



Terapia anti-riassorbitiva nel paziente osteometabolico affetto da parodontite. *Joint position paper* della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) e della Società Italiana di Parodontologia e Implantologia (SIdP)

Luca Landi^{1,3}, Paolo Tranquilli Leali^{2,4}, Luigi Barbato^{1,5}, Antonio Michele Carrassi^{1,6}, Nicola Discepoli^{1,7}, Paola Cornelia Maria Muti^{1,6,14}, Giacomo Oteri^{1,8}, Marta Rigoni^{2,6}, Emilio Romanini^{2,9}, Carmelinda Ruggiero^{2,10}, Umberto Tarantino^{2,11}, Elena Varoni^{1,6}, Nicola Marco Sforza^{1,12}, Maria Luisa Brandi^{2,13}

¹ SIdP Panel; ² SIOT Panel; ³ Libero Professionista, Verona e Roma; ⁴ Dipartimento di Ortopedia, Università di Sassari, Sassari; ⁵ Unità di Ricerca in Parodontologia e Periodontal Medicine, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; ⁶ Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università di Milano, Milano; ⁷ Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Unità di Parodontologia, Università di Siena; ⁸ Dipartimento di Scienze Biomediche e Odontologiche e di Imaging Morfofunzionale, Università di Messina, Messina; ⁹ RomaPro, Polo Sanitario San Feliciano, Roma; ¹⁰ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Perugia, Perugia; ¹¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; ¹² Libero Professionista, Bologna; ¹³ Osservatorio Fratture da Fragilità, Firenze; ¹⁴ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontoiatrica

Ricevuto e accettato: 10 giugno 2023

Corrispondenza

Maria Luisa Brandi

Osservatorio Fratture da Fragilità, via San Gallo
123, 50100 Firenze
E-mail: marialuisa.brandi@unifi.it

Luca Landi

via della Balduina 114, 00136 Roma
E-mail: lulandi1@gmail.com

Come citare questo articolo: Landi L, Tranquilli Leali P, Barbato L, et al. Terapia anti-riassorbitiva nel paziente osteometabolico affetto da parodontite. *Joint position paper* della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) e della Società Italiana di Parodontologia e Implantologia (SIdP). *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2023;49:61-75; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N303>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Riassunto

Questo *joint position paper* vede lo sforzo congiunto della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) e della Società Italiana di Parodontologia e Implantologia (SIdP) per identificare delle strategie idonee alla gestione del rischio di insorgenza di una osteonecrosi dei mascellari correlata ai farmaci (MRONJ) nei pazienti in terapia con farmaci anti-riassorbitivi (AR) per motivi osteometabolici che sono anche affetti da parodontite.

L'osteoporosi e la parodontite sono malattie croniche con un'alta prevalenza nei pazienti anziani e condividono alcuni dei meccanismi patogenetici basati sull'infiammazione. Le evidenze disponibili dimostrano una correlazione tra osteoporosi, agenti AR, parodontite e terapia implantare in relazione all'incidenza di MRONJ. Da un lato l'estrazione dentale e le procedure di chirurgia orale sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di MRONJ in individui che assumono terapia AR per condizioni osteometaboliche, dall'altro la parodontite non trattata è la principale causa di perdita dei denti e può condurre alla necessità di sostituire i denti con impianti dentali.

L'incidenza di MRONJ nei pazienti osteometabolici che assumono la terapia AR è bassa (0,9%) ma la crescente prevalenza dell'osteoporosi e l'alta prevalenza della parodontite suggeriscono di non sottovalutare questa potenziale complicanza.

In questo joint report sono proposte delle raccomandazioni di buona pratica clinica (GCP) che mirano al raggiungimento di un approccio più integrato (prescrittore, odontoiatra, parodontologo e igienista dentale) nella gestione dei pazienti con parodontite sottoposti a terapia AR per disturbi osteometabolici per ridurre il rischio di MRONJ. Odontoiatri e prescrittori sono chiamati a informare i pazienti in merito ai potenziali rischi associati all'impiego dei farmaci AR e alle correlazioni con la salute orale.

Parole chiave: terapia anti-riassorbitiva, osteoporosi, parodontite, perimplantite, MRONJ

Introduzione generale

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da alterato metabolismo osseo e conseguente aumento del rischio di fratture¹. Gli agenti anti-risassorbitivi (AR) sono efficaci nel ridurre il rischio di fratture nei pazienti osteoporotici² ma il loro uso è stato associato ad un rischio aumentato di sviluppare l'osteonecrosi dei mascellari³⁻⁶.

Il primo a descrivere tale condizione è stato Marx in 35 pazienti oncologici e un paziente con osteoporosi indicando con la definizione di "osteonecrosi della mandibola correlata ai bifosfonati" (BRONJ) la necrosi avascolare della mandibola causata da bifosfonati iniettabili (BP)⁶. Negli anni successivi, sono stati descritti ulteriori casi di osteonecrosi correlata anche ad altri farmaci, tra cui denosumab (DNB) e agenti anti-angiogenetici⁷⁻¹⁰. Nel 2014, l'*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) ha modificato la definizione di questa complicanza in "osteonecrosi correlata ai farmaci del mascellare" (MRONJ) per sottolineare che diversi farmaci, oltre agli agenti anti-risassorbimento e ai BP, potrebbero essere responsabili della sua insorgenza¹¹. Più recentemente, un ulteriore nuovo anticorpo monoclonale utilizzato per la prevenzione delle fratture nelle donne osteoporotiche, il romosozumab, è stato associato alla MRONJ¹². Nel 2022, l'AAOMS ha aggiornato la definizione di MRONJ¹³ includendo i seguenti elementi:

1. Trattamento in corso o pregresso con AR da solo o in combinazione con immunomodulatori o farmaci anti-angiogenetici.
2. Osso esposto o osso che può essere sondato attraverso una fistola intraorale o extraorale nella regione maxillo-facciale che persiste da più di otto settimane.
3. Nessuna storia di radioterapia nel distretto maxillo-facciale o metastasi dei mascellari.

La MRONJ può insorgere spontaneamente, anche se le procedure di chirurgia dento-alveolare e l'estrazione dentale, sono considerate il principale fattore di rischio¹⁴. La durata della terapia AR può essere correlata ad un aumentato rischio di MRONJ¹⁵.

L'estrazione dei denti può essere dovuta a molteplici cause ma la principale è la parodontite, una malattia infiammatoria multifattoriale cronica che in assenza di trattamento è caratterizzata dalla progressiva distruzione dei tessuti di supporto del dente^{16,17} e che condivide alcuni meccanismi patogenetici con l'osteoporosi. È stata ipotizzata una associazione bidirezionale tra queste due malattie^{18,19} e riteniamo particolarmente importante valutare con attenzione il paziente affetto da entrambe queste condizioni.

Nonostante esistano numerose linee guida per la gestione odontoiatrica dei pazienti osteoporotici sottoposti a terapia AR^{20,13,21} al meglio delle nostre conoscenze, pochissi-

mi si sono occupati specificamente della gestione clinica dei pazienti affetti sia da parodontite che da osteoporosi. Questo documento congiunto della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) e della Società Italiana di Parodontologia e Implantologia (SIIdP) ha i seguenti obiettivi: 1) chiarire le possibili implicazioni della terapia anti-risassorbimento (AR) tra i pazienti osteoporotici, ad alto rischio di frattura da fragilità ossea, che sono affetti da malattie parodontali, tra cui parodontite e gengivite e/o che hanno necessità di una riabilitazione implantare per motivi estetico-funzionali. 2) valutare il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola correlata ai farmaci (MRONJ) spontaneamente o a seguito di procedure di chirurgia orale o parodontale rispetto al rischio di frattura ossea scheletrica nei pazienti in terapia AR 3) identificare dei percorsi diagnostico-terapeutici comuni tra il prescrittore, l'odontoiatra e il parodontologo.

Evidenze attuali e contesto

Osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa e della qualità ossea (macro e microarchitettura, proprietà dei materiali, geometria e micro-danno), che porta alla fragilità ossea e a un rischio più elevato di fratture¹. La prevalenza dell'osteoporosi è in aumento in tutto il mondo a causa dell'invecchiamento della popolazione globale²². L'impatto epidemiologico dell'osteoporosi è impressionante: in Italia, circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini hanno l'osteoporosi e, nei prossimi 25 anni, la percentuale della popolazione over 65 aumenterà del 25%, quindi è prevedibile un aumento proporzionale di questa condizione¹.

L'osteoporosi è associata ad un alto rischio di fratture a bassa energia dell'anca, della colonna vertebrale, dell'omero prossimale e dell'avambraccio. Le fratture dell'anca sono le fratture che pesano maggiormente sulla spesa per i servizi sanitari in tutto il mondo rispetto ad altri siti di frattura²³. La frattura dell'anca porta comunemente a disabilità fisica a lungo termine, riducendo la qualità della vita e compromettendo la capacità di vivere in modo indipendente e svolgere attività quotidiane. Le conseguenze delle fratture dell'anca includono anche depressione, comorbilità sanitarie e aumento del rischio di morte²⁴. In Italia, il numero di anziani con fratture dell'anca è aumentato del 28,62% in 15 anni²⁵.

La patogenesi del rischio di osteoporosi e fratture è multifattoriale e dipende da diversi fattori di rischio indipendenti. Spesso, i pazienti osteoporotici hanno fattori di rischio che portano a una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e fattori di rischio che sono completamente

o parzialmente indipendenti dalla BMD, come quelli che influenzano la qualità ossea e fattori scheletrici extra. Nel complesso, una bassa BMD, una storia di fratture da fragilità, l'età e una storia familiare di osteoporosi sono i principali fattori di rischio per la frattura osteoporotica. Tuttavia, diversi altri fattori e condizioni possono influenzare direttamente la BMD, come il sesso, l'assunzione di calcio, l'attività fisica, l'età della menopausa, la disabilità fisica, i segnali ambientali, il consumo di alcol, alcuni farmaci (ad esempio, steroidi o diuretici), il fumo, il basso peso corporeo e la carenza di vitamina D. Inoltre, la comorbilità aumenta il rischio individuale di frattura attraverso meccanismi patogenetici che interessano sia le vie scheletriche che extra-scheletriche che comportano cadute e fratture. Anche la genetica esercita una forte influenza sulla BMD e sulla microarchitettura ossea²². I pazienti con fattori di rischio multipli sono a più alto rischio di frattura osteoporotica rispetto ai pazienti con un singolo fattore di rischio, inclusa una riduzione isolata della BMD, a causa del loro effetto sinergico che aumenta esponenzialmente il rischio di frattura.

Terapia farmacologica dell'osteoporosi

La gestione dell'osteoporosi richiede un approccio centrato sul paziente e completo per prevenire le fratture da fragilità ossea. Il paragrafo seguente si concentrerà sulla gestione farmacologica dell'osteoporosi in relazione allo sviluppo di MRONJ.

I farmaci approvati per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale includono agenti AR, come BP, DNB e modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), quindi l'agente anabolizzante puro teriparatide e il nuovo

agente di formazione ossea e anti-riassorbimento romosozumab (RMB) (Tab. I).

a) Aminobisfosfonati (BP). I BP sono analoghi del pirofosfato inorganico e inibiscono il riassorbimento osseo. Possono bloccare l'attività osteoclastica attraverso un meccanismo d'azione che dipende dalla presenza o dall'assenza di un gruppo amminico nella loro struttura chimica. Tutti i BP sviluppati finora per il trattamento delle malattie scheletriche possono ridurre il turnover osseo in modo dose-dipendente con aumento proporzionale della densità ossea e diminuzione del rischio di fratture². I BP possono essere classificati in almeno due gruppi con diverse modalità molecolari di azione. I più semplici BP non contenenti azoto (come l'acido etidronico e il clodronato) possono essere metabolicamente incorporati in analoghi non idrolizzabili dell'ATP, che interferiscono con le vie intracellulari ATP-dipendenti. I più potenti, contenenti azoto (N-BP) tra cui pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, minodronato e zoledronato, non sono metabolizzati in questo modo ma inibiscono gli enzimi chiave del mevalonato/colesterolo. Gli N-BP sono utilizzati in un ampio spettro di indicazioni come il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi, nonché il trattamento della malattia di Paget, del mieloma multiplo e dell'ipercalcemia associata a tumori maligni²⁶. In questo lavoro, ci concentreremo sugli N-BP che sono principalmente approvati per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle fratture da fragilità osteoporotica.

b) DNB: è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare RANKL, una citochina che interagisce con il recettore RANK sulla membrana dei pre-osteoclasti e degli osteoclasti maturi, influenzando quindi il reclutamen-

Tabella I. I farmaci più comuni disponibili per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e di altre malattie scheletriche.

Categoria	Classe di farmaci	Nome del farmaco	Marca
Antiriassorbimento	N-bifosfonato (N-BP)	Alendronato Risedronato Zoledronato Ibandronato Pamidronato Minodronato	Binosto®, Fosamax®, Fosavance® Actonel®, Actonel Combi® Aclasta® Zometa® Bondronat®, Bonviva®, lasibon®, Quodixor® Aredia®
	.APP	Clodronato Etidronato	Bonefos®, Clasteon, Loron®
	RANKL inibitore anticorpo monoclonale	Denosumab	Prolia®, Xgeva®
Anabolico	Anabolizzanti correlati al PTH	Teriparatide	Forsteo®, Livogiva®, Movymia®, Osseffyl®, Sondelbay®, TeriparatideTeva®, Terrosa®
Costruttore di ossa	Anti-Sclerostin Anticorpo monoclonale	Romosozumab	Uniformità®

to, la maturazione e la sopravvivenza degli osteoclasti ²⁷. La somministrazione sottocutanea di DNB è seguita da una riduzione del riassorbimento osseo osteoclastico e, successivamente, da una riduzione dell'attività neoformativa. Le differenze più significative di DNB da BPs sono (a) la durata dell'azione farmacologica, che cessa immediatamente dopo la scomparsa del farmaco dalla circolazione (di solito entro 5-6 mesi dalla somministrazione sottocutanea), (b) la sua azione uniforme su tutte le strutture scheletriche indipendentemente dal turnover osseo, che si traduce in una maggiore attività farmacologica nell'osso corticale, e (c) il continuo aumento della BMD associato alla terapia a lungo termine, fino a dieci anni, a differenza di quanto accade con altri farmaci antiassorbitivi, che si stabilizzano nella BMD dopo 3-4 anni di terapia, in particolare a livello corticale ¹. Un aspetto degno di nota del trattamento con DNB è che la sua interruzione richiede una rapida rivalutazione del rischio di fratture del paziente e l'inizio di un trattamento alternativo tra gli individui a più alto rischio ²⁸.

c) Romosozumab (RMB): è un anticorpo monoclonale umanizzato recentemente disponibile per il trattamento dell'osteoporosi, che lega e inibisce la sclerostina, che, a sua volta, produce un effetto precoce di formazione ossea associato a una concomitante e sostenuta diminuzione del riassorbimento osseo ²⁹. Le azioni doppie e opposte portano ad un aumento della massa ossea, con BMD più elevata alla colonna lombare, all'anca totale e al collo del femore dopo 12-36 mesi e un miglioramento dei parametri della microarchitettura, entrambi contribuendo a una significativa riduzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e cliniche nelle donne in postmenopausa con osteoporosi grave ³⁰.

d) Teriparatide: Un farmaco anabolizzante puro è il frammento attivo (PTH umano ricombinante 1-34) dell'ormone paratiroideo che stimola marcatamente la formazione ossea. L'effetto di teriparatide sulla BMD trabecolare è significativamente maggiore di quella ottenuta con i bifosfonati, e riduce significativamente la frequenza delle fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne in post-menopausa ³¹.

MRONJ in pazienti trattati con agenti AR per l'osteoporosi

Allo stato attuale, la fisiopatologia di questa condizione non è stata completamente determinata e c'è molto dibattito sui meccanismi attraverso i quali gli agenti AR possono indurre necrosi nell'osso mascellare ³². Recentemente nel consensus aggiornato dell'AAOMS su MRONJ ¹³ sono state proposte diverse ipotesi come il rimodellamento osseo e inibizione dell'angiogenesi, la disfunzione immunitaria innata o acquisita, la predisposizione genetica così come l'infiammazione o l'infezione ³³ con quest'ultime che sembrano svolgere un ruolo importante quando combi-

nate con agenti anti riassorbitivi per indurre MRONJ ³². L'incidenza di MRONJ nei pazienti osteoporotici trattati con AR è molto più bassa rispetto ai pazienti oncologici. Infatti, secondo l'AAOMS, il rischio di MRONJ tra i pazienti osteoporotici esposti a BP, DNB e RMB è basso ¹³ con una incidenza che varia dallo 0,02% allo 0,05%, quasi 10 volte inferiore a quanto riportato per i pazienti oncologici, per i quali l'incidenza può arrivare fino all'8% ³⁴, in particolare per quanto riguarda la co-somministrazione di AR con glucocorticoidi o agenti immunosoppressori ³⁵.

Tuttavia, recenti ampi studi retrospettivi hanno riportato cifre più elevate per MRONJ con un range che va da 0,55% ³⁶ fino a 0,9% ³⁷. L'incidenza sembra aumentare sia in caso di malattie autoimmuni (7,2%) che di artrite reumatoide (13%) ³⁸. I pazienti esposti a DNB per osteoporosi sembrano avere un rischio più elevato di MRONJ rispetto ai BP con un'incidenza che varia dallo 0,04% allo 0,68% ^{39,36,13}. Nel caso di RMB sono stati riportati rari casi di MRONJ ¹² e l'incidenza complessiva rimane simile a quella dei BP (0,03-0,05%) ¹³. Per il farmaco anabolizzante teriparatide la complicità ONJ non è stata riportata. Al contrario, il farmaco è stato utilizzato in casi isolati nel tentativo di curare le complicanze orali legate alla terapia anti riassorbitiva ⁴⁰⁻⁴¹.

Nonostante la MRONJ possa essere considerata una complicanza rara, anche se grave, nel paziente con osteoporosi rispetto a quello oncologico, è necessario tenere in considerazione l'aumento del numero di pazienti in trattamento con AR per disturbi osteometabolici. In Italia, circa 4,5 milioni di persone ricevono diagnosi di osteoporosi, l'80% delle quali sono donne in post-menopausa e nel 2021 si è registrato un aumento del consumo di DNB del 20,9% mentre la prescrizione di BP è stata ridotta (-7,6%) (Rapporto Nazionale AIFA, 2021). Pertanto nonostante la bassa incidenza di MRONJ, un numero sempre maggiore di pazienti può essere esposto al rischio di sviluppare questa complicanza e pertanto si raccomanda di eseguire un esame orale approfondito, con particolare attenzione allo screening parodontale, prima di iniziare la terapia AR e periodicamente dopo il suo inizio ¹¹.

Parodontite

La parodontite è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata dalla progressiva distruzione dei tessuti di sostegno del dente: gengiva, osso alveolare, cemento radicale e legamento parodontale. La parodontite è una malattia multifattoriale legata alla presenza di placca batterica (biofilm dentale) che riconosce altri fattori di rischio quali la predisposizione genetica, l'obesità, una dieta pro-infiammatoria che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della malattia ¹⁶. Inoltre, è stata fortemente associata al diabete, in modo bidirezionale ^{42,43}.

La parodontite è la sesta malattia cronica non trasmissibile più frequente, che colpisce quasi 800 milioni di persone in tutto il mondo ⁴⁴. In Italia, un adulto su cinque è affetto dalla forma più grave di malattia parodontale, che può portare alla perdita dei denti ^{45,17} con un impatto negativo sulla masticazione, sull'estetica e sulla qualità della vita ⁴⁶. Essa insorge tipicamente tra i 30 ei 40 anni e più raramente anche nei giovani ⁴⁷. Recentemente è stata pubblicata una nuova classificazione delle malattie parodontali. La parodontite comprende 4 diversi stadi di gravità crescente essendo lo stadio IV la forma più grave. Il rischio di progressione della malattia è identificato secondo 3 diversi gradi (A, B, C) dove il grado C comporta un rischio di progressione più elevato rispetto al grado A e B ⁴⁸. I maschi, i fumatori, con scarsa igiene orale e una storia familiare di parodontite sono più frequentemente colpiti ⁴⁹. Le interazioni ospite-parassita nei pazienti con parodontite promuovono la produzione locale di molecole pro-infiammatorie, che possono, attraverso lesioni gengivali epiteliali della tasca parodontale, raggiungere il torrente circolatorio e contribuire all'aumento del carico infiammatorio globale del paziente ⁵⁰.

La parodontite, a causa del suo impatto infiammatorio sistemico, appartiene al gruppo delle malattie non trasmissibili (NCD) ed è stata associata ad altre malattie sistemiche, come malattie cardiovascolari, diabete, artrite reumatoide e altre condizioni ⁵⁴. L'infiammazione cronica di basso grado e i fattori di rischio comuni condivisi sono lo sfondo patogenetico che sostiene tale collegamento. Inoltre, l'evidenza suggerisce che il trattamento parodontale può ridurre attivamente i mediatori pro infiammatori a livello sistemico ^{16,51,52,43}. Recentemente, l'osteoporosi e la parodontite sono state correlate in modo bidirezionale: i pazienti con osteoporosi possono essere a più alto rischio di sviluppare parodontite, così come gli individui affetti da malattie parodontali possono avere maggiori probabilità di sviluppare l'osteoporosi ¹⁹.

Se l'infiammazione parodontale rimane non trattata, può progredire fino alla distruzione del legamento alveolo-dentale, portando alla perdita parziale o completa della dentizione, con possibili menomazioni masticatorie ed estetiche.

Con tale scenario clinico, la diagnosi precoce e il trattamento dell'infiammazione gengivale (gengivite), rappresenta una chiave di volta per la prevenzione primaria e secondaria della parodontite. Una condizione che precede lo sviluppo della parodontite è la gengivite, che può colpire quasi il 60% della popolazione adulta ⁵³. Questa condizione è spesso sottovalutata o addirittura erroneamente considerata una condizione normale e il sanguinamento gengivale non riconosciuto come un segno precoce di infiammazione così che il paziente non si rivolge prontamente all'odontoiatra o all'igienista dentale ⁵⁴.

La terapia parodontale include un approccio graduale in 4 fasi. Le fasi 1 e 2 si concentrano sul controllo dell'infiammazione e dei fattori di rischio sistemici, come il diabete incontrollato e il fumo. La fase 3 include il ri-trattamento non chirurgico delle tasche residue seguito in casi specifici da un trattamento chirurgico. La fase 4 fornisce un programma di terapia di supporto parodontale (PSC) che è fondamentale per mantenere la salute parodontale nel tempo. La stabilità della malattia parodontale si raggiunge ottenendo un sanguinamento al sondaggio (BOP) < 10% e in assenza di tasche parodontali (PPD) > 5mm. Dalla fase 1 in poi, è obbligatorio il raggiungimento di un corretto controllo del biofilm domiciliare da parte del paziente, comunemente tradotto in un indice di igiene (OHI-I) < 20% ^{55,56}.

Focus Questions

Quali sono le prove dell'associazione tra osteoporosi e parodontite?

Sia la parodontite che l'osteoporosi sono malattie che mostrano alterazioni del metabolismo osseo strettamente associate all'infiammazione e all'invecchiamento ⁵⁷. La natura multifattoriale della risposta dell'ospite alla malattia parodontale ha portato all'ipotesi che la parodontite potesse essere un fattore di rischio per la progressione dell'osteoporosi e viceversa ^{18,19}.

I meccanismi suggeriti alla base del primo collegamento sono l'interruzione dell'omeostasi riguardante il rimodellamento osseo, l'equilibrio ormonale e la risoluzione della via infiammatoria ⁵⁸.

I pazienti con parodontite presentano alti livelli di mediatore infiammatorio che contribuiscono al carico infiammatorio globale, i cui effetti sistemici possono sostenere la cascata infiammatoria correlata all'evento osteometabolico ^{51,52}.

D'altra parte, la ridotta densità minerale ossea, causata dall'osteoporosi, può compromettere il riassorbimento osseo alveolare a seguito del processo infiammatorio innescato dalla disbiosi tra il biofilm dentale e il sistema immunitario dell'ospite ¹⁹. L'elevata prevalenza di parodontite e osteoporosi nella popolazione anziana può quindi compromettere il successo del controllo di entrambe le malattie.

L'infiammazione cronica contribuisce al rischio di osteoporosi. In questa prospettiva, la risoluzione clinica dell'infiammazione parodontale può svolgere un ruolo nella riduzione dei processi infiammatori sistemici, e i protocolli di trattamento parodontale possono agire come strumento nel controllo della salute sistemica ⁵¹. I trattamenti che mirano ad abbassare l'infiammazione sistemica, possono

migliorare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture legate alla fragilità ⁵⁷.

La terapia parodontale ha dimostrato di essere molto efficace nel mantenere la salute orale e ridurre il rischio di perdita dei denti con tutte le potenziali sequele correlate, compresa la necessità di importanti procedure ricostruttive ossee e chirurgia implantare ^{59,56}.

Pertanto, è ragionevole suggerire che tutti gli individui con fragilità ossea, post-menopausa e che portano altre comorbidità, siano sottoposti a valutazione parodontale indipendentemente dalla necessità di iniziare la terapia con AR per i disturbi osteometabolici.

La stabilità parodontale deve essere raggiunta e possibilmente mantenuta per tutta la vita. Poiché il rischio di MRONJ aumenta nel tempo, è evidente il ruolo strategico della terapia parodontale di supporto (Step IV) ⁵⁶.

La parodontite è un fattore di rischio per MRONJ?

Il razionale biologico alla base di questa relazione è stato studiato in modelli animali ^{60,61}. L'effetto combinato del traumatismo locale dei tessuti molli e duri (cioè l'estrazione del dente) e la conseguente alterazione/compromissione infiammatoria potrebbe rappresentare l'attuale modello eziopatogenetico della MRONJ ^{62,66}. Gli agenti AR diminuiscono l'attività osteoclastica, alterando l'omeostasi ossea e del tessuto connettivo riducendo il riassorbimento e il rimodellamento osseo. Questo fenomeno prolunga l'esposizione ossea in un ambiente affetto da parodontite, caratterizzato da stress ossidativo, endotossinemia e mediatori proinfiammatori, precipitando così la tossicità cellulare e molecolare e, infine, promuovendo l'insorgenza della necrosi locale ⁶⁴. Per quanto riguarda l'omeostasi del tessuto connettivo, un recente lavoro in vitro, ha dimostrato che l'assunzione di BP può compromettere l'attività mitotica dei fibroblasti gengivali umani ⁶⁵.

Diversi studi epidemiologici hanno identificato la parodontite come un fattore di rischio per MRONJ. Una recente revisione sistematica ha esplorato il legame tra malattia parodontale e MRONJ in studi di coorte caso-controllo e retrospettivi ⁶⁶. Nonostante la grande eterogeneità della definizione dei casi per quanto riguarda la parodontite, il rischio di PD nei pazienti affetti da MRONJ rispetto ai controlli era significativamente maggiore (RR 2,75, 95% C.I. 1,67-4,52). L'analisi aggregata sia per la profondità di sondaggio (PPD) che per il livello di attacco clinico (CAL) non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i pazienti MRONJ e i controlli.

Viceversa, la parodontite potrebbe essere considerata un fattore di rischio funzionalmente legato che predispone allo sviluppo di MRONJ dopo l'estrazione del dente in presenza di terapia AR, inclusi BP o DNB. La condizione parodontale ha mostrato un impatto significativo sul ri-

schio di sviluppare MRONJ dopo aggiustamento per l'uso di BP ⁶⁷. L'osteonecrosi può essere associata alla durata della esposizione all'infiammazione parodontale preesistente. Un esperimento sugli animali ha dimostrato che una strumentazione parodontale, in linea con la terapia di mantenimento parodontale nell'uomo, che mira alla rimozione del biofilm da siti affetti da parodontite, migliora le condizioni parodontali e riduce la prevalenza di MRONJ nei ratti trattati con zoledronato ⁶⁷.

Sebbene MRONJ sia una complicanza rara nei soggetti che assumono BP o DNB per il trattamento dell'osteoporosi, i suoi effetti sui tessuti orali possono essere gravi. Va ricordato che molte delle informazioni attualmente disponibili su questo effetto avverso sono state ottenute principalmente da studi osservazionali e non da studi clinici. Non sorprende poi che la posizione della comunità scientifica sia talvolta controversa su alcuni punti critici riguardanti la prevenzione della MRONJ, come l'uso della profilassi antibiotica nella gestione delle procedure chirurgiche intraorali ⁶⁸, la possibilità di sospendere temporaneamente la somministrazione del farmaco ⁶⁹ o la selezione di una finestra terapeutica per eseguire procedure chirurgiche dento-alveolari in caso di terapia con DNB ⁷⁰.

Gli impianti dentali sono un fattore di rischio per MRONJ?

Al giorno d'oggi, le prove disponibili per gli effetti del posizionamento dell'impianto in pazienti osteoporotici sottoposti a terapia AR sono ancora scarse e prive di studi adeguati.

La maggior parte dei casi di MRONJ perimplantare non erano associati al posizionamento dell'impianto ma alla presenza di impianti precedentemente osteointegrati ^{71,72}. In linea generale sembra che l'assunzione di BP a basso dosaggio per via orale nel trattamento dell'osteoporosi, non comprometta la possibilità di eseguire una terapia implantare. Inoltre, la terapia AR non sembra influenzare né il tasso di sopravvivenza degli impianti dentali né le complicanze/fallimenti correlati agli impianti rispetto a quelli inseriti in pazienti che non assumono di BP ⁷³.

Tuttavia, alcuni studi (principalmente case report) hanno sostenuto che le complicanze biologiche perimplantari, come la perimplantite, possono essere associate all'insorgenza di MRONJ in particolare nei pazienti con parodontite, che assumono la terapia AR per più di 5 anni e che sono portatori di comorbidità ^{72,73}.

In questo contesto sembra opportuno un atteggiamento di cautela nella terapia implantare in caso di terapia con AR da più tempo e laddove ci sia un uso di steroidi ^{74,13} come riportato in una recente revisione sistematica dove è stato riportato un rischio elevato di MRONJ associato agli impianti posizionati nel mascellare posteriore nel caso la

durata della terapia con bifosfonati superava i 3 anni e se i pazienti stavano ricevendo corticosteroidi sistemici⁷⁴. Più recentemente, due ulteriori revisioni sistematiche hanno concluso che i pazienti con una storia di trattamento con BP sono a rischio di sviluppare MRONJ dopo il posizionamento dell'impianto ("MRONJ innescato dalla chirurgia implantare"), mentre quelli con una storia di DNB per l'osteoporosi mostrano un rischio trascurabile^{75,76}. Tuttavia, i dati erano basati su case series e studi osservazionali di bassa qualità, rendendo molto difficili le stime del rischio. Nel caso di DNB, in particolare, è stata considerata una singola serie di casi su 212 pazienti osteoporotici: DNB era stato prescritto in dose di 60 mg somministrati ogni 6 mesi e c'è stato un caso riportato di MRONJ³⁸. Considerando tutte queste limitazioni, AAOMS suggerisce che DNB abbia un livello di rischio simile al BP¹³.

Nel complesso, è plausibile che sia la perimplantite piuttosto che la procedura chirurgica di posizionamento dell'impianto in sé a costituire un principale fattore scatenante la MRONJ. Tuttavia, gli odontoiatri dovrebbero considerare che vi è una generale mancanza di prove di alta qualità per quanto riguarda la sicurezza del posizionamento di impianti in pazienti con una storia di farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenici e dovrebbero avere cautela nel pianificare impianti dentali in pazienti sottoposti a terapia AR^{75,76}. Si raccomanda sempre un consenso informato adeguato e specifico per il paziente da ottenere prima del posizionamento dell'impianto, compreso il basso rischio di MRONJ, nonché il fallimento precoce e tardivo dell'impianto. Tuttavia, questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a un regolare programma di mantenimento del richiamo a lungo

termine. La Tabella II riassume i principali fattori di rischio per lo sviluppo di MRONJ, sia a livello locale che sistemico, per identificare un profilo di rischio correlato al paziente.

Conclusioni

Il gruppo SIOT-SIdP ha discusso ed elaborato raccomandazioni di opinione di esperti basate sul livello di qualità delle evidenze esistenti e concentrandosi solo su una specifica coorte di pazienti affetti da malattie parodontali durante l'assunzione di terapia AR per i disturbi osteometabolici. Per i pazienti oncologici in terapia AR e per tutte le altre condizioni dentali e orali il panel suggerisce di fare riferimento alle linee guida SIOCMF-SIPMO^{20,77}.

Clinical Practice Guidelines nei pazienti con parodontite in terapia AR per l'osteoporosi

La SIOT e SIdP ritengono essenziale per migliorare la prevenzione della MRONJ, complicanza non comune ma potenzialmente grave, che i medici prescrittori e gli odontoiatri promuovano una maggiore e più efficace collaborazione alla luce anche di lavori che, valutando il grado di cooperazione, hanno evidenziato un basso livello di collaborazione tra queste due figure professionali⁷⁸. È importante sottolineare che gli odontoiatri non devono suggerire al paziente di interrompere l'assunzione della terapia AR mentre deve essere promossa una stretta collaborazione tra l'odontoiatra e il medico prescrittore. La sospensione della terapia AR o il differimento della somministrazione di DNB devono essere decisi solo dal medico prescrittore.

Tabella II. Identificazione del profilo di rischio dei pazienti per MRONJ.

Fattori di rischio sistemici	Fattori di rischio locali	
	Fattori correlati alla Parodontite	Fattori non Parodontali
Terapia AR > 3 anni	Scarsa igiene orale (PII > 30%)	Carie cervicale/radicolare
Età > 65	Gengivite generalizzata (BOP > 30%)	Lesione endodontica periapicale
Storia di chemioterapia	Parodontite non trattata/non controllata (PD > 4mm, BOP > 20%, perdita ossea progressiva)	Denti parzialmente inclusi
Diabete	Parodontite non controllata Paziente trattato con impianti dentali	Denti fratturati/radici residue
Terapia steroidea	Presenza di perimplantite (PD > 6mm, BOP/PUS, RX Bone Loss > 3mm)	Ulcerazioni traumatiche in presenza di protesi parziale rimovibile
Malattie renali		
Malattie cardiovascolari		
Fumo		
Artrite reumatoide		

**Raccomandazioni per i medici prescrittori
(raccomandazioni expert's opinion basate su prove esistenti)**

1. *Pazienti in procinto di iniziare la terapia AR:* I medici prescrittori devono informare i pazienti sull'effetto a lungo termine della terapia AR e sul rischio di MRONJ. I pazienti devono quindi essere indirizzati per un esame odontoiatrico e parodontale completo prima di iniziare il trattamento. I medici prescrittori possono chiedere al paziente di utilizzare la *SidP App GengiveInForma* per valutare il rischio di avere malattie parodontali (<https://www.sidp.it/app/gengiveinforma/>). I pazienti con malattia parodontale con comorbidità (diabete, CVD, steroidi, artrite reumatoide, obesità ecc.), o storia di chemioterapia o che sono fumatori devono essere considerati a più alto rischio di sviluppare MRONJ in caso di procedure di chirurgia orale. La terapia parodontale deve essere eseguita prima di iniziare la terapia AR. **BASSO RISCHIO DI SVILUPPO DI MRONJ**
2. *Pazienti che sono stati in terapia AR per meno di 3 anni:* i pazienti devono essere incoraggiati ad effettuare controlli regolari dall'odontoiatra per il mantenimento della salute orale e parodontale. Qualsiasi procedura chirurgica orale importante (ad esempio chirurgia parodontale, estrazione dentale, impianti dentali, ecc.) deve essere posticipata fino a quando l'infiammazione parodontale sia sotto controllo con un ridotto sanguinamento al sondaggio e un adeguato controllo del biofilm da parte del paziente. **BASSO RISCHIO DI SVILUPPO DI MRONJ.**
3. *Pazienti che sono stati in terapia AR per più di 3 anni:* per questi pazienti ci si può aspettare un rischio più elevato di MRONJ. I pazienti con parodontite dovrebbero essere inseriti in un programma personalizzato di terapia parodontale di supporto per ridurre al minimo il rischio di recidiva delle malattie parodontali e di conseguenza ridurre il rischio di estrazioni dentarie o di sviluppare perimplantite. In assenza di solide evidenze si consiglia di includere in questa categoria anche i pazienti che sono stati in terapia AR per > 3 anni e che hanno interrotto il trattamento, in particolare per coloro che stavano usando farmaci BP. Inoltre, se l'estrazione dentale per motivi non parodontali è indicata e indifferibile, può essere considerato un aumentato rischio di sviluppare complicanze e il paziente deve essere gestito di conseguenza. **AUMENTO DEL RISCHIO DI SVILUPPO DI MRONJ.**

**Raccomandazioni per l'odontoiatra e il parodontologo
(raccomandazioni expert's opinion basate su prove esistenti)**

Gli odontoiatri devono svolgere un esame orale comple-

to, con particolare attenzione alle condizioni parodontali, seguendo le linee guida EFP-SidP ⁵⁶, <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/10/LG-369-SidP-parodontite.pdf>). Una ortopantomografia recente può essere indicata per una valutazione completa. La diagnosi parodontale è semplice ed efficace e si basa sulla registrazione della profondità del sondaggio parodontale (PD), dell'indice di sanguinamento al sondaggio (BOP) e della perdita ossea radiografica (RBL). Deve essere valutato anche l'indice di igiene orale (il livello di controllo del biofilm domiciliare da parte dei pazienti). La stadiazione e la classificazione devono quindi essere definite, in modo che la terapia parodontale possa essere stabilita di conseguenza per ottenere il controllo dell'infiammazione. Quando possibile, si suggerisce di eseguire tutte le procedure chirurgiche necessarie prima di iniziare la terapia AR ^{13,20,77,32}. Mantenere elevati standard di igiene orale è fondamentale per prevenire le malattie dento-parodontali che possono richiedere estrazioni o altri interventi di chirurgia orale. La fase 4, cioè la terapia parodontale di supporto, dovrebbe essere assicurata a tutti questi pazienti. I pazienti affetti da parodontite con una o più comorbidità (diabete, malattie cardiovascolari, ecc.) devono essere considerati a più alto rischio di MRONJ tra i pazienti osteoporotici e devono essere trattati di conseguenza. Nei fumatori, è necessario raccomandare la cessazione del fumo. In questi pazienti, è importante ottenere salute parodontale e controllo delle malattie sistemiche prima di prendere in considerazione qualsiasi procedura chirurgica orale elettiva. Queste procedure di prevenzione sono raccomandate nonostante che il rischio di MRONJ non possa essere completamente eliminato ^{13,20,77,32}. Se una procedura chirurgica dentoalveolare è inevitabile, i pazienti devono essere informati dei rischi associati.

Scenari clinici principali che possono essere incontrati dall'odontoiatra:

1. *Paziente in attesa di iniziare una terapia AR per i disturbi osteometabolici* (Fig. 1): Si suggerisce che i pazienti debbano essere indirizzati dal medico prescrittore all'odontoiatra per una visita specialistica approfondita. Nel caso in cui venga diagnosticata la malattia parodontale, il livello di trattamento sarà commisurato al livello di gravità e di complessità della malattia (cioè lo stadio e il grado) seguendo le linee guida cliniche del trattamento parodontale. Il paziente deve essere inserito in un programma di cura parodontale di supporto (SPC) in modo da prevenire la futura progressione della malattia parodontale. Lo stesso vale per le malattie perimplantari, cioè mucosite e perimplantite. Le procedure chirurgiche o l'estrazione dentale devono essere eseguite preferibilmente prima che venga iniziata la terapia AR, possono es-

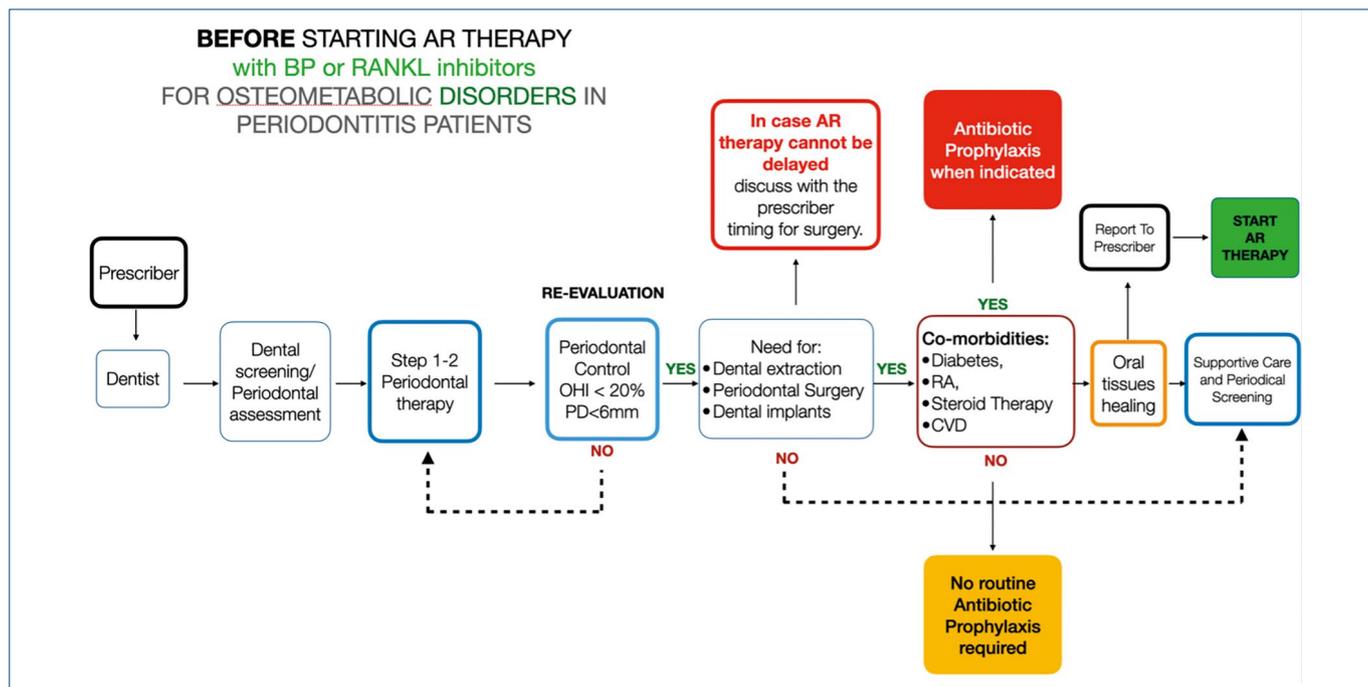


Figura 1. Algoritmi proposti per i pazienti che stanno per iniziare la terapia AR per i disturbi osteometabolici.

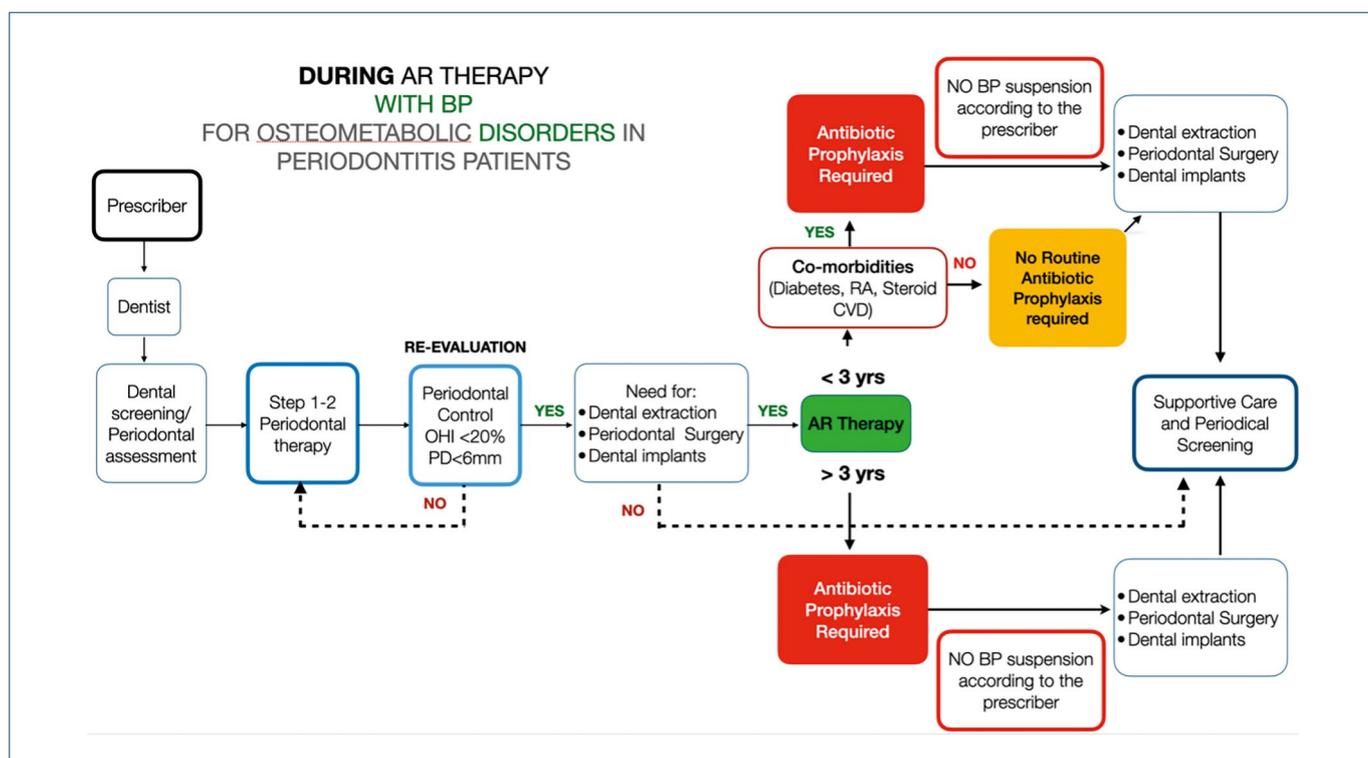


Figura 2. Algoritmi proposti per i pazienti in trattamento con bifosfonati.

essere eseguite seguendo procedure standard e non è richiesta alcuna profilassi antibiotica sistemica di routine a meno che non siano presenti altre comorbidità. **BASSO RISCHIO DI SVILUPPO DI MRONJ**

2. *Pazienti che assumono BP per disturbi osteometabolici* (Fig. 2): Se il paziente non è stato sottoposto precedentemente sottoposto a screening per la parodontite, deve essere indirizzato all'odontoiatra / parodontologo per una valutazione completa. Nel caso in cui venga rilevata la parodontite, la terapia parodontale deve essere eseguita fino a quando non si ottiene la stabilità parodontale. In questa fase non è richiesta alcuna profilassi antibiotica. Se è indicato un ulteriore trattamento (Fase 3 - terapia parodontale chirurgica) può essere presa in considerazione la terapia antibiotica in casi specifici. I denti non trattabili o non recuperabili possono essere estratti e/o gli impianti dentali osteointegrati possono essere posizionati seguendo un protocollo chirurgico standard a condizione che il controllo parodontale sia raggiunto con successo. I pazienti che assumono la terapia AR per > 3 anni sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare MRONJ rispetto a quelli con < 3 anni di terapia AR. Per questo motivo, anche in assenza di chiare evidenze, sembra saggio suggerire la profilassi antibiotica per effettuare interventi chirurgici

dento-alveolari in questa categoria di pazienti. Per coloro che assumono la terapia AR per < 3 anni, la profilassi antibiotica non può essere utilizzata su base routinaria ma a seconda di specifici scenari clinici mentre in caso di comorbidità è necessaria la profilassi antibiotica indipendentemente dalla durata della terapia AR. Sebbene manchino prove chiare, lo stesso approccio può essere suggerito per quei pazienti che sono stati in terapia AR con BP per > 3 anni e hanno interrotto il trattamento. Nel caso in cui la profilassi antibiotica sia indicata l'amoxicillina 1g., tre volte al giorno da solo o con acido clavulanico, è il farmaco solitamente suggerito. È stato proposto anche l'uso dell'associazione di amoxicillina 1 gr tre volte al giorno e metronidazolo, 500 mg t / die. Non c'è accordo per quanto riguarda il periodo di somministrazione postoperatoria, che potrebbe essere compreso tra 5 e 17 giorni. La decisione dovrebbe essere assunta dall'odontoiatra in relazione al livello di rischio del singolo paziente e al processo di guarigione del paziente dopo l'intervento chirurgico⁷⁷. La sospensione della terapia non si è dimostrata efficace nella prevenzione della MRONJ in caso di terapia con^{13,79,80} e quindi non può essere raccomandata su base routinaria. I BP si legano ai siti scheletrici e si accumulano nel tempo determinando la formazione di

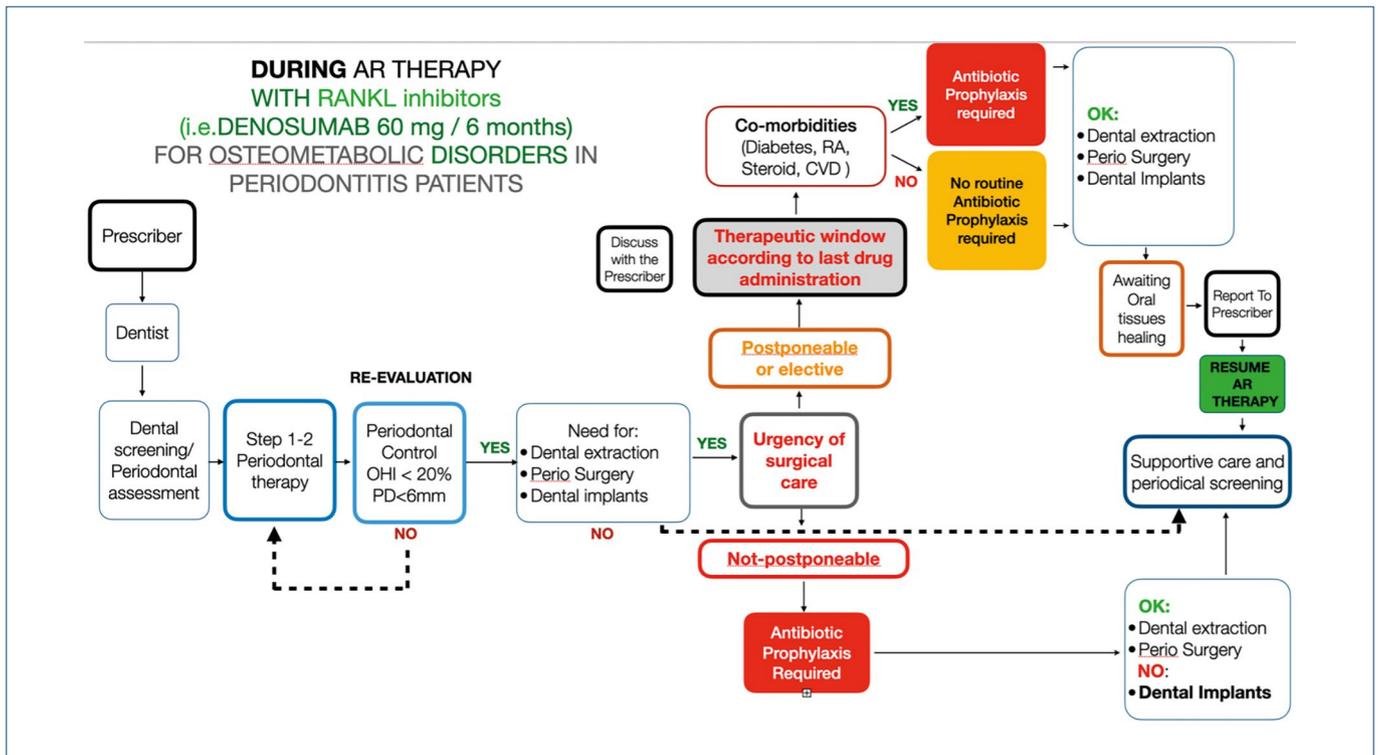


Figura 3. Algoritmi proposti per i pazienti in trattamento con DNB.

una riserva che continua a rilasciare il farmaco per mesi o anni dopo l'interruzione del trattamento ⁸¹.

La terapia BP < 3 anni a BASSO RISCHIO di sviluppo di MRONJ. La terapia con BP > 3 anni AUMENTO DEL RISCHIO di sviluppo di MRONJ.

3. *Pazienti che assumono terapia AR con inibitori di RANKL* (Fig. 3): sebbene il rischio di MRONJ per questi pazienti possa essere considerato ridotto, è obbligatorio ottenere la salute parodontale per ridurre la necessità di estrazione dentali e / o procedure chirurgiche maggiori. È necessario quindi la valutazione parodontale e l'implementazione della terapia parodontale nelle fasi 1 e 2. Le estrazioni dentarie o le procedure di chirurgia orale, compresi gli impianti dentali, devono essere ritardate fino a quando non sia stato ottenuto il controllo parodontale. In tutti i casi in cui le estrazioni dentali o le procedure chirurgiche dento-alveolari non possono essere posticipate, è necessaria la profilassi antibiotica. La somministrazione di DNB non deve essere sospesa a causa del ben noto effetto di rimbalzo, con aumentato rischio di fratture da fragilità dopo la sospensione ⁸². Tuttavia, nel caso in cui le procedure chirurgiche possano essere ritardate, si suggerisce il cosiddetto *window approach*. In questo caso si raccomanda di eseguire le procedure chirurgiche orali 3-4 mesi dopo l'ultima somministrazione di DNB mentre la dose successiva del farmaco può essere somministrata 6-8 settimane dopo l'estrazione o dopo la procedura chirurgica in base anche alla guarigione della ferita ¹³. Un'ulteriore opzione, ancora più sicura, potrebbe essere quella di ritardare la chirurgia dento-alveolare fino al 5° mese dopo l'ultima dose di DNB. Fa parte della buona pratica clinica comunicare con il bone-specialist (medico prescrittore) ed eventualmente discutere la fattibilità di ritardare ulteriormente la dose successiva di DNB di 1 mese ⁷⁰. La profilassi antibiotica in questo scenario è necessaria solo in caso di comorbidità. BASSO RISCHIO DELLO sviluppo MRONJ.

Highlights

- I farmaci AR come BP, DNB e RMB sono molto efficaci nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture ossee da fragilità.
- La parodontite è una malattia infiammatoria infettiva diffusa che è la principale causa di perdita dei denti ed è strettamente connessa con altre malattie sistemiche, tra cui l'osteoporosi.
- MRONJ è una complicanza grave e rara associata all'uso di farmaci AR nei pazienti osteoporotici. L'incidenza riportata è piuttosto bassa e varia tra lo 0,01-0,9%, ma può essere maggiore in presenza di comorbidità.
- Parodontite e MRONJ condividono alcuni fattori di ri-

schio, come diabete, fumo, steroidi, malattie cardiovascolari e artrite reumatoide.

- Il rischio di sviluppare MRONJ in una parodontite trattata con successo è molto inferiore al rischio di frattura da fragilità in una persona ad alto rischio, come quelli con frattura precedente.
- Le condizioni orali e parodontali devono essere valutate prima di iniziare una terapia AR e l'infiammazione intraorale locale deve essere messa sotto controllo. La terapia parodontale è efficace nel ridurre il rischio di estrazione dei denti, e quindi la necessità di un importante intervento ricostruttivo osseo e il posizionamento di impianti.
- Il controllo dell'infiammazione parodontale deve essere ottenuto e mantenuto nel tempo nei pazienti affetti da osteoporosi trattati con AR
- Le malattie perimplantari piuttosto che il posizionamento di impianti dentali possono essere considerate un fattore scatenante per MRONJ; Per questo motivo, sono fondamentali il controllo della parodontite e delle malattie infiammatorie perimplantari e l'inclusione dei pazienti in un programma parodontale di supporto.
- La terapia AR non deve essere interrotta o modificata dall'odontoiatra a meno che ciò non sia fatto in accordo con il prescrittore.
- La sospensione della terapia con BP non è raccomandata su base routinaria per la loro farmacocinetica e i loro effetti a lungo termine sul metabolismo osseo.
- La somministrazione di DNB non deve essere sospesa per l'effetto rimbalzo che può aumentare il rischio di fratture ossee. Si suggerisce l'utilizzo della finestra terapeutica per le procedure chirurgiche dento-alveolari.
- È consigliabile che i tempi per le estrazioni dentali e le procedure chirurgiche siano calibrati tra odontoiatra e prescrittore in base alle condizioni di salute orale e generale e al tempo e al tipo di farmaci AR utilizzati.
- Un approccio più integrato tra medico curante, odontoiatra, parodontologo e igienista dentale dovrebbe essere incoraggiato in particolare nella gestione dei pazienti affetti da parodontite che assumono farmaci AR per disturbi osteometabolici.
- I medici prescrittori e gli odontoiatri devono informare i pazienti in merito al potenziale rischio associato all'uso a lungo termine della terapia AR.

Finanziamento

Questo manoscritto è stato finanziato dalla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) e dalla Società Italiana di Parodontologia e Implantologia (SIdP)

Conflitto di interessi

M.L. Brandi: Onorari: Amgen, Bruno Farmaceutici, Calcilytix, Kyowa Kirin, UCB

Borse di studio e/o relatore: Abiogen, Alexion, Amgen, Amolyt, Amorphical, Bruno Farmaceutici, CoGeDi, Echolight, Eli Lilly, Enterabio, Gedeon Richter, Italfarmaco, Kyowa Kirin, Menarini, Monte Rosa, SPA, Takeda, Theramex, UCB.

Consulente: Aboca, Alexion, Amolyt, Bruno Farmaceutici, Calcilytix, Echolight, Kyowa Kirin, Personal Genomics, UCB.

Bibliografia

- 1 Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the Management of Osteoporosis and Fragility Fractures. *Intern Emerg Med* 2019;14: 85-102. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>.
- 2 Center JR, Lyles KW, Bliuc D. Bisphosphonates and Lifespan. *Bone* 2020;141:115566. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115566>.
- 3 Grbic JT, Black DM, Lyles KW, et al. The Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving 5 Milligrams of Zoledronic Acid: Data from the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly clinical trials program, *J Am Dent Ass* 2010;141:1365-1370. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0082>
- 4 Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27:694-701. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1479>
- 5 Hallmer F, Andersson G, Gotrick B, et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;126:477.
- 6 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) Induced Avascular Necrosis of the Jaws: A Growing Epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
- 7 Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:959-63. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010>.
- 8 Pakosch D, Papadimas D, Munding J, et al. Osteonecrosis of the Mandible Due to Anti-Angiogenic Agent, Bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg* 2013;17:303-306. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0379-9>
- 9 Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosi delle mascelle indotta dalla terapia anti-RANK Ligand. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48:221-223. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.08.030>
- 10 Vallina C, Ramirez L, Torres J, et al Osteonecrosis of the Jaws Produced by Sunitinib: A Systematic Review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal* 2019;24:e326-338. <https://doi.org/10.4317/medoral.22858>
- 11 Ruggiero S.L, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- 12 Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>
- 13 Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80:920-43. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- 14 Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, et al. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42:922-932. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>.
- 15 Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-253. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.050>
- 16 Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, et al. Interaction of Lifestyle, Behaviour or Systemic Diseases with Dental Caries and Periodontal Diseases: Consensus Report of Group 2 of the Joint EFP/ORCA Workshop on the Boundaries between Caries and Periodontal Diseases. *J Clin Periodontol* 2017;44:S39-51. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12685>
- 17 Pitchika V, Jordan RA, Norderyd O, et al. Factors Influencing Tooth Loss in European Populations. *J Clin Periodontol* 2022;49:642-53. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13642>
- 18 Loos BG, Van Dyke TE. The Role of Inflammation and Genetics in Periodontal Disease. *Periodontology* 2000, 2020;83: 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- 19 Xu S, Zhang G, Guo J-F, et al. Associations between Osteoporosis and Risk of Periodontitis: A Pooled Analysis of Observational Studies. *Oral Dis* 2021;27:357-369. <https://doi.org/10.1111/odi.13531>
- 20 Campisi, G, Bedogni, A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione (2nd ed.). Chapter 2, pag 130. Palermo University Press 2020.
- 21 Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* Apr 2022;107(5):1441-1460. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>
- 22 Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis: Summary Statements and Recommendations from the Italian Socie-

- ty for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol* 2017;18:3-36. <https://doi.org/10.1007/s10195-017-0474-7>
- 23 Johnell O, Kanis JA. (). An Estimate of the Worldwide Prevalence and Disability Associated with Osteoporotic Fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>
- 24 Ferrari S, Reginster J-Y, Brandi ML, et al. Unmet Needs and Current and Future Approaches for Osteoporotic Patients at High Risk of Hip Fracture. *Arch Osteoporos* 2016;11:37. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0292-1>
- 25 Piscitelli P, Neglia C, Feola M, et al. Updated Incidence and Costs of Hip Fractures in Elderly Italian Population. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:2587-93. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01497-0>
- 26 Ebetino FH, Sun S, Cherian P, et al. Bisphosphonates: The Role of Chemistry in Understanding Their Biological Actions and Structure-Activity Relationships, and New Directions for Their Therapeutic Use. *Bone* 2022;156, 116289. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116289>
- 27 Kendler DL, Cosman F, Stad RK, et al. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther* 2022;39:58-74. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>
- 28 Kim AS, Girgis CM, McDonald MM. Osteoclast Recycling and the Rebound Phenomenon Following Denosumab Discontinuation. *Curr Osteoporos Rep* 2022;20: 505-15. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00756-5>
- 29 Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N, et al. Bone-Forming and Antiresorptive Effects of Romosozumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Bone Histomorphometry and Microcomputed Tomography Analysis After 2 and 12 Months of Treatment. *J Bone Miner Res* 2019;34:1597-1608. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3735>
- 30 Singh, S, Dutta, S, Khasbage, S, Kumar, T, Sachin, J, Sharma, J, & Varthya, S.B. (2022). A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Romosozumab in Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int* 33(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06095-y>
- 31 Zhang D, Potty A, Vyas P, Lane J. (2014) The role of recombinant PTH in human fracture healing: a systematic review. *J Orthop Trauma.*;28:57-62
- 32 Schiodt, M, Otto, S, Fedele, S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis.* 2019; 25: 1815- 1821. <https://doi.org/10.1111/odi.13160>
- 33 Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. (2015) Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:489, <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>
- 34 Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*2019;37:2270-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>
- 35 Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>
- 36 Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2022;37:340-348. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4472>
- 37 Fujieda, Y, Doi M, Asaka T, et al. Incidence and risk of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) after tooth extraction in patients with autoimmune disease. *J. Bone Miner Metab.* 2020;38:1-8. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01089-y>
- 38 Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *TJ Clin Endocrinol Metab* 2019;04:2443-52. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01965>
- 39 Kwon YD, Kim DY. Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)* 2016;4(4):41. <https://doi.org/10.3390/dj4040041>
- 40 Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist* 2010;30:77-82. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2009.00128.x>
- 41 Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-Mofrad A, et al. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized, controlled preclinical study in rats. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45:275-280. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.12.010>
- 42 Dicembrini I, Serni L, Monami M, et al. Type 1 Diabetes and Periodontitis: Prevalence and Periodontal Destruction - a Systematic Review. *Acta Diabetol* 2020;57:1405-12. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01531-7>
- 43 Sanz M, Ceriello C, Buysschaert M, et al. Scientific Evidence on the Links between Periodontal Diseases and Diabetes: Consensus Report and Guidelines of the Joint Workshop on Periodontal Diseases and Diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018;45:138-49. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12808>
- 44 Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, et al. Global, Regional, and National Burden of Severe Periodontitis, 1990-2019: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *J Clin Periodontol* 2021;8:1165-88. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13506>
- 45 Aimetti M, Perotto S, Castiglione A, et al. Prevalence of Periodontitis in an Adult Population from an Urban Area in North Italy: Findings from a Cross-Sectional Population-Based

- Epidemiological Survey. *J Clin Periodontol* 2015;42:622-31. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12420>
- 46 Reynolds I, Duane B. Periodontal Disease Has an Impact on Patients' Quality of Life: Question: Do Periodontal Diseases Impact on Quality of Life?. *Evidence-Based Dentistry*, 2018; 19:14-15. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401287>
- 47 Morales A, Strauss FJ, Hämmerle CHF, et al. Performance of the 2017 AAP/EFP Case Definition Compared with the CDC/AAP Definition in Population-based Studies. *J Periodontol* 2022;93:1003-13. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0276>
- 48 Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and Grading of Periodontitis: Framework and Proposal of a New Classification and Case Definition. *J Periodontol* 2018;89:S159-72. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- 49 Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent Epidemiologic Trends in Periodontitis in the USA. *Periodontology* 2000, 2020;82:257-67. <https://doi.org/10.1111/prd.12323>
- 50 Hajishengallis G, Chavakis T. Local and Systemic Mechanisms Linking Periodontal Disease and Inflammatory Comorbidities. *Nat Rev Immunol* 2021;21:426-40. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- 51 D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, et al. Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection Is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. *J Dent Res* 2004;83:156-60. <https://doi.org/10.1177/154405910408300214>
- 52 Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, et al. Severe Periodontitis Is Associated with Systemic Inflammation and a Dysmetabolic Status: A Case-Control Study. *J Clin Periodontol* 2007;34: 931-37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01133.x>
- 53 Li Y, Lee S, Hujuel P, et al. Prevalence and Severity of Gingivitis in American Adults. *Am J Dent* 2010;23:9-13.
- 54 Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, et al. Primary Prevention of Periodontitis: Managing Gingivitis. *J Clin Periodontol* 2015;42, S71-76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>
- 55 Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and Case Definitions for Periodontitis. *J Clin Periodontol* 2018;45:S162-70. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- 56 Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of Stage I-III Periodontitis - The EFP S3 Level Clinical Practice Guideline. *J Clin Periodontol* 2020;47:4-60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- 57 Yu B, Wang C-Y. Osteoporosis and Periodontal Diseases - An Update on Their Association and Mechanistic Links. *Periodontology* 2000, 2022;89:99-113. <https://doi.org/10.1111/prd.12422>
- 58 Zhu L, Zhou C, Chen S, et al. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells* 2022;11:3380. <https://doi.org/10.3390/cells11213380>
- 59 Herrera D, Sanz M, Kebschull M, et al. Treatment of Stage IV Periodontitis: The EFP S3 Level Clinical Practice Guideline. *J Clin Periodontol* 2022;49:4-71. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13639>
- 60 Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in the Rat. *J Bone Miner Res* 2011;26:1871-82. <https://doi.org/10.1002/jbmr.379>
- 61 Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, et al. Zoledronate Impairs Socket Healing after Extraction of Teeth with Experimental Periodontitis. *J Dent Res* 2018;97:312-20. <https://doi.org/10.1177/0022034517732770>
- 62 Gkouveris I, Hadaya D, Soundia A, et al. Vasculature Submucosal Changes at Early Stages of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ). *Bone* 2019;123:234-45. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.031>
- 63 Lesclous P, Najm SA, Carrel J-P, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Key Role of Inflammation? *Bone* 2009;45:843-52. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.011>
- 64 Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, et al. Infection and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res* 2015;94:534-39. <https://doi.org/10.1177/0022034515572021>
- 65 Taniguchi N, Osaki M, Onuma K, et al. Bisphosphonate-induced Reactive Oxygen Species Inhibit Proliferation and Migration of Oral Fibroblasts: A Pathogenesis of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Periodontol* 2020;91:947-55. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0385>
- 66 Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Chamorro-Petronacci C, et al. Association between Periodontitis and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2020;49:190-200. <https://doi.org/10.1111/jop.12963>
- 67 Castillo EJ, Messer JG, Abraham AM, et al. Preventing or Controlling Periodontitis Reduces the Occurrence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Rice Rats (*Oryzomys Palustris*). *Bone* 2021;145:115866. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115866>
- 68 Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, et al. Lack of Evidence in Reducing Risk of MRONJ after Teeth Extractions with Systemic Antibiotics. *J Oral Sci* 2021;63:217-26. <https://doi.org/10.2334/josnusd.21-0016>
- 69 Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, et al. Stage-Specific Therapeutic Strategies of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Drug Suspension Protocol. *Clin Oral Investig* 2018;22:597-615. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2325-6>
- 70 Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. A Pragmatic Window of Opportunity to Minimise the Risk of MRONJ Development in Individuals with Osteoporosis on Denosumab Ther-

- apy: A Hypothesis. *Head Face Med* 2021;17:25. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00280-4>
- 71 Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants. *J Craniofac Surg* 2016;27:697-701. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002564>
- 72 Seki K, Namaki S, Kamimoto A, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Subsequent to Peri-Implantitis: A Case Report and Literature Review. *Journal of Oral Implantol* 2021;47:502-510. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00385>
- 73 Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, et al. The Effect of Antiresorptive Drugs on Implant Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Oral Implants Research* 2018;29:54-92. <https://doi.org/10.1111/clr.13282>
- 74 Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated with Implant and Regenerative Treatments: Systematic Review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* 2019;24:e195-e203. <https://doi.org/10.4317/medoral.22691>
- 75 Owen B, Bradley H. Is it safe to place implants in patients at risk of MRONJ? *Evid Based Dent* 2021;22:108-109. <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0196-9>
- 76 Sher J, Kirkham-Ali K, Luo JD, et al. Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantol* 2021;47:249-268. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00351>
- 77 Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5998. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>
- 78 Yamori M, Tamura M, Mikami M, et al. Differences in the Knowledge and Experience of Physicians and Dentists About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporotic Patients. *Int Dent J* 2021;71:336-42. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.005>
- 79 Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(2):117-135. <https://doi.org/10.1016/j.oool.2018.09.008>
- 80 Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, et al.; Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDDM). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 2017;28:2465-2473. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4063-7>
- 81 Weiss HM, Pfaar U, Schweitzer A, et al. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid. *Drug Metab Dispos* 2008;36:2043-9. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.021071>
- 82 Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>