutinib	OS	LMC; haematological disorders
- Corticosteroids	OS/IV/IM	Cancer; myeloma; non malignant diseases
- Dabrafenib / trametinib	OS	Melanoma
- Dasatinib	OS	LMC
- Epcadostad	OS	Melanoma
- Erlotinib	OS	Lung cancer; pancreatic cancer
- Etanercept	OS	Autoimmune and inflammatory disorders
- Infliximab	SC	Autoimmune and inflammatory disorders
- Lenalidomide	IV	Myeloma
- Methotrexate	OS / IM / IV	Autoimmune and inflammatory disorders; cancer
- Palbociclib	OS	Breast cancer
- Pomalidomide	OS	Myeloma
- Radium 223	IV	Prostate cancer
- Raloxifene	OS	Osteoporosis
- Ranibizumab	Intravitreal	Macular degenerations
- Rituximab	IV	Lymphomas; CML; autoimmune and inflammatory disorders
- Romosozumab	SC	Osteoporosis
- Simvastatin	OS	Hypercholesterolemia
- Tocilizumab	IV	Rheumatoid Arthritis; autoimmune and inflammatory disorders



FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

DURATA DI TRATTAMENTO

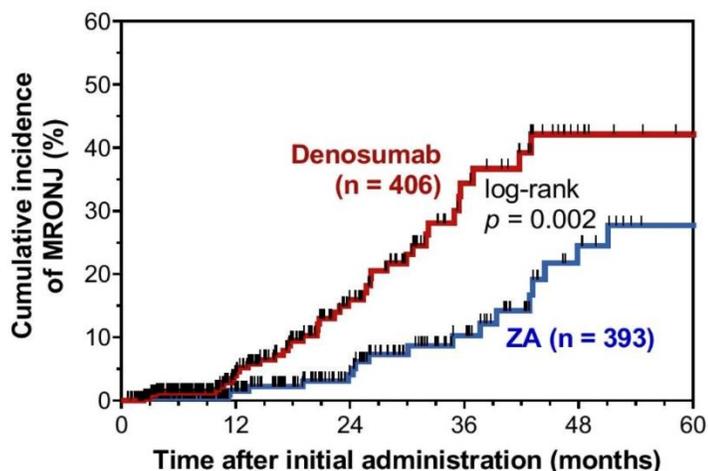
- Systematic review
- Il rischio con bifosfonati e denosumab è minore nei primi 24 mesi di trattamento

		Duration of bone-modifying agent exposure (months)													
		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	
Outcomes	SRE ≥ 1	22%[15]													
		34.8-45.6%[16, 30]													
	SRE incidence	27.6%[30]						15.5%[30]							
		0.16[30]						0.08[30]							
	SMR	0.46[15]													
		0.10 events per year (0-5 years) to 0.20 events per year (0-10 years)[16, 30]													
	BPI-SF score							Breast:[27] 25.2% (82/325) moderate to severe pain			CRPC:[27] 24.8% (38/153) moderate to severe pain			No studies reported any QoL metrics for > 24 months	
ONJ denosumab	1.9%[27]						6.9%[27]								
ONJ bisphosphonate (≤ 2 yr vs > 2yr)	1.6% to 4%[34, 35]						3.8% to 18%[34, 35]								
ONJ bisphosphonate (>2 yr, no comparator)							0.5% to 7.1%[15, 16, 29, 30]								

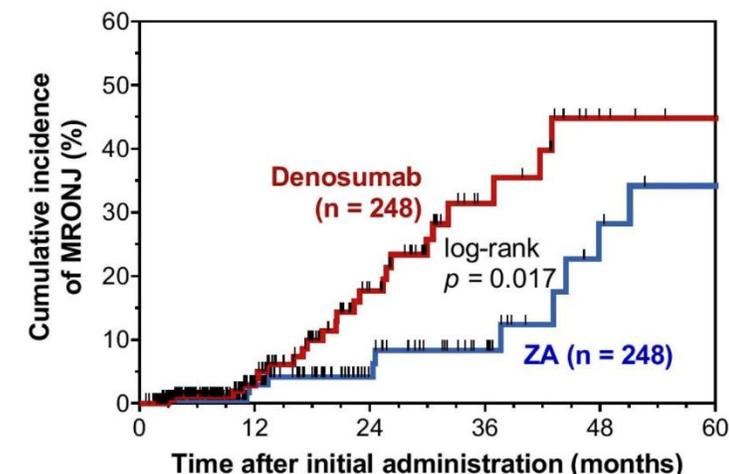
FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

DURATA DI TRATTAMENTO DMB vs. ZA

- Pazienti con metastasi ossee
- L'analisi con propensity score matching mostra un maggior rischio per DMB rispetto a ZA a parità di fattori di rischio e del tipo di cancro.



No. at risk	0	12	24	36	48	60
Denosumab	406	162	80	30	9	3
ZA	393	153	94	53	27	17

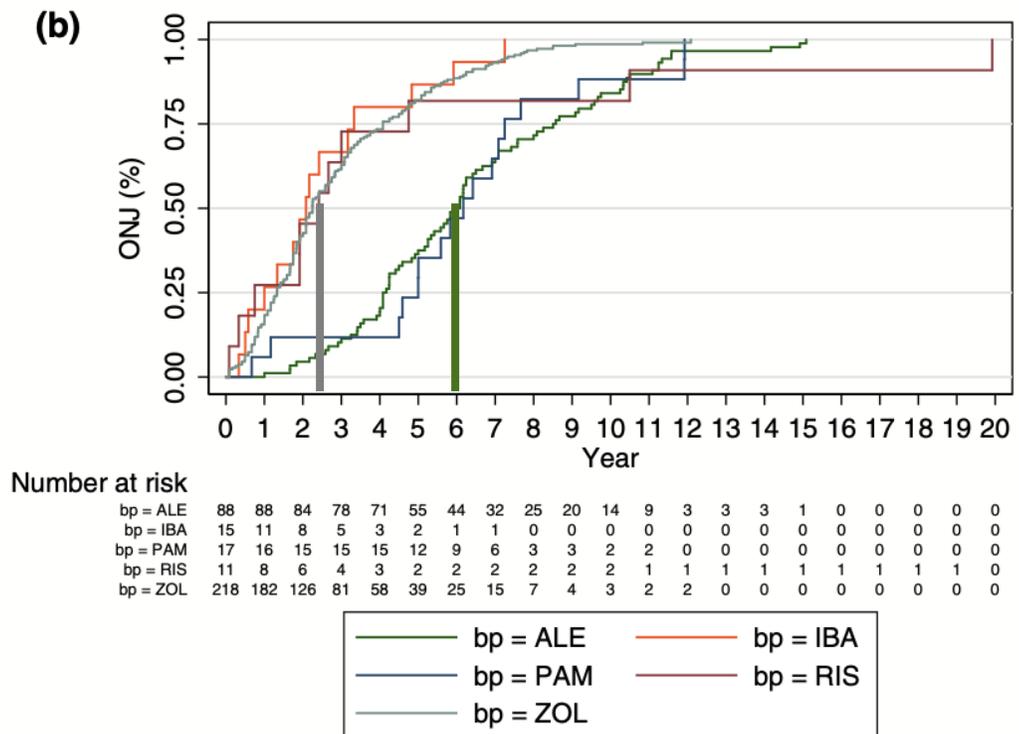
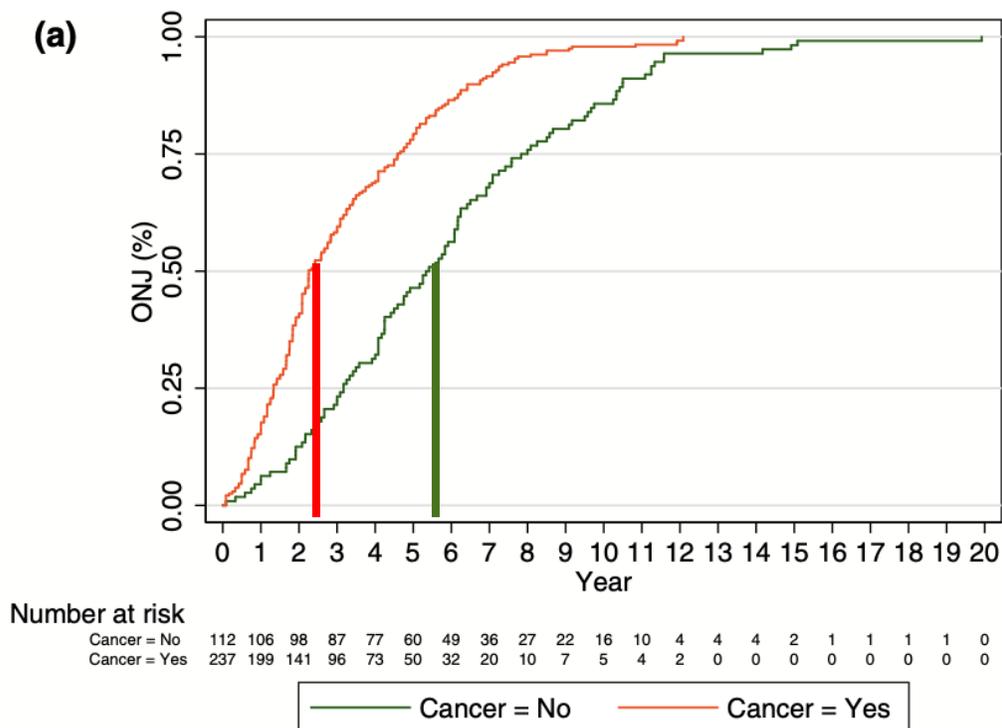


No. at risk	0	12	24	36	48	60
Denosumab	248	92	46	17	6	2
ZA	248	79	46	28	13	10

Cumulative incidence of MRONJ in patients receiving denosumab or ZA for bone metastasis. The cumulative incidences of developing MRONJ were compared between the denosumab and ZA groups (a) before and (b) after propensity score matching of the cohort. MRONJ, medication-related osteonecrosis of the jaw; ZA, zoledronic acid

FATTORI DI RISCHIO FARMACO RELATI

DOPO QUANTO TEMPO COMPARE MRONJ?



Per il dato su Zoledronato non è stata distinta la tipologia di posologia, con possibile influenza del maggior numero di pazienti neoplastici (212/218 erano pazienti con neoplasia che assumevano zoledronato)

FATTORI DI RISCHIO LOCALI

Local

*Dental, periodontal, periapical and
peri-implant infection*

Dental implant surgery

Dentoalveolar surgery

*Ill-fitting dentures (removable
prostheses)*

Anatomical variations

- Palatal and mandibular tori
- Pronounced mylohyoid ridge

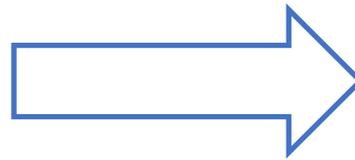
Tooth extraction

FATTORI DI RISCHIO LOCALI

ESTRAZIONE DENTALE

L'estrazione dentale è stata classicamente associata ad un maggior rischio di MRONJ

Possibile meccanismo legato al trauma chirurgico contro l'osso alveolare con ridotto turnover osseo



Le infezioni dentali (apicali e perialveolari) sono la più comune causa di estrazione dentale

Diversi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato la presenza di osso necrotico alveolare prima o in concomitanza all'estrazione dentale

- **Infezione/infiammazione sono probabilmente trigger più importanti dell'intervento in sé**
- **L'estrazione dentale è mirata a risolvere uno stato infettivo/infiammatorio svolgendo quindi un ruolo preventivo di MRONJ**

FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI

Systemic

Underlying disease

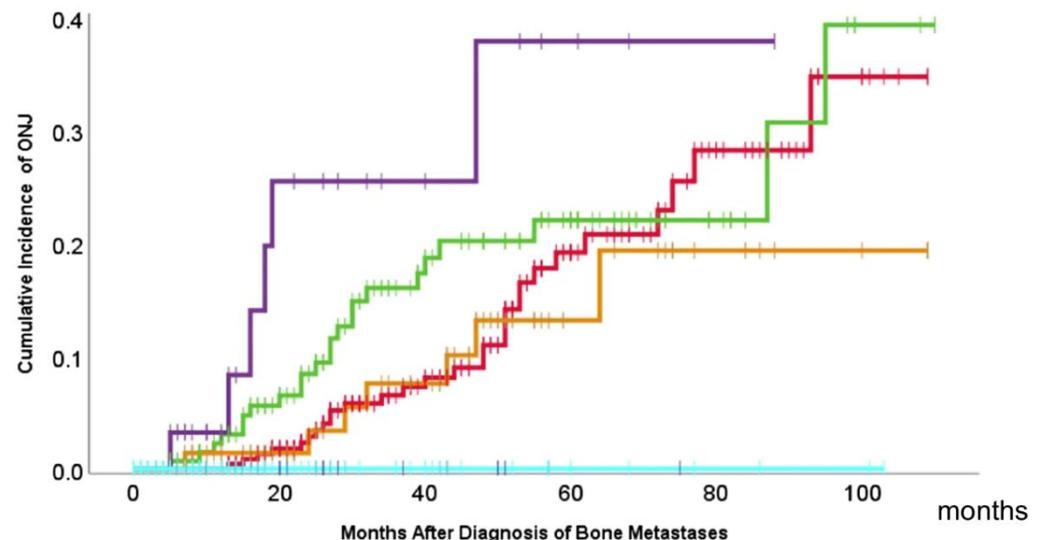
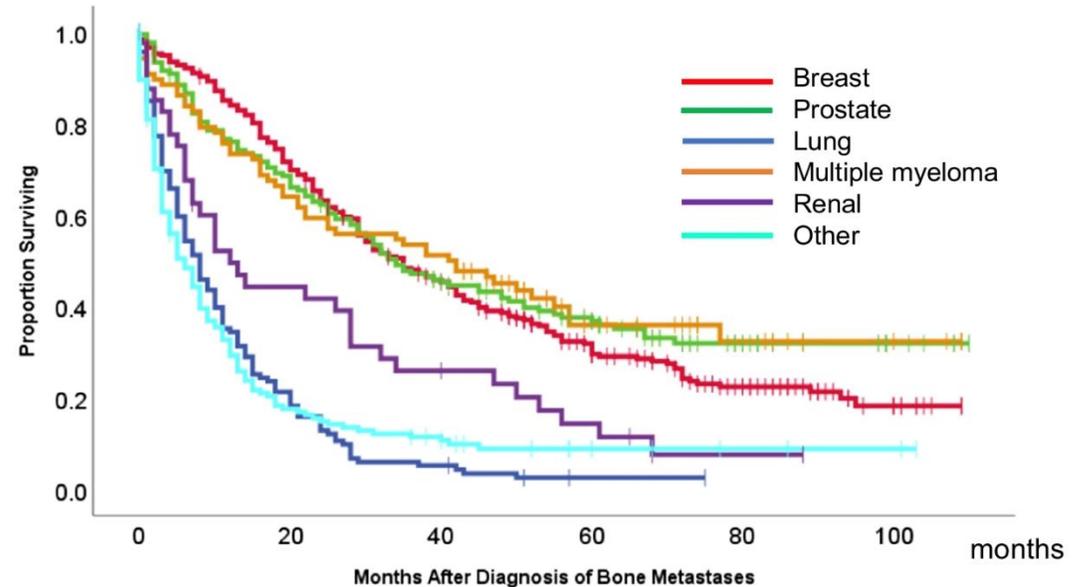
Comorbidities

- Malignant disease
- Osteoporosis
- Chronic kidney disease
- Diabetes mellitus
- Hypocalcaemia/
Hyperparathyroidism and
Osteomalacia/Vitamin D deficiency
- Lifestyle habits (e.g. smoking)
- Rheumatoid arthritis
- *Others*

FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI

CANCER TYPE

- A parità di dosaggio, posologia e principio attivo (zoledronato), i tumori con minore sopravvivenza (minore dose cumulativa) hanno minor rischio di MRONJ
- Eccezione → tumore renale (spesso associazione con altri farmaci che aumentano il rischio)



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

QUATTRO CATEGORIE DI RISCHIO DI ONJ DA BONE-MODIFYING AGENTS

- Indicazione terapeutica del BMA
- Posologia del BMA



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

PAZIENTI OSTEOPOROTICI E ALTRI DISTURBI NON NEOPLASTICI

- **Low Dose Bone Modifying Agents**
- Spesso anziani con comorbidità
- Aspettativa di vita (e di durata di trattamento) più lunga dei pazienti neoplastici

PAZIENTI NEOPLASTICI SENZA METASTASI OSSEE CON CTIBL

- **Low Dose Bone Modifying Agents**
- Pazienti con cancro mammario e della prostata
- Trattamento a scopo preventivo per ridurre il rischio fratturativo oppure per migliorare la prognosi.

PAZIENTI CON TUMORE A CELLULE GIGANTI DELL'OSSO

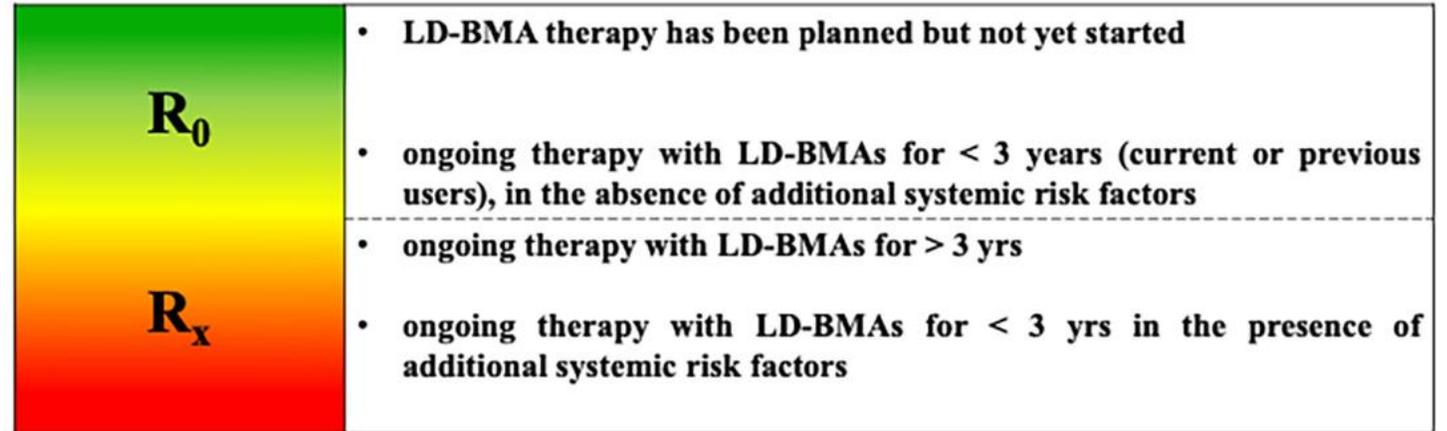
- **High Dose Denosumab**
- Pochi dati in letteratura che mostrano un aumento di rischio di MRONJ

PAZIENTI NEOPLASTICI CON METASTASI OSSEE O CON MIELOMA MULTIPLO

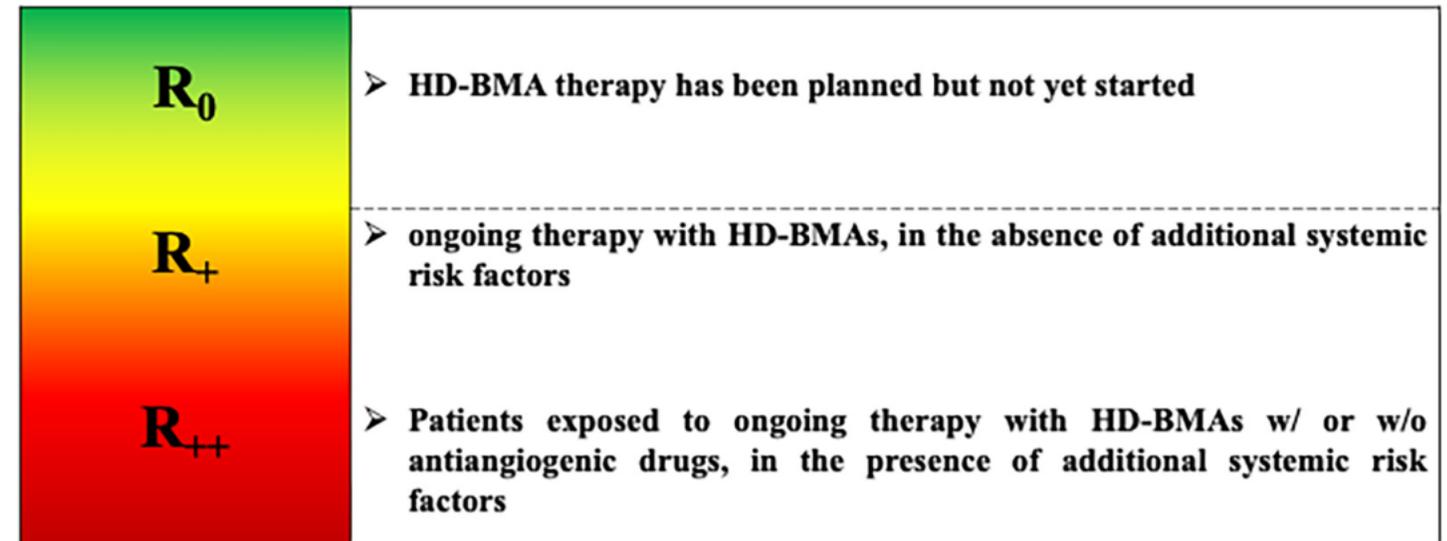
- **High Dose Bone Modifying Agents**
- Chemioterapia, terapie ormonali, immunoterapie, farmaci antiangiogenetici e altri farmaci biologici
- Pazienti con comorbidità
- Aspettativa di vita variabile ma limitata

IL GRADIENTE DI RISCHIO

TRATTAMENTO CON BASSE DOSI DI BMA



TRATTAMENTO CON ALTE DOSI DI BMA



TAKE HOME MESSAGES

- Non c'è accordo internazionale sulla definizione di MRONJ
- Gli studi epidemiologici, specialmente quelli più datati, presentano molti bias con rischio di sottostimare i casi
- Il rischio di MRONJ deve essere stimato per ogni paziente e deve essere ponderato con i rischi di non assumere la terapia con BMA
- La MRONJ è un evento avverso **poco frequente** ma **severo**. La correzione dei fattori di rischio modificabili riduce ulteriormente il rischio
- La corretta informazione del paziente è necessaria per garantire una buona compliance alla terapia con BMA

GRAZIE!!

