

Bifosfonati e terapia ortodontica: implicazioni cliniche

Bisphosphonates and orthodontic treatment: clinical implications

R. Di Bari^{a,*}, C. Grippaudo^a, R. Deli^b

^a Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia, CLOPD, Facoltà di Medicina "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

^b UOC Odontoiatria Riabilitativa ed Estetica, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Ricevuto il
20 luglio 2013
Accettato il
23 gennaio 2014

*Autore di riferimento
Roberto Di Bari
roberto.dibari@live.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI. La presente rassegna si propone di discutere l'uso dei bifosfonati, le complicazioni associate al loro uso e il loro impatto sul trattamento ortodontico.

MATERIALI E METODI. È stata eseguita una ricerca sistematica in PubMed relativa al periodo gennaio 2000-gennaio 2013. Sono state inoltre analizzate le singole voci bibliografiche degli articoli identificati.

RISULTATI E CONCLUSIONI. I bifosfonati sono farmaci di frequente utilizzo, sia per via orale sia per via sistemica, per la cura dell'osteoporosi o come parte di un regime chemioterapico per diverse neoplasie maligne. Poiché il trattamento ortodontico nell'adulto è diventato sempre più accettato, gli ortodontisti devono essere consapevoli dei rischi, dei benefici e degli effetti dei bifosfonati sullo stato di salute generale del paziente, nonché della loro eventuale influenza sul trattamento ortodontico.

PAROLE CHIAVE

- ▶ Bifosfonati
- ▶ Osteonecrosi mascellare da bifosfonati (BRONJ)
- ▶ Movimenti ortodontici
- ▶ Riassorbimento radicolare
- ▶ Perdita di ancoraggio

ABSTRACT

OBJECTIVES. *The present review aims to discuss the use of bisphosphonates, the complications associated with their use and their impact on orthodontic treatment.*

MATERIALS AND METHODS. *We performed a systematic search in PubMed covering publications from January 2000 to January 2013. We also analysed the references of the identified articles.*

RESULTS AND CONCLUSIONS. *Bisphosphonates are frequently used drugs, administered either orally or systemically, for the treatment of osteoporosis or as part of a chemotherapy regimen for varying malignancies. Since orthodontic treatment in adults has become more and*

more accepted, orthodontists should be aware of the risks, benefits and effects of bisphosphonates on the patient's general health, as well as of their possible influence on orthodontic treatment.

KEY WORDS

- ▶ Bisphosphonates (or Diphosphonates)
- ▶ Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw (BRONJ)
- ▶ Orthodontic movements

- ▶ Root resorption
- ▶ Anchorage loss

1. INTRODUZIONE

I bifosfonati (BF) sono analoghi sintetici del pirofosfato inorganico che hanno un'alta affinità per il calcio [1,2]. Essi sono stati utilizzati nel trattamento di malattie sistemiche metaboliche dell'osso come l'osteoporosi e l'osteopenia nelle donne in menopausa, l'osteoporosi indotta da corticosteroidi, il mieloma multiplo, la metastasi ossea di vari tumori, l'ipercalcemia e la malattia di Paget in forma grave [3,4], nonché nei bambini per patologie ossee quali l'osteogenesi imperfetta, la displasia fibrosa, l'osteoporosi giovanile e la malattia di Gaucher [5,6].

Nella terapia del cancro i BF sono di solito iniettati per via endovenosa, mentre quelli utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi sono somministrati per os o iniettati intramuscolo. I BF per os sono tra i 15 farmaci più prescritti negli Stati Uniti [1,2].

I BF orali comunemente usati sono l'alendronato, a volte associato a colecalciferolo e risedronato. Il pamidronato e l'acido zoledronico sono i BF maggiormente somministrati per via iniettiva [7,8].

I BF si legano alla matrice minerale ossea e agiscono su aree a elevato turnover osseo, in particolare sull'idrossiapatite esposta in corso di riassorbimento osseo [9,10].

Sono potenti inibitori dell'attività osteoclastica e la loro ingestione dopo la fagocitosi da parte degli osteoclasti innesca

l'apoptosi di questi ultimi [11] e la morte cellulare programmata [12,13]. Il reclutamento degli osteoclasti è inibito [14], mentre il riassorbimento da parte degli osteoclasti mediato dagli osteoblasti è limitato [15].

Negli ultimi anni il numero di segnalazioni di osteonecrosi e rallentato movimento ortodontico, associati all'uso dei BF sia per via endovenosa sia per via orale, è aumentato [3,4]. Lo scopo di questo articolo, esaminando la letteratura a disposizione, è valutare l'impatto che l'uso dei BF può avere sulla terapia ortodontica del paziente adulto.

2. MATERIALI E METODI

È stata eseguita una ricerca sistematica in PubMed che ha coperto le pubblicazioni da gennaio 2000 a gennaio 2013. Sono state inoltre analizzate le singole voci bibliografiche degli articoli identificati.

I criteri di inclusione sono stati: report su esseri umani e animali, trattamento con BF e trattamento ortodontico. Criteri di esclusione sono stati: la mancanza di trattamento con BF e/o ortodontico.

Sono stati utilizzati i seguenti termini di ricerca: "bifosfonati" in combinazione con "ortodontico", "trattamento ortodontico", "movimento dentale".

Gli articoli individuati, tuttavia, sono risultati eterogenei tra di loro per quanto riguarda materiali, metodi e obiettivi della ricerca; per questo motivo non è stato

possibile includerli e compararli in una tavola di estrazione dati.

3. RISULTATI

I risultati della ricerca sono stati suddivisi tra le due seguenti aree principali: osteonecrosi da BF, BF e movimenti ortodontici.

3.1 OSTEONECROSIS DA BIFOSFONATI

Di recente l'osteonecrosi è stata spesso descritta come un importante effetto collaterale della terapia con BF (Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw, BRONJ). La definizione di osteonecrosi indotta da BF, secondo la task force dell'Associazione Americana dei Chirurghi Maxillo-facciali, è la seguente: 1) trattamento pregresso o in atto con BF; 2) osso necrotico esposto nella regione maxillo-facciale protratto per più di 8 settimane; 3) anamnesi negativa per radioterapia alle ossa mascellari [16].

Ruggiero et al. [4] hanno riportato osteonecrosi in 54 dei 63 pazienti che avevano ricevuto BF per via endovenosa e si erano recentemente sottoposti a procedure quali estrazioni dentarie, chirurgia con lembo o terapia farmacologica per un'infezione orale. Marx et al. [17] hanno rivisitato 119 individui con osteonecrosi da BF e hanno scoperto che molti siti osteonecrotici erano da correlare a estrazioni dentarie, malattia parodontale, chirurgia

parodontale, terapia implantologica e apicectomie. Oltre a queste, in 30 dei 119 pazienti si era verificata un'osteonecrosi spontanea. Allo stesso modo Woo et al. [18] hanno riportato, in una revisione sistematica, osteonecrosi spontanea indotta da BF nel 39% dei pazienti.

Il rapporto tra l'osteonecrosi della mascella, la terapia con BF per via endovenosa o per via orale e un precedente trattamento odontoiatrico invasivo è stato confermato da diversi report su pazienti e studi di coorte [19-24]. Nonostante la terapia con BF per via orale sia considerata a basso rischio di BRONJ, recenti pubblicazioni hanno dimostrato, in pazienti trattati con BF orali, casi di BRONJ sia spontanei [25,26] sia come risultato di decubito da protesi, sebbene quest'ultimo sia non invasivo e venga ritenuto un basso fattore di rischio per osteonecrosi della mascella [27].

L'osteonecrosi è spesso progressiva e si manifesta nel cavo orale come deiscenza delle mucose con esposizione del sottostante osso della mandibola o della mascella. La lesione stessa può causare lesione dei tessuti molli adiacenti o essere dolente a causa del costante traumatismo cui è esposto l'osso non più ricoperto dalla mucosa orale. Possono essere presenti tumefazioni dei tessuti molli, ipermobilità dentale ed essudazione. Quando la lesione si infetta i pazienti lamentano spesso forti dolori e parestesie; in una situazione del genere la compressione del nervo periferico può essere indicata [28]. A oggi non esiste alcun trattamento uniforme per la BRONJ in quanto non sembra rispondere ad alcuna terapia nota. Le strategie terapeutiche includono la pulizia chirurgica, il curettage osseo, l'irrigazione locale con antibiotici e l'ossigenoterapia iperbarica [4,19,28]. Tuttavia, il debridement chirurgico può provocare

un'ulteriore necrosi ossea. Anche la cessazione della somministrazione dei BF potrebbe non migliorare la situazione nell'immediato, a causa della lunga emivita del farmaco [17,29].

Poiché la risposta della BRONJ alle terapie non sembra essere soddisfacente, si raccomanda la sua prevenzione. L'evidenza attuale suggerisce che i marker di riassorbimento osseo e della formazione vengono soppressi durante questa terapia [30-32].

Marx et al. [33] hanno correlato i livelli di telopeptide C-terminale (CTX) nel siero al mattino a digiuno con il rischio di sviluppare BRONJ: i pazienti con valori di CTX < 100 pg/mL avevano un alto rischio di sviluppare BRONJ, quelli con valori di CTX da 100 a 150 pg/mL avevano un rischio moderato e quelli con valori di CTX > 150 pg/mL avevano un rischio minimo. Così, il test CTX può essere usato come indicatore di rischio di BRONJ nei pazienti che assumono BF orali. Inoltre, può essere utilizzato come indicatore per determinare quando le procedure orali traumatiche possono essere eseguite con il più basso rischio di BRONJ.

Nel 2010, tuttavia, Fleisher et al. [34] hanno eseguito una revisione retrospettiva dei dati radiografici e/o dei valori di CTX sierico in 68 pazienti con una storia di terapia con BF che avessero subito un'estrazione dentaria o cui fosse stata diagnosticata una BRONJ, presso il Dipartimento di Chirurgia Maxillo-Facciale della New York University, nel periodo 2007-2009. Hanno quindi valutato la guarigione postoperatoria in 26 pazienti con ridotti livelli sierici di CTX (< 150 pg/mL) sottoposti a estrazione dentaria o a trattamento per BRONJ. Hanno poi osservato le radiografie preoperatorie di 55 pazienti con guarigione normale o che avessero sviluppato

BRONJ dopo l'estrazione dentale. Tutti e 26 i pazienti (100%) che presentavano livelli sierici di CTX < 150 pg/mL erano guariti con successo dopo chirurgia dento-alveolare (20 pazienti) o dopo la terapia per la BRONJ (6 pazienti). Tra i 55 pazienti sottoposti a valutazione radiografica, 24 soggetti (83%) con BRONJ presentavano uno slargamento del legamento parodontale associato al dente estratto, mentre solo 3 pazienti (11%) di quelli guariti normalmente mostravano un ampliamento dello spazio parodontale. Gli autori hanno quindi concluso che l'ampliamento radiografico dello spazio del legamento parodontale può essere un indicatore più sensibile del CTX nel predire il rischio di BRONJ.

3.2 BIFOSFONATI E MOVIMENTI ORTODONTICI

Il successo del trattamento ortodontico dipende dall'attività degli osteoclasti. Per far sì che un dente possa muoversi è necessaria la sufficiente formazione di osteoclasti correttamente funzionanti, in modo da poter rimuovere l'osso dalla zona di compressione del legamento alveolo-dentale. Sono inoltre necessari osteoblasti per formare il nuovo osso sulla zona di tensione e rimodellare le aree riassorbite sul lato della compressione. L'interruzione di questo ciclo da parte dei BF, attraverso la distruzione degli osteoclasti e la riduzione della vascolarizzazione ossea, può compromettere il trattamento ortodontico impedendo lo spostamento dei denti [35].

L'effetto della terapia con BF sul movimento ortodontico è stato documentato in diversi studi su animali e pazienti.

Igarashi et al. [36] hanno osservato che la somministrazione sottocutanea di BF nei ratti faceva diminuire del 40% il movimento dei denti.

In uno studio *in vitro* Hughes et al. [14] hanno dimostrato che vari BF sono in grado di inibire la formazione di cellule come gli osteoclasti in colture a lungo termine di midollo osseo umano e che esiste una correlazione tra la loro potenza inibitoria e la loro attività antiassorbimento *in vivo*.

Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno suggerito che i BF alterino non solo la funzione, ma anche la struttura degli osteoclasti [37-42]. In animali trattati con BF sono stati riportati, negli osteoclasti, perdita del contorno, aumento del numero di nuclei per cellula, marcata vacuolizzazione, margini cellulari più regolari e un minor numero di strutture lisosomiali [42]. Inoltre negli osteoclasti sono state descritte inibizione della produzione di H^+ e riduzione della sintesi proteica [43]. Rinchuse et al. [35] hanno riportato che, in pazienti sottoposti a somministrazione di BF sia per osteoporosi sia per cancro, il movimento ortodontico richiedeva più tempo e gli spostamenti corporali erano limitati. Sono state riscontrate inoltre linee sclerotiche radiopache (dovute a un aumento della mineralizzazione causata dall'inibizione del turnover osseo da parte dei BF) intorno alle radici dei denti adiacenti a un sito di estrazione nella mandibola, ma non nel corrispondente sito nella mascella. Un paziente ha sviluppato anche osteonecrosi della mandibola. Linee sclerotiche simili sono state osservate da Markiewicz et al. [44], che hanno anche rilevato come la chiusura degli spazi fosse estremamente difficile a causa della limitata attività osteoclastica e di un possibile effetto antiangiogenico che permetteva la chiusura degli spazi solo per tipping.

I pazienti in trattamento con BF rappresentano quindi una sfida significativa per la pianificazione del trattamento orto-

odontico a causa della possibile inibizione farmacologica del movimento dei denti, oltre al potenziale sviluppo di osteonecrosi della mascella. Nel 2005 Schwartz [45] ha riportato il caso di una paziente ortodontica trattata con BF per controllare le metastasi ossee di un cancro del seno. Quando la paziente ha iniziato la terapia con BF, gli spazi dei premolari erano chiusi per circa un terzo, tuttavia dopo l'inizio della terapia con BF non è stata osservata alcuna altra chiusura degli spazi.

Uno dei fattori chiave per un trattamento ortodontico di successo consiste nell'impedire indesiderati movimenti dei denti di ancoraggio. L'utilizzo dei BF può evitare la perdita di ancoraggio. Diversi studi di laboratorio hanno dimostrato che il movimento ortodontico può essere controllato mediante iniezione topica di BF. Nel 1994 Igarashi et al. [46] hanno riportato che il 4-amino-1-idrossibutilidene-1,1-bisfosfonato (AHBuBP) potrebbe impedire il movimento ortodontico o la recidiva nei ratti se somministrato per via sistemica o per iniezione topica. Questi autori hanno inoltre dimostrato che l'iniezione topica di AHBuBP esercitava il suo effetto a livello locale nel sito di iniezione. Hanno quindi ipotizzato l'uso clinico locale di tale BF in uno specifico sito per prevenire o controllare il movimento dei denti [38]. Questo effetto è stato successivamente confermato da numerosi altri ricercatori [44-49]. Adachi et al. [47], iniettando localmente risedronato nei ratti, hanno aggiunto che l'ancoraggio e gli effetti di ritenzione erano dose-dipendenti. Nel 2004 Liu et al. [49] hanno dimostrato che l'applicazione topica del clodronato, sempre nei ratti, era in grado di ridurre non solo l'entità del movimento ortodontico e il numero di osteoclasti, ma anche il riassorbimento radicolare.

Il riassorbimento radicolare esterno è un effetto avverso frequente durante il movimento ortodontico e sembra essere imprevedibile e spesso inevitabile. Insieme al riassorbimento associato al movimento ortodontico, il riassorbimento radicolare dei denti permanenti causato da impianto o reimpianto è un altro problema irrisolto in odontoiatria. I BF potrebbero svolgere un ruolo importante nell'ovviare a questi problemi. Tuttavia, sono stati condotti solo pochi studi per verificare tale possibilità. Igarashi et al. [36], a seguito di uno studio condotto su ratti, sono stati i primi ad affermare che il riassorbimento radicolare durante il movimento ortodontico può essere prevenuto con l'iniezione locale di risedronato. Il meccanismo d'azione però non era chiaro: probabilmente il risedronato agiva non sul numero degli odontoclasti, visto che questo risultava appena alterato, bensì sulla loro attività, in maniera analoga a quanto avveniva negli osteoclasti. Tuttavia, la maggior parte di questi studi che si sono concentrati sui potenziali effetti benefici dei BF sia nel prevenire la perdita di ancoraggio sia nel ridurre il rischio di riassorbimento radicolare sono stati condotti prima della comparsa di casi di BRONJ. Inoltre non sono stati documentati gli effetti a lungo termine della somministrazione locale di BF.

Nella loro recente revisione sistematica della letteratura, Iglesias-Linares et al. [50] hanno proposto le seguenti conclusioni: il turnover osseo in corso di terapia con BF è ritardato, per cui bisogna attendersi un allungamento dei tempi di trattamento ortodontico; la somministrazione locale o sistemica di BF riduce il movimento del dente, favorendone l'ancoraggio e riducendo la recidiva scheletrica nelle procedure che richiedono neoformazione ossea, come per esempio

l'espansione mascellare o la distrazione mandibolare.

4. DISCUSSIONE

Gli ortodontisti devono tenere presente che il movimento dei denti può non verificarsi durante la terapia con BF a causa della ridotta attività osteoclastica e della diminuzione della microcircolazione; inoltre, il rischio di BRONJ risulta aumentato. Di conseguenza è bene prendere in considerazione le raccomandazioni dell'American Dental Association Council on Scientific Affairs [51], così come quelle di Zahrowski [52] e di Rinchuse et al. [35], sebbene riflettano esclusivamente le opinioni di esperti.

In primo luogo è importante chiedere a ogni nuovo paziente se abbia assunto BF e per quale motivo. In caso affermativo, il paziente dovrebbe firmare un modulo di consenso che spieghi in dettaglio i relativi rischi [50].

È essenziale valutare i rischi di inibizione degli osteoclasti e di BRONJ in base ai fattori esposti qui di seguito.

- ▶ *Forma di somministrazione:* il rischio per la somministrazione orale è di 0,7 per 100.000 persone esposte per anno, in quanto solo l'1% del BF è assorbito dal tratto gastrointestinale; tuttavia, se la somministrazione avviene per via endovenosa, il 50% del farmaco sarà incorporato nella matrice dell'osso; i BF più potenti, come il pamidronato e ancor di più l'acido zoledronico, sembrano causare maggiori problemi [50].
- ▶ *Durata del trattamento:* la durata media prima della diagnosi di osteonecrosi varia da 9 a 14 mesi dopo la somministrazione per via endovenosa e fino a 3 anni dopo la somministrazione per os [7].

- ▶ *Dose somministrata:* non sono disponibili linee guida, comunque è ampiamente accettato che dosi più elevate comportino un rischio più elevato [28,51]; questo rischio, tuttavia, è associato all'uso concomitante di estrogeni o glucocorticoidi, all'età avanzata (65 anni) e alla durata del trattamento con BF [53].
- ▶ *Rischio locale:* un trauma dento-alveolare recente rappresenta il fattore di rischio locale con maggiore prevalenza. I pazienti con una storia di patologia dentale di tipo infiammatorio (per esempio malattia parodontale e accessi dentali) presentano un rischio 7 volte maggiore di sviluppare BRONJ [53].

Va da sé che la forma di somministrazione, la durata del trattamento e la dose somministrata sono in funzione della patologia di base: il rischio sarà maggiore nei pazienti sottoposti a terapia con BF per via endovenosa come parte di un regime chemioterapico per neoplasia rispetto ai pazienti cui vengono somministrati BF per os per la cura dell'osteoporosi.

Marx et al. [33] hanno osservato che i valori di CTX aumentano di una quantità variabile da 25,9 pg/mL a 26,4 pg/mL per ogni mese di sospensione del farmaco; ciò costituisce di per sé un'indicazione di ripresa del rimodellamento osseo e fornisce così un'utile linea guida sul tempo di sospensione necessario (circa 6 mesi) affinché le procedure di chirurgia orale possano essere effettuate con il minimo rischio di sviluppare BRONJ, considerato che sospensioni del farmaco associate a valori di CTX superiori alla soglia di 150 pg/mL risultavano correlate a casi sia di guarigione ossea spontanea sia di risposta di completa guarigione dopo una procedura di debridement chi-

rurgico. Tuttavia, quest'affermazione necessita di conferma attraverso ulteriori studi clinici. Sembra plausibile che più è bassa la concentrazione di BF, minore sarà la manifestazione dell'effetto antiangiogenico.

L'emivita dei BF può estendersi fino a 12 anni [54]. Pertanto, è discutibile se la sospensione temporanea del trattamento con BF prima della terapia ortodontica sia utile. Non si sa, inoltre, se la cessazione della somministrazione dei BF abbia un effetto significativo sulla resistenza alla frattura delle ossa. In ogni caso i rischi e i benefici dell'interruzione della terapia con BF vanno discussi con l'internista che ha in cura il paziente prima di pianificare qualsiasi trattamento ortodontico.

Anche se i rischi sembrano inferiori in seguito alla somministrazione dei BF per os anziché per via endovenosa, questa supposizione potrebbe anche cambiare a seguito di ulteriori ricerche scientifiche.

In generale i trattamenti dentali di routine (cure conservative, endodontiche, protesiche, igiene orale professionale) non necessitano modifiche; i pazienti, però, devono essere informati dei rischi di qualsiasi procedura invasiva.

Sono indispensabili anche avvertenze per i pazienti in trattamento con BF e corticosteroidi. Marx et al. [33] hanno raccomandato il test CTX sia per i pazienti che hanno assunto BF per via orale per più di 3 anni sia per coloro che hanno ricevuto BF per meno di 3 anni ma in associazione a corticosteroidi o farmaci chemioterapici. È consigliabile, prima di qualsiasi trattamento odontoiatrico elettivo (compreso il trattamento ortodontico), sospendere l'assunzione del farmaco fino a raggiungere valori di CTX di 150 pg/mL. Si raccomanda la discussione del piano di trattamento ortodontico con il medico

del paziente. Durante la pianificazione del trattamento, gli ortodontisti dovrebbero cercare di evitare o ridurre al minimo la chirurgia elettiva, la laserterapia, i microimpianti [55] e le estrazioni, mentre andrebbero preferite procedure quali la riduzione dello smalto interprossimale, che non è invasiva e limita l'entità dei movimenti dentali. Questi movimenti possono essere rallentati o persino arrestati durante i primi 3 anni di esposizione ai BF orali a causa del loro effetto antiriassorbimento (antiosteoclastico) [33,35,52]. Se l'estrazione è inevitabile, questa andrà eseguita non solo previa sospensione del farmaco ma, per quanto detto prima relativamente alla notevole emivita dei BF, soprattutto dopo il raggiungimento dei citati valori dei livelli sierici di CTX ritenuti cautelativi (CTX > 150 pg/mL); inoltre andrebbe ricercata la chiusura dell'alveolo per prima intenzione. I tessuti molli che coprono l'osso non devono essere compressi. Così, per la ritenzione, sono da preferire apparecchi ad appoggio dentale. Qualora bisognasse utilizzare apparecchi rimovibili, questi non dovrebbero comprimere i tessuti al di sopra delle ossa mascellari o mandibolari. Il movimento corporeo del dente è difficile, di conseguenza i siti estrattivi sono per lo più chiusi dal tipping dentale. A causa della concomitante angolazione errata che aumenta la tendenza alla recidiva, è consigliabile una ritenzione prolungata.

5. CONCLUSIONI

Esiste una crescente evidenza che l'osteoporosi e i farmaci per il suo trattamento influenzino il movimento ortodontico e la stabilità della terapia ortodontica. Nei pazienti osteoporotici le forze ortodontiche devono essere attentamente

pianificate e adattate, a causa del maggior rischio di perdita ossea alveolare. I pazienti osteoporotici devono essere accuratamente esaminati per malattie parodontali prima e durante il trattamento ortodontico. In corso di chiusura degli spazi ortodontici, dopo averne considerato i rischi e i benefici con il medico curante, si può valutare la sospensione della somministrazione di farmaci quali i corticosteroidi o gli estrogeni. Il piano di trattamento ortodontico individuale può essere meno elaborato, soprattutto per quanto riguarda le estrazioni, in quanto l'uprighting della radice è problematico. Poiché questi pazienti hanno un'elevata tendenza alla recidiva, è indicata una contenzione a lungo termine.

Tra i pazienti sottoposti a terapia con BF orali sono stati segnalati casi di osteonecrosi spontanea; per questo motivo anche i pazienti ortodontici sono a rischio di BRONJ, e di conseguenza il loro trattamento ortodontico deve essere proseguito con cautela.

La ricerca, in continua evoluzione, potrebbe portare a nuove terapie alternative in grado di indurre l'apoptosi degli osteoclasti, e quindi permettere la sostituzione del farmaco attuale. Il fattore nucleare NF-kB è stato chiamato in causa nell'attivazione di geni cruciali per la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. Penolazzi et al. [56] hanno iniettato in animali un oligonucleotide falso bersaglio del NF-kB che potrebbe indurre l'apoptosi degli osteoclasti dopo l'applicazione di forze ortodontiche. In questo modo sono riusciti a modulare il riassorbimento osseo alveolare durante il movimento ortodontico. Se questo venisse migliorato, si potrebbe controllare l'eccessiva attività osteoclastica in condizioni patologiche quali l'osteoporosi, l'osteolisi periarticolare, le artriti infiammatorie, la malattia

di Paget e le metastasi osteolitiche associate a neoplasie.

Gli effetti di procedure odontoiatriche e ortodontiche in pazienti osteoporotici richiedono ulteriori ricerche per formulare raccomandazioni affidabili.

La letteratura a oggi disponibile risulta essere estremamente eterogenea e ciò costituisce un limite anche del presente lavoro. Sono necessari studi prospettici per migliorare la conoscenza dei meccanismi patogenetici di sviluppo della BRONJ e dei relativi fattori di rischio. Nel frattempo, gli ortodontisti devono continuamente aggiornarsi in merito all'attività di ricerca svolta su questo argomento relativamente nuovo.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano che non sussistono conflitti di interesse di ordine economico o di altro tipo in merito al presente articolo.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 2010;13(1):1-10.
2. Leung FY, Rabie AB, Wong RW. Osteoporosis, osteonecrosis, and orthodontics. *World J Orthod* 2009;10(3):261-71.
3. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
4. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
5. Brixen K. Bisphosphonates as a potential treatment for osteogenesis imperfecta. Proceedings of the OIFE meeting, September 25-26, 1998. Vingsted, Denmark.
6. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349(5):423-6.
7. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, Graham JJ, Nicholson GC, D'Emden M, et al. Risedronate prevents bone loss in early

- postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2005;8(3):251-62.
8. **Stewart AF.** Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352(4):373-9.
 9. **Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al.** Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(Suppl 12):2961-78.
 10. **Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA.** Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996;19(3):281-90.
 11. **Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al.** Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10(10):1478-87.
 12. **Licata AA.** Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005;39(4):668-77.
 13. **Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al.** The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 2):53-65.
 14. **Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M.** Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989;83(6):1930-5.
 15. **Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG.** Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80(Suppl 8):1652-60.
 16. **Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-76.
 17. **Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V.** Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-75.
 18. **Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR.** Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
 19. **Tanvetyanon T, Stiff PJ.** Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17(6):897-907.
 20. **Nase JB, Suzuki JB.** Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1115-9.
 21. **Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA.** Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone* 2007;40(4):828-34.
 22. **Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG.** Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(6):780-6.
 23. **Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndall DA, et al.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc* 2007;138(5):602-9.
 24. **Malden NJ, Pai AY.** Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J* 2007;203(2):93-7.
 25. **Pancholi M, Edwards A, Langton S.** Bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaw mimicking a tumour. *Br Dent J* 2007;203(2):87-9.
 26. **Srinivasan D, Shetty S, Ashworth D, Grew N, Millar B.** Orofacial pain. A presenting symptom of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. *Br Dent J* 2007;203(2):91-2.
 27. **Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D.** Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;138(9):1218-20.
 28. **Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB.** Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-68.
 29. **Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, et al.** Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006;116(1):115-20.
 30. **Ott SM.** Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1897-9.
 31. **Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al; Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group.** Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1259-69.
 32. **Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY.** Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1294-301.
 33. **Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ.** Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397-410.
 34. **Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS.** Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(4):509-16.
 35. **Rinchuse DJ, Sosovicka M, Robison JM, Pendleton R.** Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131(3):321-6.
 36. **Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H.** Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res* 1996;75(9):1644-9.
 37. **Schenk R, Merz WA, Mühlbauer R, Russell RG, Fleisch H.** Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl 2 MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. *Calcif Tissue Res* 1973;11(3):196-214.
 38. **Rowe EJ, Hausmann E.** The alteration of osteoclast morphology by diphosphonates in bone organ culture. *Calcif Tissue Res* 1976;20(1):53-60.
 39. **Plasmans CM, Jap PH, Kuijpers W, Slooff TJ.** Influence of a diphosphonate on the cellular aspect of young bone tissue. *Calcif Tissue Int* 1980;32(3):247-66.
 40. **Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al.** Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88(6):2095-105.
 41. **Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HC.** Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest* 1990;85(2):456-61.
 42. **Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE.** Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res* 2007;330(3):475-85.
 43. **Sato Y, Sakai H, Kobayashi Y, Shibasaki Y, Sasaki T.** Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H(+)-ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement of rat molars. *Anat Rec* 2000;260(1):72-80.
 44. **Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1669-74.

NUOVO!

Atossico e anallergico

myobrace®

SENZA FTALATI

45. Schwartz JE. Ask us: Some drugs affect tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2005;127(6):644.
46. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonates (AHBuBP) on tooth movements in rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1994;106(3):279-89.
47. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. J Dent Res 1994;73(8):1478-86.
48. Kim TW, Yoshida Y, Yokoya K, Sasaki T. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999;115(6):645-53.
49. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. Eur J Orthod 2004;26(5):469-73.
50. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: systematic review. J Dent 2010;38(8):603-11.
51. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 2006;137(8):1144-50.
52. Zahrowski JJ. Bisphosphonates treatment. A present orthodontic concern calling for a proactive approach. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007;131(3):311-20.
53. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract 2006;2(1):7-14.
54. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996;18(2):75-85.
55. Graham JW. Bisphosphonates and orthodontics: Clinical implications. J Clin Orthod 2006;40(7):425-8.
56. Penolazzi L, Magri E, Lambertini E, Calò G, Cozzani M, Siciliani G, et al. Local in vivo administration of a decoy oligonucleotide targeting NF-kappaB induces apoptosis of osteoclasts after application of orthodontic forces to rat teeth. Int J Mol Med 2006;18(5):807-11.



Per assicurarvi l'affetto dei bambini con problemi di malocclusioni.

Myobrace Kids™ è il programma in 3 fasi per l'intercezione delle malocclusioni in dentizione mista (6-10 anni) **senza l'impiego di bracket.**



In silicone morbido per un avvio confortevole e collaborativo.



Con **Dynamicore™** interno per la massima efficacia terapeutica.



In poliuretano più consistente per il mantenimento dei risultati.



isasan
Divisione MYOBRACE

Via Bellini 17 - 22070 Rovello Porro (CO)
tel. 02 96 75 41 79 - fax 02 96 75 41 90
www.isasan.com - info@isasan.com

 **MYOFUNCTIONAL
RESEARCH CO.**