



Gruppo di Lavoro sull'Osteonecrosi da Difosfonati della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta

*“La Medicina è un compendio di errori successivi e contraddittori dei medici...
Sicchè credere alla medicina sarebbe suprema follia, se “non crederci” non fosse
una follia peggiore, poiché da quell’accumularsi di errori è pur scaturita,
alla lunga, qualche verità”*

(Marcel Proust)

NEWSLETTER n. 2 (OTTOBRE-DICEMBRE 2006) DEL

GRUPPO DI LAVORO SULLA OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI

DELLA RETE ONCOLOGICA PIEMONTESE

Cari Colleghi,

vi inviamo, per aggiornarvi su quanto accaduto negli ultimi mesi in tema di Osteonecrosi da Difosfonati (Bifosfonati) (ONJ) , il secondo numero della nostra Newsletter.

Il primo numero è scaricabile dal rinnovato sito della Rete (che vi invitiamo a visitare : www.reteoncologica.it), nelle news del 2006, o cliccando sull’indirizzo :

http://www.reteoncologica.it/pdf/061009_Gruppo_Osteonecrosi_Newsletter_1_2006.pdf

SOMMARIO

- a) Convegno di Alessandria del 20 gennaio 2007
- b) Riassunto del Convegno di Torino del 29 settembre 2006
- c) Dalla Rete Oncologica :
 - Raccolta dati ;
 - Progetto studio caso-controllo finanziato della Rete Oncologica;
 - Pubblicazioni del Gruppo di Lavoro
 - Collaborazione con Ordini dei medici
- d) Dai convegni : ESMO (Istanbul), AIOM (Milano), ANDI Liguria (Genova), Grandangolo
- e) Segnalazioni all’AIFA
- f) Ultime dalla letteratura
- g) ONJ e difosfonati somministrati per osteoporosi : un dibattito acceso

ALESSANDRIA sabato 20 GENNAIO 2007 :

**“OSTEONECROSI MASCELLARE E MANDIBOLARE (ONJ) NEI PAZIENTI TRATTATI
CON BIFOSFONATI. PRESENTE E FUTURO”.**

**Sede : Associazione Cultura e Sviluppo – pza F. De Andrè 76 (già Viale Teresa Michel 2) –
Alessandria (da tutte le uscite autostradali, seguire le indicazioni per Centro, poi per Ospedale e
quindi quelle per Politecnico; l'edificio è situato nel quartiere “Orti” , a circa 1.5 km dall'Ospedale
Civile, di fronte al Politecnico)**

Iscrizione attraverso Internet su <http://www.mb-meeting.com/eventi.html>

Dopo il Convegno organizzato dai Colleghi di Torino il 29.09.06 (di cui potete leggere successivamente un' ampia sintesi), dedicato prevalentemente agli aspetti fisiopatologici e clinici generali della ONJ, ci ritroviamo ad Alessandria per confrontarci soprattutto sulle *controversie* della gestione del problema.

Cosa fare davanti ad un caso di ONJ? Solo terapia conservativa? E quale? Terapia chirurgica? Se si, quale e quando? Sospensione del farmaco: si o no, e perché? Cosa fare per prevenire la ONJ? Come comportarsi in caso di necessità di interventi odontoiatrici in pazienti in trattamento con difosfonati?

Sono domande che ci ritroviamo a porci sempre più spesso nella pratica clinica quotidiana, ma la letteratura medica (pur “esplosa“ negli ultimi mesi) non fornisce risposte univoche ed esaurienti; abbiamo necessità pertanto di un confronto diretto e a più voci tra tutti gli “attori” coinvolti.

Il Convegno di Alessandria, partito come momento di riflessione all'interno della realtà piemontese, ha destato l'interesse di molti specialisti (oncologi, ematologi, chirurghi maxillo-facciali, odontostomatologi, ecc.) di diverse regioni d'Italia, che hanno chiesto di partecipare attivamente, portando la loro casistica e le loro esperienze. (Questa richiesta comporterà delle modifiche nel programma preliminare ed un ovvio restringimento dei tempi consentiti ai singoli interventi: ci scuserete di ciò, ma crediamo che il risultato finale potrà compensare questo piccolo sacrificio).

In ogni caso, prevedendo la difficoltà di molti a partecipare di persona all'incontro, avevamo invitato (attraverso indirizzi reperiti su Internet e attraverso mailing list) vari Colleghi coinvolti nell'argomento a sottoporre contributi telematici (files Word o Power Point) da inserire in un CD-ROM che costituirà gli Atti del Convegno e, contemporaneamente, uno spaccato di varie esperienze cliniche italiane (già pubblicate e non).

Hanno finora (24 dicembre) risposto colleghi di Milano, Pavia, Legnano, Verona, Trieste, Genova, Bologna, Modena, Piacenza, Firenze, Pisa, Lucca, Perugia, Atri(TE)-Chieti, Roma, Napoli, Messina, e molti di essi verranno personalmente.

TORINO 29 SETTEMBRE 2006 :

**“OSTEONECROSI ASSOCIATA AL TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI.
ASPETTI FISIOPATOLOGICI E CLINICI”.**

Organizzato congiuntamente dai Colleghi dell' Oncologia del COES (**Ciuffreda, Donadio, Ardine, Vandone**) e della Patologia Orale delle Molinette (**Mozzati, Scoletta**), si è tenuto presso l'Istituto Rosmini un Convegno che ha raccolto vari specialisti, provenienti non solo dal Piemonte, che hanno affrontato la ONJ nei pazienti da difosfonati sotto vari punti di vista:

nella prima sessione (moderata dal prof **Angeli** e dal prof **Dogliotti**)

- la dottoressa **Donadio** (COES Molinette) ha illustrato le indicazioni principali dei BP ed i risultati ottenuti nei trials clinici
- la dottoressa **Ardine** (dello stesso Centro) ha riportato i dati finora noti sulle nuove indicazioni (ad es. in pazienti in ormonoterapia adiuvante per il carcinoma mammario con inibitori dell'aromatasi)
- il prof **Berruti** (Oncologia S.Luigi, Orbassano) ha trattato le varie schedale di somministrazione ed ha accennato ai suoi studi sugli effetti endocrinologici (su PTH, calcemia, ecc) a lungo termine

- il dott **Fusco** (Oncologia di Alessandria) ha illustrato i dati di letteratura su “incidenza” e “prevalenza” della ONJ, sottolineando la necessità di individuare sottopopolazioni di pazienti sulla base dei fattori di rischio
- il dott **Rizzati** (Odontostomatologo di Torino) ha evidenziato l’importanza dei fattori odontoiatrici scatenanti e predisponenti (estrazioni, parodontopatie, traumi da protesi, ecc.)
- il prof **Isaia** (Università di Torino) ha trattato delle modificazioni dei BP sul microambiente osseo (ed ha sottolineato la rarità della ONJ da BP per os)
- il dott **Bertoldo** ed il dott **Bedogni** (Verona) hanno sintetizzato in due belle relazioni i dati di letteratura ed i loro studi sugli aspetti anatomopatologici e biochimici dell’osso trattato con BP, presentando una ulteriore teoria per la possibile spiegazione della ONJ
- i colleghi **Segoloni**, **Rondi** e **Piovesan** hanno presentato il punto di vista di neurologo, radioterapista ed endocrinologo sulle varie forme di osteonecrosi;

nella seconda sessione (moderata dal dott **Ciuffreda** e dal dott **Mozzati**)

- il prof **Bianchi** (Radiologia , Torino) ha presentato uno studio con OPT, scintigrafia ossea e soprattutto TAC su 32 pazienti
- la dottoressa **Alberganti** ha sottolineato l’importanza della prevenzione
- il dott **Scoletta** (Patologia Orale, Molinette) ha presentato una importante esperienza (34 casi) di terapia prevalentemente conservativa
- il dott **Pomatto** (Odontostomatologia di Orbassano) ha riportato i dati di letteratura sulla terapia chirurgica, nonché l’esperienza del suo Centro (11 casi di intervento, di cui 9 resezioni settoriali)
- il dott **Bedogni** (Verona) ha riportato della loro esperienza di ossigenoterapia seguita da intervento demolitivo in pazienti selezionati (in 15 casi su circa 60 osservati a Verona e Padova);

infine nella sessione finale (che ha visto la presenza di Oscar **Bertetto**) sono state confrontate varie esperienze piemontesi

- la dottoressa **Vandone** (Oncologia) e la dottoressa **Falco** (Ematologia) hanno riportato quella del COES (12+7 casi)
- la dottoressa **Ortega** (8 casi) ed il dott **Basano** (25 casi) quella di Candiolo e dell’Ospedale Mauriziano
- la dottoressa **Baraldi** quella di Alessandria (10 casi).

La giornata si è conclusa con le proposte di studio della Rete Oncologica (dott **Fusco** e **Berruti**) e le conclusioni di **Dogliotti** e **Bertetto**.

DALLA RETE ONCOLOGICA DI PIEMONTE E VALLE D’AOSTA

RACCOLTA DEI CASI DI ONJ IN PIEMONTE E VALLE D’AOSTA

Sono proseguiti i contatti (telefonici, e-mail, ecc.) con tutti i centri di Odontostomatologia, Chirurgia Maxillo.Facciale, Oncologia ed Ematologia, per allargare il “data-base” con i dati dei casi di ONJ osservati in Piemonte e Valle d’Aosta. Al momento le segnalazioni superano i 100 casi, ma non di tutti sono state inviate le relative schede. In allegato trovate (ancora) riprodotta la scheda per la raccolta dati, con parti di interesse odontoiatrico e parti onco-ematologiche (oltre all’anamnesi generale). E’ sufficiente, in un primo momento, la segnalazione dei dati anagrafici fondamentali; la restante parte della scheda può essere dilazionata ad un successivo momento. Approfittiamo dell’occasione per ribadire alcune precisazioni:

a) per i Colleghi Oncologi ed Ematologi :

- è fondamentale, in questa prima fase, compilare la parte anagrafica ed anamnestica (i dati biochimici possono essere recuperati anche in un secondo tempo)

- è importante nella prime righe riportare, oltre al proprio centro, anche il Centro (o i Centri) di Odontoiatria / Patologia Orale / Chirurgia Maxillofacciale coinvolto nella gestione di quel singolo caso (o il dentista personale del paziente)

-le eventuali terapie con Talidomide vanno riportate sotto la voce "terapie antiangiogenetiche"

b) per i Colleghi Odontoiatri / Patologi Orali / Chirurghi Maxillofacciali:

- è fondamentale, in questa prima fase, compilare la parte anagrafica ed anamnestica

- è importante nella prime righe riportare, oltre al proprio centro, anche il Centro (o i Centri) di Oncologia, Ematologia, Medicina, ecc coinvolto nella gestione di quel singolo caso

- riportare ogni altro dettaglio (in particolare estrazioni, impianti, problemi da protesi incongrue, parodontopatia, ecc) nello spazio libero delle sezioni di anamnesi odontoiatrica;

c) per tutti :

- si prega di specificare se il paziente è vivo o deceduto nelle "note" finali;

- le schede possono essere compilate sul computer (quindi "Salva con nome..." inserendo cognome o iniziali del paziente, e inviate via mail) o manualmente (e inviate per fax, con telefonata di preavviso).

SCREENING DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON DIFOSFONATI

La scheda allegata può essere anche utilizzata al di fuori dei casi di ONJ:

a) per raccogliere l'anamnesi dei pazienti già in trattamento da tempo con difosfonati (così da fornire loro un follow-up commisurato al presumibile rischio)

b) per raccogliere l'anamnesi "basale" nei pazienti che devono intraprendere il trattamento con difosfonati (previo controllo odontostomatologico..!).

Consigliaremo pertanto i colleghi oncologi ed ematologi di metterne una copia ("pro memoria") in ogni singola cartella o scheda personale dei pazienti trattati con difosfonati. Tale approccio permetterebbe di non rischiare di trascurare il follow-up odontoiatrico e potrebbe essere la base per un più ampio data-base *prospettico* con i dati di pazienti in trattamento o trattati con difosfonati.

STUDIO CASO - CONTROLLO

E' stato finanziato dal Coordinamento della Rete oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta la proposta di una ricerca di base (responsabile dello studio Vittorio Fusco, SOC Oncologia dell'ASO di Alessandria), che prevede, oltre alla raccolta delle segnalazioni delle ONJ in Piemonte e Valle d'Aosta, una valutazione di fattibilità di uno studio caso-controllo, in collaborazione con i Colleghi Epidemiologi del CPO (**Ciccone, Richiardi, Galassi**). Lo studio coinvolgerà i centri oncologici ed ematologici (in collaborazione con i colleghi odontostomatologi e chirurghi maxillo-facciali di riferimento) che segnaleranno casi di ONJ in pazienti affetti da carcinoma mammario, carcinoma prostatico e mieloma. A partire dai singoli casi segnalati, si cercherà documentazione clinica degli stessi casi e di possibili "controlli" (pazienti cioè affetti dalla stessa patologia di base, trattati nello stesso centro del "caso" con difosfonati, ma che non hanno sviluppato ONJ). Lo studio sarà gestito centralmente con personale dedicato e si baserà su informazioni reperibili da cartella clinica. In ogni centro dovrà essere fornita assistenza per il reperimento delle cartelle cliniche e per l'identificazione dei controlli. Ulteriori dettagli sullo studio, in fase di definizione (attraverso studio pilota in 2-3 centri), saranno diffusi prossimamente.

PUBBLICAZIONI

Vari componenti del Gruppo di Lavoro hanno pubblicato su riviste (cartacee ed informatiche) la loro esperienza (o aspetti di essa). Ricordiamo (in ordine alfabetico) :

a) Appendino P, Basano L, Chiarelli A, Giardino MO, Scatà E, Goia F “Osteonecrosi dei mascellari associata all’assunzione di difosfonati” in Riv Ital Stomatol 2006, 3:8-14

b) Ardine M, Generali D, Donadio M, Bonari S, Scoletta M, Vandone A, Mozzati M, Bertetto O, Bottini A, Dogliotti L, Berruti A “Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw?” Ann Oncol. 2006 Aug;17(8):1336-7. Epub 2006 Mar 8.
reperibile su
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/8/1336>

c) Berruti A, Tucci M, Generali D, Mosca A, Ardine M, Vana F, Dogliotti L. “Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: targeting the serum parathyroid hormone elevation”. Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1854-5. Epub 2006 Aug 25.
reperibile su
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/12/1854>

d) Fusco V, Ortega C, Goia F, Ciuffreda L, Ardine M, Falco P, Gorzeglio G, Baraldi A, Airoidi M, Bertetto O “Bisphosphonates (BP)-related Osteonecrosis of the Jaw (ONJ): clinical experience of the "Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta" network” *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 18584
reperibile su
http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=40&abstractID=34681

e) Fusco V, Baraldi A, Ortega C, Donadio M, Gorzegno G "Bisphosphonates and Osteonecrosis of the jaws (ONJ) : claiming risk factor studies" in pubblicazione su Ann Oncol
reperibile su <http://annonc.oxfordjournals.org:80/cgi/eletters/17/8/1197#76>

f) Gandolfo S, Carozzo M, Arduino : “La necrosi ossea da difosfonati, nuovo problema all’attenzione degli Odontoiatri” in Torino Medica 2006,
(reperibile su www.torinomedica.com/link_articolo_farmaci.asp?id=473)

g) Goia F, Appendino P, Basano L, Chiarelli A, Giardino MO, Scatà E: “L’osteonecrosi dei mascellari da difosfonati “ in Torino Medica 2006
(reperibile su www.torinomedica.com/link_articolo_farmaci.asp?id=473)

h) Mozzati M, Scoletta M, Donadio M, Vandone AM, Ardine M : “ Necrosi ossee mascellari e difosfonati: prudenza nei trattamenti odontoiatrici” in Torino Medica 2006
(reperibile su www.torinomedica.com/link_articolo_odontoiatri.asp?id=486)

i) Ortega C , Faggiuolo R, Vormola R, Montemurro F, Nanni D, Goia F, Aglietta M “Jaw complications in breast and prostate cancer patients treated with zoledronic acid”. Acta Oncol 2006;45(2):216-7

(reperibile su <http://www.tandf.co.uk/journals/titles/0284186x.html>)

ORDINI DEI MEDICI ED ALBI DEGLI ODONTOIATRI

Continua la collaborazione con tutti gli Ordini Provinciali di Piemonte e Valle d'Aosta, che hanno inoltrato ai loro iscritti (tramite e-mail, lettera, notiziario, ecc, ognuno secondo le modalità più consone al singolo Ordine) un breve comunicato riguardante la ONJ, le misure preventive da adottare e le nostre iniziative.

Approfittiamo della newsletter per ringraziare i Presidenti degli Ordini, i responsabili degli Albi degli Odontoiatri, il personale tecnico degli Ordini, il dott Nicola Ferraro (caporedattore di Torino Medica).

Dai Congressi : ESMO 2006 e AIOM 2006 ; serata ANDI Liguria ; Grandangolo

Negli ultimi 2 anni, gli abstracts presentati ai congressi nazionali, europei ed americani di Oncologia (AIOM, ESMO, ASCO) ed Ematologia (SIE, EHA, ASH) sono stati una fonte preziosa di casi e casistiche di ONJ, ed anche nei congressi internazionali i maggiori lavori erano spesso italiani. (Li troverete tutti riportati sul nostro CD-ROM).

ESMO 2006

Abbiamo trovato solo due abstracts sugli atti di Istanbul :

- a) Nicla La Verde et al (Milano Fatebenefratelli)(abs 999P) : 14 casi di ONJ tra 135 paz trattati con BP (10%)(in particolare 7/63 paz con carcinoma mammario);
- b) J. Chukwujindu et al (Hoffman-La Roche)(abs 1001P) : nei « safety database » contenenti i dati di migliaia di pazienti trattati con ibandronato, trovati 18 casi di patologia odontoiatrica (ONJ o altro), di cui 7 erano stati pretrattati con altri BP.

Potete trovare gli abstracts su

http://annonc.oxfordjournals.org/content/vol17/suppl_9/index.dtl?etoc

Congresso Nazionale AIOM 2006 (Milano 18-21 novembre 2006)

Due review e qualche abstract al Congresso di Milano:

- a) Il prof **Francini** dell'Università di Siena ha tenuto, lunedì 20, una lezione dal titolo "DIFOSFONATI: SI PUO' O SI DEVE SCEGLIERE ?", in cui ha citato anche il problema emergente della ONJ. Nella successiva discussione, moderata dalla dottoressa La Verde (Milano Fatebenefratelli) e dal dott Mattina (Catania), il dott Fusco (Alessandria) ha riportato sinteticamente l'esperienza della Rete Oncologica Piemontese ed ha posto alcune domande al prof Francini.
- b) Il giorno 21, nell'ambito della sessione conclusiva del Congresso, dedicata alla "Gestione delle tossicità da nuovi farmaci", il prof. **Mustacchi** (Trieste) ha efficacemente sintetizzato (nel poco tempo messogli a disposizione) i vari aspetti clinici della ONJ, il ritardo nel riconoscimento del fenomeno, gli aspetti tuttora controversi sulla sua patogenesi, l'esperienza del suo Centro (12 casi), invitando i Colleghi Oncologi alla massima attenzione nella diagnosi di ONJ e soprattutto alla sua prevenzione, attraverso la valutazione basale ed il monitoraggio dei pazienti candidati a trattamento con BP.

c) Comunicazioni ed abstracts:

H13 : Ortega et al (Candiolo) : ONJ in 6/52 pazienti con n. prostatica metastatica trattati con BP

H17: Rosati et al (Bologna): 3/105 paz con ONJ (ma 10/105 con problemi odontoiatrici...)

H23: Zuradelli et al (Humanitas,MI) : 3 ONJ in uno studio su Zometa, calcemia, creatininemia

H24: Pellegrini et al (Lucca): 3 casi di ONJ (di cui uno con insufficienza renale)

H32 : Vormola et al (Candiolo): strategie di prevenzione della ONJ

H39: Berruti et al (Orbassano): correlazione tra acido zoledronico e livelli di PTH

Potete trovare gli abstracts su

http://annonc.oxfordjournals.org/content/vol17/suppl_11

ANDI Liguria - Genova 27 novembre 2006

Come esempio dell'interesse ormai diffuso sul problema ONJ, riportiamo la serata (affollatissima) organizzata dall'ANDI a Genova il 27 novembre u.s. Hanno partecipato come relatori colleghi dell'Ospedale Galliera: il dott **Andrea Giusti** (internista presso il Dipartimento di Geriatria) , il dott **Paolo Balbi** ed il dott **Paolo Brunamonti** (della S.C. Odontostomatologia). Dopo un vasto excursus sull'utilizzo e sulle caratteristiche farmacologiche dei difosfonati operata dal dott Giusti, il dott Balbi ha presentato una panoramica sulla ONJ ed illustrato alcuni esempi dei circa 30 casi osservati in quel Centro (di cui ben 5 da alendronato). Infine il suo collaboratore dott Brunamonti ha riferito dei risultati preliminari ottenuti nella gestione di questi casi, in parte trattati anche con piezosurgery, PRP (preparati piastrinici) e regeneroterapia .

GRANDANGOLO Oncologia (Genova 18-19 dicembre 2006)

Fausto Roila, nella abituale panoramica su effetti collaterali e terapie di supporto, si è anche quest'anno soffermato sui difosfonati. Oltre che sulla review sugli effetti collaterali dei BP (Yanvetyanon, Ann Oncol 2006), si è soffermato sulla ONJ, citando in particolare :

a) la review di Woo (Ann Int Med 2006)

b) il lavoro di Hoff all'ASCO 2006 (abst 8528)(vedi numero precedente della Newsletter)

c) la lettera dei colleghi di Torino e Cremona su possibile correlazione tra ONJ, calcemia e PTH (Ardine e coll , Ann Oncol 2006)(vedi sopra)

d) il prossimo convegno di Alessandria del 20 gennaio 2007

Nel prossimo numero della Newsletter : reports dall' ASH 2006.

SEGNALAZIONI ALL'AIFA

Ricordiamo a tutti coloro che hanno osservato casi di ONJ che bisogna inviare (anche se molto in ritardo rispetto al momento della diagnosi, non importa...) la scheda di segnalazione "evento avverso" all'AIFA. La scheda (molto breve; occorrono pochi minuti) è riportata sul Bollettino del Farmaco periodicamente inviato a tutti i medici, o è disponibile presso la Farmacia dell'Ospedale (e sarà il Farmacista responsabile della Sorveglianza Farmacologia ad inoltrare la scheda all'AIFA). Dopo un articolo sul Bollettino di giugno 2006, le segnalazioni si sono intensificate: evidentemente "repetita iuvant"...

Oltre che un obbligo di Legge, crediamo sia anche un obbligo morale nei confronti dei nostri sfortunati pazienti e di coloro che necessiteranno in futuro di terapie con difosfonati.

ULTIME DALLA LETTERATURA

Negli ultimi mesi vi è stata una vera e propria esplosione di letteratura medica sulla ONJ in pazienti trattati con difosfonati, come si evince da una facile ricerca su PubMed, ad esempio con “osteonecrosis AND (jaw OR jaws)” ; nel primo numero della Newsletter avevamo elencato diversi lavori comparsi tra gennaio e settembre 2006. Tra i lavori più importanti degli ultimi 3 mesi ricordiamo :

- 1- Nastro E Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma and Breast Cancer. *Acta Haematol.* 2006 Dec 12;117(3):181-187 [Epub ahead of print]
- 2- Merigo E et al Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2006 Aug;77(2):109-17.
- 3- Altundag et al Tooth extraction: Is it inciting event or sequela of osteonecrosis of the jaws associated with intravenous bisphosphonates? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jan;65(1):154. Khamaisi et al . Possible Association Between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec 19; [Epub ahead of print]
- 4- Berruti A, Tucci M, Generali D, Mosca A, Ardine M, Vana F, Dogliotti L. “Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: targeting the serum parathyroid hormone elevation”. *Ann Oncol.* 2006 Dec;17(12):1854-5. Epub 2006 Aug 25.
- 5- Treister et al Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2348.
- 6- Bilezikian JP Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2278-81.
- 7- Waclawski ER Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates: historical lesson from occupational medicine. *BMJ.* 2006 Nov 25;333(7578):1123.
- 8- Bolland MJ et al Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates: editorial was confusing. *BMJ.* 2006 Nov 25;333(7578):1122-3.
- 9- Mehotra B, Ruggiero S Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;:356-60.
- 10- Biasotto M et al Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. *Acta Odontol Scand.* 2006 Nov;64(6):348-54.
- 11- Agrillo A et al New Therapeutic Protocol in the Treatment of Avascular Necrosis of the Jaws. *J Craniofac Surg.* 2006 Nov;17(6):1080-1083.
- 12- Shimura et al Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2006 Nov;84(4):343-5.
- 13- Grey A et al Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med.* 2006 Nov 21;145(10):791; author reply 792.
- 14- Watts NB et al . Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med.* 2006 Nov 21;145(10):791-2; author reply 792.
- 15- Tosi P et al Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood.* 2006 Dec 1;108(12):3951-2.
- 16- Landis BN et al Osteonecrosis of the jaw after treatment with bisphosphonates: is irreversible, so the focus must be on prevention. *BMJ.* 2006 Nov 11;333(7576):982-3.
- 17- Auiar Bujanda D et al Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol.* 2006 Nov 2; Epub ahead of print]
- 18- Landis BN Intravenous bisphosphonates in osteoporosis and jaw osteonecrosis: comment on the article by Delmas et al. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3720-1; author reply 3721-2.
- 19- Estefania Fresco et al Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006 Nov 1;11(6):E456-61.
- 20- Aspenberg P Osteonecrosis: what does it mean? One condition partly caused by bisphosphonates--or another one, preferably treated with them? *Acta Orthop.* 2006 Oct;77(5):693-4.
- 21- McMahon RE et al Beyond bisphosphonates: thrombophilia, hypofibrinolysis, and jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Nov;64(11):1704-5.
- 22- Capsoni F et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis Res Ther.* 2006 Oct 9;8(5):219 [Epub ahead of print]
- 23- Aspenberg P Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Nov;5(6):743-5.

- 24- Berte R et al Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates. Tumori. 2006 Jul-Aug;92(4):361.
- 25- Sambrook P et al Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Aust Fam Physician. 2006 Oct;35(10):801-3.
- 26- Graziani F et al Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. J Craniofac Surg. 2006 Sep;17(5):876-9.
- 27- Ruggiero SL et al 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. Epub 2006 Jul 31.
- 28- Shane E et al Osteonecrosis of the jaw: more research needed. J Bone Miner Res. 2006 Oct;21(10):1503-5.
- 29- Van poznak et al Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. Oncology (Williston Park). 2006 Aug;20(9):1053-62; discussion 1065-6.
- 30- Groetz KA et al Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? J Oral Maxillofac Surg. 2006 Oct;64(10):1571-2.
- 31- Scully C et al Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. Implant Dent. 2006 Sep;15(3):212-8.
- 32- Dean F Slumbering time-bomb. Br Dent J. 2006 Sep 9;201(5):249.
- 33- Walter C et al Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. Support Care Cancer. 2006 Aug 29; [Epub ahead of print]
- 34- Vescovi P et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment? J Oral Maxillofac Surg. 2006 Sep;64(9):1460-2.

Tutti questi articoli e molti altri, talvolta pubblicati su riviste di difficile accesso (e inviatici, dietro nostra richiesta, dagli stessi Autori), sono già a disposizione del Gruppo (e di chiunque lo desideri) in formato pdf.

Per chiunque fosse interessato, è in corso di elaborazione (dovrebbe essere pronto per il Convegno del 20 gennaio 2007) una rinnovata versione del CD-ROM distribuito in occasione delle riunioni di Alessandria (11.2005 e 03.2006), contenente la maggior parte dei lavori pubblicati, gli abstract dei principali congressi, materiale delle case farmaceutiche (Novartis, Roche, ecc), pubblicazioni reperite su Internet, nonché le comunicazioni ed i casi clinici del primo workshop di novembre 2005.

Il CD-ROM può essere richiesto telefonicamente (**0131-206155**) o via e-mail (poloncal@ospedale.al.it).

ONJ e DIFOSFONATI SOMMINISTRATI PER OSTEOPOROSI E M. di PAGET

Aumentando il numero delle pubblicazioni sulla ONJ da BP, aumentano gli interventi sulla commisurazione del rischio per i pazienti in trattamento con BP per patologie non oncologiche (osteoporosi e morbo di Paget osseo). Accanto ad una minoranza di pazienti trattati con BP di ultima generazione endovena (pamidronato, acido zoledronico, ecc)(in genere a dosaggi e con cadenze diverse da quelle usate nei pazienti oncologici), la maggior parte dei pazienti con osteopenia / osteoporosi (primaria e secondaria) e Paget osseo è trattata con farmaci orali (alendronato, risedronato, clodronato, ibandronato a basso dosaggio, ecc) o (particolarità prettamente italiana) clodronato intramuscolare.

Nelle maggiori casistiche di ONJ pubblicate da centri di odontostomatologia o chirurgia maxillofaciale, il 5-10% dei casi è costituito da pazienti non oncologici trattati con alendronato, risedronato, clodronato, ecc. (Woo, Ann Int Med 2006 e Ruggiero, Oral Surg 2006). Ne deriva una domanda fondamentale per i milioni di pazienti in trattamento con BP per patologie non oncologiche: qual è il rischio di ONJ per questi pazienti ? Devono sottoporsi a stretto controllo odontoiatrico esattamente come i pazienti oncologici trattati con i BP “maggiori” ? A questo proposito alcuni contributi (editoriali e lettere di commento) comparsi recentemente su riviste prestigiose (NEJM, BMJ, Arth Rheum, ecc) hanno messo sul tappeto vari punti di vista.

Da un lato vi sono internisti ed epidemiologi che sottolineano che i casi osservati negli studi per il trattamento dell’osteoporosi sono risultati sporadici, e che, essendovi pochi casi finora segnalati su

un denominatore molto ampio, il rischio di ONJ sia molto più basso che nei pazienti oncologici; se ne deduce pertanto che uno screening odontoiatrico (di efficacia non ancora dimostrata) su milioni di pazienti osteoporotici possa essere non “cost-effective”.

Dall'altra vi è chi sottolinea che, come all'inizio (2003-2004) per la ONJ “tout-court” (quando si pensava che i casi da BP ev fossero del tutto eccezionali, solo perché non li si era registrati nei primi trials a breve follow-up...), vi è il rischio di una sottostima del fenomeno.

Di sicuro, con una maggiore sensibilità di medici e pazienti, aumentano i casi di ONJ tra i pazienti non oncologici segnalati (sia alle compagnie farmaceutiche, come la Merck, sia ai registri nazionali, tra i quali l'AIFA). Ciò potrebbe mettere in discussione /a repentaglio la diffusione di pratiche terapeutiche (quali la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi) che già trovano spesso difficoltà legate ad una scarsa compliance da parte dei pazienti. Occorre pertanto una attenta valutazione costo-benefici nei vari subsets di pazienti. La risposta sarà data solo da un aumento del follow-up (mirato ed adeguato) degli studi effettuati, da “data base” di casistiche più ampie e (nel lungo periodo) da studi prospettici.

Nel frattempo, come misura precauzionale, l'EMEA prima e l'AIFA poi (con deliberazione del 9 novembre, pubblicata sulla gazzetta Ufficiale del 16.11.2006) hanno obbligato le case farmaceutiche produttrici di difosfonati diversi da pamidronato ed acido zoledronico (per cui era già stato deliberato un anno fa) a modificare scheda tecnica e foglietto illustrativo per inserire un accenno all'ONJ.

NEL PROSSIMO NUMERO DELLA NEWSLETTER

- Resoconto della giornata del 20 gennaio ad Alessandria
- Notizie dall' ASH di Atlanta (dicembre 2006)
- Il ruolo della IMF (International Myeloma Foundation) e delle altre associazioni di pazienti (e parenti di pazienti) nello studio della ONJ
- Dati epidemiologici sulla ONJ
- ONJ e imaging (scintigrafia, TAC, PET, ecc.)
- Ultime su Internet

(ma siamo in attesa dei contributi di tutti)

Restiamo a disposizione per contributi, suggerimenti, richieste di chiarimento, discussione di casi.

Il Gruppo di Lavoro sull'Osteonecrosi da Difosfonati della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta

.....
“Non ci si libera di una cosa evitandola, ma attraversandola ”
(Cesare Pavese)
.....

Per contatti, richieste di CD-ROM, materiale informativo :

Polo Oncologico di Alessandria – ASO Alessandria

Tel. 0131-206155 (ore 9-13, 14-16)

Fax 0131-206246

poloncal@ospedale.al.it o oncoal@ospedale.al.it

Dott Vittorio Fusco

SOC Oncologia – ASO Alessandria

vittoriofusco1@tin.it o vfusco@ospedale.al.it

Centro di segnalazione :

Vers 07.2006 ter

Oncol /Ematol :.....(N. cart.....) Dott/Dott.ssa

Chir Max Facc/Odont :.....(N. cart.....) Dott/Dott.ssa

Paziente(Cognome e nome,o iniziali)..... Sesso..... Data di nascita

PATOLOGIA N. MAMMELLA N. PROSTATA MIELOMA ALTRO (.....)
Data di diagnosi di neoplasia..... Data di diagnosi di met. ossee

DIFOSFONATO USATO

- 1).....DAL.....AL..... TUTTORA IN CORSO
Dose Numero somministrazioni.....
- 2).....DAL.....AL..... TUTTORA IN CORSO
Dose Numero somministrazioni.....

ANAMNESI ODONTOIATRICA PRECEDENTE L'USO DI DIFOSFONATI

-
.....
.....
- INFEZIONI RIPETUTE ESTRAZIONI RIPETUTE
- EVENTI TRAUMATICI (.....)

ANAMNESI ODONTOIATRICA DURANTE L'USO DI DIFOSFONATI

-
.....
.....
- INFEZIONI:..... DOLORE MANDIBOLARE
- ESTRAZIONI: DIFFICOLTA' ALLA MASTICAZIONE O DEGLUT
- ULCERAZIONI DEL CAVO ORALE BIOPSIA OSSEA MASCELL / MANDIBOLARE
- ALTRI INTERVENTI (.....)

ALTRI FATTORI DI RISCHIO DURANTE L'USO DI DIFOSFONATI

- STEROIDI-OCCASIONALE (.....) Terapia antiangiogenetica: (.....)
- STEROIDI-MASSIVO (.....) BORTEZOMIB (.....)
- RT MANDIBOLA EVENTI VASCOLARI (.....)
- SINDROMI DA IPERVISCOITA' COAGULOPATIE (.....)
- ANEMIA (.....) DIABETE
- ALCOOL TABACCO
- CHEMIOTERAPIA (pregressaconcomitante.....)
- Pregresse stomatiti sec. a chemioterapia ORMONOTERAPIA (.....)

