

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BISFOSFONATI: PREVENZIONE, DIAGNOSI E TRATTAMENTO.


OSTEONECROSIS OF THE JAW AND BISPHOSPHONATE: PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT.

Palaia G¹, Tenore G¹, Carpenteri F¹, Capocci M¹, Romeo U¹

¹Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali, Facoltà di Medicina e Odontoiatria, Sapienza Università di Roma. Direttore: Prof. Antonella Polimeni

¹UOC di Clinica Odontostomatologica. Dirigente II Livello: Prof. Massimo De Luca

¹Master EMDOLA (European Master Degree in Oral Laser Applications): Direttore: Prof. Umberto Romeo

 ¹Department of Odontostomatologic and Maxillofacial Science, Faculty of Medicine and Odontology, "Sapienza" University of Rome, Italy. Director: Prof. Antonella Polimeni

¹UOC Odontostomatologic Clinic. Director 2nd level: Prof. Massimo De Luca

¹Master EMDOLA (European Master Degree in Oral Laser Applications): Director: Prof. Umberto Romeo

Citation: Palaia G, Tenore G, Carpenteri F, et al. Osteonecrosi dei mascellari da bisfosfonati: prevenzione, diagnosi e trattamento. Prevent Res 2012; 2 (1): 27-35

Parole chiave: osteonecrosi, ossa mascellari, bisfosfonati

 **Key words:** osteonecrosis, jaw, bisphosphonates

Abstract

Introduzione: L'osteonecrosi dei mascellari nei pazienti in terapia con bisfosfonati (ONJ-BF) rappresenta un problema medico multidisciplinare che ha suscitato notevole interesse sia in ambito nazionale che internazionale. Negli ultimi anni sono comparse nel mondo sempre più numerose segnalazioni di osteonecrosi dei mascellari insorte in pazienti trattati con BF.

Obiettivi: Nonostante i numerosi studi scientifici ed epidemiologici, i punti oscuri sono moltissimi ed ancora non si è riusciti a fare completa chiarezza nell'approccio clinico da adottare in presenza di pazienti in terapia con questi farmaci. Nel presente lavoro verrà eseguita una disamina dell'eziopatogenesi, degli elementi diagnostici e delle diverse modalità terapeutiche da poter adottare nei confronti di tale fenomeno clinico.

Metodi: L'intervento odontoiatrico sembra aumentare la frequenza di una ONJ-BF, tuttavia è possibile che una preesistente ONJ-BF in forma subclinica si manifesti come patologia dentaria o, in alternativa, che l'estrazione o l'intervento odontoiatrico sveli una sottostante osteonecrosi.

Risultati: In condizioni normali si assisterebbe ad una guarigione rapida senza sequele infettive, anche se il cavo orale non è un ambiente sterile. Nei soggetti che sviluppano ONJ-BF la guarigione è invece lenta e difficoltosa, con tendenza alla contaminazione della lesione ossea con germi della flora batterica del cavo orale.

Conclusioni: Le complesse implicazioni cliniche e medico-legali impongono a tutti gli operatori sanitari, odontoiatri, igienisti dentali, chirurghi orali e maxillo-facciali, una adeguata conoscenza dei processi diagnostici e dei principi generali di prevenzione di tale patologia.

Abstract

Background: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates (ONJ-BF) is a multidisciplinary medical problem that has aroused considerable interest. In recent years several reports of osteonecrosis of the jaws arising in patients treated with BF have appeared.

Objectives: Despite numerous scientific and epidemiological studies, there are a lot of doubts and it is still not possible to make full evidence in the treatment of patients using ONJ-BF. Our paper wants to offer a review about the mechanism and the elements of the various diagnostic and therapeutic modalities that can be taken against this clinical phenomenon.

Methods: Dental procedures seems to increase the frequency of ONJ-BF, but it is possible that a preexisting subclinical ONJ-BF appears as dental disease or, alternatively, that the extraction or dental procedures reveal an half hidden osteonecrosis.

Results: In normal conditions this could rapidly heals without infectious consequences, even if the mouth is not a sterile environment. In patients developing ONJ-BF the recover is rather slow and difficult, due to contamination of the bone lesion with germs by the bacterial flora of the oral cavity.

Conclusions: The complex clinical and medico-legal implications require that all health workers, dentists, dental hygienists, oral and maxillo-facial surgeons, have an adequate knowledge of the diagnostic processes and the general principles for the prevention of this disease.

Introduzione

L'osteonecrosi dei mascellari, su base ischemica, non rappresenta una patologia autonoma quanto piuttosto la conseguenza di numerosi fattori locali o sistemici in grado di modificare il flusso ematico all'interno dell'osso e nei tessuti di rivestimento e di esporre il distretto anatomico all'azione di fattori aggiuntivi diversi. Tra i vari fattori di rischio ci sono: *fattori di rischio locali* (radioterapia di testa e collo, procedure chirurgiche odontoiatriche coinvolgenti l'osso etc.); *fattori di rischio sistemici* (terapia corticosteroidica, emodialisi etc.); *fattori di rischio iatrogeni* (derivati arsenicali, uso incongruo di liquidi di irrigazione canalare).

L'osteonecrosi dei mascellari da bisfosfonati (ONJ-BF) rappresenta un effetto collaterale di terapie prolungate con i BFs descritta ufficialmente per la prima volta da Marx nel 2003 (1). È caratterizzata da esposizione di osso necrotico spontanea o provocata a livello della mandibola e/o del mascellare superiore che persiste per un tempo superiore alle 8 settimane, in un paziente che ha assunto o che sta assumendo un farmaco della classe dei bisfosfonati e che non è stato né sottoposto né esposto a radioterapia dei citati segmenti ossei. (Fig. 1)

Fig 1: Aspetto clinico della osteonecrosi dei mascellari da bisfosfonati (ONJ-BF)

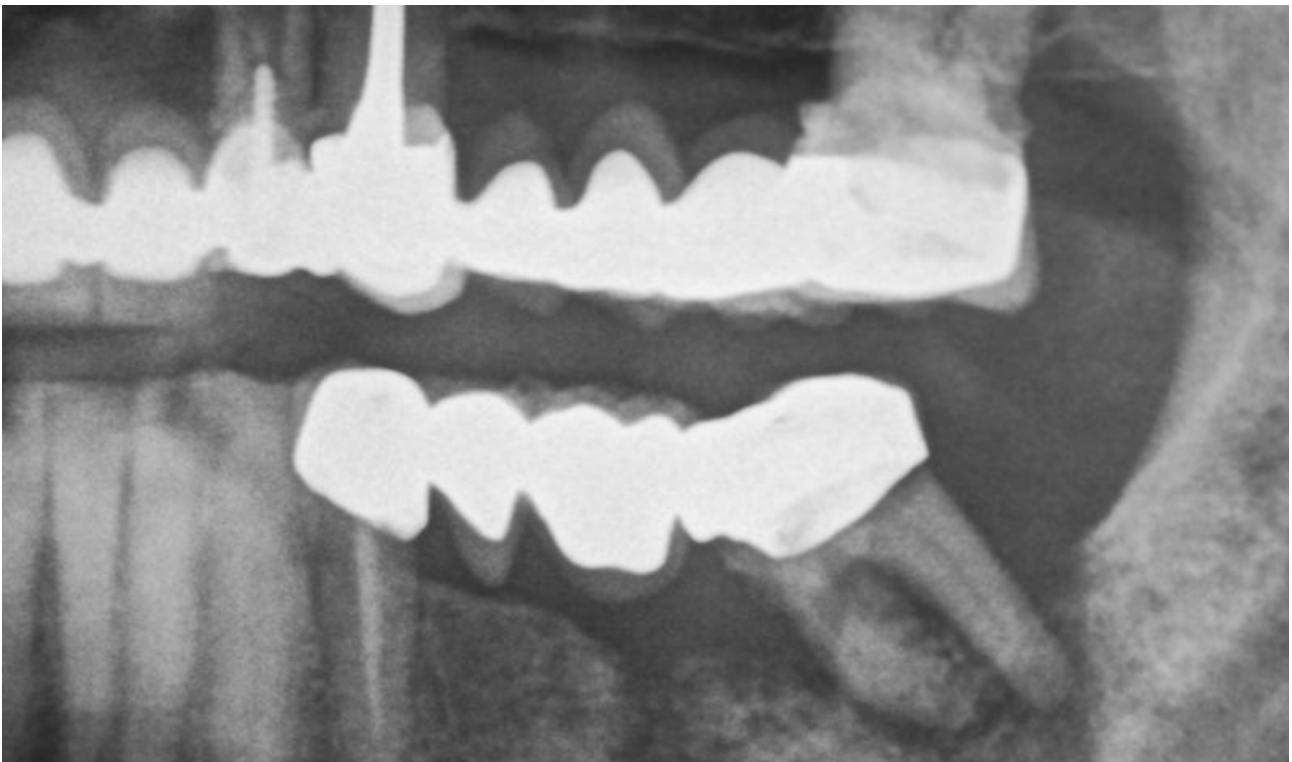


L'azione biologica fondamentale di tutti i bisfosfonati, assunti sia per via orale che per via endovenosa, è rappresentata dall'inibizione del riassorbimento (azione anti-osteoclastica) e quindi del turnover e del rinnovamento del tessuto osseo (con la conseguente riduzione dei livelli sierici di calcio). Per tale meccanismo d'azione questi farmaci vengono impiegati per il trattamento di diverse patologie ossee benigne o maligne, che sono principalmente rappresentate dall'osteoporosi, dalla malattia di Paget, dal mieloma multiplo e da metastasi osteolitiche di carcinomi, risultando fra i farmaci più prescritti al mondo.

L'ONJ-BF può manifestarsi a seguito di trattamenti odontoiatrici chirurgici invasivi (estrazioni dentarie, chirurgia endodontica). In pazienti con compromissione del sistema immunitario è possibile l'insorgenza di necrosi ossee conseguenti a patologie dento-parodontali. Non sempre una ONJ-BF si sviluppa a seguito di un intervento odontoiatrico (*forme iatrogene*); in letteratura sono descritti alcuni casi di ONJ-BF verificatisi senza un adeguato rapporto temporale con eventi traumatici iatrogeni (*forme spontanee*).

L'ONJ può essere visualizzata talvolta mediante radiografia ortopantomica delle arcate dentarie, ma in caso di sospetto o di certezza gli esami di secondo livello, quali tomografia assiale computerizzata e risonanza magnetica nucleare, possono fornire maggiori informazioni anche negli stadi precoci della malattia relativamente all'estensione del processo necrotico. (Fig. 2)

Fig 2: Particolare di Rx ortopantomica che mostra l'area di osteonecrosi



L'intervento odontoiatrico sembra aumentare la frequenza di una ONJ-BF, tuttavia è possibile che una preesistente ONJ-BF in forma subclinica si manifesti come patologia dentaria o, in alternativa, che l'estrazione o l'intervento odontoiatrico sveli una sottostante osteonecrosi. Le lesioni ossee vengono osservate prevalentemente a carico della mandibola (65%), soprattutto nella linea milo-ioidea; il mascellare viene ad essere colpito nel 26% dei casi specie a livello delle creste alveolari e del torus palatino. Nel 9% circa dei casi le lesioni sono multiple ed interessano contemporaneamente mandibola e mascellare (2). In condizioni normali si assisterebbe ad una guarigione rapida senza sequele infettive, anche se il cavo orale non è un ambiente sterile. Nei soggetti che sviluppano ONJ-BF la guarigione è invece lenta e difficoltosa, con tendenza alla contaminazione della lesione ossea con germi della flora batterica del cavo orale. Bisogna fare una distinzione tra le ONJ indotte da BF somministrati per via endovenosa e quelle indotte da farmaci somministrati per via orale, in quanto, le seconde sembrerebbero essere meno frequenti e maggiormente responsive alla sospensione del farmaco ed alla rimozione chirurgica.

Obiettivi

Dal 2003 ad oggi diverse classificazioni sono state proposte.

Ruggiero e coll (3) nel 2006 hanno elaborato una classificazione in 5 differenti stadi in rapporto alle caratteristiche cliniche ed alle opportunità terapeutiche, rivisitata nel 2009 nel position paper sull'ONJ-BF dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (4). (Tabella 1)

Tabella 1: Stadiazione clinica e strategie terapeutiche *

| Stadio | Caratteristiche Cliniche | Trattamento |
|---------------------------------------|---|--|
| Pre-ONJBF (pazienti a rischio) | Assenza di osso esposto / necrotico in pazienti che sono stati trattati con BF- Os oppure Ev. | Nessun trattamento richiesto; Bisogna istruire i pazienti. |
| Stadio 0 | Nessuna evidenza clinica di osso necrotico, ma sintomi e segni clinici e radiografici non specifici. | Trattamento sistemico, inclusi antidolorifici ed antibiotici. |
| Stadio 1 | Osso esposto / necrotico in pazienti asintomatici e che non hanno evidenza di infezione. | Sciacqui orali antibatterici (Clorexidina 0.12%); Follow-Up trimestrali; Istruire i pazienti e rivedere le indicazioni per continuare la terapia con BF. |
| Stadio 2 | Osso esposto / necrotico associato ad infezione come evidenziato da dolore ed eritema nella regione di esposizione ossea con o senza drenaggio purulento. | Trattamento sintomatico con antibiotici ad ampio spettro; Sciacqui orali antibatterici; Controllo del dolore; Debridement superficiale per eliminare l'irritazione dei tessuti molli. |
| Stadio 3 | Osso esposto / necrotico in pazienti con dolore, infezione e uno o più tra le seguenti condizioni: frattura patologica, fistola extraorale, COS, estensione dell'osteolisi oltre l'osso alveolare (es. bordo inferiore e ramo mandibolare; processo zigomatico del mascellare e seno mascellare, pavimento nasale). | Sciacqui orali antibatterici; Terapia antibiotica e controllo del dolore; Debridement chirurgico oppure resezione. |

***Classificazione introdotta da Ruggiero e coll. e rivisitata nel 2009 dall' AAOMS.**

(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):2-12.)

Condizioni di rischio per ONJ-BF sono ovviamente tutte le forme di patologia dentale e periodontale sia acuta che cronica, condizioni che predispongono da un lato alla penetrazione nella cavità alveolare di germi e alla formazione di ascessi e dall'altro alla necessità di interventi di bonifica dentaria.

La presenza di una patologia periodontale è stata descritta nell'84% dei casi di ONJ-BF. Inoltre i pazienti con compromissione del sistema immunitario e predisposizione alle infezioni, come lo sono i soggetti con neoplasie, diabetici, in terapia con immunosoppressori o steroidi, o in corso di chemioterapia, sono particolarmente predisposti alla patologia dentaria o periodontale e non a caso sono quelli più a rischio di sviluppare ONJ-BF (5). In soggetti con una qualche forma di deficit immunitario spesso la malattia periodontale è particolarmente frequente, ma non dà vistosi segni di

infiammazione gengivale decorrendo in maniera silente dal punto di vista clinico (6). Peraltro, la periodontite si sviluppa in profondità verso la radice del dente ed in alcuni casi il quadro evolve in periodontite acuta necrotizzante che può poi sfociare in osteonecrosi, giustificando una parte delle forme definite "spontanee" (7). Nella maggioranza dei casi riportati in letteratura (60- 85%) lo sviluppo di ONJ-BF è avvenuto a seguito di un intervento odontoiatrico, estrattivo o implantare (forme iatrogene) (8).

Tra gli odontoiatri si è riusciti ad ottenere la consapevolezza del problema, ma non ancora la completa chiarezza nell'approccio clinico ai pazienti in terapia con questi medicinali ed il reale tasso di rischio per le diverse categorie di pazienti esposti al farmaco. Il management odontoiatrico del paziente in terapia con i BPs e la specifica gestione delle ONJ-BF rappresentano argomenti ancora dibattuti e meritevoli di approfondimento che comportano complesse implicazioni cliniche e medico-legali e si estendono a questioni ancor più ampie e di politica sanitaria locale e nazionale.

Materiali e metodi

Strategie di prevenzione

Pazienti che devono assumere BFev: secondo l'AAOMS, prima di iniziare il trattamento con bisfosfonati, i pazienti dovrebbero sottoporsi ad un esame odontostomatologico approfondito, nel quale tutti gli elementi dentali non recuperabili dovrebbero essere rimossi, tutte le procedure dentali invasive dovrebbero essere completate e dovrebbe essere raggiunta una salute parodontale ottimale. L'obiettivo del trattamento per questo gruppo di pazienti è quello di ridurre al minimo il rischio di sviluppare ONJ.

Pazienti asintomatici già in trattamento con BFev: mantenere una corretta igiene orale e fare delle visite periodiche sono due aspetti fondamentali per prevenire patologie dentarie che potrebbero richiedere un intervento di chirurgia dentoalveolare. Procedure che coinvolgono direttamente lesioni ossee dovrebbero essere evitate così come si dovrebbe evitare il posizionamento di impianti dentali.

Pazienti asintomatici già in trattamento con BFos: la chirurgia dentoalveolare non sembra essere controindicata in questo gruppo (i pazienti andrebbero adeguatamente informati riguardo al rischio, comunque basso, di avere una compromissione della guarigione ossea).

Trattamento dei pazienti affetti da ONJ-BF

L'obiettivo del trattamento è quello di eliminare il dolore, controllare l'infezione dei tessuti duri e molli, ridurre al minimo il rischio di progressione della necrosi ossea ed evitare l'insorgenza di nuove aree necrotiche. Il debridement chirurgico è stato efficace in maniera variabile nell'eliminare l'osso necrotico ed inoltre potrebbe essere difficile ottenere una resezione ossea con margine vitale sanguinante in quanto l'intero mascellare viene esposto all'azione farmacologica dei bisfosfonati (9).

Sospensione del farmaco: vi è una mancanza di evidenze, nei casi segnalati in letteratura, di miglioramento o mancata progressione dell'ONJ dopo sospensione dei BF anche per periodi rilevanti (fino ad un anno di sospensione). I BF ev persisterebbero nell'osso fino a 12 anni dalla sospensione della terapia e i BF os persisterebbero fino a 5 anni e da ciò si evince che l'interruzione della terapia non possa favorire la guarigione dell'ONJ o agevolare gli effetti delle terapie intraprese (10).

Terapia medica: rappresenta un passaggio del trattamento dell'ONJ universalmente accettato. Essa prevede l'utilizzo di clorexidina (0,12-0,20%) o perossido di idrogeno (H₂O₂) come presidi antisettici per effettuare sciacqui orali 3-4 volte al giorno. Per ciò che riguarda la terapia antibiotica (continuativa o intermittente) è consigliabile l'utilizzo delle penicilline (11).

Ossigenoterapia iperbarica (OTI): l'ONJ-BF, a differenza dell'osteoradionecrosi, non sembra rispondere in maniera positiva all'ossigenoterapia iperbarica. La radiazione, infatti, induce un danno tissutale caratterizzato da ipossia, ipocellularità ed ipovascolarizzazione che può essere reversibile o migliorabile con la ripresa vascolare dell'osso e dei tessuti molli (12). Nell'ONJ la necrosi ossea ha una eziologia multifattoriale che solo in parte vede coinvolta l'attività antineoangiogenetica dei BF (13). Freiberg, in un recente articolo, afferma che l'ossigenoterapia iperbarica rappresenta un complemento alla terapia chirurgica ed antibiotica, e potrebbe essere utile nel trattamento delle ONJ-BF in quanto produce specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto che andrebbero a modulare positivamente molecole di segnalazione intracellulare coinvolte nel turnover osseo (14).

Ozonoterapia: l'ozono determina effetti benefici nella circolazione sanguigna (soprattutto nei vasi di piccolo calibro particolarmente presenti nei tessuti orali e nelle ossa mascellari), aumenta la concentrazione di eritrociti e del tasso di emoglobina, favorisce la diapedesi e la fagocitosi ed infine ha anche effetti germicidi ed antalgici (10).

Iannetti e coll. (15), hanno sviluppato un nuovo protocollo per il management delle ONJ-BF che prevede l'utilizzo dell'ozonoterapia come trattamento di supporto alla chirurgia.

Low Level Laser Therapy (LLLT): gli studi ad oggi disponibili, relativi all'azione del laser a basse energie nei processi di guarigione dei tessuti molli e di rigenerazione ossea, evidenziano meccanismi a vari livelli, determinando diversi effetti. È stato dimostrato che la LLLT stimola la proliferazione delle cellule e la formazione di nuovi vasi linfatici e sanguigni. Inoltre, ha mostrato di saper ottenere, sollievo dal dolore, guarigione delle ferite e rigenerazione nervosa, ed ha potenziali effetti antimicrobici e biostimolanti quando viene applicata a livello dei tessuti orali (come osservato anche da Romeo e coll.) (16, 17).

Terapia chirurgica: l'AAOMS, sottolinea che il ricorso alla chirurgia debba essere previsto solo per casi avanzati di osteonecrosi (stadio III) ed in presenza di sequestri ossei ben definiti. La metodica tradizionale di chirurgia conservativa prevede che ogni intervento debba essere eseguito sotto copertura antibiotica, limitandosi ad eliminare i segmenti mobili e i sequestri ossei senza coinvolgere l'osso non esposto.

Tra le numerose modalità di approccio, il trattamento chirurgico conservativo delle ONJ-BF mediante il *laser Er:YAG* è capace di offrire indubbi vantaggi clinico-terapeutici.

Il fascio del laser Er:YAG lavora tanto sui tessuti molli, in assenza di carbonizzazione ma con scarso effetto emostatico (si parla infatti di laser freddo), quanto sui tessuti duri, con un'azione di taglio più netta ed atraumatica rispetto alla chirurgia tradizionale (18, 19).

L'assenza dell'effetto emostatico nel laser Er:YAG ovvero la mancata capacità di coagulare, rappresenta un vantaggio in questo caso, in quanto è fondamentale per distinguere, in fase chirurgica, la quota di osso necrotico avascolare da quello clinicamente sano e vascolarizzato (sanguinante). (Fig. 3)

Fig 3: Approccio chirurgico conservativo mediante l'utilizzo del laser Er:YAG con manipolo a distanza.



Risultati

I bisfosfonati, somministrati sia in pazienti con patologie ossee benigne come l'osteoporosi sia maligne come le metastasi osteolitiche, rappresentano dei farmaci con importanti effetti benefici (es. riduzione del dolore osseo, prevenzione di complicanze scheletriche come le fratture patologiche), pertanto sono difficilmente sostituibili. Soprattutto se somministrati per via endovenosa, rispetto ai bisfosfonati che vengono somministrati per via orale, possono dar luogo alla complicità delle ONJ-BF.

La terapia medica, locale e/o sistemica, produce una riduzione temporanea del dolore e della sintomatologia locale ed è quindi inefficace nel lungo termine (come osservato da Vescovi e coll.(9), in media si verificano recidive dei segni e sintomi di infezione a distanza di tre settimane dalla sospensione della terapia medica). L'approccio chirurgico conservativo, anche negli stadi precoci dell'ONJ, trova quindi il suo razionale nell'insuccesso dei risultati ottenuti, a lungo termine, con la terapia medica stessa (è possibile osservare pazienti non sottoposti ad alcuna terapia invasiva, ma solo a terapia medica, passare da stadi precoci di ONJ-BF verso stadi avanzati, con conseguente frattura del mascellare) e in altri importanti elementi, quali: intervento poco traumatico per il paziente per il limitato coinvolgimento osseo, possibilità di esecuzione in anestesia locale e di guarigione per prima intenzione.

Tra le diverse possibilità di approccio, il trattamento chirurgico conservativo delle ONJ-BF mediante il laser Er:YAG è capace di offrire indubbi vantaggi clinico-terapeutici. Essi sono rappresentati anzitutto da una minore traumaticità dell'intervento (che, vista la frequente compromissione sistemica dei pazienti affetti da ONJ-BF, risulta essere un vantaggio fondamentale) rispetto all'approccio chirurgico tradizionale, per assenza di vibrazioni e pressioni dovute al non utilizzo di frese da osso (durante l'intervento è stato utilizzato il manipolo a distanza del laser Er:YAG, il quale lavora in assenza di contatto con il tessuto osseo); dall'assenza sia dell'effetto emostatico quanto della carbonizzazione periferica, i quali rappresentano due vantaggi fondamentali per distinguere, durante la fase chirurgica, la quota di osso necrotico e avascolare da quello clinicamente sano e vascolarizzato (sanguinante); dall'assenza di residui tissutali, responsabile insieme ai precedenti vantaggi di processi di guarigione ottimali; da un'azione antibatterica e biostimolante del fascio laser, che conduce verso processi di guarigione osteomucosa più rapidi.

Conclusioni

L'osteonecrosi dei mascellari è una severa complicanza che può derivare dalla terapia farmacologica con bifosfonati, farmaci prescritti per il trattamento di patologie metaboliche e oncologiche a carico dell'apparato scheletrico. I fattori di rischio che possono contribuire alla comparsa della patologia sono molteplici e relativi sia a condizioni sistemiche che locali. Nel 70-80% dei casi l'osteonecrosi si manifesta con una mancata guarigione o con un ritardo nel processo di guarigione in seguito ad un'estrazione dentaria o a qualsiasi intervento di chirurgia orale. In un numero inferiore di casi si può avere l'insorgenza spontanea della patologia. Le fasi precoci sono prevalentemente asintomatiche e non presentano alterazioni cliniche e radiografiche. Col procedere della malattia il sintomo più comunemente riferito dai pazienti è quello dato da una sensazione sgradevole di intorpidimento e bruciore alla bocca. Una scrupolosa esplorazione della mucosa orale e della regione cutanea del terzo inferiore del volto supportata da indagine radiografica nei pazienti con anamnesi positiva per bifosfonati ci aiuta a riconoscere piccoli segni che possono sollevare il sospetto che vi sia un processo osteonecrotico in atto.

Questa fase precede l'osteonecrosi vera e propria pertanto rappresenta un momento importante di diagnosi precoce e prevenzione della patologia. Il management odontoiatrico per i pazienti in attesa di intraprendere una terapia con bifosfonati somministrati per via endovenosa prevede un'accurata valutazione odontostomatologica e l'attuazione di un adeguato piano di trattamento conservativo, parodontale e protesico finalizzato all'eliminazione di possibili fattori di rischio locali predisponenti alla comparsa dell'osteonecrosi. Qualora siano necessari interventi chirurgici e le condizioni sistemiche del paziente lo permettano, la terapia con bifosfonati andrebbe rinviata fino al completamento del processo di guarigione ossea e mucosa. La gestione dei pazienti che giungono alla nostra osservazione in corso di terapia con bifosfonati è ispirata all'approccio conservativo ed è volta ad evitare in modo categorico ogni atto cruento che potrebbe fungere da stimolo per il rimodellamento osseo. La terapia di scelta nel caso dei pazienti che presentano segni e sintomi di osteonecrosi è, infine, mirata a tutelare la qualità di vita di questi soggetti attraverso il controllo del dolore e delle complicanze infettive e disfunzionali. In conclusione, si ritiene che, sebbene molti quesiti relativi alla patogenesi, all'epidemiologia ed alla suscettibilità individuale rimangano a tutt'oggi irrisolti, una stretta collaborazione tra odontoiatra, medico generico, oncologo e ortopedico possa realizzare i presupposti per poter operare una valida prevenzione e cura stadio-specifica dell'osteonecrosi delle ossa mascellari associata all'uso di bifosfonati.

Bibliografia

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
2. Ruggiero SL, 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 Oct;102(4):433-41.
3. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.* 2010 Apr;59(4):181-203, 204-13.
4. 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 jaw - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
5. Palaia G, Lo Giudice R, Cavallini C, et al. Papilloma virus e lesioni della mucosa orale. Infezione e aumento del potenziale di degenerazione maligna. *Prevent Res* 2011; 1 (1): 22-28
6. Evans CE, Braidman IP. Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. *Bone Miner* 1994 Aug; 26(2): 95-107.
7. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006 May;38(5):617-27.
8. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 1996 Sep;67(9):935-45. Review.
9. Merigo E, Manfredi M, Meleti M et al. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med.* 2005 Nov;34(10):613-7.
10. Vescovi P. Osteonecrosi dei mascellari e bisfosfonati. *Terapia odontoiatrica e prevenzione.* Tecniche Nuove 2008.
11. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Feb;66(2):223-30.
12. Lodi G, Sardella A, Salis A et al. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan;68(1):107-10.
13. Statz TA, Guthmiller JM, Humbert LA, Johnson GK. Intravenous bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol.* 2007 Nov;78(11):2203-8.
14. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):96-106.
15. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F et al. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep;18(5):1071-5.
16. Pires Oliveira DA, de Oliveira RF, Zangaro RA, Soares CP. Evaluation of low-level laser therapy of osteoblastic cells. *Photomed Laser Surg.* 2008 Aug;26(4):401-4.
17. Romeo U, Galanakis A, Marias C et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg.* 2011 Jul;29(7):447-52.
18. Hou JF, Zhang H, Yuan X et al. In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic differentiation. *Lasers Surg Med.* 2008 Dec;40(10):726-33.
19. Romeo U, Del Vecchio A, Palaia G et al. Bone damage induced by different cutting instruments an in vitro study. *Braz Dent J.* 2009;20(2):162-8.

Autore di riferimento: Gaspare Palaia

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali, "Sapienza" Università di Roma

e-mail: info@preventionandresearch.com



Corresponding Author: Gaspare Palaia

Department of Odontostomatologic and Maxillofacial Science, "Sapienza" University of Rome, Italy

e-mail: info@preventionandresearch.com