

2. DEFINIZIONE di ONJ

Versione 2.0/2015
Aggiornato a ottobre 2017



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
MAXILLO-FACCIALE



SOCIETÀ ITALIANA
DI PATOLOGIA
E MEDICINA ORALE



Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw

A Michael Donoghue

Occupational Physician, Corporate Office, Alcoa World Alumina Australia, PO Box 252, Applecross, WA 6953. michael.donoghue@alcoa.com.au

TO THE EDITOR: Osteonecrosis of the jaw, recently reported in patients treated with bisphosphonates, may be analogous to the historic occupational disease “phossy jaw”.^{1,2}

Phossy jaw was osteonecrosis of the jaw caused by exposure to white phosphorus during the manufacture of matches. “Lucifer” strike-anywhere matches were first produced in 1833. They were made by dipping the match ends into a mixture containing white phosphorus.³ Workers were exposed to fumes from the white phosphorus during mixing and spreading of the dip material, and dipping, drying and boxing of the matches.^{3,4}

Berthold 2004

Donoghue 2005

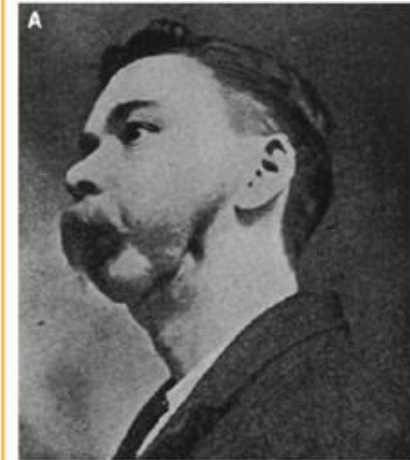
Hellstein 2005

Schwartz 2005

The first case series, comprising 22 cases, was reported in Vienna in 1845.⁵ About 11% of those exposed developed the disease.⁵ The average period from first exposure to diagnosis was 5 years.^{4,5} Occasionally, this period was as short as a few months.⁵ The mandible and maxilla could be affected, the mandible in 60% of cases (Box).³ Dental decay was considered a prerequisite, and preventive measures included dental surveillance and treatment within the factories.⁴ In that pre-antibiotic era, phossy jaw was fatal in about 20% of cases, usually because of septicaemia or meningitis.⁵

Donald Hunter, British doyen of occupational medicine, commented: “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.”⁵

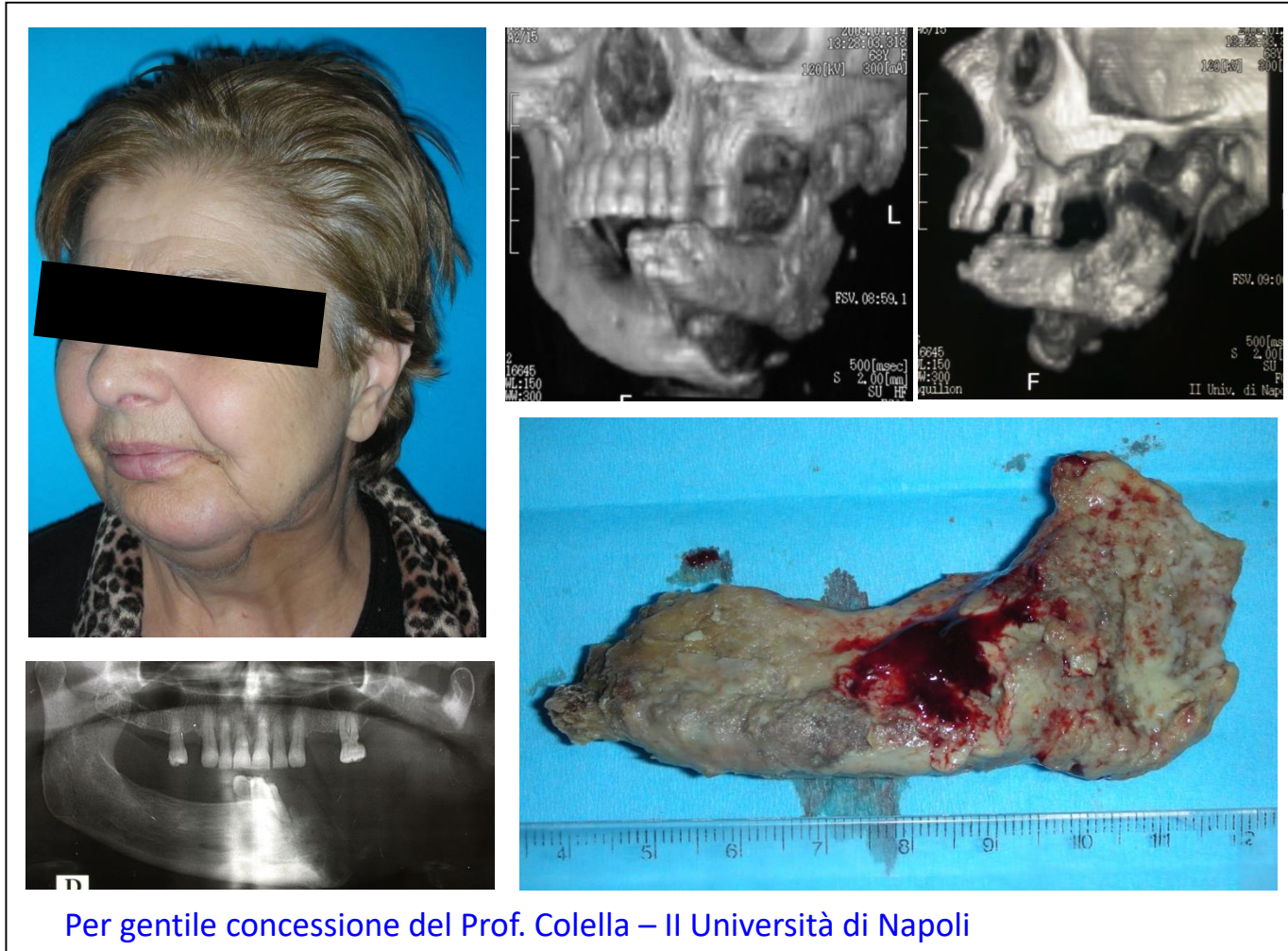
Phosphorus necrosis of the jaw



A Deformity resulting from excision of entire lower jaw in a case of phosphorus necrosis. (Case of Dr John P. Andrews, *The Occupational Diseases*, W Gilman Thompson, D Appleton & Co, New York, 1914).

B Phosphorus necrosis of entire lower jaw excised by Mr McCarthy in 1884 (London Hospital Medical College Museum).

BRONJ: is this Phossy Jaw of the 21st Century?



- Marx. Uncovering the Cause of “Phossy Jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files—Case Closed. *J Oral Maxillofac Surg*; 66:2356-2363, 2008
- Hellstein and Marek. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): Is This Phossy Jaw of the 21st Century? *J Oral Maxillofac Surg*;63:682-689, 2005
- Donoghue. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. *MJA*;183(3):163-164, 2005
- Hellstein and Marek. Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21° century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*; 62:1563-1566, 2004

BRONJ nel paziente oncologico

◎ REPORTS PRIMA DEL 2003¹⁻³

- Maggior parte: **osteoradionecrosi (ORN)** dopo irradiazione per tumori di testa e collo (H&N)
Incidenza riportata: 8.2%⁴
- Altri casi: da chemioterapia e/o steroidi

1. Winer et al. *J Am Dent Assoc.* (1972)

2. Schwartz. *Head Neck Surg.* (1982)

3. Sung et al. *Spec Care Dent.* (2002)

4. Reuther et al. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;32(3):289-95

La prima segnalazione spontanea di BRONJ in pazienti con carcinoma trattati con bisfosfonati è stata ricevuta dalla casa farmaceutica Novartis nel Dicembre 2002.

LETTERS TO THE EDITOR

Marx J Oral Max Surg Sept 2003

36 cases (24 Pam, 6 Zometa, 6 both)(86% mandib)

J Oral Maxillofac Surg
61:1115-1118, 2003

PAMIDRONATE (AREDIA) AND ZOLEDRONATE (ZOMETA) INDUCED AVASCULAR NECROSIS OF THE JAWS: A GROWING EPIDEMIC

To the Editor:—Preliminary to a manuscript submitted to a refereed scientific journal, this preliminary communication is being issued by the Division of Oral and Maxillofacial Surgery at the University of Miami School of Medicine. It identifies 36 cases of painful bone exposure in the mandible, maxilla, or both, that were unresponsive to surgical or medical treatments. All patients were receiving pamidronate (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) or zoledronate (Zometa; Novartis Pharmaceuticals) therapy. It represents a heretofore unrecognized and unreported serious adverse affect; caution should be used when prescribing these drugs.

Of the 36 patients, 24 had received pamidronate (Aredia) at the prescribed dose of 90 mg intravenously (IV) monthly, 6 had received pamidronate (Aredia) at the same dose in the past but were receiving zoledronate (Zometa) 4 mg IV monthly at the time of presentation and 6 received only zoledronate (Zometa) 4 mg IV monthly. Eighteen patients

down regulation of matrix metalloproteinases.⁵ Their resultant reduction in osteoclastic activity reduces bone resorption and thus supports their published indications, which includes reducing the hypercalcemia in some malignancies and reducing osteolysis in bone metastases and in some cases of Paget's disease. However, normal osteoclasts is vital to bone turnover and bone viability. Osteocytes develop from osteoblasts, which have secreted hydroxyapatite crystals into a collagen matrix known as mineralized bone, which then encases the osteocyte. The osteocyte is a terminal cell with a life span of about 150 days.⁶ As the osteocyte lives out its normal life span it no longer can maintain its mineral matrix which surrounds it and microfractures develop. Normal osteoclasts resorbs nonvital bone and releases cytokines such as bone morphogenetic protein (BMP) and insulin-like growth factors 1 and 2 (ILG₁ and ILG₂), which normally induce mesenchymal stem cells and the premitotic osteoblast to differentiate into active bone forming osteoblasts.⁷ Interruption of this homeostatic cycle by overly effective inhibition of bone resorption results in the accumulation of nonvital osteocytes and micro fractures of old mineral matrix.

Ruggiero *et al*: 63 pazienti affetti da ONJ, trattati con NBP somministrati prevalentemente –ma non solo- per via intravenosa (J Oral Maxillofac Surg 2004; 62(5):527-34)

Origgio, 18 luglio 2005

OGGETTO: Specialità medicinali a base di bisfosfonati
Zometa - Aredia

Egregio Dottore,

Novartis intende informarLa in merito alle recenti modifiche apportate al contenuto del *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* di Zometa, specialità registrata con procedura centralizzata, e di Aredia, specialità registrata con procedura nazionale.

Le modifiche apportate si riferiscono alla possibile comparsa di osteonecrosi della mascella/mandibola in pazienti con cancro in trattamento con bisfosfonati, comprendenti Aredia e Zometa, come parte della terapia antitumorale.

Esse sono volte ad assicurare una gestione ottimale dei pazienti con tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso e fornire una guida per la gestione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONJ).

La maggioranza delle segnalazioni è stata successiva ad interventi odontoiatrici (per esempio estrazioni dentali o altri interventi dentali). Molte segnalazioni evidenziano anche segni di infezione locale, comprese osteomieliti.

Novartis ricorda a tutti gli operatori sanitari che, in accordo alla normativa vigente in Italia (D.L.vo 95/03), tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

LETTER TO THE EDITOR

Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for **bisphosphonate**-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)

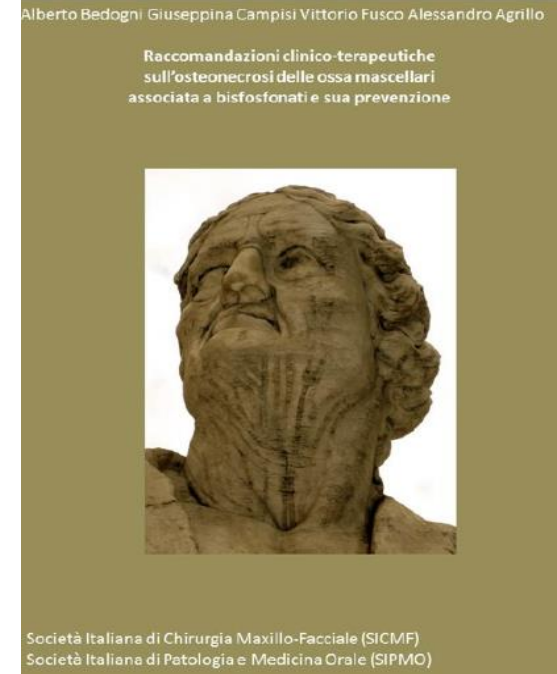
BRONJ* - definizione (SICMF – SIPMO 2013)



«*Evento avverso farmaco-correlato*, caratterizzato dalla progressiva *distruzione e necrosi dell'osso* mandibolare e/o mascellare di *soggetti esposti* al trattamento con *bisfosfonati – BP* (in particolare *NBP***), in assenza di un pregresso trattamento radiante"»

* Bisphosphonates Related Osteo-Necrosis of the Jaw

Aminobisfosfonati (NBP: **Nitrogen-containing **B**isphosphonate)



ONJ da farmaci diversi da BISFOSFONATI

Recentemente sono state descritte forme di osteonecrosi associate all'uso di farmaci diversi dai BP:

- ✓ Anticorpo monoclonale ad attività anti-riassorbitiva
 - Denosumab*
- ✓ Farmaci anti-angiogenetici (anti-VEGF)
 - Bevacizumab*
 - Aflibercept*
- ✓ Inibitori delle Tirosin-Kinasi (TKIs)
 - Sunitinib*
 - Sorafenib
 - Cabozantinib
- ✓ Inibitori mTOR (mammalian target of rapamycin)
 - Everolimus
 - Temsirolimus

* NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

BRONJ



ONJ nuova definizione *(SICMF – SIPMO 2015)*

*"L'osteonecrosi delle ossa mascellari **(ONJ)** associata a farmaci è un evento avverso farmaco-correlato, caratterizzato 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"*

NUOVI CRITERI DI INCLUSIONE

Terapia in atto o pregressa con

- ***BP (orali/endovenosi/intramuscolo)***
- ***Denosumab e/o agenti con attività anti-angiogenetica***
- Diagnosi clinica e radiologica di progressiva distruzione e necrosi ossea

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Pregressa o coesistente radioterapia del distretto testa-collo

CRITERI DI DUBBIO

- Compresenza di neoplasia ossea primitiva e/o metastasi a carico dei mascellari



American Association of Oral
and Maxillofacial Surgeons

..da BRONJ (2009) a MRONJ (2014/2015)

(J Oral Maxillofac Surg, 2009; 67:2)

(J Oral Maxillofac Surg, 2014; 72:1938-56)

(Ruggiero LS-Oral Maxillofacial Surg Clin N Am, 2015; Aug 18)

medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

Patients may be considered to have MRONJ if all of the following characteristics are present:

1. Current or previous treatment with antire-

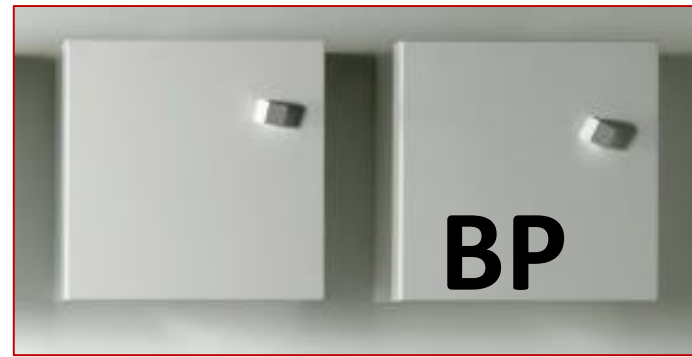
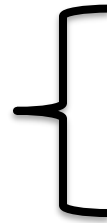
1. Current or previous treatment with antire-
sorptive or antiangiogenic agents;

obvious metastatic disease to the jaws.

NOVITÀ

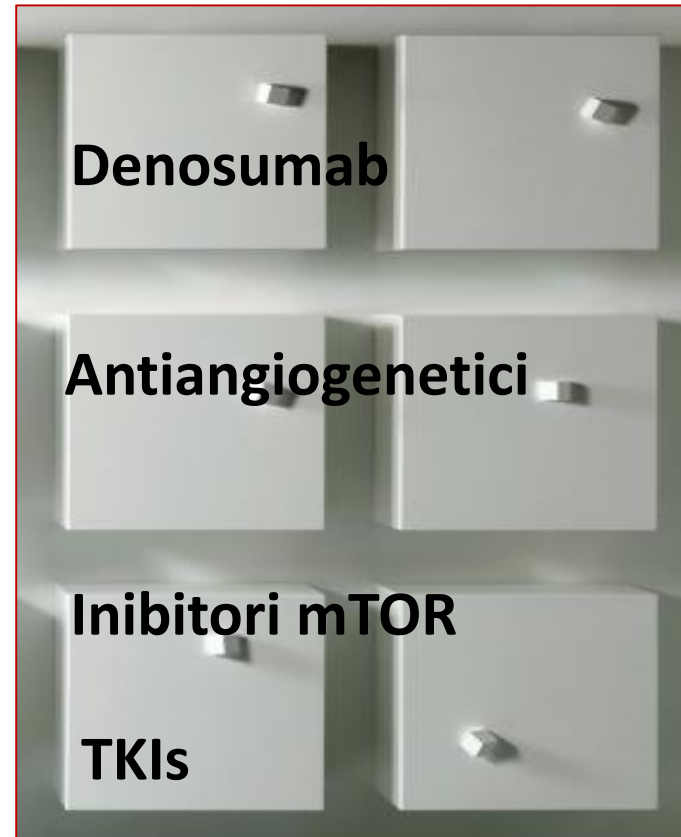
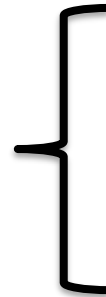
✓ **BR-ONJ**

- *Tutte le forme di ONJ associate a bisfosfonati*



✓ **non BR-ONJ**

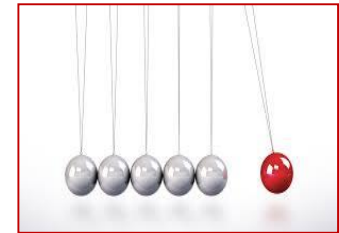
- *Tutte le forme di ONJ da farmaci non bisfosfonati*



BR-ONJ vs **non BR-ONJ**

Differenze di Denosumab e agenti anti-angiogenetici rispetto ai BP

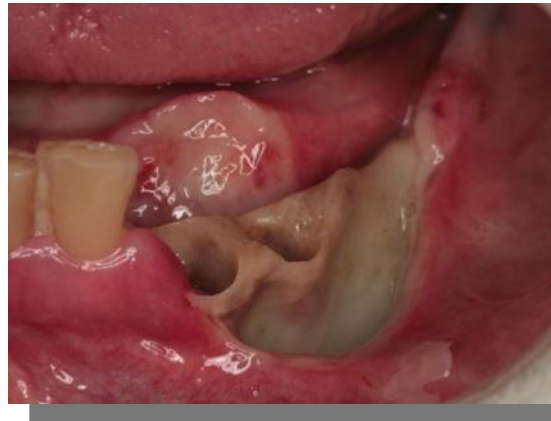
- ✓ NO EFFETTO DI ACCUMULO (solo per anti-angiogenetici)
- ✓ Diversa emivita plasmatica
- ✓ Normalizzazione dell'attività cellulare dopo cessata somministrazione



Tali caratteristiche potrebbero tradursi in un **differente impatto clinico delle non BR-ONJ**, in termini di **maggiore localizzazione** e **tendenza all'auto-risoluzione** dopo sospensione del farmaco

BR-ONJ vs **non BR-ONJ**

Le “non BR-ONJ” riconoscerebbero un meccanismo patogenetico simile a quello delle BR-ONJ (prevalentemente correlate all’ **attività anti -riassorbitiva e/o -angiogenetica** del farmaco assunto) anche se altre ipotesi non sono escluse.



- NBP

- Antiangiogenetico

- Inibitore mTOR

- **Diagnosi *clinica* e radiologica, secondo raccomandazioni SICMF-SIPMO, di progressiva distruzione e necrosi ossea**

Segno clinico maggiore

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale

Segni clinici minori e sintomi (in ordine alfabetico)

- Alitosi
- Ascesso odontogeno
- Asimmetria mandibolare
- Dolore di origine dentale e osseo
- Fistola mucosa
- Fistola extra-orale
- Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva
- Mobilità dentale a rapida insorgenza
- Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
- Parestesia/disestesia delle labbra (segno di Vincent)*
- Fuoriuscita di liquidi dal naso
- Secrezione purulenta
- Sequestro spontaneo di frammenti ossei
- Trisma
- Tumefazione tessuti molli



Si tratta sempre e solo di esposizione di osso mandibolare e/o mascellare superiore necrotico in soggetti a rischio per ONJ?



Ampia variabilità clinica-sintomatologica



Comunicazione oro-sinusale



Fistola mucosa



Fistola extra-orale



Esposizione ossea

Ampia variabilità clinica-sintomatologica



ONJ in paziente con OP in trattamento con Alendronato*



*ONJ in paziente con MM** in trattamento con Zoledronato*



*ONJ in paziente con MTS*** ossee in trattamento con Zoledronato*



ONJ in paziente con OP in trattamento con Clodronato*

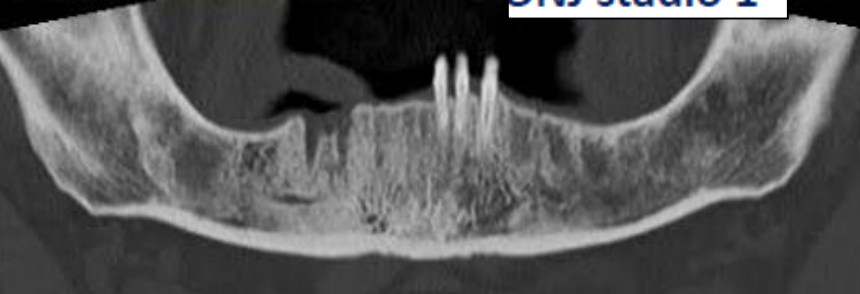
- * OP = Osteoporosi
- ** MM= Mieloma Multipla
- *** MTS= Metastasi ossee

La presenza di osso necrotico esposto in cavo orale è solo una delle possibili manifestazioni di malattia

BRONJ NON ESPOSTE



ONJ stadio 1



SPMO
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale

SICMF
SOCIETÀ ITALIANA CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

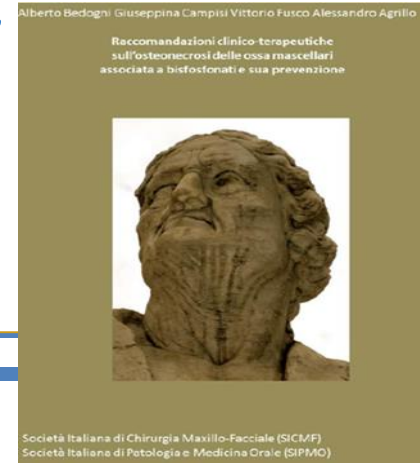


ONJ stadio 2A



ONJ stadio 3

- **Diagnosi clinica e radiologica, secondo raccomandazioni SICMF-SIPMO, di progressiva distruzione e necrosi ossea**



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

	Precoci	Tardivi
OPT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ispessimento cresta alveolare e lamina dura ▪ Persistenza alveolo post-estrattivo ▪ Sequestro ▪ Slargamento spazio parodontale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frattura patologica ▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore ▪ Osteosclerosi diffusa ▪ Radiopacità seno mascellare ▪ Reazione periostale
TC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erosione corticale ▪ Ispessimento cresta alveolare e lamina dura ▪ Ispessimento trabecolare ▪ Osteosclerosi midollare focale* ▪ Persistenza alveolo post-estrattivo ▪ Sequestro ▪ Slargamento spazio parodontale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fistola oro-antrale, oro-nasale, muco-cutanea ▪ Frattura patologica ▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore ▪ Osteolisi estesa al seno mascellare ▪ Osteosclerosi diffusa ▪ Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro ▪ Reazione periostale ▪ Sinusite

*Sclerosi midollare focale con disorganizzazione trabecolare e scarsa differenziazione cortico-midollare



2009



BRONJ case definition

Patients may be considered to have BRONJ if all of the following three characteristics are present:

1. Current or previous treatment with a bisphosphonate;
2. Exposed bone in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks;
3. No history of radiation therapy to the jaws.



MRONJ Case Definition

Patients may be considered to have MRONJ if all of the following characteristics are present:

1. Current or previous treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents;
2. Exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula(e) in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks; and
3. No history of radiation therapy to the jaws or obvious metastatic disease to the jaws.



American Association of Oral
and Maxillofacial Surgeons

MRONJ – 2014/2015

(AAOMS-J Oral Maxillofac Surg, 2014; 72:1938-56)

(Ruggiero LS-Oral Maxillofacial Surg Clin N Am, 2015 in press)

CRITERI DI INCLUSIONE

Terapia in atto o pregressa con

- BP (orali/endovenosi/intramuscolo)
- Denosumab e/o agenti con attività anti-angiogenetica
- Presenza di osso necrotico o di fistola intra/extra orale nel distretto maxillo-facciale persistente per più di 8 settimane

Importante differenza con *guideline* SICMF-SIPMO con sostanziali ripercussioni su: DIAGNOSI –STAGING/SEGNALAZIONE

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Pregressa o coesistente radioterapia del distretto testa-collo

criticità 1

La presenza di osso necrotico o di fistola intra/extra orale sono solo possibili segni (spesso tardivi) di malattia; pertanto considerare indispensabile il loro reperimento nei soggetti con sospetta MRONJ impedisce la diagnosi in un numero imprecisato di pazienti

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 53 (2015) 13–17

Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed

Stefano Fedele^{a,*}, Giorgio Bedogni^b, Matteo Scoletta^c, Gianfranco Favia^d,
Giuseppe Colella^e, Alessandro Agrillo^f, Giordana Bettini^g, Olga Di Fede^h,
Giacomo Oteriⁱ, Vittorio Fusco^j, Mario Gabriele^k, Livia Ottolenghi^l,
Stefano Valsecchi^m, Stephen Porterⁿ, Polly Pok-Lam Fungⁿ, Giorgia Saia^g,
Giuseppina Campisi^h, Alberto Bedogni^o

and Fisher's exact test. A total of 886 consecutive patients were recruited and 799 were studied after data cleaning (removal or correction of inaccurate data). Of these, 607 (76%) were diagnosed according to the traditional definition. Diagnosis in the remaining 192 (24%) could not be adjudicated, as they had several abnormal features relating to the jaws but no visible necrotic bone. The groups were similar for most of the phenotypic variables tested. To our knowledge this is the first study in a large population that shows that use of the traditional definition may result in one quarter of patients remaining undiagnosed. Those not considered to have ONJ had the non-exposed variant. These findings show the importance of adding this description to the traditional case definition.

criticità 2

La necessità di persistenza di tali segni clinici, in qualunque circostanza, per almeno 8 settimane potrebbe comportare un ritardo diagnostico e un accesso tardivo alle terapie, limitando in modo considerevole la loro potenziale efficacia

criticità 3

La diagnosi (e lo stadio) di malattia dovrebbe essere supportata da accertamenti radiologici

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 52 (2014) 603–608

Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease

Bedogni Alberto^{a,*}, Fedele Stefano^b, Bedogni Giorgio^c, Scoletta Matteo^d,
Favia Gianfranco^e, Colella Giuseppe^f, Agrillo Alessandro^g, Bettini Giordana^h,
Di Fede Olgaⁱ, Oteri Giacomo^j, Fusco Vittorio^k, Gabriele Mario^l, Ottolenghi Livia^m,
Valsecchi Stefanoⁿ, Porter Stephen^o, Petruzzi Massimo^e, Arduino Paolo^d,
D'Amato Salvatore^f, Ungari Claudio^g, Fung Polly Pok-Lam^o, Saia Giorgia^h,
Campisi Giuseppinaⁱ

criticità 4

L'uso di questa definizione e dei correlati criteri inclusivi per la diagnosi di ONJ espone al rischio di mancata segnalazione (specialmente se effettuata da personale non esperto) agli organismi di farmacovigilanza con sottostima della incidenza della patologia

Expert Opin. Drug Saf. (2015) 14(7)

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Patients and methods
3. Results
4. Discussion
5. Conclusion

Standardized classification unsuitable for spontaneous reporting: the example of osteonecrosis of the jaw

Paul de Boissieu & Thierry Trenque[†]

[†]Reims University Teaching Hospital, Department of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Avenue du General Koenig, 51100 REIMS, France

Conclusion: The definition of BRONJ as laid down by the AAOMS is not suitable for use in spontaneous reporting database. The use of the AAOMS definition alone should be avoided, as it leads to the exclusion of over 70% of cases. When cases of ONJ are identified, all results should be presented including confirmed and excluded cases.

Hanno collaborato alla stesura del capitolo:



- **Prof. Giuseppina Campisi**, Resp. U.O. di Medicina Orale, Dipartimento di Chirurgia Neurosensoriale e Motoria, A.O.U.P. "P. Giaccone", Palermo; **Resp. Settore di Medicina Orale "V. Margiotta"** Dipartimento Discipline Chirurgiche Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo
- **Dott. Vera Panzarella**, Borsista U.O. di Medicina Orale, Dipartimento di Chirurgia Neurosensoriale e Motoria, A.O.U.P. "P. Giaccone", Palermo
- **Dott. Olga Di Fede**, Ricercatore Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli studi di Palermo

Grazie per l'attenzione