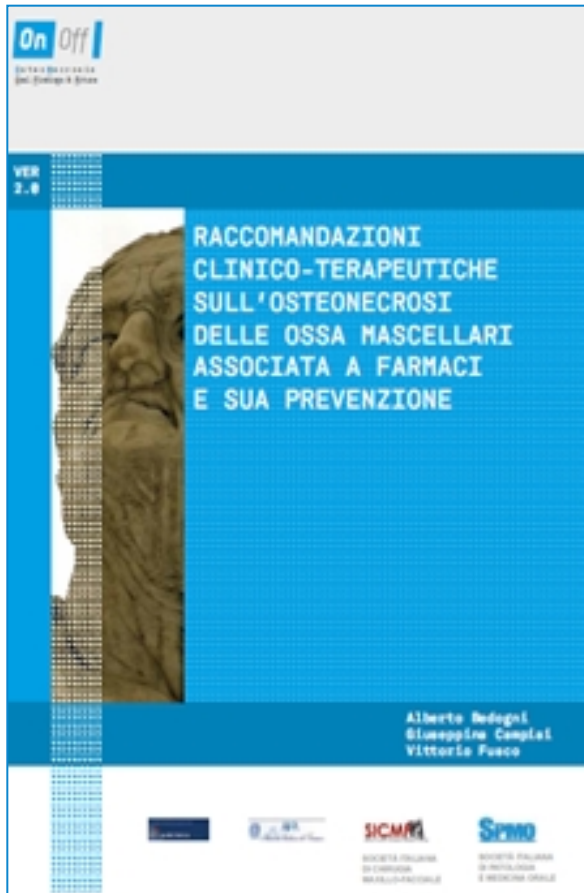


# 7. TERAPIA di ONJ



Versione 2.0/2015

Aggiornato a ottobre 2017

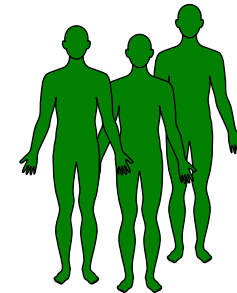
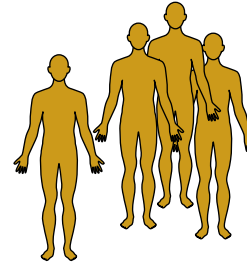
# Indice:

- ✓ **Considerazioni generali**
  - **Categorie di pazienti (oncologici vs non oncologici)**
  - **Forme diverse di ONJ**
- ✓ **Terapia medica**
  - **Obiettivi**
  - **Trattamenti**
- ✓ **Terapia chirurgica**
  - **Razionale**
  - **Obiettivi**
  - **Definizione estensione malattia**
  - **Valutazione degli esiti**
  - **Tecniche chirurgiche**
- ✓ **Raccomandazioni SICMF-SIPMO 2015**

# Considerazioni generali

## ✓ Categorie di pazienti

- ***Pazienti oncologici***
- ***Pazienti non oncologici***  
(patologia osteometabolica)



*E' verosimile che deficit immunitario e ridotta performance dei pazienti oncologici possano determinare una risposta meno efficace alle terapie della ONJ, a prescindere dalla schedula del farmaco responsabile della ONJ*

# Considerazioni generali

( AAOMS Position Paper on M edication- R elated O steo N ecrosis o  
the J aw—2014 Update. Ruggiero SL, et al. J Oral Maxillofac Surg  
2014, 72(10):1938-56)

MRONJ → ONJ farmaco-correlata

*... contenitore unico sulla base della  
somiglianza delle manifestazioni  
cliniche*

# Considerazioni generali

## ✓ Forme di ONJ diverse

*... è giustificato identificare un unico contenitore quando si parla di terapia della ONJ?*

*... non sarebbe più logico, in via precauzionale, differenziare tra forme diverse di ONJ?*

*... e in particolare tra:*

- **BR-ONJ**
- **Non BR-ONJ**

# Considerazioni generali

## ✓ Forme di ONJ

- **BR-ONJ** (aminobisfosfonati o NBP)

- Spiccato tropismo osseo  **EFFETTO ACCUMULO**
- Emivita plasmatica limitata ma lunga emivita scheletrica
- *Residua attività a distanza di tempo dalla sospensione*

# Considerazioni generali

## ✓ Forme di ONJ altre

- **Non BR-ONJ** (Denosumab, Anti-VEGF, Inibitori di TK, Inibitori di m-TOR)

- ***NO EFFETTO ACCUMULO OSSEO***
- Emivita plasmatica limitata
- *Normalizzazione dell'attività cellulare dopo sospensione*

# Considerazioni generali



## ✓ Forme di ONJ diverse

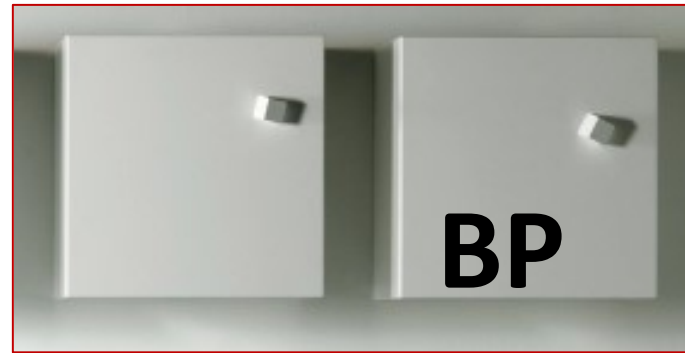
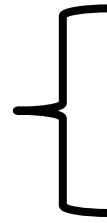
*... per questi motivi la Commissione SICMF-SIPMO ha deciso di mantenere separate le indicazioni all' utilizzo dei possibili approcci terapeutici per le forme di **BR-ONJ** e non **BR-ONJ**.*



**NOVITÀ**

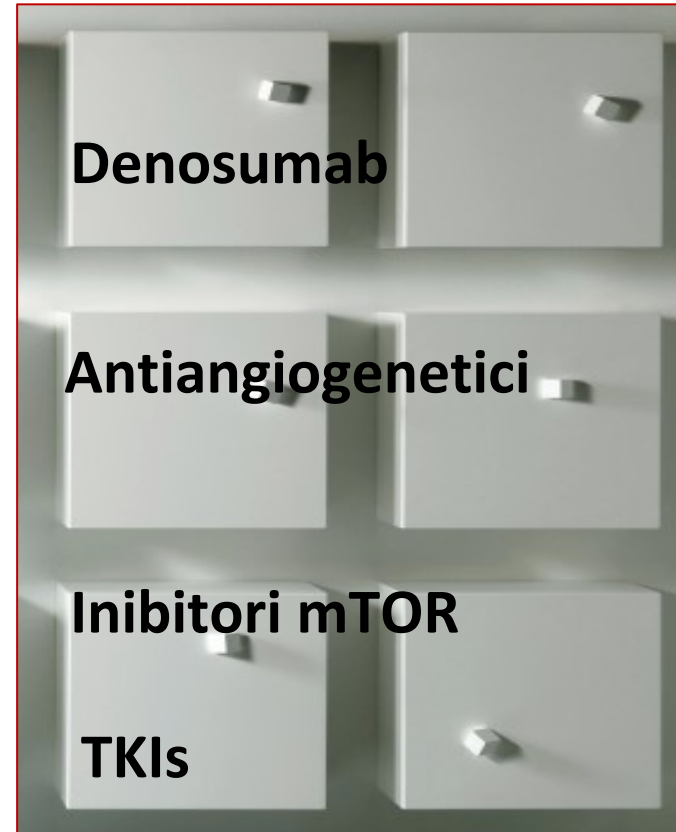
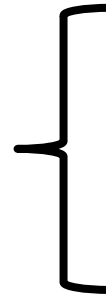
✓ **BR-ONJ**

- *Tutte le forme di ONJ associate a bisfosfonati*



✓ **non BR-ONJ**

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



# Terapia Medica

## *Trattamenti*



- **Terapia antisettica**
- **Terapia antibiotica**
- **Terapia antidolorifica**
- **Sospensione del farmaco**
- **Teriparatide**
- **Biostimolazione**
- **Ossigeno-terapia iperbarica (OTI)**

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antisettica*

### *Indicazioni all'uso di colluttori a base di clorexidina*

	Clorexidina	Concentrazione	Durata	Stadio AAOMS
Yoneda T, et al. J Bone Miner Metab. 2010 (Japanese PP*)	ns <sup>#</sup>	ns <sup>#</sup>	ns <sup>#</sup>	2
Ruggiero SL, et al. J Oral Maxillofac Surg 2014 (AAOMS PP*)	si	0.12%	indefinita	1,2,3
Khan AA, et al. J Rheumatol. 2008 (Canadian PP*)	si <sup>#</sup>	ns <sup>#</sup>	ns <sup>#</sup>	ns <sup>#</sup>

PP\*: position paper  
ns<sup>#</sup>: non specificata

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antisettica*



## Raccomandazione SICMF-SIPMO

- *È da preferire un uso "transitorio" della clorexidina alcoolica allo 0.2% , limitato alle fasi di riacutizzazione di una sovrainfezione o nel **perioperatorio**"*
- *E ' consigliabile l'istituzione di un protocollo antisettico di mantenimento con Clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die, 1 settimana/mese) in soggetti che non possano essere sottoposti a protocolli terapeutici ad intento curativo"*

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antibiotica*



La *terapia antibiotica* della **ONJ** associata a farmaci si basa sull'esperienza clinica decennale *nel trattamento della BR-ONJ*, sia per quanto riguarda le molecole da utilizzare, sia la via di somministrazione, sia la scheda di trattamento”...

*... In assenza di informazioni supplementari, la Commissione ha deciso di estendere le stesse indicazioni anche alle forme di non BR-ONJ.*

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antibiotica*



- **L'infezione** è una condizione che accompagna, se non determina, le manifestazioni cliniche della **malattia** (Katsarelis H et al. J Dental Res; 2015, 94(4) 534–539)
- La terapia antibiotica è di grande utilità nel trattamento della ONJ associata a farmaci, ma non è chiarito se possa avere un ruolo eziologico

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antibiotica*



- E' conosciuta la refrattarietà delle malattie infettive dell'osso ad andamento cronico, quando gestite solo con antibioticoterapia

Lew DP, Waldvogel FA. Lancet 2004; 9431:369-79

- La componente infettiva del dolore risponde inizialmente bene al trattamento antibiotico, ma tende con il tempo a perdere di efficacia

Hoff et al. J Bone Miner Res, 2008; 23(6): 826-836

Moretti F et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011; 112(6):777-82

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antibiotica*



## Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“In linea generale, l'uso degli antibiotici deve essere sempre associato ad altri trattamenti , quando l'obiettivo terapeutico sia la risoluzione completa della ONJ associata a farmaci”*



# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antibiotica*



- Penicilline
- Cefalosporine
- Metronidazolo
- Chinolonici
- Clindamicina
- Lincomicina
- Ciprofloxacina
- Doxiciclina
- Eritromicina
- Spiromicina

*Non esistono ad oggi prove di efficacia per specifiche molecole, anche in associazione tra loro, nel controllo della componente infettiva della BR-ONJ e dei sintomi ad essa correlati*

# Terapia Medica

## ✓ **Terapia antibiotica**



### Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“ In assenza di suppurazione l'antibiotico è da prescrivere solo in caso di dolore franco, (caldeggiato l'uso di scale di misurazione del dolore VAS 0-10)*

*... la terapia antibiotica, a dosaggio pieno, limitata a 7-14 giorni, ripetibile nel tempo.*

*... l'associazione antibiotica tra penicilline e metronidazolo è da prediligere,*

*... la via di somministrazione è quella sistemica orale, limitando la via parenterale alle forme più gravi o in concomitanza di trattamenti chirurgici invasivi”*

# Terapia Medica

## ✓ *Terapia antibiotica*



### **Uso topico:** descritto in letteratura...

Ruggiero SL, et al. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5 Suppl):2-12

Vescovi P, Nammour S. Minerva Stomatol 2010; 59(4):181-203, 204-13. Review

... non ha ad oggi dimostrato alcun vantaggio rispetto ai protocolli normalmente utilizzati nel trattamento della BR-ONJ

Ji X et al. Oral Dis 2012; 18(1):85-95

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antidolorifica*

- Il dolore è un sintomo di frequente riscontro nei pazienti con ONJ farmaco-correlata
- il dolore ha **diverse componenti**: dolore neuropatico, infettivo, infiammatorio o miogeno;
- *il trattamento del dolore è un punto critico della terapia della ONJ associata a farmaci*

Miksad RA et al. Oncologist, 2011; 16(1): 121-132.

Kyrgidis A et al. Anticancer Res, 2012; 32(8):3527-34

# Terapia Medica



## ✓ *Terapia antidolorifica*

*“La Commissione consiglia che venga di prassi eseguita una misurazione soggettiva del dolore riferito mediante l’ utilizzo di una scala analogica visiva graduata (Visual Analogue Scale-VAS), da sottoporre al paziente al primo incontro e ad ogni successiva visita di controllo, per monitorare l’andamento della malattia e l’efficacia dei trattamenti”*

# Terapia Medica

## ✓ *Terapia antidolorifica*



Vista la natura multimodale del dolore nella BR-ONJ e più in generale nella ONJ associata a farmaci, è auspicabile un approccio terapeutico parimenti **multimodale**, dove farmaci diversi agiscono su componenti separate del dolore.

# Terapia Medica

## ✓ *Terapia antidolorifica*



### Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“ La componente neuropatica del dolore deve essere gestita da specialisti in terapia del dolore.*

*Diversamente, la componente infettiva del dolore dovrebbe essere trattata dall'Odontoiatra/Chirurgo oro-maxillo-facciale che ha in carico il paziente, applicando i protocolli esistenti (vedi paragrafo della **terapia antibiotica** ) e afferendo il paziente a specialisti di malattie infettive in situazioni complesse che richiedano terapia endovenosa e ospedalizzazione (forme refrattarie).*

# Terapia Medica

## ✓ *Sospensione del farmaco*



### *Favorevoli:*

- Migliore controllo dei sintomi associati alla ONJ e più rapida stabilizzazione del processo osteonecrotico

Cremers S, Farooki A. Ann N Y Acad Sci, 2011; 1218:80-7

### *Contrari:*

- Efficacia sul controllo della ONJ non valutabile, con probabile riduzione dell'effetto del farmaco sulla malattia oncologica o dismetabolica per cui è indicato quel trattamento



# Terapia Medica



## ✓ *Sospensione del farmaco*



- **NBP**: documentato effetto di accumulo progressivo nelle ossa, particolarmente importante nel caso di somministrazione E.V.

Ebetino FH, et al. Bone 2011; 49(1):20-33

Wilde F, 2011 Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Feb;111(2):153-63

- Per **Denosumab, Anti-VEGF, inibitori di TK e inibitori di M-TOR**, l'attività del farmaco si manifesta nell'osso per il tempo necessario alla sua eliminazione dall'organismo (emivita), senza alcun effetto di accumulo documentato.

# Terapia Medica



✓ *Sospensione temporanea del farmaco*



Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“In corso di ONJ associata a farmaci, la sospensione del farmaco rappresenta un atto medico con potenziali ricadute sulla salute del paziente, e quindi deve essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco , in accordo con l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale”.*

# Terapia Medica

## ✓ *Sospensione del farmaco*



“Per ragioni di chiarezza, la *Commissione SICMF-SIPMO* ha deciso di analizzare separatamente il quesito della sospensione del farmaco per le diverse categorie di osteonecrosi

- *BR-ONJ/ONJ miste*
- *non BR-ONJ*

# Terapia Medica



## ✓ *Sospensione del farmaco*



- *BR-ONJ/ONJ miste*

- NBP
- Denosumab, Anti-VEGF, inibitori delle tirosin-kinasi e di M-TOR in associazione/successione a NBP

*“ ... La Commissione ritiene che nelle forme di BR-ONJ/ONJ miste , la sospensione temporanea del farmaco potrebbe avere effetti nocivi sul controllo della malattia di base senza incidere positivamente sulla ONJ”.*

# Terapia Medica



## ✓ *Sospensione del farmaco*



- *Non BR-ONJ:*
  - Denosumab, Anti-VEGF, inibitori di TK e di m-TOR



*“ ... La Commissione ritiene che la sospensione temporanea del farmaco potrebbe avere effetti positivi sul controllo delle forme di non BR-ONJ, limitando il ricorso alle terapie chirurgiche più invasive ”*

# Terapia Medica

## ✓ *Teriparatide*



## Principio

- Stimola la formazione di osso da parte degli osteoblasti
- **Effetto anabolico diretto sull'osso**, anche sui mascellari
- Aumenta la massa e la resistenza dell'osso

Gray A. N Engl J Med, 2010; 363(25): 2458-2459

## Limiti

- L'uso del teriparatide è controindicato nei pazienti oncologici con metastasi ossee per il rischio di peggiorare o indurre la nuova formazione di metastasi.

Braun S, et al. N Engl J Med, 2005;353:793–802

# Terapia Medica



## ✓ *Teriparatide*

### Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“La scelta di utilizzare teriparatide per il trattamento della ONJ, esclusivamente limitata ai pazienti non oncologici deve essere valutata caso per caso; l'eventuale indicazione condivisa con l'esperto in osteoporosi, e l'inizio della terapia è subordinata alla certificata consapevolezza da parte del paziente circa l'assenza di una indicazione ministeriale specifica al suo utilizzo per la ONJ (acquisizione del consenso a terapia off-label)”*

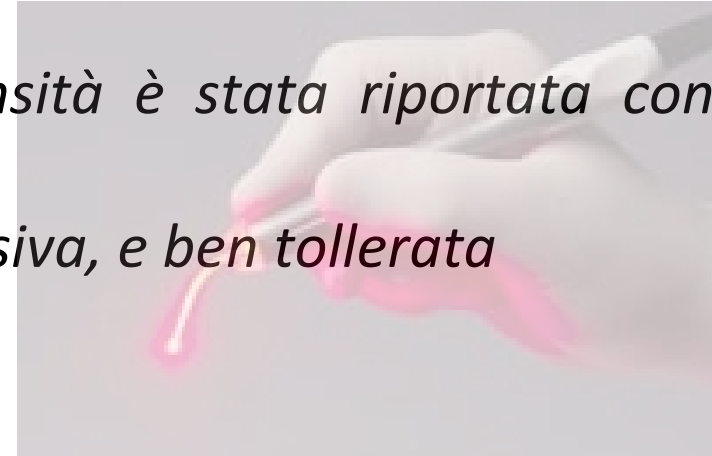


# Terapia Medica

## ✓ *Biostimolazione laser*



- *L' applicazione di laser a bassa intensità è stata riportata con successo nella gestione delle BR-ONJ*
- *E' una tecnica sicura, scarsamente invasiva, e ben tollerata*



### **Effetto:**

- antiedemigeno
- antidolorifico
- pro-angiogenetico
- stimola riparazione tissutale

Vescovi P, et al. Int J Dent, 2014



# Terapia Medica

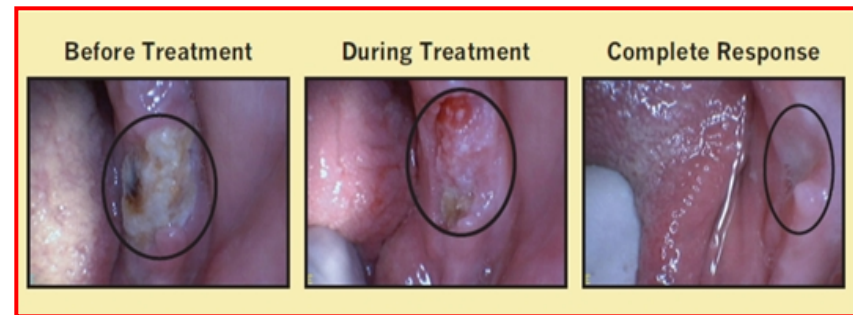
## ✓ **Biostimolazione con Ozono**

- *L'applicazione di ozono medicale in cavo orale è stata riportata con successo nella gestione delle BR-ONJ*
- *E' una tecnica scarsamente invasiva e ben tollerata*

### **Effetto:**

- antiedemigeno
- antidolorifico
- pro-angiogenetico
- stimola riparazione tissutale

Ripamonti CI et al. Oral Oncol, 2011; 47(3): 185-190.



# Terapia Medica



## ✓ **Biostimolazione**

### Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“ In attesa di una validazione definitiva, la biostimolazione mediante laser-terapia e ozono-terapia può essere utilizzata in tutti gli stadi di ONJ associata a farmaci come complemento al trattamento medico, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del centro che ha in cura il paziente”*

*...Questo principio è da ritenersi valido sia nel caso delle più studiate **BR-ONJ** sia nelle **non BR-ONJ**, sia nelle forme miste”*

# Terapia Medica

## ✓ OTI

L'ossigeno-terapia iperbarica (OTI) è stata riportata con successo nella gestione delle **BR-ONJ**



### Effetto:

- antiedemigeno
- antidolorifico
- pro-angiogenetico
- migliora controllo delle infezioni
- migliora riparazione tissutale
- osteogenetico



JJ Feldmeier Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003

# Terapia Medica



## ✓ Prove di efficacia di OTI

Autore	Rivista	Dolore	Guarigione
JJ Freiburger	<i>J Oral Maxillofac Surg, 2005</i>	+	+
MD Mignogna	<i>J Clin Oncol, 2006</i>	+	+/-
K Shimura	<i>Int J Hematol, 2006</i>	+	+
KM Soileau	<i>J Periodontol, 2006</i>	+	+/-
CY Lee	<i>J Oral Implantol, 2007</i>	+	+
G Magopoulos	<i>Am J Otolaryngol, 2007</i>	+	+
E Nastro	<i>Acta Haematol, 2007</i>	-	-
SK Krumar	<i>J Contemp Dent Pract, 2008</i>	+	n.d.
JJ Freiburger	<i>J Oral Maxillofac Surg, 2012</i>	+	+

# Terapia Medica



## ✓ OTI

### Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“L’**OTI** è un trattamento sintomatico e quindi potrebbe essere offerto ai pazienti, dopo attenta valutazione dei vantaggi e degli svantaggi (terapia alquanto impegnativa), solo in associazione ad altri trattamenti che offrono maggiori garanzie di controllo della malattia (antibiotico-terapia e chirurgia)*

*...Questo principio è da ritenersi valido sia nel caso delle più studiate **BR-ONJ** sia nelle **non BR-ONJ**, sia nelle forme miste”*

# Terapia Chirurgica



## Indice:

- *Razionale*
- *Obiettivi*
- *Valutazione estensione di malattia*
- *Valutazione degli esiti*
- *Tecniche chirurgiche*



# Terapia Chirurgica

## ✓ Razionale



### 1. Terapia medica

*“Non sempre risolutiva e solo negli stadi iniziali di ONJ, inefficace negli stadi avanzati di malattia”*

Rupel K, et al. Oral Oncol, 2014; 50(11): 1049-57

Fliefel R, et al. Int J Oral Maxillofac Surg, 2015; 44(5):568-85

### 1. Terapia chirurgica

*“Più efficace negli stadi avanzati di ONJ, ma... efficace anche negli stadi iniziali di malattia”*

Ruggiero SL, et al. J Oral Maxillofac Surg 2014, 72(10):1938-56

Carlson ER et al. J Oral Maxillofac Surg, 2014; 72(4): 655-657

Ristow O et al. Journal of Cranio-Maxillofac Surg, 2015; 43:290-293

Vescovi P et al. Int J Dent, 2014; epub Feb 2014

# Terapia chirurgica

...Terapia chirurgica più performante di terapia medica

***“Subjects undergoing surgery were 28 times more likely to have a positive outcome than those receiving nonoperative therapy”***



Craniomaxillofacial pathology

**Disease Stage and Mode of Therapy Are Important  
Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related  
Osteonecrosis of the Jaw**

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD\*, Nina Kohn, MBA, MA†

Ruggiero SL, Kohn N. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Dec;73(12 Suppl):S94-S100



# Terapia Chirurgica



## ✓ Obiettivi principali

**1. Guarigione definitiva... è possibile**

*(clinico-radiologica)*

**2. Stabilizzazione**

# Terapia Chirurgica



## ✓ Valutazione di estensione *del tessuto coinvolto*

*... si traduce nella definizione dei margini operatori...*

- **Pre-operatorio**

- *Imaging (CT/MR)*

- Bedogni A, et al. Oral Oncol. 2011 May;47(5):420-4

- **Intraoperatorio**

- *Sanguinamento osseo (non sufficiente)*

- Wilde F et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 111(2): 153-163.

- *Fluorescenza (marcatura con tetracicline)*

- Pautke C et al. J Oral Maxillofac Surg, 2010; 68(1):125-9

# Terapia Chirurgica



## ✓ Valutazione degli esiti

	Definizione
<b>Guarigione</b>	Assenza di sintomi e segni clinici maggiori e minori, e segni radiologici di malattia alla TC o RM, ad 1 anno dal completamento del trattamento
<b>Remissione</b>	Scomparsa dei sintomi (dolore) e dei segni clinici associati alla malattia, in presenza di stabilità radiologica alla TC o RM
<b>Recidiva</b>	Comparsa di ONJ (clinico-radiologica) nella stessa sede trattata o in una sede contigua entro un anno dal termine del trattamento
<b>Nuova localizzazione</b>	Comparsa di ONJ (clinico-radiologica) in una sede diversa da quella identificata in precedenza. Per fare diagnosi di nuova localizzazione in sedi contigue ad aree già trattate, deve essere trascorso un anno in assenza di segni clinico-radiologici di malattia dal precedente trattamento

# Terapia Chirurgica



## Raccomandazione SICMF-SIPMO

*“ L'intento primario della terapia chirurgica nella ONJ dovrebbe essere sempre curativo...*

*...il bersaglio della chirurgia è l'osso...*

*...la TC deve essere utilizzata anche nella valutazione preoperatoria dell' estensione della malattia , in associazione alla Risonanza Magnetica (RM), ove applicabile...*

*... obiettivo è la guarigione clinico-radiologica della ONJ, cioè la documentata assenza di sintomi e segni clinici di ONJ associata all' assenza di segni radiologici di malattia per un periodo non inferiore ai 12 mesi.*

# Terapia Chirurgica



## ✓ Procedure



## *Interventi:*

- *Osteoplastica di superficie*
- *Curettage*
- *Sequestrectomia*
- *Chirurgia resettiva:*
  - *marginale (dento-alveolare)*
  - *segmentale (a tutto spessore)*

# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Osteoplastica di superficie*

Definizione: *procedura chirurgica minimamente invasiva condotta con frese rotanti e senza l'ausilio di anestesia locale per eliminare asperità nel contesto di aree di osso esposto in cavo orale.*

# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Curettage*

Definizione: *asportazione del tessuto osseo necrotico sino all' identificazione di una superficie ossea sanguinante, seguito dalla chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo.*

*NB:* l' uso di strumenti scarsamente invasivi (Laser, piezochirurgia) offre un **vantaggio** nella manipolazione del tessuto osseo adiacente alle aree necrotiche.

# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Sequestrectomia*



Definizione: *la rimozione chirurgica , eseguita in anestesia locale o generale, di un sequestro osseo generalmente interessante il processo alveolare dei mascellari e ancora solidale ai tessuti circostanti.*

NB: da non confondere con l'autosequestrazione



# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Chirurgia Resettiva*

Definizione: *asportazione in blocco dell'osso patologico sino ad arrivare in tessuto verosimilmente normale.*

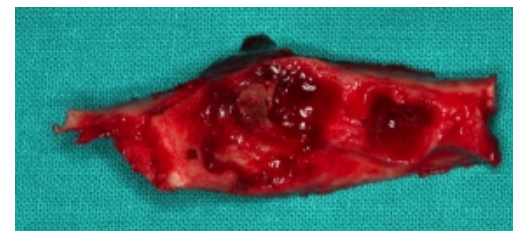
L'intervento resettivo deve sempre prevedere in aggiunta un'osteoplastica dei margini di resezione per eliminare possibili asperità residue, e assicurare la separazione del sito chirurgico dai contaminanti del cavo orale, mediante interposizione di tessuti locali

# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Chirurgia Resettiva marginale*



Definizione: *asportazione in blocco del tessuto patologico, senza interruzione della continuità anatomica del segmento scheletrico interessato (detta anche “resezione a cassetto”)*

Interessa di regola i processi dento-alveolari dei mascellari, in particolare della mandibola

# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Chirurgia Resettiva segmentale*



Definizione: *asportazione in blocco di un segmento scheletrico con interruzione della sua continuità anatomica*

- La *maxillectomia* è da considerarsi *sempre segmentale* in quanto crea una *comunicazione bucco-sinusale*
- La continuità della *mandibola* va *ricostruita* dopo resezione segmentale, a prescindere dall'entità del difetto *per assicurare funzioni orali e qualità di vita*

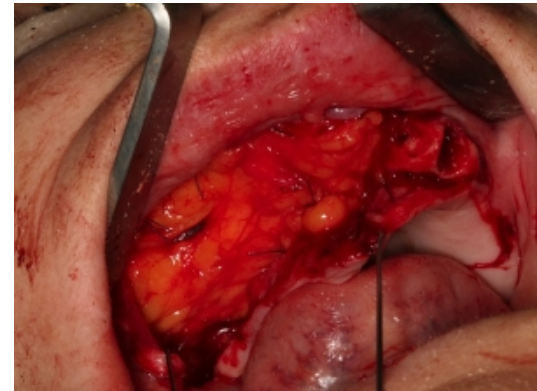
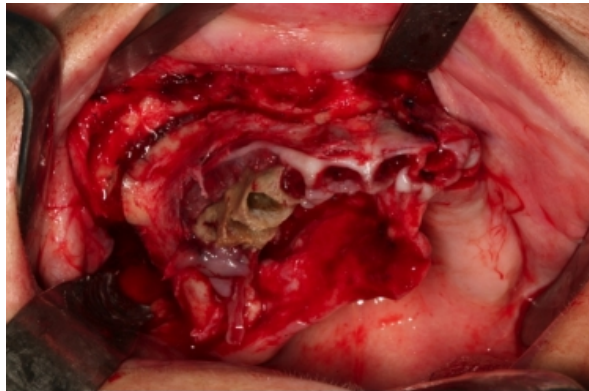
# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

- *Ricostruzione Mascellare*

- Chiusura con lembo di Bichat: STANDARD



- Osso vascularizzato solo per difetti completi e coinvolgimento palatale

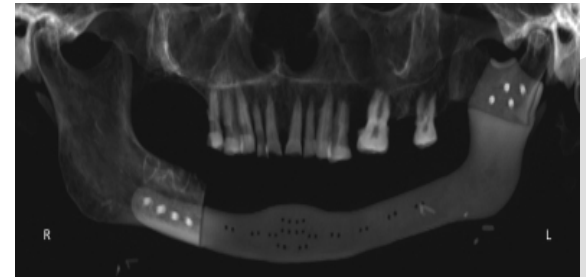
# Terapia Chirurgica



## ✓ Considerazioni tecniche

### • *Ricostruzione Mandibolare*

- Placca da ricostruzione standard
- *Osso vascolarizzato*  
(*Perone vs. Cresta iliaca/scapola*)
- *Protesi mandibolare*



*“Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’ONJ delle ossa mascellari associata a farmaci e sua prevenzione”:*

*La migliore terapia possibile è quella eziologica, che mira alla guarigione attraverso la rimozione della causa*



***“Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’ONJ delle ossa mascellari associata a farmaci e sua prevenzione”:***

*“... se è vero che la terapia eziologica più plausibile rimane oggi la completa rimozione dell’osso coinvolto, in altre parole la chirurgia sempre associata alla terapia medica, le nuove forme di ONJ associata a farmaci diversi da BP potrebbero aprire nuovi scenari terapeutici...”*





## **“Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’ONJ delle ossa mascellari associata a farmaci e sua prevenzione”:**

“Per le note differenze di spettro e durata d’azione dei farmaci associati allo sviluppo di ONJ, la *Commissione SICMF-SIPMO* ha deciso di differenziare i trattamenti e le loro indicazioni per:

- ***BR-ONJ/ONJ miste***
- ***non BR-ONJ***





# Raccomandazioni SICMF-SIPMO per la terapia della BR-ONJ/2015

## Protocollo standard

## Protocollo alternativo

### TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA

### TERAPIA MEDICA

#### Stadio 1 (BR-ONJ focale)

- ✓ **Chirurgia dento-alveolare:**
  - *Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistulectomia*
  - *Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage*
- ✓ **Terapia antisettica** topica
- ✓ **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria
- ✓ **Sospensione NBP** sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

#### Stadio 2 (BR-ONJ diffusa)

- ✓ **Chirurgia resettiva:**
  - *Marginale: particolarmente consigliabile in pazienti osteoporotici*
  - *Segmentale: in pazienti oncologici o in caso di recidiva dopo resezione marginale*
- ✓ **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria
- ✓ **Terapia antisettica** topica
- ✓ **Sospensione NBP** sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

#### Stadio 3 (BR-ONJ complicata)

- ✓ **Chirurgia resettiva segmentale** (con o senza ricostruzione)
- ✓ **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria
- ✓ **Terapia antisettica** topica
- ✓ **Sospensione NBP** sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

- ✓ **Terapia antisettica** topica
- ✓ **Terapia antibiotica** sistemica
- ✓ **Terapia antidolorifica**

*con/senza:*

- ✓ Biostimolazione (Ozonoterapia, laser)
- ✓ Ossigenoterapia iperbarica
- ✓ Teriparatide (paziente osteoporotico)
- ✓ Osteoplastica di superficie per eliminare asperità dell'osso esposto in cavo orale

Consigliabile quando controindicata la chirurgia o per rifiuto da parte del paziente

# Raccomandazioni SICMF-SIPMO per la terapia della BR-ONJ/2015

## TERAPIA BR-ONJ di STADIO 1 (Focale)

### Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA

- ❖ Chirurgia dento-alveolare
- ❖ Terapia antisettica topica
- ❖ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- ❖ Sospensione perioperatoria NBP



### Dettaglio per Chirurgia dento-alveolare:

- **curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistolectomia**, (anestesia locale/loco-regionale) con utilizzo di lembi muco-periosteici per la chiusura primaria del sito chirurgico, in assenza di tensione;
- **chirurgia resettiva marginale**, (anestesia locale/loco-regionale): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periosteici, in assenza di tensione.

Indicazione: recidiva di BR-ONJ dopo curettage osseo

Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo su osso e mucose orali

### Dettaglio per terapia antisettica:

**stadio 1a (assenza di suppurazione): clorexidina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die)** dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento

**stadio 1b (in presenza suppurazione): clorexidina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die)** da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione del sito chirurgico

### Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:

**stadio 1a (assenza di suppurazione)**

- **Molecola: amoxicillina + acido clavulanico**<sup>1</sup> [1gr x 3/die] o **sultamicillina**<sup>1</sup> [750mg x 3/die]. Possibile associazione con **metronidazolo**<sup>2</sup> [500mgx 3/die]\*. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**
- **Via di somministrazione:** per os
- **Durata:** dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

**stadio 1b (presenza di suppurazione)**

**Molecola: amoxicillina + acido clavulanico**<sup>1</sup> [1gr x 3/die] o **sultamicillina**<sup>1</sup> [750mg x 3/die] associata a **metronidazolo**<sup>2</sup> [500mgx 3/die]\*. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**

- **Via di somministrazione:** per os
- **Durata:** da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

Dettaglio per sospensione NBP: è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.

\*uso off-label

# Raccomandazioni SICMF-SIPMO per la terapia della BR-ONJ/2015

## Terapia BR-ONJ di Stadio 2 (Diffusa)

Protocollo standard: **TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA**

- ❖ Chirurgia resettiva
- ❖ Terapia antisettica topica
- ❖ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- ❖ Sospensione perioperatoria NBP

Dettaglio per Chirurgia resettiva:

- **marginale** (anestesia loco-regionale o narcosi): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periostei in assenza di tensione  
*Indicazione:* per localizzazione mandibolare di BR-ONJ; consigliabile in prima istanza in pazienti in trattamento con NBP per patologia osteometabolica
- **segmentale** (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione.  
*Indicazione:* per localizzazione mascellare di BR-ONJ, o per recidiva dopo resezione marginale della mandibola.

*Consigliabile:* impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo

Dettaglio per Terapia antisettica:

- **stadio 2a** (assenza di suppurazione): **clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die)** dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento;
- **stadio 2b** (in presenza suppurazione): **clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die)** iniziata 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:

**stadio 2a** (assenza di suppurazione)

- *Molecola:* **sulbactam/ampicillina<sup>1</sup>** [1gr x 3/die] o **ceftriaxone<sup>3</sup>** associata a **Metronidazolo<sup>2\*</sup>** [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**
- *Via di somministrazione:* sistemica e.v.
- *Durata:* dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

**stadio 2b** (presenza di suppurazione)

- *Molecola:* **preoperatorio: amoxicillina + acido clavulanico<sup>1</sup>** [1gr x 3/die], o **sultamicillina** [750mg x 2/die] associata a **metronidazolo<sup>2\*</sup>** [500mgx 3/die]  
**peri-postoperatorio: sulbactam/ampicillina<sup>1</sup>** [1gr x 3/die] o **ceftriaxone<sup>3</sup>** associata a **metronidazolo<sup>2\*</sup>** [500mgx 3/die]  
In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**
- *Via di somministrazione:* per os preoperatoria, sistemica post-operatoria
- *Durata:* da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

*Dettaglio per sospensione NBP:* è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore.

**Monitoraggio post-operatorio:** visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.

\*uso off-label



# Raccomandazioni SICMF-SIPMO per la terapia della BR-ONJ/2015

## Terapia BR-ONJ di Stadio 3 (Complicata)

Protocollo standard: **TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA**

- ❖ Chirurgia resettiva
- ❖ Terapia antisettica topica
- ❖ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- ❖ Sospensione perioperatoria NBP

Dettaglio per Chirurgia resettiva:

**segmentale** (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotal. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione.

**Consigliabile:** impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo

Dettaglio per Terapia antisettica:

- **clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die)** dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento  
*Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antisettica preoperatoria come per stadio 2b*

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:

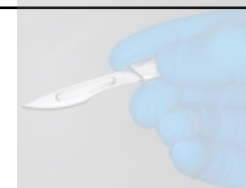
- **Molecola:** **sulbactam/ampicillina**<sup>1</sup> [1gr x 3/die] o **ceftriaxone**<sup>3</sup> associata a **Metronidazolo**<sup>2\*</sup> [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**
- **Via di somministrazione:** sistemica e.v.
- **Durata:** dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

**Consigliabile:** in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica preoperatoria come per stadio 2b.

**Dettaglio per sospensione NBP:** è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore

**Monitoraggio post-operatorio:** visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BR-ONJ

\*uso off-label



# Raccomandazioni SICMF-SIPMO per la terapia della BR-ONJ/2015

*Protocollo alternativo: TERAPIA MEDICA BR-ONJ di qualunque STADIO*

- ❖ **Terapia antisettica topica**
- ❖ **Terapia antibiotica sistemica perioperatoria**
- ❖ **Osteoplastica di rimodellamento**
- ❖ **Terapia antidolorifica**
- ❖ **Procedure complementari**



*Dettaglio per terapia antisettica:*

- **Terapia di mantenimento: clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die)** da eseguire 1 settimana ogni mese
- **In presenza di suppurazione: clorexidina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die)** da proseguire per 7-10 giorni

*Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:*

- *in presenza di suppurazione:*

**Molecola: amoxicillina + acido clavulanico**<sup>1</sup> [1gr x 3/die] o **sultamicillina**<sup>1</sup> [750mg x 3/die] associata a **metronidazolo**<sup>2\*</sup> [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**

- **Via di somministrazione:** per os
- **Durata:** da continuare per 7-10 giorni o fino alla risoluzione dei sintomi e stabilizzazione del quadro clinico

*Dettaglio per terapia antidolorifica:* utilizzare scale VAS per il monitoraggio del dolore; in caso di dolore da sovrainfezione seguire i protocolli di terapia antibiotica; diversamente, fare riferimento allo specialista di terapia analgica

*Dettaglio per procedure complementari:*

- **Biostimolazione (ozonoterapia, laser)**
- **Ossigenoterapia iperbarica**
- **Teriparatide (solo in paziente osteoporotico)**

\*uso off-label

# Raccomandazioni SICMF-SIPMO per la terapia della non BR-ONJ/2015

## *Protocollo medico-chirurgico standard:*

- ✓ Sospensione temporanea del farmaco<sup>\*</sup>
- ✓ Terapia antisettica topica
- ✓ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- ✓ Chirurgia<sup>#</sup>
- ✓ Terapia antidolorifica
- ✓ Procedure complementari



**LAVORI IN CORSO  
COMING SOON**

**Principio di cautela**

*\*Sospensione decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, valutato il rapporto rischio/beneficio della cessazione della terapia in relazione alla malattia per cui lo stesso viene impiegato*

*#Curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistolectomia*

# Hanno collaborato alla stesura del capitolo:



- **Dott. Alberto Bedogni**, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dip. Neuroscienze-DNS, Università di Padova
- **Prof. Paolo Vescovi**, Sezione di Odontostomatologia, Dip. Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali S.Bi.Bi.T., Università di Parma
- **Prof. Claudio Marchetti**, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dip. Testa collo e organi di senso, Università di Bologna
- **Dott.ssa Giorgia Saia**, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dip. Neuroscienze-DNS, Università di Padova
- **Dott.ssa Giordana Bettini**, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dip. Aziendale di Neuroscienze - Organi di Senso, Azienda Ospedaliera di Padova
- **Dott. Stefano Valsecchi**, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Ospedale “S. Anna”, Como

# Grazie per l'attenzione