

L'implantologia osteointegrata è oggi considerata una predicibile modalità di trattamento per la sostituzione degli elementi dentari mancanti nel paziente edentulo o parzialmente edentulo. I pazienti considerati "a rischio" sono quelli che presentano problematiche particolari che interferiscono con la quotidiana pratica clinica. Sono



pazienti che necessitano di cure speciali, ovvero need special patients, con le quali l'odontoiatra può rapportarsi serenamente solo se il suo bagaglio culturale viene costantemente arricchito e aggiornato. Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento delle richieste di trattamento odontoiatrico ambulatoriale dei pazienti con bisogni speciali. Un molteplice numero di fattori ha contribuito alla crescita di questo fenomeno. Innanzitutto le multiterapie consentono un buon livello di vita di questi pazienti, per cui aumenta il loro desiderio di

usufruire di condizioni stabili del cavo orale, in secondo luogo, i costi delle cure sanitarie stanno continuamente aumentando, per cui si cerca di limitare le spese a carico del SSN trattando i pazienti presso strutture ambulatoriali ed evitando, per quanto è possibile, l'ospedalizzazione. Nel passato, quando l'igiene personale e l'accesso alle cure odontoiatriche erano poco diffusi e i mezzi diagnostico-terapeutici limitati, era frequente rilevare edentulia parziale o totale in questi pazienti. Attualmente le condizioni di salute del cavo orale sono migliorate anche nei pazienti con bisogni speciali per la diffusione della prevenzione e quindi per una maggiore attenzione alle problematiche odontoiatriche.

La Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica che è il risultato del coronamento di un progetto di ricerca scientifica, è stata fondata ed è diretta da Marco Baldoni, Direttore del Dipartimento di Chirurgia e Medicina Interdisciplinare, Professore Ordinario di Malattie Odontostomatologiche, Direttore della Clinica Odontoiatrica, Presidente dei Corsi di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria e Igiene Dentale dell'Università degli Studi di Milano - Bicocca.



5

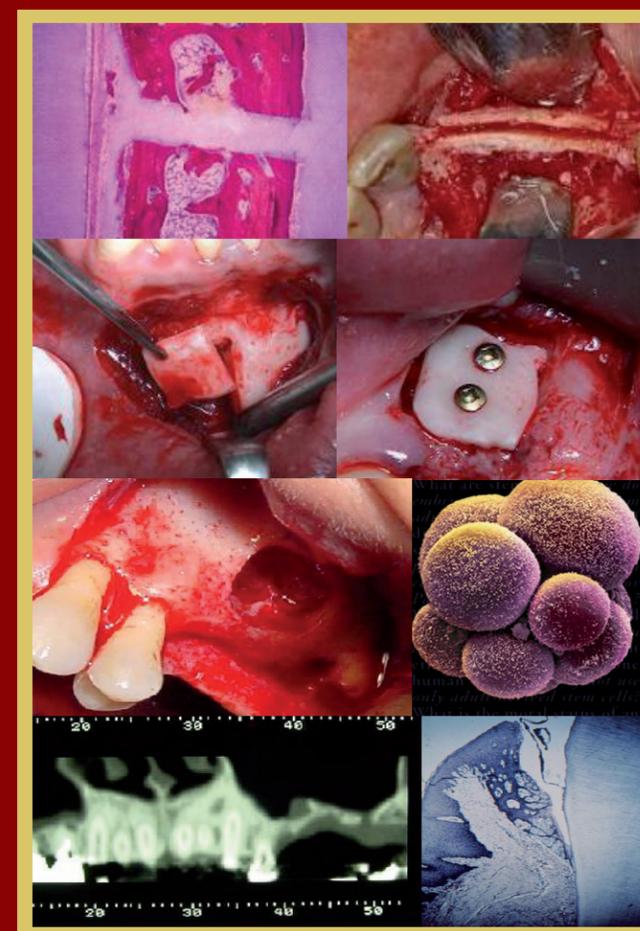
CARINI - INGROSSO - PIRRONE - BANDONI - GATTI - VIAN - BALDONI L'IMPLANTOLOGIA NEL PAZIENTE CON BISOGNI SPECIALI



Università degli Studi di Milano-Bicocca
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica
anno accademico 2011 - 12

FABRIZIO CARINI - ROBERTO INGROSSO
FRANCESCO PIRRONE - LIN BANDONI
GIANBATTISTA GATTI - ALBERTO VIAN - MARCO BALDONI

L'IMPLANTOLOGIA NEL PAZIENTE CON BISOGNI SPECIALI



LE MONOGRAFIE

della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica

Foto di copertina:

Immagini di chirurgia implantare
nel paziente con bisogni speciali

Nella 4° di copertina

Nella foto in alto:

Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza: sede della Clinica Odontoiatrica
dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca

Nella foto in basso:

Settore didattico della Facoltà di Medicina e Chirurgia
dell'Università degli Studi di Milano Bicocca

Scuola di Specializzazione
in
Chirurgia
Odontostomatologica

Autori

Fabrizio Carini



Policlinico di Monza
Istituto di Ricovero e Cura ad Alta Specializzazione

Roberto Ingrosso



Francesco Pirrone



Lin Bandoni



Gianbattista Gatti



Alberto Vian



Marco Baldoni



Policlinico di Monza
Istituto di Ricovero e Cura ad Alta Specializzazione



Università degli Studi di Milano- Bicocca
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie
Biomediche

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica

Direttore: Prof. Marco Baldoni

Coordinatore: Prof. Fabrizio Carini

Anno Accademico 2010 - 2011



**Policlinico
di Monza**

Istituto di Ricovero e Cura ad Alta Specializzazione

L'IMPLANTOLOGIA NEL PAZIENTE CON BISOGNI SPECIALI

LE MONOGRAFIE

della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica

LE MONOGRAFIE

Della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica

Volumi già pubblicati

***1 - OSTEOINTEGRAZIONE AVANZATA
VALUTAZIONE DIAGNOSTICA E PROGETTAZIONE
TERAPEUTICA RIGENERATIVA NELLE GRAVI ATROFIE
OSSEE DEI MASCELLARI***

***2 - LA CHIRURGIA ORALE NEL PAZIENTE
CON BISOGNI SPECIALI:
IL PAZIENTE ONCOLOGICO
PARTE PRIMA***

***3 - LA CHIRURGIA ORALE NEL PAZIENTE
CON BISOGNI SPECIALI:
IL PAZIENTE ONCOLOGICO
PARTE SECONDA***

***4 - LA MICROINVASIVITA'
IN CHIRURGIA ORALE***

***5 - L'IMPLANTOLOGIA NEL PAZIENTE
CON BISOGNI SPECIALI***

Finito di stampare nel mese di luglio 2012 presso la
Soc. Coop. Grafica ETICA rl
Afragola (Na) - tel. 081 8524483
email:eticagrafica@inwind.it

© 2012 Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano - Bicocca
Direttore Prof. Marco Baldoni

Tutti i diritti di copyright sono riservati, nessuna parte di questa opera può essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico, senza l'autorizzazione scritta del Direttore della Clinica.

PREFAZIONE:

L'implantologia osteointegrata è oggi considerata una predicibile modalità di trattamento per la sostituzione degli elementi dentari mancanti nel paziente edentulo o parzialmente edentulo.

I pazienti considerati "a rischio" sono quelli che presentano problematiche particolari che interferiscono con la quotidiana pratica clinica. Sono pazienti che necessitano di cure speciali, ovvero *need special patients*, con le quali l'odontoiatra può rapportarsi serenamente solo se il suo bagaglio culturale viene costantemente arricchito e aggiornato.

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento delle richieste di trattamento odontoiatrico ambulatoriale dei pazienti con bisogni speciali. Un molteplice numero di fattori ha contribuito alla crescita di questo fenomeno.

Innanzitutto le multiterapie consentono un buon livello di vita di questi pazienti, per cui aumenta il loro desiderio di usufruire di condizioni stabili del cavo orale, in secondo luogo, i costi delle cure sanitarie stanno continuamente aumentando, per cui si cerca di limitare le spese a carico del SSN trattando i pazienti presso strutture ambulatoriali ed evitando, per quanto è possibile, l'ospedalizzazione.

Nel passato, quando l'igiene personale e l'accesso alle cure odontoiatriche erano poco diffusi e i mezzi diagnostico-terapeutici limitati, era frequente rilevare edentulia parziale o totale in questi pazienti. Attualmente le condizioni di salute del cavo orale sono migliorate anche nei pazienti con bisogni speciali per la diffusione della prevenzione e quindi per una maggiore attenzione alle problematiche odontoiatriche.

Prof. Marco Baldoni
Direttore del Dipartimento di Chirurgia e Medicina Interdisciplinare
Direttore della Clinica Odontoiatrica
Università degli Studi di Milano Bicocca

INTRODUZIONE:

Il testo rappresenta il compendio clinico scientifico del 5° Ciclo della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica dell'Università degli Studi Milano-Bicocca.

Questo volume si propone di analizzare le applicazioni dell'implantologia di base nei pazienti con bisogni speciali, ai quali spesso in passato è stato negato l'accesso alle più moderne tecniche chirurgiche e riabilitative.

Con il termine di salute orale nel paziente con bisogni speciali si intende una condizione che descrive un cavo orale stabile, relativamente povero di disturbi o processi patologici, adeguato ai processi funzionali. L'odontoiatra si confronta tutti i giorni, nella sua pratica clinica, con problemi collegati allo stato di salute dei suoi pazienti: cardiopatici, scoagulati, ipertesi ecc.

In primo luogo sarà descritto un protocollo operativo dei pazienti geriatrici e scoagulati secondo la filosofia comportamentale dell'Università Milano-Bicocca. Successivamente verrà affrontato l'argomento del management chirurgico-implantare nei pazienti diabetici e nei pazienti in terapia con bifosfonati.

Infine sarà sviluppato il tema riabilitativo di una categoria particolarmente "a rischio" rappresentata dai pazienti oncologici e resecati.

Ogni argomento è correlato da una esemplificativa iconografia dei casi clinici affrontati.

Dott. Prof. Fabrizio Carini
Ricercatore Prof. Agg.
Titolare dell'insegnamento di Chirurgia Orale
Università degli Studi di Milano Bicocca

INDICE

| | | |
|--|------|----|
| OSTEOINTEGRAZIONE NEL PAZIENTE GERIATRICO | Pag. | 11 |
| FILOSOFIA COMPORTAMENTALE IN “GERO-ODONTOIATRIA”: PRINCIPI GENERALI PER L’APPROCCIO ODONTOSTOMATOLOGICO AL PAZIENTE ANZIANO | » | 11 |
| INVECCHIAMENTO ORALE E PATOLOGIE PIÙ FREQUENTI DELLA BOCCA IN ETÀ SENILE | » | 11 |
| PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA GESTIONE DELLA MEDICINA ORALE DEL PAZIENTE ANZIANO: LA FILOSOFIA COMPORTAMENTALE GERO-ODONTOIATRICA | » | 13 |
| - <i>Trattamento delle patologie del cavo orale nelle persone anziane</i> | » | 15 |
| - <i>Malattia parodontale, edentulismo, lesioni mucose nei pazienti anziani</i> | » | 16 |
| - <i>Analisi degli studi sul successo degli impianti dentali nel paziente geriatrico</i> | » | 16 |
| - <i>Discussione</i> | » | 18 |
| SEZIONE SPERIMENTALE | » | 19 |
| SCOPO DELLA RICERCA | » | 19 |
| MATERIALI E METODI | » | 19 |
| - Criteri di successo implantare: | » | 20 |
| - Valutazione clinica | » | 21 |
| RISULTATI | » | 25 |
| CASO CLINICO | » | 27 |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | » | 27 |
| Bibliografia | » | 28 |
| VALUTAZIONE CLINICA E GESTIONE MEDICO/CHIRURGICA DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI NELLA RIABILITAZIONE IMPLANTARE | » | 30 |
| EMOSTASI E COAGULAZIONE | » | 30 |
| IMPLANTOLOGIA NEL PAZIENTE IN TAO | » | 30 |
| SEZIONE SPERIMENTALE | » | 33 |
| SCOPO DELLA RICERCA | » | 33 |
| MATERIALI E METODI | » | 33 |
| - selezione dei pazienti | » | 33 |
| - management pre e post-chirurgico | » | 34 |
| - procedura chirurgica | » | 34 |
| RISULTATI | » | 35 |

| | | |
|---|------|----|
| CASO CLINICO | Pag. | 37 |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | » | 37 |
| Bibliografia | » | 37 |
| GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE DEL PAZIENTE DIABETICO: PROTOCOLLO CLINICO-CHIRURGICO | » | 40 |
| INTRODUZIONE | » | 40 |
| MALATTIA PARODONTALE E DIABETE MELLITO: RELAZIONI BIDIREZIONALI | » | 41 |
| PATOFISIOLOGIA OSSEA NEL PAZIENTE DIABETICO | » | 43 |
| SEZIONE SPERIMENTALE | » | 44 |
| SCOPO DELLA RICERCA | » | 44 |
| MATERIALI E METODI | » | 44 |
| - selezione dei pazienti | » | 45 |
| - valutazioni pre-chirurgiche | » | 45 |
| - procedura chirurgica | » | 46 |
| - raccolta e analisi dei dati | » | 48 |
| CASO CLINICO | » | 49 |
| RISULTATI | » | 50 |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | » | 52 |
| - management pre-operatorio | » | 53 |
| - management peri-operatorio | » | 54 |
| - management post-operatorio | » | 55 |
| Bibliografia | » | 56 |
| MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI: PROTOCOLLO CLINICO | » | 60 |
| REVISIONE DELLA LETTERATURA | » | 60 |
| - Bifosfonati: meccanismo d'azione e farmacocinetica | » | 60 |
| - Sospensione della terapia con bifosfonati prima delle procedure di chirurgia orale | » | 62 |
| - Osteonecrosi dei mascellari | » | 64 |
| - Bifosfonati e implantologia orale | » | 68 |
| - CTX | » | 69 |
| SEZIONE SPERIMENTALE | » | 71 |
| SCOPO DELLA RICERCA | » | 71 |
| MATERIALI E METODI | » | 71 |
| - selezione dei pazienti | » | 72 |
| - valutazione pre-chirurgica del paziente | » | 74 |
| - protocollo farmacologico di profilassi dell'osteonecrosi | | |

| | | |
|--|------|-----|
| dei mascellari | Pag. | 74 |
| - procedura chirurgica | » | 74 |
| - follow-up | » | 37 |
| - metodi statistici | » | 77 |
| CASO CLINICO | » | 78 |
| RISULTATI | » | 80 |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | » | 81 |
| Bibliografia | » | 84 |
| RIABILITAZIONE IMPLANTO-PROTESICA NEL PZ ONCOLOGICO RESECATO: PROTOCOLLO PRE- E POST-CHIRURGICO | » | 87 |
| PRINCIPI DI TRATTAMENTO RESETTIVO | » | 87 |
| PRINCIPI DI TRATTAMENTO RICOSTRUTTIVO | » | 88 |
| MECCANISMI DI GUARIGIONE DEGLI INNESTI | » | 90 |
| EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA NELLA TERAPIA IM- PLANTARE | » | 91 |
| EFFETTI DELLA CHEMIOTERAPIA NELLA TERAPIA IM- PLANTARE | » | 92 |
| LA TERAPIA IMPLANTARE NEL PAZIENTE ONCOLOGI- CO | » | 94 |
| SEZIONE SPERIMENTALE | » | 97 |
| SCOPO DELLA RICERCA | » | 97 |
| MATERIALI E METODI | » | 98 |
| - Selezione dei pazienti | » | 98 |
| - Protocollo implanto-protetico | » | 98 |
| - Protocollo farmacologico e chirurgico | » | 99 |
| - Tempi di posizionamento | » | 100 |
| - Riabilitazione protesica del paziente oncologico | » | 101 |
| - Protocollo riabilitativo pre- e post-chirurgico | » | 103 |
| CASO CLINICO | » | 104 |
| RISULTATI | » | 109 |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | » | 109 |
| Bibliografia | » | 110 |

OSTEOINTEGRAZIONE NEL PAZIENTE GERIATRICO

INVECCHIAMENTO ORALE E PATOLOGIE PIÙ FRE- QUENTI DELLA BOCCA IN ETÀ SENILE

L'invecchiamento può essere descritto come un insieme di fenomeni involutivi associati alla compromissione della coerenza funzionale degli organismi viventi; tale involuzione non è globale e uniforme, ma differenziata per organi e apparati: esistono quindi invecchiamenti parziali e locali, distinti dalla senescenza generale dell'organismo. Durante l'invecchiamento si distinguono fenomeni di tipo degenerativo (abbassamento dei livelli funzionali di organi e tessuti), di tipo riparativo (infiammazione, immunità) e di tipo disorganizzativo (neoplasie). In questa ottica, l'invecchiamento e la morte non solo risultano eventi terminali dell'arco fisiologico della vita individuale, ma risultano anche largamente programmati nel patrimonio genetico di ogni individuo, tanto che si può considerare l'invecchiamento come il ripetersi, nel corso della vita, di errori o mutazioni somatiche non riparabili e che a lungo andare conducono ad una alterazione dell'omeostasi dell'organismo. Ad ogni modo è difficile distinguere a volte, l'invecchiamento dalla patologia che lo accompagna e l'esistenza di soggetti in età avanzata con lesioni patologiche relativamente modeste può giustificare il concetto che l'invecchiamento sia espressione di una serie di cambiamenti programmati ai quali si sovrappongono una serie di eventi patologici. Tale considerazione assume un rilievo medico, in particolare terapeutico di eccezionale rilevanza, che consente di ritenere l'insieme delle modificazioni involutive a carico dei tessuti della bocca come variazio-

ni fisiologiche adattative, fortemente influenzate dal corredo genetico e dall'ambiente in generale.

Le modificazioni fisiologiche a carico della bocca del soggetto anziano possono essere riassunte attraverso i fenomeni che conducono all'usura dello smalto (in funzione del tipo di forze sviluppate durante la masticazione, del regime alimentare, del tipo di occlusione, del tipo di edentulia, del tipo di riabilitazione presenti, del tipo di fenomeni para-fisiologici come il bruxismo, ecc...), ad alterazioni della dentina e della polpa (disidratazione tessutale, riduzione dell'ampiezza del lume pulpare, riduzione della cellularità), ad alterazioni dei tessuti parodontali.

I fenomeni di invecchiamento orale e di riduzione della capacità funzionale si amplificano laddove il soggetto anziano possiede uno stato di edentulia, cioè quando alcuni elementi dentali, per cause differenti, sono mancanti.

Tale condizione conduce a una più rapida alterazione fisiologica e/o patologica degli elementi dentali rimanenti e produce una significativa tendenza all'atrofia e quindi alla riduzione dei volumi del tessuto osseo mascellare e mandibolare.

Come già osservato, i disordini del cavo orale che conducono a una riduzione delle possibilità funzionali e che rendono il soggetto anziano più predisposto all'insorgenza di alterazioni patologiche possono essere riassuntivamente identificate in:

- 1. Malattie dei denti e del parodonto (carie, parodontiti apicali, parodontopatie e gengivopatie)**
- 2. Patologie della mucosa orale (stomatiti tossiche, virali, micotiche)**
- 3. Patologie della lingua**
- 4. Neoplasie (lesioni precancerose epiteliali e connettivali, tumori benigni, tumori maligni)**
- 5. Patologie e nevralgie del trigemino**
- 6. Edentulismi**

PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA GESTIONE DELLA MEDICINA ORALE DEL PAZIENTE ANZIANO: LA FILOSOFIA COMPORTAMENTALE GERO-ODONTOIATRICA

Sono ormai numerose le pubblicazioni che hanno affrontato la problematica, conducendo rapidamente ad una formulazione precisa di una serie di criteri fondamentali per la gestione olistica del soggetto anziano:



I e II cardine. In primo luogo si deve osservare che la patologia dell'età avanzata è la stessa patologia che si verifica in qualsiasi altra età; in altre parole, le problematiche organiche dell'anziano possiedono generalmente la stessa eziopatogenesi delle stesse problematiche che si verificano in età adulta, ma la grande differenza consiste nel fatto che l'età conduce ad una maggior predisposizione allo stato di malattia; la patologia non è legata all'età anagrafica del paziente, ma all'efficacia e alla qualità delle difese organiche dell'individuo colpito, poiché tutte le componenti orali ed organicistiche vanno incontro a delle modificazioni correlate all'invecchiamento e identificabili come una riduzione funzionale degli organi e tessuti e, quindi, come un abbassamento della soglia esistente tra lo stato di salute e lo stato di malattia.

III cardine. Un terzo concetto importante risiede nell'osservazione che il paziente geriatrico, nella sua soggettività, è idoneo a ricevere qualsiasi atto terapeutico, a patto chiaramente di riconoscere e considerare a fondo le difficoltà gestionali del paziente e i limiti delle sue possibilità terapeutiche, per evitare insuccessi per qualsiasi atto curativo gli si somministri.

IV cardine. Infine, la terapia nella persona anziana non si differenzia da quella che viene comunemente praticata ad una persona più giovane. Ciò che si differenzia può essere definito il substrato biologico legato alle caratteristiche mediche ed odontostomatologiche tipiche del soggetto, che conduce alla formulazione di un piano terapeutico personalizzato.

Al di là delle rigide definizioni anagrafiche, se identifichiamo la popolazione gero-odontoiatrica l'insieme di pazienti al di sopra dei 65 anni, ci troviamo di fronte ad un intervallo di condizioni cliniche tanto ampio da rendere difficile l'elaborazione di protocolli terapeutici specifici. Si va cioè da pazienti in buone condizioni di salute, le cui caratteristiche non si distinguono sostanzialmente da quelle degli adulti, a pazienti molto compromessi dal punto di vista sistemico che richiedono un approccio diagnostico e terapeutico del tutto specialistico. L'età del paziente, da questo punto di vista, non giustifica la definizione di una disciplina odontoiatrica distinta.

Le conoscenze proprie della gero-odontoiatria sono definite dall'insieme di situazioni cliniche in cui l'esistenza di compromissioni più o meno serie dello stato di salute in generale, di patologie croniche più o meno invalidanti, di terapie farmacologiche, di infermità fisiche, di disordini mentali, di modificazioni attitudinali e comportamentali richiedono una preparazione e un addestramento che vanno al di là dei limiti di competenza tradizionale e una capacità di giudizio clinico critico, soprattutto nell'individuare un livello di trattamento ad un tempo realistico e di qualità elevata. Questo non significa tuttavia restringere la gero-odontoiatria al concetto di trattamento palliativo e limitato: al contrario, l'esigenza stessa di una maggiore informazione e di una preparazione specifica in campo gero-odontoiatrico sono confermati dal principio di base che l'età non modifica il diritto di ciascun individuo a ricevere il trattamento più elevato possibile.

È necessario distinguere due differenti condizioni associate all'età e che identificano lo stato funzionale dell'organismo, considerando gli aspetti dell'invecchiamento fisiologico, delle patologie organiche con-

comitanti, delle terapie associate e dei disordini mentali e fisici complessivi. Alcune persone anziane con compromissioni odontostomatologiche possono essere ospitate in strutture sanitarie particolari oppure residenti al proprio domicilio, in ogni caso il trattamento è condizionato dalle alterazioni che debbono essere trattate. La condizione procurata da patologie più o meno gravi può determinare l'incapacità del paziente ad affrontare in maniera autonoma la quotidianità e la vita sociale e alcuni di questi soggetti, proprio per la severità delle patologie concomitanti, possono essere definiti pazienti con bisogni speciali per la presenza di disabilità. Ad ogni modo, le patologie orali nella persona anziana, indipendentemente dal luogo di ricovero, richiedono il massimo scrupolo per la finalizzazione programmata. Poiché l'ambiente influenza le modalità terapeutiche, è utile, da un punto di vista clinico-operativo, distinguere il soggetto ricoverato in reparto geriatrico per la gestione di patologie acute (come in Ospedale), da quello lungodegente. Le modalità di intervento odontostomatologico, in questi casi, sono distinte, pur seguendo il medesimo approccio concettuale: il soggetto lungodegente dovrà essere sottoposto a interventi preventivi e terapeutici con una maggiore continuità di quanto si possa invece fare per il soggetto ricoverato in un reparto per una breve degenza, dove potrà essere sottoposto anche a prevenzione ed istruzione.

In altre parole, l'attività di prevenzione e cura delle patologie del cavo orale è influenzata dal periodo di permanenza nel reparto di degenza.

L'approccio alla persona anziana deve essere frutto della integrazione delle conoscenze e delle competenze del Geriatra e dell'Odontoiatra al fine di impostare un piano terapeutico in termini olistici.

Trattamento delle patologie del cavo orale nelle persone anziane

Il soggetto con patologie del cavo orale può presentare patologie che coesistono e sono influenzate dalle malattie sistemiche caratteristiche dell'età. Tutti i tessuti del corpo umano vanno inevitabilmente incontro ad invecchiamento, conducendo ad una compromissione delle difese immunitarie. Per questi motivi ogni piano di cura deve essere personalizzato tenendo conto delle condizioni del paziente. In base alla residua autosufficienza dei pazienti, essi possono richiedere interventi preventodontici e riabilitativi. E' necessario pertanto, rimuovere atteggiamenti preconetti e rinunciatari verso tali programmi salutistici, soprattutto quando le condizioni di salute della persona possono risultare più o meno compromesse. La valutazione del rischio di complicanze in gero-

odontoiatrica si avvale dell'utilizzo di schemi convalidati dalla letteratura internazionale.

Oltre ai dati desunti dall'anamnesi, occorre valutare i valori dei reperti delle ultime analisi del paziente (emocromo, glicemia, emoglobina glicosilata, creatininemia, transaminasi, ECG...) e, con l'aiuto dello specialista curante, è indispensabile accertare la stabilità della situazione clinica e la gravità del rischio possibile presentato dagli interventi odontoiatrici.

Malattia parodontale, edentulismo, lesioni mucose nei pazienti anziani

Molteplici sono le patologie del cavo orale nella popolazione geriatrica: tra queste la malattia parodontale, l'edentulismo e le alterazioni mucose sono le più frequenti.

La malattia parodontale è una patologia che può essere definita malattia sociale dell'età avanzata, in quanto mostra un'elevata incidenza in questa fascia di popolazione, comporta un certo grado di invalidità funzionale e presenta costi sociali ed economici importanti. Essa è determinata da un fenomeno infiammatorio acuto o cronico dei tessuti di sostegno del dente ed è la causa principale della perdita degli elementi dentari e quindi dell'edentulismo. Quest'ultimo comporta conseguenze al cavo orale di natura funzionale ed estetica, che l'odontogeriatrica, mediante protocolli preventivi e terapeutici chirurgico-protetici, cerca di prevenire e curare.

Analisi degli studi sul successo degli impianti dentali nel paziente geriatrico

In letteratura vi sono pochi studi longitudinali che documentino il successo della terapia implantare nel paziente anziano. Solo due studi mettono a confronto le percentuali di successo rilevate in pazienti giovani e anziani ^(1,2), solo tre studi hanno analizzato il rischio di fallimento associato a condizioni di salute compromesse⁽³⁻⁵⁾, normalmente associate all'età senile, e solo quattro studi hanno analizzato il successo di specifiche riabilitazioni implantari in campioni di pazienti geriatrici (6-9). Kondell et al. hanno messo a confronto le percentuali di successo di 284 impianti inseriti in 53 pazienti geriatrici con età compresa tra 65 e 85 anni, con le medesime percentuali rilevate su di un campione di 183 impianti inseriti in 36 pazienti giovani, con età compresa tra 18 e 54 anni. Con un follow-up di 6 anni, le percentuali di successo cumulative

del campione geriatrico risultavano in linea, se non migliori, rispetto al campione più giovane.

Bryant e Zarb⁽²⁾ hanno confrontato due campioni rispettivamente di 39 pazienti anziani (età compresa tra 60-74 anni) che avevano ricevuto 190 impianti e di 43 pazienti giovani (età compresa tra 26-49 anni) che avevano ricevuto 184 impianti. In entrambi i gruppi gli impianti erano collegati a 23 protesi fisse totali, 12 protesi removibili totali, 8 protesi fisse parziali e 2 corone singole. Lo studio ha permesso di confrontare gruppi omogenei per sesso, sede implantare e trattamento protesico. Il follow-up variava da 4 a 16 anni dal carico protesico. Nel controllo più recente, la percentuale cumulativa di successo risultava del 92% per gli anziani e del 86,5% per i giovani, senza che la differenza risultasse statisticamente significativa.

Smith et al. ⁽³⁾ hanno trattato 104 pazienti con età compresa tra 55-88 anni, con 313 impianti. I trattamenti protesici hanno previsto protesi fisse, overdenturese corone singole. L'obiettivo era la valutazione del rischio di fallimento correlato alle condizioni di salute del campione. Il 54% del campione riportava uno o più problemi di salute generale e il 58% dei pazienti presentava un ASA-SCORE da 2 a 3. Il 22% ha manifestato complicanze (fallimento implantare, deiscenza delle ferite, danno neurologico, fenestrazione ossea, comunicazione oro-antrale). La complicanza più frequente (13,5%) è stata la mancata osteointegrazione di uno o più impianti. Non è stata rilevata una maggiore percentuale di fallimento implantare o un aumento nella morbilità perioperatoria nel campione geriatrico rispetto ai dati proposti in letteratura per i pazienti giovani.

Salonen et al. ⁽⁴⁾ hanno trattato un gruppo di 68 pazienti con età compresa tra 21-86 anni, con 204 impianti. Dopo un follow-up variabile tra 4 e 60 mesi, il 5,8% è stato perso per mancata osteointegrazione. La causa principale di fallimento nei primi tre mesi è stata trovata nel surriscaldamento della sede implantare durante la preparazione dell'osteotomia; un'altra causa sostanziale è risultata l'età molto avanzata di 2 pazienti e la scarsa igiene in un caso. Non sono però state fornite dettagliate ragioni relative a tali conclusioni.

Mericske-Stern e Zarb ⁽⁵⁾, hanno trattato un gruppo di 59 pazienti anziani con protesi removibili supportate prevalentemente da 2 impianti, con una percentuale elevata di condizioni compromesse nella salute del campione trattato. A 5 anni, lo studio longitudinale ha riportato un successo del 90%.

Jemt ⁽⁶⁾ ha analizzato un gruppo di 48 pazienti tutti oltre gli 80 anni e 254 impianti inseriti. Prima della connessione degli abutments, 2 pa-

zienti sono deceduti ed 1 è uscito dal follow-up per problemi di salute; il campione si è così ridotto a 45 pazienti e 238 impianti. 6 impianti sono stati persi alla connessione degli abutments, e 3 impianti sono stati persi nei primi 4 anni di follow-up. La percentuale cumulativa di successo è risultata alla fine del 96,2%.

Zarb e Schmitt ⁽⁷⁾ hanno trattato 20 pazienti anziani con età compresa 60 e 76 anni, con 89 impianti collegati 15 protesi fisse e 5 rimovibili. Con un follow-up variabile tra 2 e 10 anni, il 94% degli impianti risultava osteointegrato.

Cordioli et al ⁽⁸⁾ hanno analizzato il successo di soluzioni rimovibili ancorate ad un singolo impianto. Sono stati coinvolti 21 pazienti con età compresa tra 67 e 86 anni, già portatori di protesi mobile da più di 15 anni. Nessun impianto è stato perso durante un follow-up di 5 anni. Roynesdal et al. ⁽⁹⁾ hanno analizzato il successo di tre differenti impianti inseriti in zona intraforaminale in 15 pazienti con età compresa tra 65 e 80 anni. Nessun impianto è stato perso con un follow-up di 3 anni.

Discussione

I limiti degli studi che interessano il successo degli impianti osteointegrati nei pazienti geriatrici sono legati alle piccole dimensioni dei campioni presi in esame ed al fatto che in pochissimi casi sono stati confrontati gruppi omogenei per sesso, lunghezza, sede e numero degli impianti, protocollo protesico, salute generale, abitudini viziate, caratteristiche qualitative e quantitative delle sedi ossee coinvolte.

I risultati di due studi ^(1,2) considerano il successo e la predicibilità del trattamento implantare dei pazienti anziani sovrapponibile a quello dei pazienti sani.

Tre studi ⁽³⁻⁵⁾ non hanno rilevato un incremento delle percentuali di fallimento correlato a delle condizioni sistemiche defedate.

Quattro studi ⁽⁶⁻⁹⁾ hanno indicato percentuali di successo migliori rispetto al campione di età più giovane.

Con tutti i limiti indicati relativi agli studi presi in esame, non si può che concludere che l'età senile non sembri rappresentare un fattore prognosticamente negativo per il successo implantare. La qualità e quantità ossea, la scelta del protocollo chirurgico e protesico rappresentano le criticità maggiori per il raggiungimento di tale successo.

L'osteointegrazione è il risultato di un delicato processo di guarigione ossea che potrebbe essere alterato da patologie come l'osteoporosi, di frequente riscontro in età avanzata. Tuttavia i risultati presentati da alcuni studi ⁽¹⁰⁾ non forniscono basi teoriche o pratiche per poter giusti-

ficare tale affermazione.

La risposta dei tessuti molli è poi strettamente legata al livello di igiene orale ⁽¹⁾; anche in questo caso i risultati ottenuti sembrano però ridimensionare l'importanza di tale aspetto nel successo a lungo termine ⁽⁷⁾.

SEZIONE SPERIMENTALE

SCOPO DELLA RICERCA

Lo scopo di questo studio è quello di valutare il successo degli impianti dentali inseriti in pazienti geriatrici.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra il 2007 ed il 2011, presso il Centro Odontostomatologico Pediatrico e Riabilitativo Geriatrico della Fondazione Europea di Ricerca Biomedica dell'Ospedale San Isidoro di Trescore Balneario, 15 pazienti (6 di sesso maschile e 9 di sesso femminile) con età superiore a 65 anni sono stati sottoposti a riabilitazione implantare.

Tabella n°1

| RIABILITAZIONE IMPLANTARE | | | |
|----------------------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Paziente | Impianti posizionati | Follow-up dopo il carico protesico | Impianti falliti o inutilizzabili |
| #1 | 5 | 30 mesi | 1 |
| #2 | 2 | 30 mesi | 0 |
| #3 | 4 | 24 mesi | 0 |
| #4 | 1 | 30 mesi | 0 |
| #5 | 1 | 24 mesi | 0 |
| #6 | 1 | 24 mesi | 0 |
| #7 | 2 | 18 mesi | 0 |
| #8 | 2 | 30 mesi | 0 |
| #9 | 2 | 24 mesi | 0 |
| #10 | 3 | 12 mesi | 0 |
| #11 | 1 | 30 mesi | 0 |
| #12 | 3 | 24 mesi | 0 |
| #13 | 3 | 18 mesi | 0 |
| #14 | 2 | 24 mesi | 0 |
| #15 | 1 | 30 mesi | 0 |

Per tutti i 33 impianti posizionati è stata valutata la percentuale di sopravvivenza e di successo; è stata inoltre condotta una analisi del riassorbimento osseo e della salute dei tessuti molli perimplantari.

Criteri di esclusione:

Tutti i pazienti dovevano essere in grado di comprendere e siglare i documenti di consenso informato, dovevano risultare, previa analisi dello stato di salute generale, in grado di tollerare dal punto di vista fisico e psicologico le procedure chirurgiche e riabilitative e dovevano inoltre essere in grado di presentarsi a visite periodiche di controllo.

Dovevano altresì essere rispettati i seguenti *criteri di esclusione*:

- età inferiore ai 65 anni
- accessibilità al cavo orale insufficiente
- condizioni parodontali compromesse nella dentizione residua
- inadeguatezza del livello di igiene orale
- mancanza di compliance
- abitudini viziate (fumo, abuso alcool, ecc.)

CRITERI DI SUCCESSO IMPLANTARE:

- **posizione dell'impianto:** l'impianto endosseo deve soddisfare i requisiti protesici (deve permettere il posizionamento di una protesi stabile, che assicuri un'accettabile occlusione, fonazione e masticazione, ed un supporto cosmetico ai tessuti periorali)⁽¹²⁾.
- **controllo radiografico:** assenza di radiotrasparenza perimplantare; osteointegrazione dell'impianto per più di due terzi della sua lunghezza^(12,13).
- **stabilità dell'impianto:** valutazione clinica dell'immobilità dell'impianto (alla percussione l'impianto endosseo deve rispondere con modalità indicativa di anchilosi ossea)⁽¹²⁻¹⁵⁾; valutazione della mobilità implantare con il sistema Osstell.
- **altri aspetti:** assenza di dolore; assenza di infezioni persistenti; assenza di neuropatia, parestesia o danni nervosi; salute dei tessuti molli perimplantari (la profondità di sondaggio non deve superare i 4 mm); comfort del paziente (in termini funzionali ed estetici)^(12,13,16-20).

Tutti i pazienti dello studio sono stati controllati periodicamente con esami clinici (Tabella n°5,6) e radiografici (Tabella n°7).

VALUTAZIONE CLINICA

Le condizioni dei tessuti molli perimplantari sono state rilevate utilizzando gli indici parodontali (profondità di sondaggio; indice di sanguinamento; indice di placca) proposti da Silness e Loe, modificati da Mombelli⁽²¹⁾ (Tabella n° 2, 3, 4).

Tabelle n° 2, 3, 4

| |
|--|
| Profondità di sondaggio (Probing Depth, o PD) |
| Indice di placca (Modified Plaque Index, o MPI) |
| <p>Score 0: assenza di placca visibile clinicamente</p> <p>Score 1: placca evidenziabile solo con l'impiego di una sonda fatta scorrere lungo il margine liscio dell'impianto</p> <p>Score 2: placca visibile clinicamente</p> <p>Score 3: presenza di evidenti depositi molli</p> |
| Indice di sanguinamento (Modified Sulcus Bleeding Index, o MBI) |
| <p>Score 0: assenza di sanguinamento quando una sonda parodontale viene passata lungo il margine gengivale adiacente all'impianto</p> <p>Score 1: sanguinamento visibile in punti isolati</p> <p>Score 2: formazione di una linea rossa (dovuta al sanguinamento) sul margine gengivale</p> <p>Score 3: sanguinamento profuso al sondaggio</p> |

Tabella n° 5

| |
|--|
| Mobilità dell'impianto |
| <p>Score 0: ISQ ≥ 70</p> <p>Score 1: ISQ ≤ 70</p> <p>Score 2: impianto apparentemente perso</p> |

La profondità di sondaggio, l'indice di sanguinamento e l'indice di placca sono stati rilevati impiegando una sonda di teflon (TPS Probe, Vivadent, FL-9494-Schaan-Liechtenstein), registrando i valori ottenuti in quattro siti differenti (mesio-vestibolare; vestibolare; disto-vestibolare; palatale o linguale) a livello di ogni singolo impianto.

La mobilità implantare è stata valutata clinicamente e con il sistema Ostell.

Tabella n° 6

| INDICI PARODONTALI: TIMING DEL FOLLOW-UP |
|---|
| <p>P0: tempo del carico protesico P1: 12 mesi dal carico protesico P2: 24 mesi dal carico protesico P3: 36 mesi dal carico protesico</p> |

Tabella n° 7

| RIASSORBIMENTO OSSEO: TIMING DEL FOLLOW-UP |
|---|
| <p>T1: tempo del posizionamento implantare T2: tempo del carico protesico T3: 12 mesi dal carico protesico T4: 24 mesi dal carico protesico T5: 36 mesi dal carico protesico</p> |

RISULTATI

Nell'analisi del riassorbimento osseo e degli indici parodontali modificati (PD, MBI, MPI) sono stati valutati media, mediana, deviazione standard, range (massimo e minimo) dei parametri rilevati (Tabelle n° 8, 9, 10, 11, 12).

Tabella n° 8

| Riassorbimento osseo | | | | | |
|----------------------|----------|---------|---------------------|---------|-------------------|
| Intervallo | Impianti | Mediana | Deviazione Standard | Media | Range (Min - Max) |
| T1/T2 | 103 | 1,06 mm | 0,13 | 1,12 mm | 0,93-1,26 |
| T2/T3 | 103 | 1,64 mm | 0,17 | 1,55 mm | 1,35-1,74 |
| T3/T4 | 82 | 1,91 mm | 0,19 | 1,93 mm | 1,67-2,18 |
| T4/T5 | 60 | 2,29 mm | 0,21 | 2,29 mm | 2,16-2,42 |

Tabella n° 9

| Indici Parodontali modificati | | | | |
|-------------------------------|---------------------|------|------|------|
| | | PD | MBI | MPI |
| P1 | Mediana | 2 | 0 | 0 |
| | Media | 1,92 | 0,26 | 0 |
| | Deviazione Standard | 0,1 | 0,06 | 0 |
| P2 | Mediana | 2 | 0,25 | 0 |
| | Media | 2,41 | 0,43 | 0,47 |
| | Deviazione Standard | 0,17 | 0,05 | 0,03 |
| P3 | Mediana | 2 | 1 | 0 |
| | Media | 1,89 | 0,75 | 0,19 |
| | Deviazione Standard | 0,24 | 0,07 | 0,23 |

OSTEOINTEGRAZIONE NEL PAZIENTE GERIATRICO

Tabella n° 10

| Profondita' di sondaggio | | | | | |
|--------------------------|---------------------|--------|--------|--------|------|
| | | Mesial | Buccal | Distal | Oral |
| P1 | Range (Min-Max) | 1-3 | 1-3 | 1-3 | 1-3 |
| | Deviazione Standard | 0,9 | 0,83 | 0,66 | 0,76 |
| | Mediana | 2,25 | 2 | 1,25 | 2 |
| | Media | 2,03 | 1,9 | 1,56 | 2,17 |
| P2 | Range (Min-Max) | 1-5 | 1-3 | 1-5 | 1-4 |
| | Deviazione Standard | 1,12 | 0,89 | 1,09 | 0,77 |
| | Mediana | 2 | 2 | 3 | 2 |
| | Media | 2,45 | 2,03 | 2,87 | 2,27 |
| P3 | Range (Min-Max) | 1-3 | 1-3 | 1-2 | 2-3 |
| | Deviazione Standard | 0,93 | 0,93 | 0,53 | 0,5 |
| | Mediana | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | Media | 1,89 | 1,89 | 1,44 | 2,33 |

Tabella n° 11

| Indice di sanguinamento | | | | | |
|-------------------------|---------------------|--------|--------|--------|------|
| | | Mesial | Buccal | Distal | Oral |
| P1 | Range (Min-Max) | 0-1 | 0-1 | 0-1 | 0-0 |
| | Deviazione Standard | 0,51 | 0,52 | 0,48 | 0,38 |
| | Mediana | 0 | 0,5 | 0 | 0 |
| | Media | 0,25 | 0,5 | 0,3 | 0 |
| P2 | Range (Min-Max) | 0-1 | 0-2 | 0-2 | 0-2 |
| | Deviazione Standard | 0,51 | 0,49 | 0,58 | 0,46 |
| | Mediana | 0,5 | 0,5 | 0 | 0 |
| | Media | 0,4 | 0,48 | 0,44 | 0,38 |
| P3 | Range (Min-Max) | 0-1 | 0-2 | 0-2 | 0-1 |
| | Deviazione Standard | 0,52 | 0,64 | 0,64 | 0,52 |
| | Mediana | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | Media | 0,67 | 0,89 | 1,11 | 0,33 |

Tabella n° 12

| Indice di placca | | | | | |
|------------------|---------------------|--------|--------|--------|------|
| | | Mesial | Buccal | Distal | Oral |
| P1 | Range (Min-Max) | 0-0 | 0-0 | 0-0 | 0-0 |
| | Deviazione Standard | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Mediana | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Media | 0 | 0 | 0 | 0 |
| P2 | Range (Min-Max) | 0-1 | 0-1 | 0-1 | 0-1 |
| | Deviazione Standard | 0,52 | 0,48 | 0,54 | 0,56 |
| | Mediana | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Media | 0,49 | 0,53 | 0,47 | 0,37 |
| P3 | Range (Min-Max) | 0-1 | 0-1 | 0-1 | 0-0 |
| | Deviazione Standard | 0,32 | 0,48 | 0,48 | 0 |
| | Mediana | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Media | 0,11 | 0,33 | 0,33 | 0 |

Nella fase chirurgica di inserimento degli impianti endossei non si sono rilevate complicanze.

Il decorso post-operatorio della fase riabilitativa implantare è stato privo di complicanze per 14 dei 15 pazienti: nella fase di guarigione degli impianti endossei si è infatti rilevato il fallimento dell'osteointegrazione di 1 impianto nel paziente #1 (il piano di trattamento protesico ha subito delle variazioni che non hanno comunque controindicato l'impiego di protesi a supporto implantare).

Il follow-up medio degli impianti (33 impianti) è stato di 28 mesi (range da 12 a 36 mesi), con una percentuale di sopravvivenza implantare del 96,9%.

RIASSORBIMENTO OSSEO: Il riassorbimento osseo segue un modello predicibile: nel nostro studio, considerando la mediana dei valori registrati, è stato rilevato un riassorbimento osseo perimplantare di 1,06 mm nel periodo di tempo compreso tra l'inserimento degli impianti endossei ed il loro carico protesico (da T1 a T2); nel corso del primo anno di carico protesico degli impianti (da T2 a T3) è stato registrato un riassorbimento osseo di 0,58 mm; dopo il primo anno di carico protesico, si è invece rilevato un riassorbimento osseo annuo (medio) di 0,3 mm (0,27 mm da T3 a T4; 0,38 mm da T4 a T5). I valori del riassorbimento osseo perimplantare, considerati nei differenti tempi (da T1 a T5), evidenziano come il carico protesico degli impianti osteointegrati inibisca il riassorbimento osseo.

MOBILITA' IMPLANTARE: L'esame della mobilità implantare (effettuato mediante il sistema Osstell) ha rilevato valori ISQ ≥ 70 per tutti gli impianti considerati.

TESSUTI MOLLI PERIMPLANTARI: I valori medi della profondità di sondaggio (Tabella n°9 e Tabella n°10) risultano compresi tra 1,89 mm e 2,41 mm: 1,92 mm al P1; 2,41 mm al P2; 1,89 mm al P3.

I valori medi dell'indice di sanguinamento modificato (Tabella n°9 e Tabella n°11) risultano compresi tra 0,26 e 0,75: 0,26 al P1; 0,43 al P2; 0,75 al P3.

I valori medi dell'indice di placca modificato (Tabella n°9 e Tabella n°12) risultano compresi tra 0 e 0,47: 0 al P1; 0,47 al P2; 0,19 al P3.

CASO CLINICO

S.G., paziente di sesso femminile con età di 66 anni, si è presentata all'osservazione presso la Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, richiedendo una riabilitazione implanto-protetica a livello mandibolare.

La paziente era portatrice di protesi mobile totale ma lamentava forti disagi a causa della sua oggettiva instabilità. In prima istanza veniva eseguita una ortopantomografia ed una teleradiografia del cranio in proiezione latero-laterale per la pianificazione chirurgica (fig 1,2).

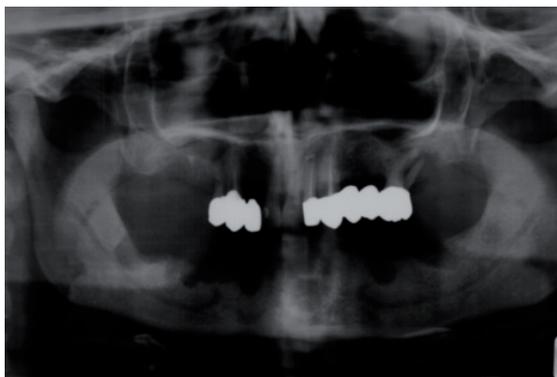


Figura 1:
OPT iniziale



Figura 2: Proiezione
latero-laterale del cranio

Si è quindi deciso, in accordo con la paziente, di inserire due impianti interforaminali per una riabilitazione tipo overdenture. Previa infiltrazione locale con articaina 1:200000, si è proceduto con una incisione lineare in cresta senza scarichi distali in zona interforaminale, si è sollevato un lembo mucoperiosteale e verificato il parallelismo delle osteotomie mediante profondimetri calibrati, si è proceduto all'inserimento di due impianti ed alla sutura, con un protocollo implantare a due fasi chirurgiche (fig. 3-8)



Figura 3:
Presentazione clinica



Figura 4: Incisione
lineare in cresta senza scarichi distali



Figura 5:
Sollevamento del lembo mucoperiosteo

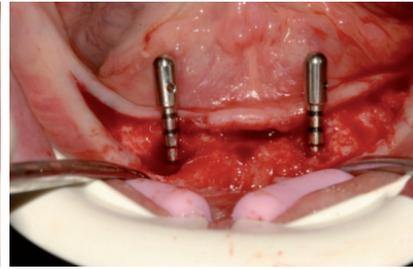


Figura 6:
Verifica del parallelismo implantare

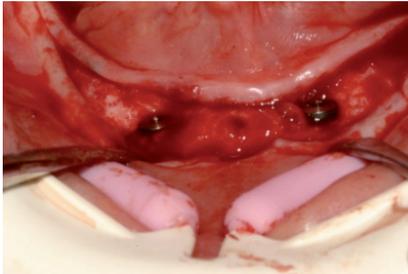


Figura 7:
Impianti in sede



Figura 8:
Sutura del lembo

A 3 mesi dall'inserimento degli impianti, si è proceduto alla riapertura e due settimane dopo al serraggio definitivo dei due monconi LOCATOR® (fig 9).



Figura 9: Presentazione clinica dei pilastri tipo Locator®



Figura 10: Particolare della protesi con cuffie ritentive



Figura 11:
Allestimento della protesi



Figura 12: Sorriso della paziente dopo il posizionamento della protesi

Il caso è stato poi ultimato posizionando le relative cuffie ritentive nella protesi della paziente, ottenendo una stabilità ottimale ed un miglioramento sensibile della sua qualità di vita (fig 10,11,12).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I pazienti che diventano edentuli in tarda età rappresentano un campione particolarmente complesso da trattare. Si ritiene che un paziente anziano si abitui con molta più difficoltà di un paziente più giovane ad una protesi totale ⁽²²⁾. Muller et al. ⁽²³⁾ hanno dimostrato che i pazienti anziani tendono a sopportare anche notevoli incongruenze delle protesi pur di non affrontare interventi riabilitativi più complessi, perché ormai abituati da anni a continui adattamenti. Per i futuri pazienti anziani edentuli sarà molto importante psicologicamente e funzionalmente intervenire con rapidità attuando procedure riabilitative che garantiscano una buona funzione e ritenzione delle protesi. L'utilizzo di protesi impianto-supportate dovrà essere lo strumento per raggiungere tale obiettivo. Tuttavia la risposta biologica del paziente anziano potrebbe essere un limite al raggiungimento del successo clinico di tali procedure. Lo studio condotto ha dimostrato come la risposta dei tessuti duri e molli nel campione preso in considerazione, non ha mostrato differenze rispetto ai valori medi riportati in letteratura per pazienti più giovani. Nel nostro studio l'età media dei pazienti non è risultata un fattore prognostico negativo nel trattamento implantologico:

1. Le percentuali di sopravvivenza implantare ottenute nello studio si dimostrano superiori rispetto alle percentuali proposte nei criteri di successo di Albrektsson⁽¹³⁾.
2. I valori degli indici parodontali modificati risultano in linea con i criteri di successo proposti da d'Hoet e Shulte ⁽²⁴⁾, ma anche con quelli proposti da Buser^(25,26), da Wedgwood ⁽²⁷⁾, e da Spiekermann ⁽²⁸⁾.
3. Il riassorbimento osseo perimplantare è risultato sempre inferiore ad un terzo della lunghezza degli impianti.
4. I valori di Isq sono risultati sempre ≥ 70 .
5. Le percentuali di successo sono risultate in linea a quelle indicate in letteratura per campioni omogenei a quello preso in esame ^(1-11,22,23,29)

L'utilizzo di impianti osteointegrati nei pazienti geriatrici è risultata una scelta terapeutica in grado di ottenere percentuali di sopravvivenza e successo compatibili a quelle rilevate in letteratura per pazienti di età meno avanzata. Alla luce di questi dati, l'opzione impianti oste-

ointegrati deve essere sempre presa in considerazione quale strumento affidabile per migliorare la qualità di vita nel paziente adulto geriatrico affetto da edentulia parziale o totale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kondell P A, Nordenram A, Landt H. Titanium implants in the treatment of edentulousness: Influence of patient's age on prognosis. *Gerodontics* 1988; 4: 280-284.
2. Bryant S R, Zarb G A. Osseointegration of oral implants in older and younger adults. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 492-499.
3. Smith R A, Berger R, Dodson T B. Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7: 367-372.
4. Salonen MAM, Oikarinen K, Virtanen K *et al.* Failures in the osseointegration of endosseous implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8: 92-97.
5. Mericske-Stern R, Zarb G A. Overdentures: an alternative implant methodology for edentulous patients. *Int J Prosthodont* 1993; 6: 203-208.
6. Jemt T. Implant treatment in elderly patients. *Int J Prosthodont* 1993; 6: 456-461. Volume 17, No. 1 48 C lie
7. Zarb G A, Schmitt A. Osseointegration for elderly patients: The Toronto study. *J Prosthet Dent* 1994; 72: 559-568.
8. Cordioli G, Majzoub Z, Castagna S. Mandibular overdentures anchored to single implants: A five-year prospective study. *J Prosthet Dent* 1997; 78: 159-165.
9. R0ynesdal A-K, Ambj0rnsen E, St0vne S *et at.* A comparative clinical study of three differentendosseous implants in edentulous mandibles. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 500-505.
10. Dao T T T, Anderson J D, Zarb G A. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8: 137-144.
11. Pontoriero R, Tonelli M P, Carnevale G *et al.* Experimentally induced peri-implant mucositis. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 254-259.
12. Van Steenberghe D. 1997: "Outcomes and their measurement in clinical trials of endosseous oral implants." *Annals of Periodontology* Vol 2, no 1: 291-298.
13. Albrektsson T., Zarb G.A., Worthington P., Eriksson A.R., 1986: "The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success." *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 1:11-25.
14. Bragger U, Hugel-Pisoni C, B0rgin W, Buser D, Lang NP, 1996 : "Correlations between radiographic, clinical and mobility

- parameters after loading of oral implants with fixed partial dentures.” *Clin Oral Implants Res* 9: 218-224.
15. Misch C.E. “Density of bone: Effect on treatment plan, surgical approach, healing, and progressive bone loading.” *Int J Oral Implantology*. 1990; 6: 23-31.
 16. Bragger U., Burgin W.B., Hammerle C.H., Lang N.P., 1997 :”Associations between clinical parameters assessed around implants and teeth.” *Clinical Oral Implant Reserch* 8:412-421.
 17. Loe H. 1967: “The gingival index , and plaque index , and the retention index system.” *Journal Of Periodontology* 38:610-616.
 18. Mericske-Stern R, Steinlin Schaffner T, Marti P, Geering AH. „Peri-implant mucosal aspects of ITI implants supporting overdentures: A five-year longitudinal study.“ *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 9-18.
 19. Nishimura K., Itoh T., Takaky K., Hosokava R., Naito T., Yokota M. 1997: “Periodontal parameters of osseointegrated dental implants.A 4-year controlled follow up study.” *Clinical Oral Implant Reserch* 8:272-278.
 20. Rapley J.W., Mills M.P., Wylam J. 1992: “Soft tissue management during implant maintenance.” *Int J Periodon*.
 21. Mombelli A., Van Oosten M.A.C., Schurch E., Lang N.P., 1987: “The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants.” *Oral Microbiol Immunol* 2:145-151.
 22. Baat C de, Kalk W, Felling A J A, tr al. Elderly people’s adaptability to complete denture therapy: usability of a geriatric behaviour-rating scale as a predictor, y Denr 1995; 23: 151-5.
 23. Muller F, Wahl G, Fuhr K. Age-related satisfaction with complete dentures, desire for improvement and attitudes to implant treatment. *Gerodontology* 1994; 11: 7-12.
 24. D’Hoedt B., Schulte W. 1989: “A comparative study of results with various endosseous implant systems.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 4:95-105.
 25. Buser D.,Weber H.P.,Donath K.,Fiorellini J.P.,Paquette D.W.,Williams R.C. 1992: “Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs.” *Journal Of Periodontology* 63:226-235.
 26. Buser D.,Weber H.P.,Bragger U.,Balsiger C. 1991: “Tissure integration of one-stage ITI implants : 3 year results of a longitudinal study with hollow-cylinder and hollow-screw implants.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 6:405-412.
 27. Wedgwood D.,Jennings J.K., Critchlow H. A. et al. 1992: “Experience with ITI osseointegrated implants at five centres in the UK.” *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 30:377-381.
 28. Spiekermann H, Donath K, Jovanovic S, Richter J. “Implantologia.” *Ed Masson* 1995
 29. Lindhe J, Berglundh T. The interface between the mucosa and the implant. *Periodontology 2000* 1998; 17: 47-54.

VALUTAZIONE CLINICA E GESTIONE MEDICO/CHIRURGICA DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI NELLA RIABILITAZIONE IMPLANTARE

EMOSTASI E COAGULAZIONE

La normale emostasi (interruzione del sanguinamento) è il processo risultante dall'interazione di vasi sanguigni, piastrine, monociti e proteine della coagulazione. La coagulazione del sangue è un processo che viene iniziato da sostanze rilasciate dai tessuti danneggiati e che viene propagato da una serie di proteasi seriniche con specificità tripsino-simile. Le reazioni della coagulazione avvengono con rapidità ma rimangono localizzate. Dopo alcuni giorni i coaguli di fibrina vengono lisati da proteasi seriniche e vengono rimpiazzati da molecole della matrice del tessuto connettivo ⁽¹⁻²⁾.

Ci sono due vie che possono iniziare la coagulazione del sangue:

- Intrinseca (semplice)
- Estrinseca (complessa)

La via Intrinseca, che può essere avviata da una superficie anormale quale può essere l'endotelio danneggiato, è così denominata perché tutte le componenti necessarie sono presenti nel sangue e non sono necessarie componenti esogene per iniziare e propagare la reazione. La via Estrinseca al contrario richiede una componente extra vascolare (la tromboplastina o fattore III), che viene a contatto con il sangue tutte le volte che un tessuto viene danneggiato. Molti tessuti esprimono il fattore III.

Entrambe le vie si congiungono in una via comune: questa implica la conversione della protrombina in trombina attiva, una proteasi serinica. La trombina catalizza la conversione di fibrinogeno in fibrina. Questi sono i due passaggi più importanti del processo. La coagulazione del sangue implica una serie di reazioni in cui il prodotto di un processo dà inizio ad un processo successivo il cui prodotto ne inizia un altro. Questo schema viene detto cascata. Nel corso della proteolisi, un proenzima

**VALUTAZIONE CLINICA E GESTIONE MEDICO/CHIRURGICA
DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI
NELLA RIABILITAZIONE IMPLANTARE**

inattivo (per esempio il fattore XII) viene convertito in enzima attivo, distinto da una “a” dopo il numero del fattore (per esempio XIIa). Alla fine della cascata della coagulazione, la protrombina (II) viene convertita in trombina (IIa). Il substrato proteico della trombina, che dà luogo alla formazione del coagulo è il fibrinogeno (fattore I); il fibrinogeno viene convertito in un coagulo di fibrina mediante proteolisi catalizzata dalla trombina. (fattore IIa) ⁽³⁾.

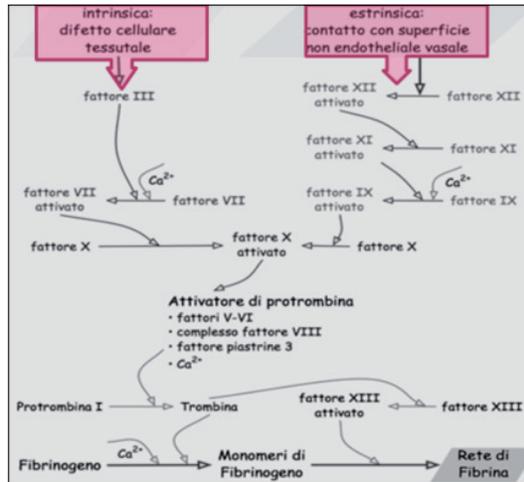


Figura 1: Cascata della coagulazione

Se si verifica un’alterazione a livello di una delle tre fasi della coagulazione si può incorrere in porpore (alterazione fase vascolare), piastrinopenie o piastrinopatie (alterazione fase piastrinica) e coagulopatie (alterazione fase plasmatica). Le coagulopatie si suddividono in congenite e acquisite come riassunto in fig. 2.

| | Alterazione fase vascolare | Alterazione della fase piastrinica | Alterazione fase plasmatica | |
|---------|--|---|---|--|
| | <i>Piastrinopenie</i> | <i>Piastrinopatie</i> | <i>Acquisite</i> | <i>Congenite</i> |
| Porpore | Iporigenerative (ipo-aplasia midollare, sindromi leucemiche) | Congenite (m. di Bernard - Soulier, A.L.S.) | Da difetto di sintesi fattori (necrosi epatica, farmaci anti-vit.K) | Emofilie, Afibrinogenemic, Carenze dei Fattori II, V, VII, IX, XII |
| | Da distruzione (porpore), morbo di Werlhof) | Acquisite (farmaci, epatopatie, C.I.D.) | Da attivazione e consumo dei fattori (C.I.D.) | |
| | Da alterata distribuzione (shock, splenomegalie con ipersplenismo) | | Da diluizione dei fattori (trasfusioni massive) | |

Fig. 2 Classificazione delle coagulopatie

La pratica odontoiatrica si confronta sempre più frequentemente con questo tipo di patologie in particolare con le coagulopatie acquisite da terapia con anticoagulanti ⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾. Il principale obiettivo odontoiatrico, infatti, è prevenire e gestire il rischio emorragico che ne deriva.

IMPLANTOLOGIA NEL PAZIENTE IN TAO

L'implantologia nei pazienti in terapia con AO è un problema rilevante nella pratica odontoiatrica per il numero crescente di pazienti in TAO, spesso in età avanzata e con patologie associate. In occasione di procedure chirurgiche l'interruzione della TAO può aumentare il rischio tromboembolico, la sua continuazione invece può aumentare il rischio di emorragie. La scelta del trattamento più idoneo è dipendente dal rischio tromboembolico inerente alla situazione clinica per la quale il paziente è sottoposto alla terapia anticoagulante e dal rischio emorragico legato alla terapia anticoagulante perioperatoria, dal tipo di intervento, dalla sede anatomica, dalle condizioni cliniche associate e dall'assunzione concomitante di farmaci che influiscono sulla coagulazione ⁽⁷⁾.

Criteri per definire il rischio emorragico sono il tipo e la sede dell'intervento e la possibilità di misure emostatiche locali. Il rischio di emorragie post-operatorie significative nei pazienti in terapia eparinica è stato valutato intorno all'1-3% ma non vi è consenso in letteratura nel trattamento post-operatorio. In odontoiatria sono frequenti gli interventi chirurgici in pazienti in terapia anticoagulante e l'emorragia post-chirurgica può talora rappresentare un problema clinicamente importante. Sebbene il sanguinamento post-operatorio intraorale sia ben visibile e facilmente arrestabile, in alcune situazioni può essere rilevante e diventare abbastanza rischioso per il paziente con grossi ematomi a livello del pavimento orale. Per questi motivi prima di un intervento viene richiesta la riduzione e/o la sospensione per un periodo variabile della TAO, ma ciò espone il paziente ad un rischio tromboembolico potenzialmente fatale e dipendente dai diversi fattori di rischio presenti e/o dalla possibile terapia antitrombotica alternativa. I dati presenti in letteratura e le raccomandazioni attualmente disponibili identificano una certa evidenza ed un consenso sul modesto rischio emorragico nei pazienti in TAO negli interventi sulla gengiva, nel drenaggio di ascessi e nelle estrazioni semplici effettuabili senza modificare la terapia anticoagulante. Nella chirurgia implantare, dove il rischio emorragico è prevedibilmente più alto, è possibile la riduzione o la sospensione della TAO nella fase preoperatoria e la sua sostituzione con un trattamento antitrombotico alternativo. Le EBPM rappresentano attualmente il trattamento di prima scelta ⁽⁸⁻⁹⁾. La corretta gestione dei farmaci antitrombotici porta il paziente ad un'emostasi sufficiente nel giorno dell'intervento esponendolo comunque per il tempo più breve possibile al rischio tromboembolico.

SEZIONE SPERIMENTALE

SCOPO DELLA RICERCA

L'obiettivo primario sarà quello di valutare il sanguinamento intra e post-operatorio in pazienti in terapia con anticoagulanti orali sottoposti ad implantologia. L'obiettivo secondario sarà il confronto dei risultati ottenuti con quelli presenti in letteratura e, sulla base delle recenti acquisizioni, stabilire delle linee guida nel management del paziente in terapia con anticoagulanti orali.

MATERIALI E METODI

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Sono stati inclusi nello studio pazienti in terapia con anticoagulanti orali che nel periodo tra gennaio 2009 e giugno 2011 necessitavano di chirurgia implantare a scopi riabilitativi. Tutte le valutazioni pre-chirurgiche e gli interventi sono stati svolti presso la clinica odontoiatrica dell'ospedale San Gerardo di Monza.

Criteri di inclusione:

1. Diagnosi di patologia cardio-vascolare (fibrillazione atriale, trombosi venosa profonda, protesi valvolare meccanica) in terapia farmacologica con anticoagulanti orali;
2. Edentulia parziale o totale delle ossa mascellari;
3. Necessità di riabilitazione implantare delle zone edentule;
4. Assenza di grave atrofia ossea

Criteri di esclusione:

1. Presenza di altre gravi patologie (neoplasie, insufficienza epatica, insufficienza renale ecc.);
2. Pregressa trombocitopenia indotta da eparina;
3. Condizioni di scarsa igiene orale e stili di vita che sono controindicati nella terapia implantare;
4. Aspettative terapeutiche elevate;
5. Presenza di controindicazioni assolute alla chirurgia implantare.

Sono stati selezionati 29 pazienti, con un'età compresa tra i 51 e 74 anni (media:62,8), di cui 18 di sesso maschile e 11 di sesso femminile. Tutti i pazienti assumono anticoagulanti orali tra cui 19 il warfarin (Coumadin) e 10 l'acenocumarolo (Sintrom).

MANAGEMENT PRE E POST-CHIRURGICO

I pazienti sono stati inclusi o esclusi dallo studio dopo un inquadramento corretto e completo della loro condizione fisiopatologica attraverso anamnesi, esame clinico, esami di laboratorio ed esami radiografici (radiografia endorale, ortopantomografia e TC Dentscan).

I pazienti selezionati sono stati suddivisi in due gruppi:

- Gruppo A: i pazienti appartenenti a questo gruppo hanno sostituito la terapia con anticoagulanti orali con la “bridging therapy” ovvero eparina a basso peso molecolare (EBPM) con dosaggi determinati dalle linee guida internazionali in base allo specifico rischio tromboembolico ⁽¹⁰⁾;
- Gruppo B: i pazienti appartenenti a questo gruppo hanno continuato la terapia anticoagulante orale monitorando il valore di INR in modo che si sia mantenuto in un range prestabilito dal clinico di 2-2,5.

Il range di INR prestabilito è stato determinato in accordo con le linee guida internazionali per evitare di esporre il paziente ad un rischio tromboembolico maggiore con un'emostasi accettabile dal punto di vista chirurgico ⁽¹⁰⁾. Ogni scelta terapeutica è stata discussa e stabilita con la stretta collaborazione del cardiologo e del Centro TAO di riferimento del paziente.

E' stato osservato nel modo più oggettivo possibile il sanguinamento in termini di tempo, registrando l'intervallo necessario alla completa interruzione dell'emorragia del sito chirurgico. In base ai risultati ottenuti da ciascuna valutazione si è attuato il protocollo clinico necessario e si sono valutati i rischi e le possibili complicanze medico/chirurgiche.

PROCEDURA CHIRURGICA

I pazienti in TAO, a causa delle patologie di cui sono affetti, sono esposti ad un maggior rischio infettivo. Si è scelto quindi di effettuare una profilassi pre-chirurgica che ha previsto:

- a) Sciacqui con clorexidina allo 0,2% dalla sera prima dell'intervento;
- b) Nei casi di edentulia parziale si è scelto di effettuare una settimana prima dell'intervento una seduta di igiene orale mediante la rimozione di placca e tartaro

**VALUTAZIONE CLINICA E GESTIONE MEDICO/CHIRURGICA
DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI
NELLA RIABILITAZIONE IMPLANTARE**

sopra e sotto gengivale;

- c) Come descritto nelle linee guida dell'American Heart Association, è stata eseguita una profilassi antibiotica con Amoxicillina e Ac. Clavulanico in cpr da 1 g, da assumere 2 g un'ora prima dell'intervento e da proseguire per i sei giorni successivi con una cpr da 1 g ogni 12 ore ⁽¹¹⁾.

La fase chirurgica è stata effettuata in regime ambulatoriale in anestesia locale o tramite un regime di anestesia totale indotto in sala operatoria. L'intervento chirurgico ha previsto l'incisione della mucosa, l'allestimento di un lembo mucoperiosteale mediante lo scollamento per via smussa, la preparazione del sito implantare mediante l'inserimento di frese dedicate sotto abbondante irrigazione, l'inserimento di impianti endosseili con un torque controllato e sutura in seta 3\0.

Ogni intervento è stato eseguito con i criteri di minima invasività e massima radicalità nei confronti di ogni tessuto infiammatorio, facendo particolare attenzione al controllo dell'emostasi e a non causare la benché minima lesione a vasi arteriosi e venosi che avrebbe comportato altre gravi complicanze emorragiche difficilmente gestibili.

Durante l'intervento sono stati utilizzati, se necessari, agenti emostatici per ridurre il sanguinamento come ac. Tranexamico, colla di fibrina, spugne a base di gelatina, oltre ad una sutura appropriata per proteggere il coagulo e garantire una più rapida guarigione della ferita chirurgica ⁽¹²⁾.

Al termine della fase chirurgica tutti i pazienti sono stati mantenuti in osservazione per almeno 2 ore, nel caso di interventi ambulatoriali, e per 24 ore, nel caso di ricoveri ordinari al fine di stabilire con certezza il tempo di cessazione del sanguinamento del sito chirurgico.

Tutti i pazienti sono stati poi inseriti all'interno di un follow up ristretto per 15 giorni.

RISULTATI

Le condizioni cliniche per le quali i pazienti inclusi nello studio assumono anticoagulanti orali sono rappresentate da quattro categorie principali:

- I. Portatori di protesi valvolari mitraliche (9 pazienti);
- II. Portatori di protesi valvolari aortiche (5 pazienti);
- III. Fibrillazione atriale (9 pazienti);
- IV. Pregressa Trombosi Venosa Profonda (6 pazienti).

In base al rischio emorragico correlato all'intervento e al range di INR da mantenere in base al tipo di patologia, i pazienti sono stati suddivisi nei due gruppi A e B.

- **Gruppo A:** 15 pazienti hanno modificato la terapia anticoagulante orale, monitorando il valore di INR in un range tra 2-2,5;
- **Gruppo B:** 14 pazienti hanno modificato la terapia anticoagulante orale a favore del suo embriamento con la bridging therapy secondo le linee guida vigenti all'ospedale S. Gerardo di Monza.

In 8 pazienti si sono resi necessari presidi emostatici locali, in tutti i casi è stata effettuata una sutura in seta 3/0 per ottenere una guarigione per prima intenzione. Ogni paziente è stato monitorato per circa due ore fino al completo esaurimento del sanguinamento del sito chirurgico. Nel complesso è stato registrato:

- ❖ 5-10 minuti per 2 pazienti appartenenti al gruppo A e per 3 pazienti appartenenti al gruppo B
- ❖ 10-15 minuti per 5 pazienti del gruppo A e per 2 pazienti del gruppo B
- ❖ 15-20 minuti per 2 pazienti del gruppo A e 3 pazienti del gruppo B;
- ❖ 20-25 minuti per 5 pazienti del gruppo A e 2 pazienti del gruppo B;
- ❖ Solo un paziente del gruppo A ha avuto un sanguinamento superiore ai 30 minuti (tab.1)

Tabella 1

| | 5-10 minuti | 10-15 minuti | 15-20 minuti | 20-25 minuti | 25-30 minuti |
|----------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| GRUPPO A | 2 | 5 | 2 | 5 | 2 |
| GRUPPO B | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 |

Ogni intervento ha previsto il posizionamento di due o più impianti, in zona mascellare e/o mandibolare con tecnica sommersa e successivo condizionamento dei tessuti molli mediante l'inserimento di viti di guarigione. In tutti i casi sono stati consegnati promemoria con le norme post-chirurgiche da eseguire a domicilio. In accordo con la letteratura sono stati considerati episodi di emorragia post-chirurgica quei casi in

**VALUTAZIONE CLINICA E GESTIONE MEDICO/CHIRURGICA
DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI
NELLA RIABILITAZIONE IMPLANTARE**

cui sia stato necessario l'intervento di un medico per fare cessare il sanguinamento⁽¹³⁾. Soltanto 2 casi hanno avuto un sanguinamento massivo che ha necessitato l'intervento del chirurgo (fig.3-4-5-6-7-8-9-10) per controllare l'emorragia attraverso una sutura endoperiostale per migliorare la stabilità dei lembi e l'utilizzo di agenti emostatici quali spugnette di fibrina e ac.tranexamico

CASO CLINICO

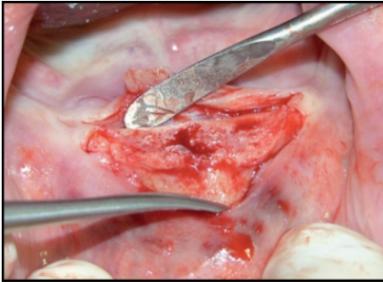


Figura 3:
scollamento a spessore totale



Figura 4: impianti
posizionati nella zona interforaminale



Figura 5:
viti di chiusura degli impianti



Figura 6, 7, 8: ematoma
extraorale al secondo giorno post-chirurgico



Figura 9: ematoma intraorale
al secondo giorno



Figura 10: guarigione
a due settimane

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo scopo di questo studio era di individuare e definire la migliore strategia terapeutica da adottare in pazienti candidati all'implantologia che assumono anticoagulanti orali, al fine di avere una buona gestione intra

e post-operatoria in termini di gestione delle complicanze emorragiche e allo stesso tempo del rischio tromboembolico. L'assegnazione ad uno o ad un altro gruppo non è avvenuta in modo casuale come sarebbe stato preferibile eseguire per ottenere una maggiore attendibilità dello studio; non è stato possibile a causa dell'alto rischio, riscontrato in alcuni pazienti, che si verificassero eventi trombo embolici o emorragici se si fosse sospeso la terapia anticoagulante orale in quei pazienti con un alto range terapeutico di INR. I dati raccolti su 29 pazienti, per un numero complessivo di 71 impianti posizionati hanno messo in evidenza che la differenza in termini di tempo di sanguinamento tra i due gruppi non è statisticamente significativa (Mann-Whitney U test $p = 0.29$).

Appaiono quindi evidenti i limiti di questo studio a causa della ridotta ampiezza del campione e dell'impossibilità di randomizzare lo studio per le diverse condizioni fisiopatologiche dei pazienti inclusi nel campione stesso. Come riportato in letteratura da Ichingolo e coll. (2011)⁽⁸⁾ ancora aperto è il dibattito sulla gestione chirurgica del paziente in terapia con anticoagulanti orali e non sono ancora chiare le linee guida a disposizione del chirurgo.

Al giorno d'oggi l'acquisizione di tali informazioni è indispensabile prima di intraprendere una terapia implantare. Un adeguato inquadramento clinico prima di intraprendere l'intervento chirurgico è necessario per gestire al meglio le complicanze intra e post operatorie.

Inoltre un aperto dialogo con le altre figure specialistiche che trattano il paziente Tao, è necessario per pianificare fin dall'inizio e con il consenso di tutti la migliore strategia terapeutica in base al tipo di intervento chirurgico e al rischio tromboembolico specifico di ogni paziente.

L'utilizzo di presidi emostatici locali durante le manovre chirurgiche associato ad una sutura endoperiostale riduce il rischio di sanguinamento post-operatorio.

L'implantologia osteodentaria risulta quindi essere una metodica predicibile anche nel paziente in terapia con anticoagulanti orali.

Dal nostro studio si può evincere che la "bridging therapy", nonostante l'assenza di significatività statistica, è la scelta terapeutica necessaria per gestire al meglio il contrasto tra rischio emorragico e rischio tromboembolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Alba Jover Cerveró, Rafael Poveda Roda, José V. Bagán, Yolanda Jiménez Soriano Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E380-7.
2. Mauceri N. Picone L. Gallina G. Il trattamento odontoiatrico del paziente emofilico: ruolo dell'odontoiatra e dell'igienista dentale. *Acta Chirurgica Mediterranea*, 2005, 21: 115
3. Terrazzini A. Bonacasa N. Gestione odontoiatrica del paziente epatopatico. *Acta medica mediterranea*, 2005, 21: 149
4. P. B. Lockhart, J. Gibson, S. H. Pond and J. Leitch Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs *British Dental Journal* Volume 195 No. 9 November 8 2003
5. LT J.D. Molinaro, DC, Dental Management of a patient taking Anticoagulants *USN* 11 August 2000
6. P. B. Lockhart, J. Gibson, S. H. Pond and J. Leitch Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease *British Dental Journal* Volume 195 No. 8 October 25 2003
7. G. Finazzi, G. Palareti, A. Filippi, A. Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale FCSA – SIMG di Zaninelli
8. Inchingolo F, Tatullo M, Abenavoli F, Marrelli M, Inchingolo A, Scacco S, Papa F, Inchingolo A e Dipalma G. Odontostomatologic management of patients receiving oral anticoagulant therapy. A retrospective multicentric study *Annals of Surgical Innovation and Research* 2011, 5:5
9. Darriba , M.A. e Mendonc, a-Caridad, J.J. Profuse bleeding and lifethreatening airway obstruction after placement of mandibular dental implants *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 55: 1328-1330 1997
10. Hirsh J and Raschke R Heparin and Low Molecular Weight Heparin: the seventh ACCP on antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2001; 126:188s-203s
11. Farbod F, Kanaan H, Farbod J Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association April 2007 *International Journal of Maxillofacial Surgery* 2009; 38:626-631
12. Brent B Ward, Miller H Smith Anticoagulated Patient: literature recommendations versus current practice *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 65:1454-1460, 2007
13. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis J Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis *Journal of Calif Dent Association* Feb 2009, Vol 75, No 1

GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE DEL PAZIENTE DIABETICO: PROTOCOLLO CLINICO-CHIRURGICO

INTRODUZIONE

Tra i vari disordini sistemici la patologia diabetica rappresenta una controindicazione relativa alla terapia implantare a seconda dei livelli di glicemia nel sangue ⁽¹⁾. La patologia diabetica provoca un'alterazione del metabolismo osseo, una riduzione della percentuale di formazione ossea e un'alterazione del suo rimodellamento⁽²⁾. I meccanismi con cui si esplicano tali alterazioni sono riconducibili a disfunzioni nel metabolismo del collagene tissutale dovute ai prodotti di glicosilazione AGE⁽³⁾. L'iperglicemia cronica è correlata al danno tissutale in quanto le cellule endoteliali assorbono il glucosio passivamente in modo insulino-indipendente⁽⁴⁾. Essa è anche associata ad un'alterata resistenza dell'ospite in quanto comporta una difettosa migrazione dei leucociti polimorfonucleati, una fagocitosi compromessa e una risposta esagerata agli agenti microbici⁽⁴⁾. Tutto ciò esita in una forma di guarigione delle ferite chirurgiche difettosa e ritardata. Il paziente odontoiatrico affetto da diabete che si presenta all'osservazione del clinico è nella maggior parte dei casi un paziente di età adulta avanzata e spesso convive con altre patologie correlate al diabete stesso che lo sottopongono a svariate cure farmacologiche. In questo senso, la chirurgia implantare di base deve mettersi al servizio del paziente diabetico come uno "special need patient" e, di conseguenza, deve essere svolta attuando una serie di procedure pre e post operatorie, oltre che intraoperatorie, al fine di garantire la realizzazione del progetto implanto-protetico riducendo al minimo il divario di successo rispetto

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

ai pazienti normali ed assicurando un miglioramento della qualità della vita.

**MALATTIA PARODONTALE E DIABETE MELLITO:
RELAZIONI BIDIREZIONALI**

Il fatto che i mediatori infiammatori siano correlati con fattori di rischio che possono causare, aggravare o modificare in qualche modo il decorso della patologia diabetica, ci porta a sostenere la cura delle infezioni parodontali come possibile aiuto sul controllo dell'indice glicemico. I risultati delle ricerche di Grossi ⁽⁸⁾ indicano che l'effettivo controllo delle infezioni parodontali nei pazienti diabetici può ridurre i livelli di AGE (advanced glycation end-products, prodotti finali della glicosilazione) nel siero. Gli AGE causano iperglicemia, complicazione nota del diabete, infatti in questa patologia il controllo glicemico è il fattore chiave. Inoltre si nota una correlazione positiva tra il basso controllo glicemico nei pazienti con grave perdita di attacco parodontale. La prevenzione e il controllo della malattia parodontale devono essere considerate una parte integrale del controllo diabetico ^(5,6,7).

La parodontopatia è una delle maggiori complicanze del diabete di tipo 1 e 2. Numerosi studi hanno scoperto un'alta prevalenza della malattia parodontale tra i pazienti diabetici. Vi è una significativa evidenza di una relazione bidirezionale tra i tipi diabetici 1 e 2 e la parodontopatia^(7,8). In generale, le complicanze del diabete di tipo 1 e 2 a lungo termine sono rappresentate dall'elevata concentrazione di glucosio nel sangue (iperglicemia). L'iperglicemia porta alla formazione degli AGE ^(8,9,10). Gli AGE fanno in modo che le cellule endoteliali e i monociti diventino più suscettibili agli stimoli che inducono le cellule a produrre mediatori infiammatori. L'accumulo di AGE nel tessuto gengivale porta all'accrescimento della permeabilità vascolare, una diminuzione cospicua delle fibre collagene ed una distruzione accelerata dei tessuti non mineralizzati e dell'osso. Oltre che per l'accumulo di AGE la fisiopatologia del diabete è strettamente simile alla parodontopatia, entrambe producono una risposta infiammatoria l'una provocata dall'accumulo di AGE, l'altra dall'accumulo di batteri che portano poi ad una risposta immunitaria. L'iperglicemia porta alla produzione di numerose citochine infiammatorie tra cui IL-6 e TNF- α (tumor necrosis factor), che derivano in parte dal tessuto adiposo; IL-6 danneggia il rilascio di insulina dalle cellule β del pancreas ^(11,12) mentre TNF- α è implicato nello sviluppo dell'insulino-resistenza ^(13,14).

Lo stato iperinflammatorio causato dagli adipociti che secernono citochine proinfiammatorie provano la relazione tra diabete di tipo 2, obesità e malattia parodontale. Ciò, inoltre, supporta l'idea che l'obesità è un importante indice predittivo della malattia parodontale e dell'insulino resistenza ⁽¹⁵⁾.

E' da diversi anni che il diabete è al centro di discussioni come fattore di rischio associato a malattia parodontale ⁽¹⁶⁾, ma recentemente è stata identificata una serie di meccanismi biologici attraverso i quali la malattia può contribuire a peggiorare le già precarie condizioni parodontali. Esistono alcune evidenze epidemiologiche basate su una serie di studi su coorti e raffronto casi-controlli che hanno esaminato lo stato del parodonto di pazienti affetti da diabete ^(17,18,19,20,21,22,23).

Due di questi studi (de Pommereau e coll., 1992, Pinson e coll., 1995) si sono occupati del diabete nei bambini e negli adolescenti e, tranne che per una gengivite più accentuata nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM), non sono riusciti a dimostrare differenze sostanziali tra le condizioni del parodonto dei pazienti diabetici e dei soggetti sani. Tutti gli altri studi, tranne uno (Oliver e Tervonen, 1993), hanno dimostrato condizioni parodontali più gravi nei soggetti adulti affetti da diabete.

Di particolare interesse sembra essere lo studio di Emrich e coll. (1991), i quali hanno impiegato un'analisi multivariata in un ampio campione di soggetti con alta prevalenza di diabete di tipo II. Questi ricercatori hanno dimostrato che era tre volte più probabile che i diabetici presentassero una perdita di attacco e di osso alveolare rispetto ai non diabetici. Inoltre tutti questi studi indicano che il diabete presente da lunga data, a esordio precoce e con scarso controllo metabolico, conferisce un rischio maggiore di parodontite. Anche prove fornite da studi longitudinali avvalorano il ruolo del diabete come fattore di rischio associato a parodontite.

Uno studio di follow-up durato 2 anni in pazienti affetti da diabete e in controlli sani, condotto da Taylor e coll nel 1998 ⁽²⁴⁾, ha dimostrato come il diabete determinasse un odds ratio pari a 4,2 nei confronti della progressione di perdita ossea alveolare durante il periodo di osservazione.

Alcuni studi hanno anche messo in relazione la progressione della parodontite con il livello di controllo metabolico ^(25,26). Nello studio di Seppala e coll del 1993 ⁽²⁵⁾, pazienti affetti da IDDM da lunga data sono stati seguiti per un periodo compreso tra 2 e 3 anni. È stato dimostrato che, nei pazienti con un buon controllo metabolico, si riscontrava una perdita di attacco longitudinale e una perdita ossea minori rispetto a

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

pazienti con scarso compenso metabolico, malgrado livelli simili di controllo della placca. Nel corso di uno studio retrospettivo di pazienti di cui erano disponibili registrazioni a lungo termine del controllo metabolico, Tervonen e Oliver nel 1993 ⁽²⁶⁾ hanno dimostrato come il controllo del tartaro e il controllo a lungo termine del diabete rappresentassero fattori predittivi significativi di una profondità di sondaggio > 4 mm in un modello di regressione multipla.

PATOFISIOLOGIA OSSEA NEL PAZIENTE DIABETICO

La patofisiologia che accresce il rischio parodontale nei soggetti diabetici è stata associata alla formazione dei prodotti finali della glicosilazione AGEs che contribuiscono alla patogenesi attivando dei recettori specifici localizzati nel parodonto ⁽²⁹⁾. L'iperglicemia cronica si riflette su diverse strutture tissutali con un effetto pro-infiammatorio e rappresenta uno stimolo al riassorbimento osseo. La perdita ossea nei soggetti diabetici dipende sia da un' aumentata attività osteoclastica, sia, e soprattutto, da una ridotta formazione di tessuto osseo; l'omeostasi minerale e la produzione osteoide sono ridotte ⁽³⁰⁾. L'insulina è in grado di stimolare direttamente la formazione della matrice osteoblastica infatti, in modelli sperimentali, il mantenimento dei livelli glicemici all'interno di valori normali attraverso terapia insulinica permette di annullare le differenze tra pazienti diabetici e normali per ciò che riguarda la crescita dell'osteotide e della matrice ossea ⁽³¹⁾. Ciò indica che gli effetti dell'iperglicemia sul tessuto osseo sono strettamente correlati al controllo della patologia diabetica. (figura 1)

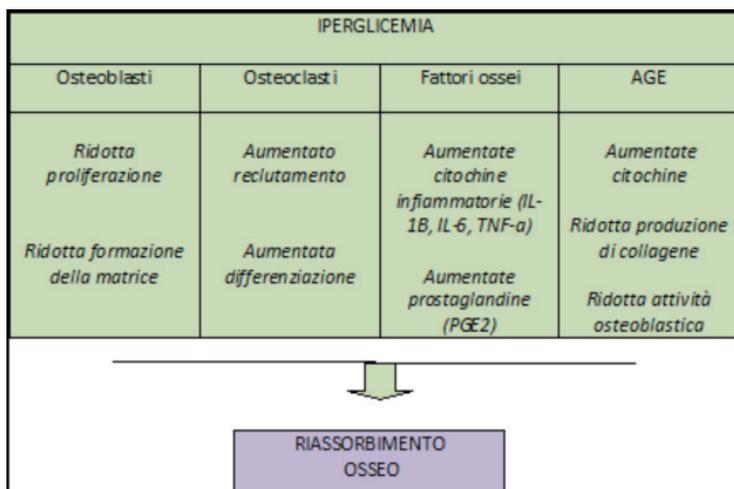


Figura 1: patofisiologia ossea nel paziente diabetico

SEZIONE SPERIMENTALE

SCOPO DELLA RICERCA

Obiettivo Primario

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'implicazione del diabete e del controllo glicemico per la diagnosi e prognosi della terapia implantare, in modo da stabilire un corretto approccio terapeutico-riabilitativo nei pazienti affetti da diabete. Sulla base della raccolta dei dati a diversi timing d'indagine con tecniche standardizzate, lo studio si propone di individuare le percentuali di successo e le percentuali di sopravvivenza della terapia implanto-protetica-riabilitativa nei pazienti diabetici. L'analisi statistica dei dati permette di confrontare i risultati con quelli presenti nelle recenti acquisizioni della letteratura internazionale

Obiettivo secondario

Partendo dai risultati a breve, medio e lungo termine ricavati dall'analisi statistica dei dati, l'obiettivo secondario dello studio è quello di correlare gli stessi con quelli presenti nelle recenti acquisizioni della letteratura scientifica internazionale; da ultimo, questo studio si propone di delineare le linee-guida per il clinico attraverso la focalizzazione delle fasi peri-operatorie nel management del paziente diabetico

MATERIALI E METODI

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Nel periodo compreso tra Settembre 2005 e Luglio 2006, presso la Clinica Odontoiatrica dell'ospedale San Gerardo di Monza, sono stati selezionati 20 pazienti (12 maschi e 8 femmine) di età compresa tra i 40 e 70 anni affetti da patologia diabetica che necessitavano di riabilitazione implanto-protetica per edentulia parziale o totale.

Per rispetto dello standard etico e deontologico ad ognuno dei pazienti è stato chiesto di firmare un consenso informato in cui sono state riportate tutte le informazioni relative al protocollo in questione ed un altro consenso in cui si riportavano tutti i rischi e le possibili complicanze associate all'intervento.

I **criteri di inclusione/esclusione** adottati per la selezione del campione sono stati i seguenti:

- aspettative terapeutiche
- condizioni di igiene orale e stili di vita

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

- nessuna controindicazione alla chirurgia implantare (infarto miocardico, angina instabile, gravi emopatie, gravi disturbi psichici)
- assenza di altri disturbi sistemici che influiscano nei processi di guarigione (patologia renale, HIV, coagulopatia..)
- terapia farmacologica in atto che non alteri la guarigione (immunosoppressori, anticoagulanti, bifosfonati..)
- livelli glicemici < 180 mg\dl
- HbA1c < 7%
- compliance del paziente

VALUTAZIONI PRE-CHIRURGICHE

Gli interventi di chirurgia implantare si sono svolti in regime ambulatoriale su pazienti con bisogni speciali, pertanto, è risultato di fondamentale importanza un'attenta analisi delle condizioni generali del paziente attraverso una valutazione pre-operatoria.

- Un'approfondita anamnesi e un corretto e attento esame clinico-obiettivo hanno permesso di individuare tutte le patologie pregresse o in atto dei pazienti, i farmaci assunti, le eventuali allergie e di indagare i siti edentuli atti a ricevere la fixture implantare.
- Esami radiografici (OPT, rx endorale e, ove necessario, TC dentalscan) (figura 2) hanno permesso di pianificare l'intervento di chirurgia implantare sulla base di quantità e qualità ossea del sito ricevente e di scegliere forma e dimensione dell'impianto stesso.
- Esami di laboratorio si sono resi necessari per indagare le cause del diabete, le eventuali complicanze in corso, i livelli glicemici e i valori di HbA1c. Tutti i pazienti, durante i tre mesi precedenti all'intervento, sono stati sottoposti a monitoraggio periodico dei valori di HbA1c (<7%) e della glicemia (<180mg\dl). In fase pre-operatoria è stata indagata la presenza di retinopatia, di nefropatia e di neuropatia periferica (figura 2); inoltre, grazie alla stretta collaborazione con il Dipartimento di Diabetologia dell'Ospedale San Gerardo di Monza, sono state adottate, se necessarie, tutte le strategie farmacologiche con l'obiettivo di portare i valori di riferimento all'interno dei range utili stabiliti dai criteri d'inclusione.

| COMPLICAZIONI DEL DIABETE | |
|--|---|
| MICROVASCOLARI | MACROVASCOLARI |
| <i>Nefropatia</i> <i>Neuropatia</i> <i>Retinopatia</i> | <i>Disordini cardiovascolari</i> <i>Disordini cerebrali</i> <i>Patologia vascolare periferica</i> |

Figura 2: complicazioni a livello sistemico della patologia diabetica

PROCEDURA CHIRURGICA

Presso il reparto di Odontostomatologia dell'Ospedale San Gerardo di Monza sono stati posizionati 40 impianti con tecnica chirurgica a due fasi (impianti sommersi) in pazienti diabetici che necessitavano di riabilitazione implanto-protetica a seguito di edentulia parziale/totale.

Fase pre-operatoria

Tutti i pazienti sono stati preparati alla disinfezione della cute periorale (labbra, guance, mento, collo, piramide nasale) con una garza sterile montata su pinza di Kocker e imbevuta di soluzione di iodopovidone; in seguito si è proceduto coprendo i pazienti con teli in TNT lasciando scoperto solo il cavo orale. Prima dell'intervento è stata detersa la mucosa orale con una garza imbevuta di clorexidina 0,3%. La terapia farmacologica di supporto ha previsto: *antisettici orali* (ovvero sciacqui con soluzione di clorexidina 0,2% da iniziare tre giorni prima dell'intervento); *terapia antibiotica* (amoxicillina 875 mg + acido clavulanico 125 mg cpr; 2 cpr un' ora prima dell'intervento e una cpr 6 ore dopo). La profilassi antibiotica è fondamentale nei pazienti diabetici vista la maggiore suscettibilità alle infezioni e la difficoltà dei processi di guarigione che la patologia comporta); *antinfiammatori/analgesici* (prevalentemente nimesulide 100 mg in unica soluzione prima dell'intervento)

Fase intraoperatoria

La procedura chirurgica ha previsto:

- anestesia loco-regionale con mepivacaina 3% con vasocostrittore adrenalina 1:100000
- incisione lineare a centro cresta con lama del bisturi n° 15, eventuali incisioni di rilascio sono state effettuate per facilitare la mobilità del lembo soprattutto quando questo era limitato dalla presenza di elementi dentari adiacenti. L'estensione in senso mesio-distale è variabile a seconda del numero e della posizione degli impianti programmati

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

- scollamento dei tessuti muco-periostali a tutto spessore
- preparazione morfologica del sito chirurgico ossia sono stati rimossi gli eventuali residui connettivali dopo lo scollamento mediante una courette chirurgica. La cresta ossea è stata appiattita e regolarizzata con una fresa a rosetta di diametro 4-5mm montata su manipolo diritto sotto abbondante irrigazione di soluzione fisiologica sterile
- la preparazione del sito implantare ricevente è avvenuta attraverso l'utilizzo di frese dedicate. L'irrigazione con soluzione fisiologica sterile refrigerata riduce al minimo il rischio di surriscaldamento e quindi di necrosi del tessuto osseo (elevata se si superano i 47°). La sequenza di preparazione dei siti implantari ha avuto inizio con una fresa a rosetta di diametro ridotto che permette di perforare la corticale. La preparazione è poi proseguita mediante frese a spirale di diametro crescente fino a quella prescelta come la misura implantare. Le frese sono state utilizzate con un movimento intermittente di va e vieni e continua irrigazione. È stato utilizzato un manipolo ad elevato torque con una velocità media di 800-1000 giri al min. Se la verifica dell'asse ha evidenziato la necessità di una correzione, questa è stata messa in atto con la fresa di diametro successivo. La delicata revisione del sito implantare mediante un piccolo cucchiaio chirurgico ha permesso di rimuovere i piccoli frammenti ossei prodotti dal fresaggio
- gli impianti sono stati inseriti per mezzo di un manipolo chirurgico a bassa velocità (15-20 giri al minuto) e a torque controllato (45 Ncm) . Gli impianti, nel percorso tra ampolla sterile e sito ricevente, non sono venuti a contatto con nulla per non inficiare la sterilità. Dopo la rimozione dei sistemi di montaggio, sono state posizionate le viti di chiusura che hanno sigillato la cavità interna degli impianti
- i tessuti molli sono stati suturati al di sopra delle viti tappo; il riposizionamento del lembo è stato fatto senza tensione per evitare la scopertura degli impianti durante la fase di osteointegrazione: a tal fine si sono rese necessarie, in alcuni casi, delle incisioni di rilascio periostali sul versante interno del lembo. La sutura è stata impartita con fili in seta 3/0 con punti singoli e continui

Fase post-operatoria

Il protocollo farmacologico post-operatorio ha previsto la prosecuzione della profilassi antibiotica a 6 ore dall'intervento e l'assunzione di antinfiammatori (nimesulide 100 mg bustine tre volte al giorno) per due giorni dopo l'intervento e al bisogno. Per il controllo della placca batte-

rica, i pazienti hanno proseguito la disinfezione del cavo orale con l'utilizzo di clorexidina 0,2% collutorio per 10 giorni dopo l'intervento. Inoltre è stata prescritta una dieta fredda e semisolida per alcuni giorni. La fase di inserimento degli impianti endossei sommersi è stata seguita dalla rimozione delle suture dopo 7 gg dall'intervento, quindi dal rientro chirurgico e dalla protesizzazione degli stessi dopo un periodo di attesa di 4 mesi .

RACCOLTA E ANALISI DEI DATI

In tutti gli impianti posizionati è stata valutata la percentuale di successo implantare tenendo conto dei criteri secondo Albrektsson e coll ⁽²⁷⁾ ossia:

- un impianto singolo non protesizzato è clinicamente immobile;
- le rx endorali non mostrano alcuna rarefazione intorno all'impianto;
- dopo il primo anno di carico, il riassorbimento osseo verticale non supera i 0,2 mm l'anno;
- non sono presenti segni e sintomi come dolore, infezione, invasione del canale mandibolare, parestesie o neuropatie.

Le valutazioni cliniche e radiografiche sono state eseguite da un singolo operatore utilizzando come periodi di follow-up i seguenti timing dalla chirurgia implantare:

T1: 1 anno (breve termine);

T2: 3 anni (medio termine);

T3: 5 anni (lungo termine).

Le valutazioni cliniche del grado di riassorbimento osseo verticale sono state eseguite mesialmente, distalmente, vestibolarmente e palatalmente ad ogni singolo impianto con l'ausilio di una sonda parodontale (Hu-Friedy, Chicago, Ill.) misurando la distanza verticale dal collo dell'impianto al fondo del solco perimplantare e sono state registrate in una cartella specifica per ogni paziente. La media dei valori recuperati singolarmente per ogni impianto e per ogni periodo di follow-up è stata utilizzata come indice di calcolo finale arrotondando al mezzo millimetro più vicino per uniformare i dati. Le valutazioni radiografiche del grado di riassorbimento osseo verticale sono state eseguite tramite l'utilizzo di ortopantomografie eseguite durante i periodi di follow-up dello studio. La distorsione dimensionale tra le diverse ortopantomografie è stata corretta considerando le reali dimensioni degli impianti e delle spire implantari fornite dalla ditta produttrice. Secondo una tecnica suggerita da Hass e coll ⁽²⁸⁾, il livello di osso marginale calcolato

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

durante i periodi di follow-up è stato comparato e sottratto da quello registrato al tempo dell'inserimento implantare. L'analisi della percentuale di sopravvivenza cumulativa implantare è stata calcolata tramite l'analisi statistica di Kaplan-Meier suddivisa per i periodi di follow-up stabiliti nello studio.

CASO CLINICO



Figura 3: OPT iniziale

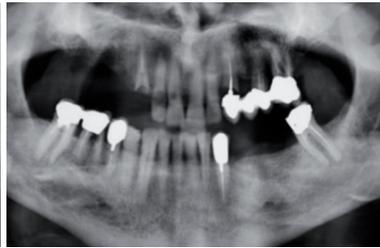


Figura 4: OPT pre-chirurgica



Figura 5 e 6: deficit intraorale monolaterale



Figura 7 e 8: sito chirurgico e allestimento del lembo

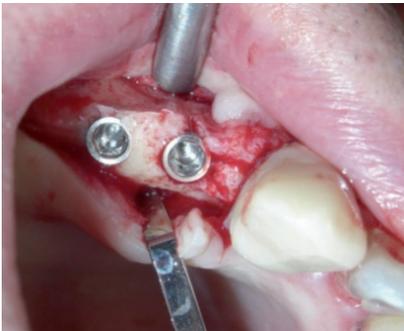


Figura 11: impianti in sede

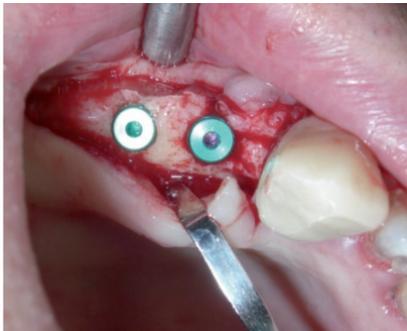


Figura 12: viti di chiusura



Figura 13: suture a 1 settimana



Fig 14: OPT degli impianti osteointegrati



Figura 15: protesizzazione degli impianti



Fig 16: foto intraorali del caso finito

RISULTATI

Dei 40 impianti posizionati, 1 è fallito a 1 anno dalla chirurgia implantare e 1 è fallito a 3 anni dal posizionamento dello stesso. La percentuale di sopravvivenza implantare risulta essere del 95% (2/40).

La percentuale di sopravvivenza implantare totale cumulativa a 5 anni è del 95%.(tabella 1)

| Timing | N impianti | Fallimenti | % sopravvivenza cumulativa |
|--------|------------|------------|----------------------------|
| T1 | 40 | 1 | 97.5 |
| T2 | 39 | 1 | 95 |
| T3 | 38 | 0 | 95 |

Tabella 1: percentuale di sopravvivenza cumulativa

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

La profondità del solco perimplantare varia da 0 a 6 mm; 2,5 mm è risultato il valore più frequente registrato durante i periodi di follow-up dello studio. (tabella 2)

| mm. | N. impianti | % |
|-------------|-------------|------------|
| 0-1 | 2 | 5 |
| 1-2 | 10 | 25 |
| 2-3 | 18 | 45 |
| 3-4 | 7 | 17,5 |
| 4-6 | 3 | 7,5 |
| Tot. | 40 | 100 |

Tabella 2: profondità del solco perimplantare

La perdita di osso marginale intorno agli impianti varia da 0 a 3,3 mm, solo il 5 % degli impianti inseriti presenta una perdita di osso superiore a 0,6 mm. (tabella 3, figura 17)

| mm. | N. impianti | % |
|------------|-------------|------------|
| 0 | 20 | 50 |
| 0,3 | 14 | 35 |
| 0,6 | 4 | 10 |
| 0,9-1,2 | 1 | 2,5 |
| 1,5-3,3 | 1 | 2,5 |
| >3,3 | 0 | 0 |
| Tot | 40 | 100 |

Tabella 3: perdita di osso marginale

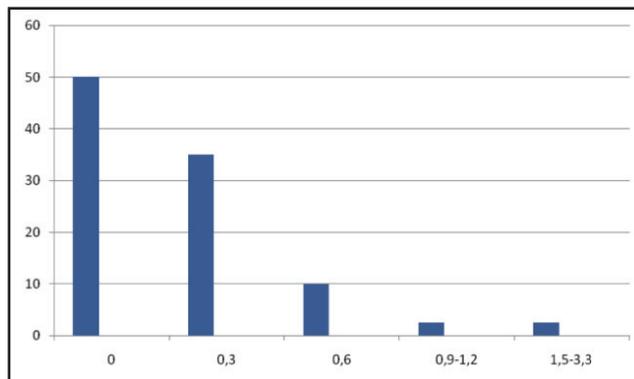


Figura 17: risultati su grafico

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'uso di impianti dentali in pazienti diabetici è argomento discusso in letteratura a causa dell'effetto avverso dell'iperglicemia sull'osteointegrazione ^(32,33,34). Studi sull'uomo ^(35,36) hanno riportato che c'è una maggiore perdita ossea nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti normali. Ciò può essere spiegato dall'aumento di produzione di citochine proinfiammatorie (come IL-1, IL-6, tnf- α) nel fluido gengivale a seguito di un'aumentata interazione AGE-RAGE ^(37,38). Il tessuto osseo stesso ha mostrato una maggiore espressione di citochine, lasciando intendere che di per sé l'osso esibisce una risposta infiammatoria nei pazienti diabetici esitando in una rafforzata formazione di osteoclasti con relativa perdita ossea ⁽³⁹⁾. L'analisi degli effetti del diabete sugli impianti ha rilevato un'alterazione sul processo di rimodellamento osseo e una mineralizzazione deficitaria, quindi una minore osteointegrazione. Alcuni studi hanno mostrato che c'è una riduzione della superficie osso-impianto in animali con diabete indotto ^(40,41). Uno studio ha analizzato il posizionamento di impianti nel femore di roditori diabetici osservando neoformazione ossea simile al gruppo controllo solo nella regione periostale, mentre è significativamente ridotta nella regione endostale e nel canale midollare; inoltre i ponti ossei sulla superficie degli impianti sono stati osservati solo in casi isolati ⁽⁴²⁾. Posizionando impianti nella tibia dei topi si è vista una riduzione di formazione ossea sulla superficie implantare fino al 50%; utilizzando però terapia insulinica l'interfaccia osso-impianto era simile al gruppo controllo. Questo suggerisce che il controllo metabolico del diabete è essenziale ai fini dell'osteointegrazione. La riduzione del contatto osso-impianto conferma che il diabete inibisce l'osteointegrazione, a meno che non si tratti terapeutivamente l'iperglicemia e si mantengano livelli normali di glucosio ^(43,44). Varie ricerche su modelli animali hanno confermato che il riassorbimento osseo nei diabetici può essere annullato con terapia insulinica; per contro gli individui con diabete poco controllato sono più suscettibili a sviluppare infezioni dopo terapia implantare e sono più soggetti alla patologia parodontale rispetto a quelli con buon controllo metabolico ⁽⁴⁴⁾. Studi clinici hanno dimostrato come la terapia implantare sia una metodica di trattamento valida nei pazienti con diabete controllato. In uno studio di ⁽⁴⁵⁾ Shernoff e coll, sono stati posizionati 178 impianti in 89 pazienti con diabete e i risultati hanno dimostrato una percentuale di successo implantare del 92,7% ad un anno dalla terapia. Farzad et al ⁽⁴⁶⁾ hanno posizionato 136 impianti in 25 individui diabetici con una percentuale di successo implantare del 96,3% durante il perio-

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

do di guarigione e di 94,1% ad un anno dalla chirurgia.

Tawill e coll ⁽⁴⁷⁾ non hanno riportato significative differenze nella percentuale di successo implantare tra pazienti con diabete controllato (HbA1c<7%) e pazienti non diabetici. Balshi e Wolfinger ⁽⁴⁸⁾ riportano una percentuale di successo implantare in pazienti con diabete controllato del 94,3% durante la fase di guarigione di 227 impianti ed una percentuale del 99,9% di 177 impianti dopo un periodo di 133 mesi dalla fase chirurgica iniziale. Fiorellini e coll ⁽⁴⁴⁾ riportano una percentuale di successo implantare nel paziente diabetico del 100% durante il periodo di guarigione iniziale e dell' 85,6% nel periodo compreso tra 6 mesi e 6 anni dalla prima fase chirurgica. Abdullwassie e Dhanranjani ⁽⁴⁹⁾ hanno determinato una percentuale di successo implantare del 95,57% al rientro chirurgico e non hanno riscontrato fallimenti durante un periodo di follow-up di tre anni dal carico protesico. Da questi dati presenti in letteratura è accettato come l'inserimento di impianti nei pazienti con diabete controllato presenta una simile percentuale di successo implantare rispetto ai pazienti non diabetici. I risultati del nostro studio hanno mostrato una percentuale di successo cumulativa pari al 97,5% nel breve periodo e del 95% a 5 anni di distanza. Tali percentuali di successo, se pur con i limiti dello studio quali la dimensione del campione, sono in perfetto accordo con quanto presente in letteratura.

MANAGEMENT PRE-OPERATORIO

Anamnesi

E' importante per l'odontoiatra soffermare l'attenzione sulla completezza della scheda anamnestica ed assicurarsi del controllo glicemico della patologia al primo appuntamento, chiedendo al paziente i livelli glicemici recenti e la frequenza di eventuali episodi ipoglicemici. È molto importante prendere nota delle terapie farmacologiche antidiabetiche in atto con relativi dosaggi e tempi di somministrazione, tutto ciò per valutare possibili interazioni sul metabolismo degli zuccheri o dell'insulina di altre terapie in atto. Per esempio gli effetti ipoglicemizzanti di farmaci sulfamidici possono essere potenziati da salicilati, betabloccanti o inibitori della monammina ossidasi; al contrario epinefrina, corticosteroidi, contraccettivi orali e calcio-antagonisti hanno effetti iperglicemizzanti. I pazienti che si devono sottoporre a procedure chirurgiche piuttosto invasive potrebbero necessitare quindi di aggiustamenti dei dosaggi di insulina o degli antidiabetici orali, in questo senso risulta di fondamentale importanza un approccio e un confronto multidisciplinare dell'odontoiatra con il diabetologo e il medico del paziente.

Programmazione delle visite odontoiatriche

In linea del tutto generale è preferibile fissare gli appuntamenti di mattina in quanto i livelli di cortisolo endogeno tendono ad essere più alti (il cortisolo aumenta il livello degli zuccheri nel sangue). Per i pazienti diabetici sottoposti a terapia insulinica è consigliabile fissare gli appuntamenti in modo che questi non coincidano con il picco di attività insulinica, essendo questo il periodo più a rischio per una crisi ipoglicemica.

Dieta

È importante assicurarsi che il paziente abbia seguito una dieta regolare e che abbia regolarmente eseguito la terapia farmacologica; ad esempio, se il paziente salta la colazione pur assumendo la dose abituale di insulina, cresce il rischio ipoglicemico. In alcune procedure come la sedazione cosciente, l'odontoiatra può chiedere al diabetologo un aggiustamento dei dosaggi farmacologici.

Livelli glicemici

A seconda della storia clinica del paziente e del regime farmacologico, l'odontoiatra deve misurare il livello glicemico prima della procedura chirurgica. Ciò può essere fatto avvalendosi dell'ausilio di dispositivi elettronici presenti sul mercato che risultano essere relativamente economici ed hanno un buon grado di accuratezza. Nel caso in cui il paziente presenti un livello glicemico $<70\text{mg/dl}$ dovrebbero essere somministrati carboidrati per ridurre il rischio di un evento ipoglicemico; allo stesso modo, in caso di livelli glicemici elevati, l'odontoiatra dovrebbe rimandare il paziente al diabetologo o al medico curante con lo scopo di mettere in atto le strategie farmacologiche utili a riportare i valori metabolici all'interno dei valori adatti alla procedura dentale elettiva

MANAGEMENT PERI-OPERATORIO

La più comune complicazione che può sopraggiungere all'interno dello studio dentistico è la crisi ipoglicemica. Questa occorre quando l'insulina o gli antidiabetici orali superano i livelli fisiologicamente necessari, soprattutto nel momento di picco dell'attività insulinica. I segni e i sintomi iniziali sono rappresentati da cambiamenti improvvisi dell'umore, debolezza, fame seguiti da sudorazione intensa, delirio, tachicardia fino ad arrivare a perdita della coscienza, ipotensione, ipotermia e coma.

Quando il clinico odontoiatra sospetta l'inizio di una crisi ipoglicemica dovrebbe sospendere la procedura dentale ed immediatamente sommi-

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

nistrare per via orale al paziente zucchero, caramelle e simili. È importante tener presente che farmaci inibitori dell'alfa-glucosidasi preven-
gono l'idrolisi degli zuccheri in fruttosio e glucosio, perciò il paziente
che assume questi farmaci dovrebbe essere trattato con fonti dirette di
glucosio ove si verificasse ipoglicemia. Dopo le manovre d'urgenza,
l'odontoiatra deve confermare la diagnosi misurando il livello glicemi-
co e, se necessario, ripetere la manovra. Se il paziente non è in grado
di deglutire o ha perso conoscenza bisogna chiamare il 118 e chiedere
assistenza medica; una soluzione di 25-30 ml destrosio al 50% oppu-
re 1 mg di glucagone dovrebbe essere iniettata per via endovenosa;
il glucagone può essere somministrato anche per via intramuscolare o
sottocutanea ⁽⁵⁰⁾.

La condizione di iperglicemia severa, associata a chetoacidosi nel dia-
bete tipo 1 o a stato iperosmolare nel diabete tipo 2, generalmente ha
un tempo di insorgenza abbastanza prolungato e per questo il rischio di
una crisi iperglicemica è di gran lunga minore rispetto a quella ipogli-
cemica nella pratica dentale. La chetoacidosi si sviluppa con nausea,
vomito, dolori addominali e acido acetico. Il trattamento dello stato
iperglicemico richiede l'intervento medico e la gestione dei dosaggi
insulinici.

In tutti i modi, risulta piuttosto difficoltoso per l'odontoiatra fare dia-
gnosi differenziale tra ipo e iperglicemia basandosi unicamente sull'a-
nalisi sintomatica.

MANAGEMENT POST-OPERATORIO

Dopo la prestazione odontoiatrica il clinico deve tener presente che i
pazienti diabetici con scarso controllo metabolico sono più facilmen-
te suscettibili alle infezioni e possono presentare difficoltà riparativa
dei processi di guarigione. Un'infezione acuta può negativamente in-
fluenzare la resistenza insulinica e il controllo glicemico, che, a sua
volta, può ulteriormente rallentare la guarigione delle ferite. La coper-
tura antibiotica dei pazienti con evidenti infezioni del cavo orale o che
si devono sottoporre a interventi di chirurgia orale avanzata è, quindi,
d'obbligo. Inoltre, le eventuali modifiche del regime dietetico dopo
l'intervento odontoiatrico si devono associare alla modifica dei dosaggi
insulinici e degli antidiabetici orali dopo la consultazione con il diabe-
tologo. Salicilati come l'aspirina aumentano la secrezione di insulina e
per questo andrebbero evitati nei pazienti diabetici ⁽⁵¹⁾.

CONCLUSIONI

Possiamo perciò concludere che la terapia implantare a fini riabilitativi delle edentulie totali o parziali dei pazienti diabetici è una metodica efficiente e predicibile. Tutto ciò è però strettamente collegato all'attenta valutazione del caso clinico. Il paziente diabetico deve essere quindi considerato come un paziente con bisogni speciali. Il management odontoiatrico di tale categoria presuppone una standardizzazione della tecnica e una corretta applicazione di un protocollo clinico-chirurgico specifico atto a controllare i valori metabolici della patologia. L'obiettivo è quello di limitare le possibili complicanze del diabete, garantendo così percentuali di successo in linea con quelle presenti in letteratura relative al paziente non diabetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Beikler, T., Flemming, T.F. *Implants in the medically compromised patient*. Crit Rev Oral Biol med 2003; 14:305-316.
2. Brownlee, M. *Glycosylation products as the toxic mediators of diabetic complications*. Annu Rev Med 1991; 42: 159-166.
3. Verhaeghe, J., Suiker, A.M., Nyomba, B.L., Visser, W.J., Einhorn, T.A., Dequeker, J., Bouillon, R. *Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats.II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis*. Endocrinology 1989; 124: 573-582.
4. Ebersole, J.L., Holt, S.C., Hansard, R., Novak, M.J. *Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes*. J Periodontal 2008; 79:637-646.
5. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J, Genco CA. *Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation 2004;109:2801-6.
6. Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, Kratzsch J, Schon MR, Paschke R. *Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:534-7
7. Thorand B, Kolb H, Baumert J, Koenig W, Chambless L, Meisinger C, Illig T, Martin S, Herder C. *Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002*. Diabetes 2005;54:2932-8.
8. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtel EE, et al. *Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss*. J Periodontol 1994;65:260-7.
9. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. *The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 dia-*

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

- betes mellitus*. J Clin Periodontol 2001;28:306–
10. Offenbacher S, Salvi GE. *Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin*. Clin Infect Dis 1999;28:505–13
 11. Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. *Periodontal health and systemic disorders*. J Can Dent Assoc 2002;68:188–92.
 12. Lalla RV, D'Ambrosio JA. *Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus*. J Am Dent Assoc 2001;132:1425–32.
 13. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. *Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4167–70.
 14. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. *Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation*. Diabetes 2005;54:2939–45.
 15. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. *A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections*. J Periodontol 2005;76:2075–84.
 16. Genco RJ, Løe H. *The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease*. Periodontol 2000. 1993 Jun;2:98-116
 17. de Pommereau V, Dargent-Paré C, Robert JJ, Brion M *Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents*. J Clin Periodontol. 1992 Oct;19(9 Pt 1):628-32.
 18. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. *Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. J Periodontol. 1991 Feb;62(2):123-31
 19. Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. *Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics*. J Clin Periodontol. 1989 Apr;16(4):215-23.
 20. Oliver RC, Tervonen T. *Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population*. J Am Dent Assoc. 1993 Dec;124(12):71-6.
 21. Pinson M, Hoffman WH, Garnick JJ, Litaker MS *Periodontal disease and type I diabetes mellitus in children and adolescents*. J Clin Periodontol. 1995 Feb;22(2):118-23
 22. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. *Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease*. J Am Dent Assoc. 1990 Oct;121(4):532-6
 23. Thorstensson H, Hugoson A. *Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics*. J Clin Periodontol. 1993 May;20(5):352-8
 24. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ *Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years*. J Periodontol. 1998 Jan;69(1):76-83.

25. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. *A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease* J Clin Periodontol. 1993 Mar;20(3):161-5.
26. Tervonen T, Oliver RC *Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis.* J Clin Periodontol. 1993 Jul;20(6):431-5.
27. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR *The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success.* Int J Oral Maxillofac Implants. 1986 Summer;1(1):11-25.
28. Haas R, Polak C, Fürhauser R, Mailath-Pokorny G, Dörtbudak O, Watzek G *A long-term follow-up of 76 Bränemark single-tooth implants.* Clin Oral Implants Res. 2002 Feb;13(1):38-43.
29. Murillo, J., Wang, Y., Xu, X., et al. *Advanced glycation of type I collagen and fibronectin modifies periodontal cell behavior.* J Periodontol 2008; 79:2190-2199.
30. He, H., Liu, R., Desta, T., Leone, C., Gestenfeld, L.C., Graves, D.T. *Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss.* Endocrinology 2003; 145:1447-1452.
31. Locatto, M.E., Abrazon, H., Caferra, D., Fernández, M.C., Alloatti, R., Puche, R.C. *Growth and development of bone mass in untreated alloxan diabetic rats. Effects of collagen glycosilation and parathyroid activity on bone turnover.* Bone Miner 1993; 23:129-144.
32. Hasegawa, H., Ozawa, S., Hashimoto, K., Takeichi, T., Ogawa, T. *Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats.* Int J Oral Maxillofac. Implants 2008; 23:237-246.
33. Kotsovilis, S., Karoussis, I.K., Fourmoussis, I. *A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients.* Clin oral implants Res 2006; 17:587-599.
34. Reinwald, S., Peterson, R.G., Allen, M.R., Burr D.B. *Skeletal changes associated with the onset of type 2 diabetes in the ZDF and ZDSD rodent models.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296:E765-E774.
35. Javed, F., Nasstrom, K., Benchimol, D., Altamash, M., Klinge, B., Engstrom, P.E. *Comparison of periodontal and socioeconomic status between subjects with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic controls.* J Periodontol 2007; 78:2112-2119.
36. Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P. et al. *Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years.* J Periodontol 1998;69:76-83.
37. Graves, D. *Cytokines that promote periodontal tissue destruction.* J Periodontol 2008;79: 1585-1591.
38. Cochran, D.L. *Inflammation and bone loss in periodontal disease.* J Periodontol 2008;79:1569-1576.
39. Iacopino, A.M. *Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation.* Ann Periodontol 2001;6: 125-137.
40. McCracken, M., Lemons, J.E., Rahemtulla, F., Prince, C.W, Feld-

**GESTIONE PRE E POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO IMPLANTARE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
PROTOCOLLO CLINICO- CHIRURGICO**

- mann, D. *Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats*. Int J Oral Maxillofac Implants 2000; 15:345-354.
41. Nevins M.L., Karimbux, N.Y., Weber H.P., Giannobile, W.V., Fiorellini, J.P. *Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes*. Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13:620-629.
 42. Ottoni, C.E.C., Chopard, R.P. *Histomorphometric evaluation of new bone formation in diabetic rats submitted to insertion of temporary implants*. Braz Dent J 2004;15: 87-92.
 43. Kopman, J.A., Kim, D.M., Rahman, S.S., Arandia, J.A., Karimbux, N.Y., Fiorellini, J.P. *Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline*. J Periodontol 2005;76: 614-620.
 44. Fiorellini, J.P., Chen, P.K., Nevins, M., Nevins, M.L. *A retrospective study of dental implants in diabetic patients*. Int J Periodontics Restorative Dent 2000;20: 366-373.
 45. Shernoff, A.F., Colwell, J.A., Bingham, S.F. *Implants for type II diabetic patients: Interim report. VA Implants in Diabetes Study Group*. Implant Dent 1994;3: 183-185.
 46. Fazard, P., Andersson, L., Nyberg, J. *Dental implant treatment in diabetic patients*. Implant Dent 2002;11: 262-267.
 47. Tawil, G., Younan, R., Azar, P., Sleilati, G. *Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: Surgical protocol and long-term clinical results*. Int J Oral Maxillofac Implants 2008;23:744-752.
 48. Balshi, S.F., Wolfinger, G.J., Balshi, T.J. *An examination of immediately loaded dental implant stability in the diabetic patient using resonance frequency analysis (RFA)*. Quintessence Int 2007;38: 271-279.
 49. Abdulwassie, H., Dhanrajani, P.J. *Diabetes mellitus and dental implants: A clinical study*. Implant Dent 2002;11: 83-86.
 50. Mealey BL. *Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient*. Compend Contin Educ Dent. 1998 Jan;19(1):41-4, 46-8,
 51. Levin JA, Muzyka BC, Glick M. *Dental management of patients with diabetes mellitus*. Compend Contin Educ Dent. 1996 Jan;17(1):82, 84, 86

MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI: PROTOCOLLO CLINICO

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Bifosfonati: meccanismo d'azione e farmacocinetica

I bifosfonati sono analoghi strutturali del pirofosfato inorganico, una sostanza presente nei liquidi biologici capace di inibire l'aggregazione e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio in vitro e la calcificazione ectopica in vivo; inoltre svolge un ruolo di regolazione nei processi di mineralizzazione ossea ⁽¹⁾.

I bifosfonati sono dunque derivati del pirofosfato a cui il ponte P-O-P è stato sostituito con un ponte P-C-P (doppio legame carbonio-fosforo) non idrolizzabile. La presenza di due soli gruppi fosfati rende ragione del nome dato a questo gruppo. ⁽²⁾

A questo ponte sono collegate due catene laterali:

- la catena laterale lunga R² è responsabile delle proprietà biologiche dei bifosfonati (tra cui l'attività antiriassorbitiva) e differisce notevolmente da composto a composto; determina inoltre la modalità d'azione e la potenza del farmaco. Le catene contenenti azoto rendono più potente il farmaco e a oggi è noto che gli unici bifosfonati in grado di indurre osteonecrosi dei mascellari sono quelli contenenti azoto.
- la catena laterale corta R¹ (OH) è responsabile delle proprietà chimiche e della farmacocinetica del composto; essa partecipa infatti al legame con la matrice ossea mineralizzata.

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

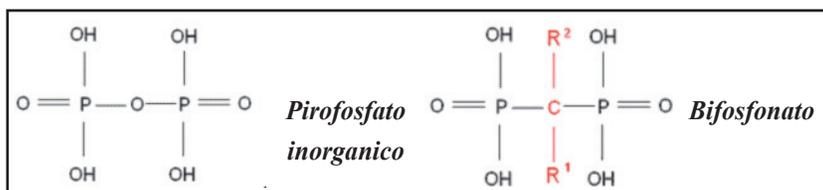


Fig. 1 - Differenze strutturali tra acido pirofosforico e bifosfonato

I bifosfonati attualmente disponibili in commercio, i dosaggi raccomandati, le indicazioni principali, le vie di somministrazione e la potenza relativa sono descritti nella Tabella 1 sotto riportata.

| Bifosfonato (nome commerciale) | Gruppo R ₂ | Potenza relativa |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
| Etidronato (Didronel) | Catena corta alchilica | 1 |
| Tiludronato (Skelid) | Cloro – ciclico | 50 |
| Aledronato (Fosamax) | Amino terminale | 1,000 |
| Residronato (Actonel) | Azoto – ciclico | 1,000 |
| Ibandronato (Boniva) | Catena lunga azotata | 1,000 |
| Pamidronato (Aredia) | Amino terminale | 1,000 – 5,000 |
| Zoledronato (Zometa) | Azoto – ciclico | 10,000 + |

Tabella 1 – Bifosfonati disponibili in commercio

L'azione biologica dei bifosfonati è l'inibizione del riassorbimento e quindi del turnover e del rinnovamento osseo, il che naturalmente riduce i livelli sierici di calcio.

I bifosfonati esercitano la loro azione farmacologica accumulandosi prevalentemente nelle sedi dove è maggiore la sintesi ossea; come analoghi del pirofosfato inorganico hanno un'alta affinità per il calcio e vengono conseguentemente rimossi dal circolo per poi legarsi all'osso mineralizzato e dopo dosi ripetute si accumulano nella matrice ossea. Durante la fase di riassorbimento, l'osteoclasta acidifica la matrice dell'osso causando la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite e quindi la liberazione del bifosfonato che si era ancorato ai cristalli stessi; in tal modo quest'ultimo può venire a contatto con gli osteoclasti ed inibire il loro potere di riassorbimento.

La potenza antiassorbitiva dei bifosfonati dipende da due parametri:

- l'affinità di legame alla matrice ossea
- la capacità di inibire l'attività osteoclastica

Le differenti affinità dei BF condizionano la quantità di farmaco che si accumula, la persistenza nella matrice ossea e la durata d'azione.

Studi recenti^(3,4,5) hanno proposto due distinti meccanismi molecolari attraverso cui i bifosfonati agiscono sugli osteoclasti, inibendoli:

- I bifosfonati che non contengono azoto come l'Etidronato e il Clodronato, i due bifosfonati più antichi, favoriscono la formazione intracellulare di un analogo tossico dell' ATP, provocano quindi un deficit funzionale per esaurimento energetico che comporta la morte per apoptosi dell'osteoclasta. Questa classe di bifosfonati causa la morte immediata dell'osteoclasta per apoptosi.
- I bifosfonati contenenti azoto, gli aminobisfosfonati, come Alendronato, Pamidronato, Zoledronato, non possono invece essere metabolizzati e intervengono sulla via del mevalonato, la via metabolica che porta alla formazione del colesterolo. Inibiscono la farnesilpirofosfato-sintesi nella via metabolica dell'acido mevalonico e, quindi, la prenilazione di piccole proteine di segnale (GTPasi) con conseguente inattivazione della cellula osteoclastica⁽⁶⁾. In aggiunta, essi riducono il reclutamento locale di osteoclasti e stimolano gli osteoblasti a produrre un fattore inibente gli osteoclasti stessi ^(1, 6).

Un ulteriore effetto tissutale dei bifosfonati è l'attività antineoangiogenetica mediante inibizione della proliferazione delle cellule endoteliali VEGF mediata e l'induzione dell'apoptosi endoteliale ^(7,8).

Senza il riassorbimento osseo e il concomitante rilascio di proteine induttrici dell'osteogenesi come la proteina morfogenetica ossea (BMP) e i fattori di crescita insulino-simili 1 e 2 l'osso preesistente non viene rimosso e non viene formata nuova sostanza osteoide. Il vecchio osso rimane presente e, poiché l'osteocita non è una cellula immortale, andrà incontro a necrosi lasciando presente osso non vitale. La funzione dell'osteocita non è la neoformazione ossea ma di agire come un meccanolettore per mantenere la matrice minerale dell'osso esistente. Quindi, se l'osteocita non provvede al controllo del normale rimodellamento osseo, si verifica una sovrapproduzione di ulteriore matrice mineralizzata.

Sospensione della terapia con bifosfonati prima delle procedure di chirurgia orale

L'American Dental Association ha definito nell'agosto del 2006 le linee guida odontostomatologiche per il paziente in terapia orale con bifosfonati ⁽⁹⁾.

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

| Procedura | Expert Panel Recommendations |
|--|---|
| <i><u>Conservativa, endodonzia e protesi</u></i> | <ul style="list-style-type: none"> • Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservativa e protesi convenzionale (non implantologica) • Eventuale modifica delle protesi amovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica e prevenire i fenomeni di decubito • Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite evitando qualsiasi manipolazione dell'osso periapicale/periradicolare |
| <i><u>Parodontologia</u></i> | <ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti senza parodontopatie possono essere eseguite tutte le procedure meccaniche e mediche atte a prevenire l'insorgenza della malattia parodontale • Nei pazienti con patologia parodontale distruttiva: approccio non chirurgico combinato con fasi prolungate di osservazione; se la patologia non regredisce o non si stabilizza si può valutare la necessità di un <u>trattamento</u> chirurgico per ottenere riaccesso alle superfici radicolari (è consentito un <u>minimo</u> rimodellamento dei contorni ossei) • Considerare attentamente la necessità di GBR o GTR a causa dell'effetto antiangiogenetico dei BF |
| <i><u>Implantologia</u></i> | <ul style="list-style-type: none"> • Rischio sconosciuto di sviluppo di ONJ per le procedure di osteotomia per la preparazione del sito implantare • Rischio probabilmente aumentato di sviluppo di ONJ per le grosse riabilitazioni implantologiche o le procedure di rigenerazione ossea pre-implantologica • Devono essere eseguite tutte le procedure meccaniche e mediche per la manutenzione degli impianti allo scopo di prevenire l'insorgenza di peri-implantiti • Nel caso di peri-implantiti la terapia non chirurgica è da preferirsi a quella chirurgica. Nel caso si renda necessario un approccio chirurgico può essere eseguita una "revisione" chirurgica dei tessuti molli perimplantari (è consentito un minimo rimodellamento dei contorni ossei) |

Tabella 4 - Management dei pazienti che assumono bifosfonati orali

Nonostante gli effetti dei bifosfonati a livello osseo possano essere molto prolungati nel tempo la sospensione della terapia potrebbe essere associata a una riduzione dell'effetto antiangiogenetico esercitato dai bifosfonati sul periostio ed i tessuti molli contribuendo a migliorare la vascolarizzazione e a condurre verso una guarigione più rapida dopo le manovre chirurgiche⁽¹⁰⁾. La decisione sulla sospensione della terapia deve essere sempre presa in accordo con il medico curante. Nei pazienti oncologici che assumono bifosfonati endovenosi la sospensione rappresenta in ogni caso una procedura ad elevato rischio per la progressione della patologia di base o per il mancato controllo sugli eventi ossei correlati. La temporanea interruzione della terapia nei pazienti che assumono bifosfonati per via orale, può essere considerata durante il

piano di trattamento odontoiatrico, nei casi in cui la stessa non provochi degli importanti scompensi dell'equilibrio osseo. Con la sospensione della terapia possono intervenire fenomeni di guarigione e miglioramento delle condizioni di un'eventuale esposizione ossea indicando il fatto che la popolazione di precursori di osteoclasti del midollo osseo può solitamente rigenerarsi ⁽¹¹⁾.

Le linee guida stilate dall'AIO consigliano generalmente di considerare la sospensione del farmaco da 30 a 60 giorni prima dell'intervento chirurgico ⁽¹²⁾.

- Per pazienti con assunzione inferiore a tre anni, in assenza di evidenti fattori di rischio non sono necessarie modifiche o rinvii nell'attuazione di piano di trattamento chirurgico orale.

- Per pazienti con assunzione inferiore a tre anni ma con almeno un rischio sistemico associato e per pazienti con assunzione superiore a tre anni risulta consigliabile contattare il curante ai fini dell'attuazione di una sospensione del bifosfonato per almeno tre mesi prima della procedura chirurgica e della riassunzione da rimandare a 3 mesi dopo l'esecuzione della stessa.

Al momento della visita e a tre mesi risulta necessario eseguire il test del CTX. Se il CTX è inferiore a 0,150ng/ml, ritardare l'intervento chirurgico per altri tre mesi e ridosare il CTX; se il CTX è superiore a 0,150ng/ml, procedere all'intervento. E' consigliabile eseguire la chirurgia previa profilassi antibiotica concordata ad ampio spettro.

Osteonecrosi dei mascellari

L'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati fu descritta per la prima volta da Marx e Stern nel 2002 ⁽¹³⁾; la classe professionale fu informata formalmente per la prima volta di questa complicanza farmacologica con un avviso pubblicato nel 2003 nel Journal of Oral and Maxillofacial Surgery dallo stesso Marx che descriveva 36 casi associati all'assunzione di farmaci bifosfonati per via endovenosa (Pamidronato o Zoledronato). Si tratta di una condizione caratterizzata da esposizione dell'osso a livello della mandibola o del mascellare superiore che persiste per più di 8 settimane in un paziente che ha assunto o sta assumendo un farmaco della classe dei bifosfonati e che non è stato sottoposto a radioterapia dei citati segmenti ossei. La necrosi ossea è in realtà il risultato secondario o avverso della tossicità ossea dei bifosfonati e può insorgere spontaneamente o in seguito a interventi invasivi.

La patologia si manifesta solo a livello dei mascellari e ha sempre origine nell'osso alveolare, da cui può successivamente estendersi all'osso

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

basale o al ramo. Dixon e Coll. ⁽¹⁴⁾ hanno documentato la velocità di rimodellamento dell'osso in diversi sedi e hanno scoperto che la cresta alveolare viene rimodellata con velocità 10 volte superiore a quella della tibia, 5 volte superiore a quella della mandibola a livello del canale mandibolare e 3,5 volte superiore a quella della mandibola in corrispondenza del bordo inferiore. Tale informazione può spiegare la ragione per cui sia i bifosfonati assunti per via endovenosa, sia quelli assunti per via orale, inducono un'esposizione ossea proprio a livello dell'osso alveolare. Come risultato, le ossa alveolari dei mascellari hanno un più elevato uptake di bifosfonati che qui si concentrano rapidamente e in elevate quantità. Questo studio ha inoltre dimostrato che il mantenimento della struttura dell'osso alveolare dipende, molto di più che per ogni altro osso corporeo, dai processi osteoclastici di riassorbimento-rimodellamento e rinnovamento. Sembra che le forze che si esercitano nell'occlusione normale si manifestino in modo compressivo in corrispondenza degli apici radicolari e dei setti interradicolari e in modo tensivo in corrispondenza della lamina dura lungo tutta l'estensione delle rimanenti fibre del legamento parodontale. La normale risposta adattativa consiste nel rimodellamento continuo della lamina dura. tuttavia se il paziente ha assorbito o accumulato una sufficiente quantità di bifosfonati la lamina dura non può essere rimodellata e va incontro a ipermineralizzazione. Lo stesso tipo di aumento della densità minerale si osserva quando i bifosfonati vengono assunti per la cura dell'osteoporosi. Ciò spiega l'osservazione di sclerosi della lamina dura osservata e l'ampliamento dello spazio del legamento parodontale. Se aumenta l'accumulo di bifosfonato nell'osso e continua lo stimolo al rimodellamento o se si verifica un trauma come l'avulsione di un dente, l'osso alveolare non può più adattarsi con la neoformazione ossea conseguente al riassorbimento osteoclastico seguito dall'apposizione di nuovo osso e va incontro a necrosi. La mucosa sovrastante viene conseguentemente deprivata della vascolarizzazione nutritiva proveniente dall'osso e va incontro a deiscenza, che si manifesta con le zone di esposizione ossea che si osservano clinicamente ⁽¹⁵⁾. L'effetto dei bifosfonati sul tessuto osseo è una potente inibizione sul riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti con conseguente riduzione nella formazione di bone multicellular units costituite da piccole isole di osteoclasti, osteoblasti e vasi ematici adiacenti. L'azione osteoclastica è inibita dai bifosfonati e pertanto il riassorbimento dell'osso danneggiato non può essere completato.

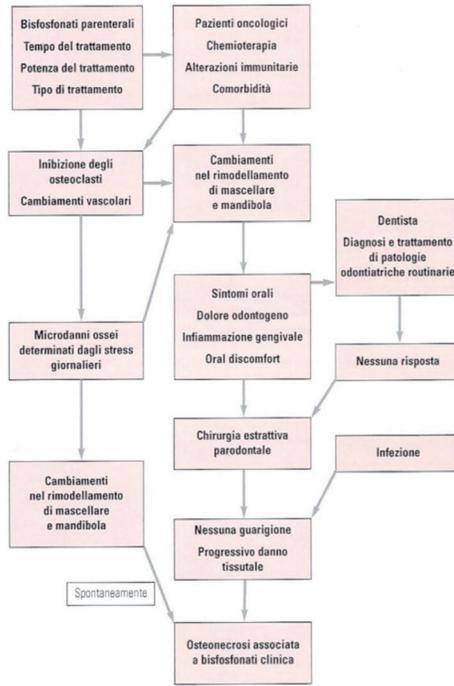


Fig. 3- Patogenesi delle osteonecrosi da bisfosfonati

Le ossa mascellari sono separate dal contenuto del cavo orale, ricco di flora batterica, solo da una mucosa molto sottile e dal periostio. Qualunque trauma, anche lieve, può provocare microlesioni in grado di propagare materiale settico al piano osseo; anche i denti possono essere sede di infezioni batteriche in grado di diffondersi ai tessuti parodontali, dal momento che sono separati dall'osso alveolare da uno spessore di circa 2mm. Queste caratteristiche renderebbero le ossa mascellari più esposte a fenomeni di infezione ossea sulla base di un background di alterato rimodellamento.

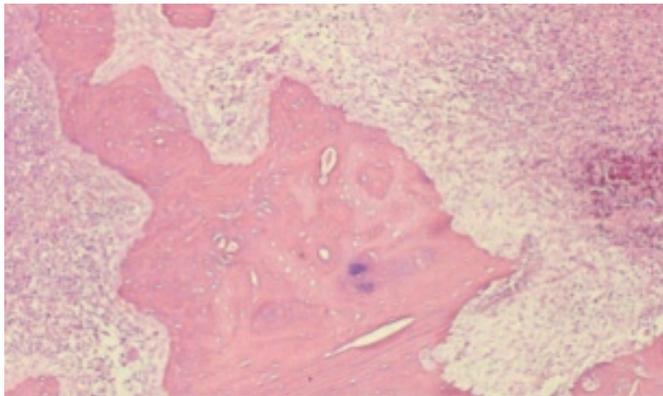


Fig. 4 - Osso trabecolare diffusamente eroso e necrotico

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

L'analisi istopatologica del pezzo operatorio mostra necrosi ed aree di riparazione che appaiono molto modeste e confinate alla periferia della necrosi. L'osso midollare inerte con vaste aree di erosione è associato ad accumuli di elementi infiammatori e colonie microbiologiche riferibili a cocchi, ad *Actinomyces* o a *Candida*.

Focalmente e in conseguenza alle lisi tissutali, sono spesso visibili stravasi emorragici e trombosi settiche dei vasi. Il materiale necrotico in alcuni casi può fistolizzare all'esterno dell'osso mascellare, con conseguente periostite e liberarsi nei tessuti molli della mucosa orale.

I criteri minimi diagnostici per le osteonecrosi da bifosfonati sono i seguenti:

- paziente in terapia accertata con bifosfonati per osteopenia o tumori;
- assenza di altre cause correlabili (radioterapia di testa e collo);
- presenza di una o più ulcerazioni mucose con esposizione dell'osso mascellare o mandibolare;
- osso esposto di apparenza necrotico e avascolare;
- insorgenza apparentemente spontanea della lesione o successiva a interventi odontoiatrici invasivi;
- assenza di cicatrizzazione dopo un periodo minimo di 6 settimane, refrattarietà al trattamento, espansione del processo.

La tipica manifestazione clinica delle osteonecrosi è caratterizzata dalla presenza di osso necrotico avascolare di colore grigiastro esposto nella cavità orale, da deiscenze mucose di varia entità, spesso sede di infezione secondaria. Una caratteristica di queste lesioni, il cui aspetto clinico iniziale può essere molto subdolo, è la particolare difficoltà nel processo di guarigione che tende alla non risoluzione in un ragionevole lasso di tempo (superiore 3-4 mesi) nonostante adeguate terapie mediche; un classico esempio è la mancata restitutio ad integrum degli alveoli post-estrattivi. I tessuti gengivali e mucosi adiacenti all'area necrotica sono in genere infiammati e sensibili alla palpazione, determinando un'ulteriore difficoltà nel mantenimento di una corretta igiene orale. La superficie ossea si presenta come irregolare e spesso con margini taglienti che possono facilmente traumatizzare i tessuti circostanti, determinando possibili ulcerazioni mucose e dolore. L'aspetto radiografico della lesione iniziale è di solito silente o poco rappresentativo, ampie porzioni di osso esposto possono non evidenziare alterazioni radiografiche ⁽¹⁶⁾. Ruggiero ha proposto di classificare i pazienti affetti da osteonecrosi in tre differenti stadi (Tabella 6):

stadio 1: lesioni asintomatiche caratterizzate dalla presenza di osso esposto senza importante interessamento clinicamente rilevabile di

aree adiacenti con infiammazione, tumefazione o segni di infezione.
stadio 2: lesioni caratterizzate da osso esposto con dolore e infiammazione dei tessuti circostanti, tumefazione o infezioni secondarie.
stadio 3: lesioni caratterizzate dalla presenza di osso esposto con dolore, infiammazione dei tessuti circostanti, tumefazioni o infezioni secondarie che risultano difficili da gestire con terapia antibiotica per via orale o per via endovena. È spesso possibile osservare la presenza di fistolizzazioni cutanee extraorali secondarie a osteonecrosi o a fratture patologiche delle ossa mascellari. Questi pazienti, a causa dell'ampia diffusione della necrosi, posso richiedere terapie chirurgiche per contenere, almeno in parte, la necrosi.

| Stadiazione clinica delle ONJ | |
|-------------------------------|---|
| Stage 1 | Osso necrotico esposto in assenza di sintomatologia |
| Stage 2 | Osso necrotico esposto in assenza di sintomatologia |
| Stage 3 | Osso necrotico esposto associato a dolore, infezione e fratture patologiche, fistole extraorali o segni di osteolisi che si intendono fino al bordo corticale inferiore |

Tabella 6 - Stadiazione clinica delle osteonecrosi

Bifosfonati e implantologia orale

Il primo caso descritto in letteratura di complicità orale accorso in occasione della terapia con bifosfonati risale al 1995 e riguarda il fallimento in una paziente per osteolisi massiva di 5 impianti già osteointegrati e protesizzati da anni, dopo 6 mesi di cura con Etidronato ⁽¹⁷⁾. Sicuramente l'assunzione di bifosfonati endovenosi rappresenta una controindicazione assoluta all'implantologia. Per quanto riguarda l'assunzione di bifosfonati per via orale la letteratura non offre invece linee di comportamento nette. Lo studio di Jeffcoat del 2005 ⁽¹⁸⁾ (il successo della terapia implantoprotesica è stato del 99% sia nel gruppo trattato con Alendronato che in quello trattato con un placebo) minimizzerebbe non solo il rischio di osteonecrosi nei pazienti in terapia con bifosfonati orali, ma confermerebbe la teoria per la quale questi medicinali svolgono un'azione positiva sul rimaneggiamento osseo nei casi di malattia parodontale ^(18,19). Nelle raccomandazioni dell'ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research), per i pazienti con osteoporosi in terapia con bifosfonati, viene segnalata l'opportunità di instaurare un corretto protocollo di igiene dentale e prevenzione nonché la possibilità di effettuare qualsiasi cura dentarie in maniera sovrapponibile alla media della popolazione ma di limitare tutte quelle procedure chirurgiche unicamente ai casi dove la terapia conservativa o protesica alternati-

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

va si è dimostrata inappropriata o inefficace. Le linee guida dell'ADA (American Dental Association) raccomandano di considerare con estrema attenzione il posizionamento di impianti in questi pazienti, soprattutto se l'intervento richiede chirurgia additiva preimplantare o intraoperatoria. Il mantenimento della salute implantare in questi soggetti è legato allo stretto controllo meccanico e chimico della placca batterica e al frequente monitoraggio dei pazienti. Se si verificasse perimplantite la terapia medica prolungata sarebbe preferibile a quella chirurgica. Alcuni autori hanno recentemente sostenuto che, più della malattia di base, i bifosfonati rappresentano in ogni caso una controindicazione alla chirurgia implantare in quanto modificano in maniera non prevedibile la risposta dell'osso, del periostio e dei tessuti molli all'evento traumatico ^(20,21, 22). Secondo le linee guida dell'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) revisionate nel 2007 non pare vi siano controindicazioni specifiche per i pazienti in trattamento con bifosfonati per patologie non oncologiche per quello che concerne la chirurgia dento-alveolare in generale (compresa l'implantologia). Questo sarebbe provato soprattutto per i soggetti che assumono il farmaco da meno di tre anni e che non sono esposti ad altri fattori concomitanti di rischio farmacologici (corticosteroidi), locali o generali. Si suggerisce di sospendere, se le condizioni generali lo consentono, la terapia con bifosfonati per almeno tre mesi prima e per almeno tre mesi dopo l'intervento chirurgico. Si sottolinea di esporre chiaramente ai pazienti il rischio, se sono stati inseriti degli impianti, del potenziale fallimento degli stessi e dell'insorgenza di osteonecrosi se la terapia orale con bifosfonati viene protratta ⁽²³⁾. Nel protocollo odontoiatrico per il trattamento di pazienti con bifosfonati stilato dalla AIO (Associazione Odontoiatri Italiani) viene ribadito in maniera assoluta di evitare l'implantologia nei pazienti in terapia o candidati ad iniziarla, oppure già in terapia, con i suddetti farmaci senza distinguere la via di somministrazione o la patologia di base ⁽¹¹⁾. Secondo alcuni autori non tanto la terapia medica quanto l'osteoporosi potrebbe rappresentare un rischio di fallimento dell'integrazione degli impianti, soprattutto se posizionati nel mascellare superiore.

CTX

L'osteonecrosi dei mascellari è una complicanza descritta originariamente solo a carico dei pazienti oncologici trattati con bifosfonati per via parenterale; oggi viene riportata anche in pazienti in trattamento con bifosfonati orali per la cura e/o la prevenzione dell'osteoporosi, giustificando l'esigenza di mettere a punto anche per tali pazienti un protocollo di prevenzione e cura dell'ONJ. Nella valutazione dei rischi

associati allo sviluppo di osteonecrosi sono da effettuare l'anamnesi medica, l'esame obiettivo ed una terza modalità consiste nel dosare il CTX, un marker sierologico del turnover osseo. Quest'ultimo risulta approssimativamente correlato alla soppressione sistemica del rinnovamento del tessuto osseo riconducibile all'azione del bifosfonato. Il CTX sierico misura la quantità di frammento carbossiterminale dell'octaptide distaccato, per azione osteoclastica del peptide, dal peptide cross-linking del collagene osseo di tipo I; esso rappresenta dunque un indice della funzionalità osteoclastica nel processo di riassorbimento osseo⁽²⁴⁾. Il Congresso generale sull'osteoporosi, organizzato nel 2000 da parte del National Institute of health (NIH), arrivò alla conclusione che i marker del turnover osseo rivestono scarsa utilità per la valutazione del singolo caso clinico e in ogni caso non possono sostituire gli esami finalizzati alla valutazione della densità minerale ossea (BMD)⁽⁶²⁾. Questa affermazione è certamente vera se relativa alla valutazione del grado di osteopenia/osteoporosi, soprattutto se la definizione di queste condizioni è relativa ad un valore standard definito normale di BMD misurata alle ossa del bacino o alle vertebre lombari. I marker del turnover osseo tuttavia rivestono significativa utilità per una valutazione specifica del rischio di insorgenza di ONJ⁽²⁵⁾. Il rimaneggiamento osseo può essere valutato attraverso il dosaggio di marcatori alternativi del ricambio/rinnovo del tessuto osseo riscontrabili dal prelievo di sangue e urine. Gli indici di formazione ossea conosciuti alla maggior parte dei sanitari comprendono la fosfatasi alcalina specifica dell'osso e l'osteocalcina. L'evento osteonecrotico a carico dei mascellari rimane tuttavia una problematica legata al riassorbimento dell'osso e non alla sua genesi. I più comuni marker relativi al riassorbimento osseo comprendono il livello di piridinolina e deossipiridinolina presente nelle urine e i livelli ematici e urinari dei telopeptidi del collagene di tipo I (NTX e CTX) (Tabella 7).

| Tabella 6.1 Marker del riassorbimento osseo | | | | |
|---|------------------------|--|-------------------------|----------------------------------|
| Marker osseo | Abbreviazione | Tipo di campione | Tipo di test* | Valutazione del tessuto |
| Telopeptide C-terminal-Cross-linking | CTX | Siero (forma B la più associata con l'osso) | ELISA o RIA | Collagene tipo I |
| Telopeptide C-terminal - Cross-linking generato da MMP | CTX - MMP* | Siero | RIA | Collagene tipo I |
| Telopeptide N-terminal Cross-linking | NTX | Siero e urina | ELISA o RIA | Collagene tipo I |
| Isoforma S _b della fosfatasi acida tartrato-resistente | TRACP - S _b | Siero e plasma | RIA colometrica | Osteoclasti |
| Sialoproteina ossea | BSP | Siero | ELISA | Oso, dentina, cartilagine, corno |
| Piridinolina | PYD | Urina | ELISA, RIA | Oso, cartilagine, tendini |
| Deossipiridinolina | DPD | Urina | ELISA, HPLC | Oso, dentina |
| Idrossipiridina | HYP | Urina | RIA Test colometrica | Collagene tipo I RIA |

Tabella 7 – Marker del riassorbimento osseo

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

Marx ha proposto in diversi studi le linee guida per la valutazione del rischio in laboratorio dei pazienti che assumono bifosfonati (Tabella 8):

| VALORI DI CTX | Rischio per ONJ |
|--------------------------|------------------------|
| 300-600 pg /ml (normale) | Assente |
| 150-299 pg /ml | Assente o minimo |
| 101-149 pg /ml | Moderato |
| ≤100 pg /ml | Elevato |

Tabella 8 – Valori del CTX.

La prevenzione dell'osteonecrosi da bifosfonati per via orale richiede una stretta collaborazione tra il medico curante e il personale sanitario odontoiatrico dedicato al trattamento del paziente. Sarebbe auspicabile che lo stesso curante procedesse all'invio del paziente per la valutazione odontostomatologica prima di cominciare il ciclo di assunzione del farmaco.

SEZIONE SPERIMENTALE

SCOPO DELLA RICERCA

Lo scopo di questo studio clinico prospettico è quello di verificare se ed in quale modo la terapia farmacologica con bifosfonati orali possa influire sul processo di osteointegrazione, sul successo e sulla sopravvivenza implantare così come sono stati definiti da Albrektsson e Zarb; si accerterà, inoltre, durante i follow-up successivi all'intervento chirurgico che i siti di inserzione implantare non siano affetti da osteonecrosi dei mascellari.

Obiettivo primario

Valutazione clinico radiografica del successo implantare secondo i criteri di Albrektsson e Zarb⁽²⁶⁾ con follow-up da 24 mesi e valutazione dell'assenza di osteonecrosi dei mascellari.

Obiettivo secondario

Valutazione della sopravvivenza implantare.

MATERIALI E METODI

Nel periodo tra Gennaio 2008 e Gennaio 2009 presso la Clinica Odontoiatrica dell'Università Milano-Bicocca sono stati reclutati per questo

studio 30 pazienti in terapia con bifosfonati orali e che necessitavano di riabilitazione protesica fissa con impianti osteointegrati.

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Nel nostro studio sono state escluse tutte le situazioni che avrebbero portato ad una alterazione dello stato di salute del paziente, le quali avrebbero potuto modificare il protocollo chirurgico. Per poter stabilire lo stato di salute generale e le problematiche sistemiche del paziente è stata fatta compilare dal paziente stesso la cartella clinica. Quest'ultima è dunque il documento fondamentale per annotare i dati relativi alla sua salute, ma anche un mezzo adeguato per venire a conoscenza dell'anamnesi patologica remota e prossima e delle terapie farmacologiche assunte. Il gruppo di studio, oggetto del nostro studio, è composto da pazienti che sono attualmente in terapia con bifosfonati orali e che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico-implantare. A tali pazienti è stato eseguito il CTX in fase pre-operatoria per valutare il livello di turnover osseo presente.

Gruppo Studio:

per lo studio sono stati selezionati 30 pazienti con età compresa tra 45 e 86 anni, media dell'età 67.7, di cui 25 di sesso femminile e 5 di sesso maschile; tutti presentano una quadro clinico con relativa terapia con bifosfonati orali in atto e che necessitavano dell'inserimento di almeno 1 impianto endosseo. All'interno del campione studio è possibile osservare (Grafico 1):

- 27 pazienti in terapia con Alendronato per osteoporosi;
- 3 pazienti che sono già in terapia con Risendronato per Morbo di Paget.

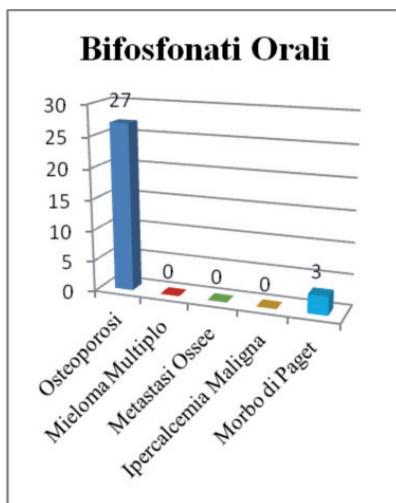


Grafico 1- Patologie in terapia con bifosfonati

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

Per ciascuno di questi gruppi è stato eseguito il test del CTX (C-terminal cross-linked-telopeptide) che consente, in seguito ad un prelievo ematico, di ottenere il valore del CTX, un marker sierico del turnover osseo per valutare il livello di rischio individuale di osteonecrosi.

- CTX minore di 100 pg/ml (alto rischio)
- CTX compreso tra 100-150 pg/ml (rischio moderato)
- CTX superiore a 150 pg/ml (rischio minimo o nullo)

Se il valore del CTX test risulta troppo basso, sulla base delle sopraelencate linee guida, il bifosfonato orale viene sospeso per 3 mesi e successivamente viene effettuata una seconda valutazione ematica del marker sierico; in seguito viene stabilito il momento maggiormente indicato per effettuare l'intervento odontoiatrico.

Gruppo controllo:

30 pazienti sani che non assumono bifosfonati e che non presentano alcun criterio di esclusione, di età compresa tra 40 e 81 anni, media dell'età 64.6 anni.

Criteri di inclusione:

- gruppo di controllo di pazienti sani che necessitavano di riabilitazione implanto-protetica;
- pazienti in terapia con bifosfonati per via orale;
- pazienti con cresta e ossea di spessore ed altezza adeguati all'inserimento di impianti endossei che non necessitavano quindi di innesti d'osso.

Criteri d'esclusione:

- pazienti con osteonecrosi o osteomieliti già presenti;
- pazienti che assumono bifosfonati per via parenterale;
- pazienti in chemioterapia o che l'hanno terminata da meno di 6 mesi;
- pazienti in radioterapia, che hanno subito una total body radiation o che l'hanno terminata da meno di 12 mesi
- pazienti che hanno subito terapia radiante del capo e del collo
- presenza di patologie non controllate in grado di modificare la capacità di guarigione dei tessuti molli peri-implantari (ed influenzare negativamente il turn-over osseo del sito implantare (diabete mellito, ipertensione, iper- o ipotiroidismo malattie emorragiche/ematologiche);
- pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi, in particolar modo il prednisolone, in quanto tali farmaci

aumentano il rischio di tossicità dei bifosfonati ed elevano il rischio di osteonecrosi dei mascellari;

- pazienti immunodepressi.

VALUTAZIONE PRE-CHIRURGICA DEL PAZIENTE

La valutazione preoperatoria del paziente deve comprendere:

- compilazione della cartella clinica (anamnesi dettagliata, storia clinico-medica, il tipo di bifosfonato assunto, la dose e periodo di assunzione, diagnosi)
- esame clinico-obiettivo del cavo orale;
- esami di laboratorio (CTX);
- esame radiografico;
- Ortopantomografia delle arcate dentarie superiore ed inferiore;
- Tomografia Assiale Computerizzata TC Dentascan

PROTOCOLLO FARMACOLOGICO DI PROFILASSI DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

Rappresenta il protocollo da attuare da 14 giorni prima dell'intervento chirurgico e fino a 7 giorni dopo:

- Amoxicillina 825mg più Acido Clavulanico 125mg in compresse da un grammo ogni 12h, in modo da ottenere un copertura antibiotica, atta ad ridurre o evitare infezioni da batteri Gram positivi e negativi, minimizzando il rischio di possibili complicanze.
- Metronidazolo in compresse da 250mg ogni 8 h, così da acquisire una copertura antibiotica anche contro i batteri anaerobi.
- Omeprazolo in compresse da 20mg 1 volta al dì per tutta la durata della terapia antibiotica, in modo da minimizzare i rari effetti collaterali della copertura antibiotica a carico della mucosa gastrica.
- Sciacqui con collutorio alla clorexidina allo 0.2% 4 volte al giorno per un minuto con prodotto puro; dopo l'intervento è necessario inoltre l'utilizzo di gel con clorexidina allo 0.5% da applicare sulla ferita chirurgica 4 volte al giorno.

PROCEDURA CHIRURGICA

Previa valutazione del risultato ottenuto mediante l'esame sierico del CTX e se reputati idonei ad essere sottoposti a trattamento chirurgico-implantare, i pazienti dello studio sono stati operati con tecniche di anestesia locale all'interno della Clinica Odontoiatrica dell'Università Milano-Bicocca e presso la sede satellite del centro Odontoiatrico di Cologno Monzese con super visione della sede centrale come previsto dalle linee guida sell'UNIMIB. Per fare ciò ci si è serviti dell'ORAOT,

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

cioè dell'Organizzazione a Rete di Odontoiatria Territoriale dell'Azienda Ospedaliera S. Gerardo di Monza. Tutti gli interventi hanno avuto la medesima procedura chirurgica e, per minimizzare gli errori operatore-dipendenti, si è scelto un unico chirurgo che li eseguisse tutti. Gli interventi sono stati eseguiti in un ambiente sterile appositamente allestito da due operatori, di cui uno sterile e uno non sterile. Ciascuna delle superfici che potenzialmente potessero essere toccate o impiegate ai fini dell'intervento dagli operatori sono state ricoperte preventivamente mediante teli sterili. Lo strumentario sterile impiegato è stato anch'esso collocato dagli operatori, prima dell'esecuzione dell'intervento, su un carrello ricoperto da teli sterili in TNT ed infine isolato con un ulteriore telo sterile fin dall'inizio del suddetto intervento chirurgico. Lo strumentario è composto da un set da prima visita, divaricatori Langenbeck e Farabeuf, materiale per l'anestesia locale, bisturi con lama 15c, scollatori Prichard e Molt, cucchiaio di Lucas, manipolo chirurgico-implantare con frese dedicate e ampolla sterile contenente l'impianto, pinzette chirurgiche e anatomiche, porta aghi e fili da sutura. I pazienti dopo aver indossato un camice e una cuffietta sterile sono stati fatti accomodare sulla poltrona chirurgica precedentemente allestita e sono stati invitati ad eseguire uno sciacquo con clorexidina 0.2% per un minuto. Successivamente un operatore ha disinfettato la cute periorale con l'ausilio di una garza sterile imbevuta di iodopovidone. In seguito l'operatore ha proceduto all'esecuzione dell'intervento chirurgico nel rispetto dei criteri di minima invasività. La tecnica chirurgica ha previsto 6 fasi, come da protocollo in atto presso la Scuola di Specialità in Chirurgia Odontostomatologica dell'UNIMIB:

- Anestesia
- Incisione del lembo
- Sollevamento del lembo chirurgico
- Fori per l'inserimento degli impianti
- Inserimento degli impianti
- Sutura della ferita chirurgica

L'anestesia è stata eseguita mediante anestetico locale con Carbocaina al 3% senza l'ausilio di adrenalina come vasocostrittore, ciò per non aumentare ulteriormente l'effetto antiangiogenetico dei bifosfonati sui tessuti molli perimplantari. L'incisione chirurgica è stata eseguita dove possibile in gengiva aderente a tutto spessore senza incisioni di rilascio. La presenza di mucosa cheratinizzata su entrambi i lati dell'incisione ha facilitato la sutura con chiusura per prima intenzione. Il sollevamento del lembo è stato per tutti i pazienti a spessore totale ed eseguito in modo mininvasivo per non traumatizzare ulteriormente i tessuti molli. I fori ossei necessari all'inserimento degli impianti sono stati eseguiti mediante manipolo implantare con rapporto 20:1 a 850 rpm e con

elevato torque montato su apposito motore, sotto irrigazione di soluzione fisiologica allo 0.9% sterile refrigerata in modo tale da ridurre al minimo il rischio di surriscaldamento e quindi di necrosi del tessuto osseo che avviene se si supera il valore soglia di 47°C. La sequenza di preparazione dei siti implantari ha avuto inizio con una fresa a rosetta di ridotto diametro per la perforazione della corticale ossea; la preparazione è proseguita poi mediante utilizzo di frese a spirale di diametro crescente fino a quella prescelta per la fine preparazione. Gli impianti sono stati inseriti per mezzo dello stesso manipolo chirurgico ma a basso numero di giri, 15-20 rpm, e torque controllato a 60 Newton mantenendo l'asse dei siti di preparazione. Gli impianti durante il tragitto dall'ampolla sterile e sito non sono venuti a contatto con nulla per mantenere rigorosamente la sterilità; sono stati posizionati in modo tale da rispettare la distanza minima tra impianto e impianto e tra impianto e denti naturali: la distanza minima tra le superfici approssimali di 2 impianti è stata circa di 2 mm, mentre quella tra impianto e denti naturali è stata di 1.5 mm. Ovviamente la distanza tra impianto e impianto oltre ad essere legata a fattori di tipo biologico è stata valutata in relazione alla soluzione protesica prevista per ogni singolo caso. A secondo del caso, sono stati utilizzati impianti in titanio grado 5 di tipo cilindrico o tronco-conico con superficie trattata che rende più rapido il processo di osteointegrazione e consente di aumentare la percentuale di successo degli impianti anche in osso di tipo IV. La sutura dei tessuti molli è avvenuta al di sopra della vite-tappo, è stata eseguita con filo in seta 4/0 senza incisioni di rilascio ed in modo tale da ottenere una guarigione per prima intenzione della ferita chirurgica. Questa è un condizione necessaria per evitare il passaggio della flora batterica del cavo tramite la ferita ed in infettare così il sito implantare ed aumentare di conseguenza il rischio di osteonecrosi dei mascellari.

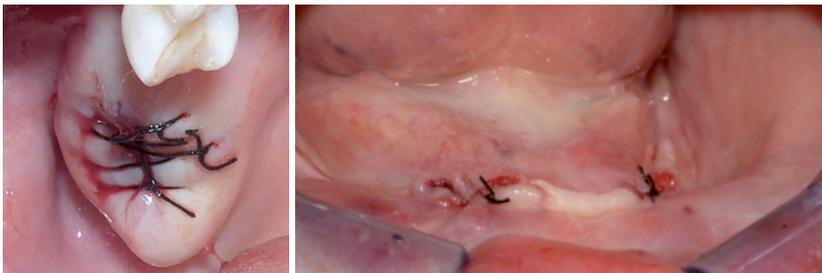


Figura 6-7: sutura per consentire una guarigione per prima intenzione

Nel decorso post-chirurgico si invita il paziente a continuare gli sciacqui con clorexidina 0,2% 4 volte al giorno accompagnata da applicazioni topiche di gel alla clorexidina allo 0,5% sulla ferita chirurgica, per evitare un'infezione batterica.

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

Tale profilassi post-chirurgica viene completata con l'assunzione della terapia antibiotica composto da amoxicillina e acido clavulanico, da metronidazolo e omeprazolo come da protocollo farmacologico per profilassi dell'ONJ sopra riportato; sono stati prescritti, inoltre, farmaci analgesici FANS per il controllo del dolore post-operatorio, da assumere secondo la necessità. I pazienti sono ritornati 7 giorni dopo l'intervento per la rimozione dei punti e per un controllo delle condizioni di guarigione dei tessuti molli.

Sempre per mantenere sotto controllo il sito chirurgico ed eventualmente intercettare precocemente segni di complicanze e di osteonecrosi, ai pazienti è stato fatto un programma di visite di follow-up a 2, 4, 12 settimane dall'intervento e successivamente ogni 3 mesi fino ad un anno e infine ogni 6 mesi. Ad ogni visita i siti chirurgici sono stati esaminati radiograficamente e clinicamente per valutarne l'epitelizzazione, la presenza di sequestri ossei e infezioni.

La guarigione può essere distinta in:

- guarigione normale, ovvero riempimento epiteliale completo del sito entro 30-45 giorni ;
- guarigione ritardata, riempimento epiteliale completo del sito entro 45-90 giorni ;
- osteonecrosi, ovvero la presenza di osso non vitale esposto nel sito chirurgico dopo il novantesimo giorno.

Follow-up

I pazienti vengono rivalutati a 2, 4 e 12 settimane dopo l'intervento e successivamente dopo 3 mesi per un anno, e infine ogni 6 mesi per i restanti 2 anni. Ad ogni visita i siti estrattivi vengono esaminati clinicamente per valutarne l'epitelializzazione delle ferite e radiograficamente per valutare la presenza di sequestro, infezioni o osteonecrosi.

Metodi statistici

Sono state applicate le statistiche descrittive per:

- caratteristiche del paziente (età, sesso)
- tipo del farmaco assunto
- modalità di assunzione del farmaco
- sede dei mascellari su cui si è intervenuti
- valori del CTX (pg/ml)
- tipo di patologia di cui il paziente è affetto
- numero di anni di terapia con bifosfonati
- presenza o assenza di osteonecrosi da bifosfonati

CASO CLINICO

C.L., paziente di sesso femminile di anni 66, si è presentata in prima visita presso il centro odontoiatrico di Cologno M., sede satellite della Clinica Odontoiatrica dell'UNIMIB.

La paziente in visita riferisce continui ascessi a carico del primo quadrante senza saper identificare l'elemento.

In anamnesi la paziente segnala l'assunzione di bifosfonati orali per osteoporosi, in particolare Alendronato alla dose settimanale di 70 mg. All'esame clinico obiettivo si evidenzia che l'elemento 16 risulta essere protesizzato con ponte in estensione mesiale del 15 con appoggio sul 14; si nota inoltre la presenza di una fistola vestibolare di grosse dimensioni con fuoriuscita di materiale purulento, l'ortopantografia della paziente mostra una cura endodontica del 16 incongrua.



Figura 8: Ortopantografia iniziale

Figura 9: Situazione clinica del 16

Il piano terapeutico è stato illustrato precedentemente ed accettato mediante consenso informato, dove sono stati riportati in maniera chiara ed esplicita i rischi connessi ad ogni fase chirurgica ed in particolare il rischio di ONJ; esso ha previsto la rimozione del ponte 15-16, l'avulsione chirurgica contestuale ad incremento orizzontale di cresta e rialzo di seno mascellare destro con innesto di osso eterologo e l'inserimento dopo 8 mesi di 2 impianti osteointegrati.

Per la paziente, in terapia con Alendronato da 4 anni alla dose di 70mg/settimana, è stata prospettata, in accordo con il medico prescrivente, una sospensione della terapia con BF 3 mesi prima della chirurgia estrattiva che è stata ripresa 3 mesi dopo l'intervento implantologico; le è stato prescritto l'esame di laboratorio del CTX sierico; 14 giorni e 7 dopo ogni fase chirurgica la paziente ha dovuto eseguire la profilassi antibiotica come da protocollo dell'Unimib.

La fase terapeutica è iniziata con la rimozione del ponte 14-16.

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

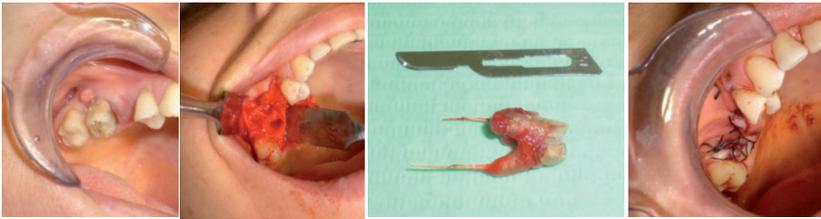


Figura 10-11-12-13: Fasi chirurgiche dell'avulsione di 16

Nella stessa seduta, dopo aver curettato e lavato con soluzione fisiologica sterile allo 0.9% l'alveolo, è stato eseguito il rialzo del seno mascellare contestualmente ad un innesto di osso eterologo per aumentare la dimensione orizzontale della cresta, a protezione dello stesso è stata fissata una membrana riassorbibile.

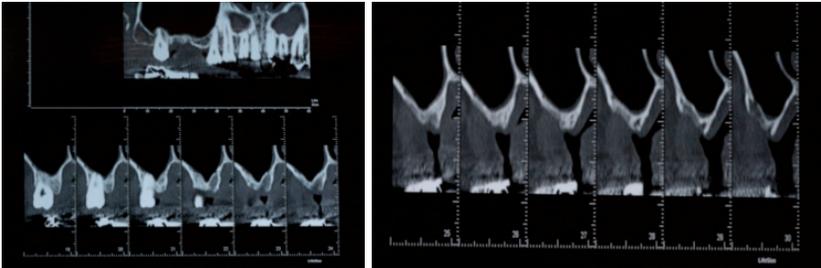


Figura 14-15: Immagini Tc iniziali

Passati 8 mesi dall'intervento iniziale, è stata richiesta una nuova Tc Dentascan di controllo, sulla quale sono state prese le misure necessarie al posizionamento corretto degli impianti;

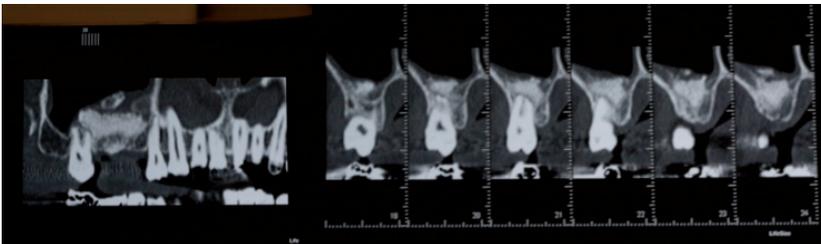


Figura 16-17: Immagini Tc Dentascan post rialzo del seno mascellare

Durante l'intervento implantologico sono state eseguite 2 "carote" ossee in corrispondenza dei siti implantari per verificare, mediante esame istologico, se ed in che modo il BF ha inciso sul processo di turnover osseo dell'innesto.

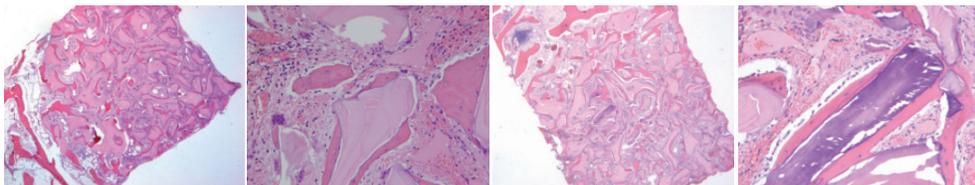


Figura 18-19-20-21 Fasi chirurgiche dell'inserimento implantare

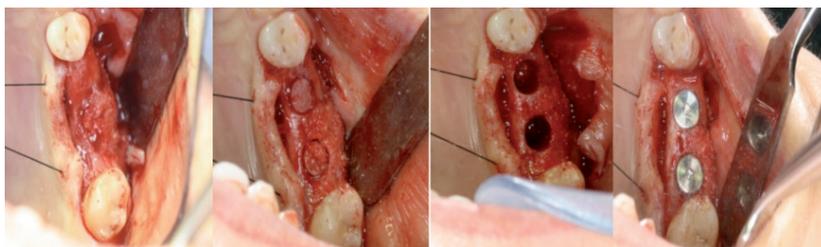


Figura 22: guarigione della ferita per prima intenzione

A distanza di 6 mesi si è proceduto con un controllo clinico e radiografico, il quale ha evidenziato la ottima osteointegrazione degli impianti e l'assenza di ONJ.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra Gennaio 2008 e Gennaio 2009 sono stati arruolati e ritenuti idonei 30 pazienti (25 maschi e 5 femmine) con età media di 67.7 anni (range dell'età 45-86 anni) in terapia con bifosfonati orali (27 Alendronato per osteoporosi, 70mg/settimana e 3 Risendronato per Morbo di Paget, (35mg/settimana).

Tutti i pazienti del gruppo studio, hanno eseguito l'esame di laboratorio del CTX serico prima dell'intervento, la media dei valori è compresa tra 139 pg/ml e 312 pg/ml; per 3 di loro c'è stata la sospensione della terapia con bifosfonati 3 mesi prima dell'intervento è stata ripresa 3 mesi dopo, in quanto il valore del CTX era sotto la soglia di 150 pg/ml; per essere sottoposti ad interventi di chirurgia implantare, sono stati trattati preventivamente in conformità al protocollo chirurgico sopra elencato e sono stati inseriti in un programma di richiami di igiene orale.

Sono stati posizionati in totale 60 impianti endossei in titanio, secondo la tecnica two-stage: 32 in mandibola e 28 nel mascellare; una paziente contestualmente all'inserimento degli impianti ha necessitato di un rialzo di seno mascellare.

La durata del follow-up, completata la fase protesica, è stata per tutti i pazienti di 2 anni; la percentuale di successo e di sopravvivenza implantare è stata del 100%, percentuale sovrapponibile a quella presente nella letteratura internazionale.

Nel gruppo dei pazienti controllo sono stati inseriti 58 impianti, 35 nella mandibola e 23 nella mascella; in un paziente di questo gruppo, al termine del 2° anno di follow-up, si è verificata la perdita di un impianto, dovuta alla scarsa igiene; la percentuale di successo è stata del 99.2%.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Negli anni '90 venne approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) l'utilizzo di Alendronato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausa, delle osteoporosi nei maschi, della malattia di Paget e di altre malattie nelle quali era desiderabile ottenere una riduzione dell'attività osteoclastica. Negli anni 2000 la FDA approvò l'utilizzo di nuove molecole di bifosfonati e nel Settembre 2007 si arrivò ad un consumo di oltre 225 milioni di dosi di bifosfonati per via orale, il 74% dei quali era rappresentato dall'Alendronato. ⁽²⁷⁾ I bifosfonati sono farmaci le cui molecole si legano specificatamente all'osso per la loro grande affinità per il calcio fosfato. Una volta legati non vengono metabolizzati. Ancora non è conosciuto con esattezza il loro meccanismo d'azione tuttavia quello che pare chiaro è che inibiscono la funzione degli osteoclasti e interferiscono con l'angiogenesi. ⁽²⁸⁾ Proprio questa loro azione, rafforzata dal fatto che i bifosfonati riducono l'adesione, l'invasione e la migrazione delle cellule tumorali ed attivano i linfociti T che hanno un'attività anti-tumorale intrinseca, i bifosfonati riducono l'attività delle cellule tumorali e ne contrastano le metastasi. Oltre ad assolvere questa importantissima azione nei pazienti affetti da cancro, i bifosfonati vengono, inoltre utilizzati abbondantemente nel trattamento dell'osteoporosi, delle osteopenie e nella cura del Morbo di Paget in quanto contrastano efficacemente l'attività di riassorbimento osseo caratteristica di tali patologie. ⁽²⁹⁾ Dal 2003 alcuni Autori hanno iniziato a riportare casi di osteonecrosi dei mascellari in pazienti in terapia con bifosfonati o che avevano utilizzato bifosfonati negli anni precedenti. ⁽³⁰⁾ I chirurghi orali identificarono numerosi casi di non guarigione di osso esposto nella regione maxillo facciale, in pazienti che avevano assunto bifosfonati. Dopo questi primi rapporti iniziali sono stati pubblicate numerose revisioni e serie di casi ⁽³¹⁾ che evidenziavano una correlazione tra l'utilizzo di bifosfonati e l'insorgenza di osteonecrosi dei mascellari (BRONJ, Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw). L'ONJ è associata a sintomi clinici come dolore, edema della zona e dell'area linfonodale satellite, per cui gli obiettivi del trattamento della ONJ sono quelli di eliminare il dolore, controllare l'infezione dei tessuti duri e molli e minimizzare la progressione della necrosi ossea. Purtroppo il debridement chirurgico ha dimostrato effetti variabili nell'eradicazione dell'osso necrotico ⁽³²⁾. L'efficacia della terapia iperbarica come trattamento di supporto è ancora sotto osservazione ed in ogni caso l'utilizzo della sola terapia iperbarica non è in grado di risolvere la necrosi. In letteratura sono poi riportati alcuni casi di ONJ gua-

riti con un trattamento chirurgico associato all'inserimento di plafelet-vich plasma ma anche questa modalità di trattamento necessita di ulteriori chiarimenti⁽³³⁾. La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ha indagato in modo approfondito l'associazione tra uso di bifosfonati e osteonecrosi dei mascellari e nel 2006 ha approvato un Position Paper on Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw che è stato sviluppato da una Task Force composta da clinici e ricercatori con grande esperienza nel trattamento di questi pazienti. Questa Task Force si è riunita nuovamente nel 2008 per aggiornare le raccomandazioni del 2006, sulla base dei dati pubblicati in letteratura⁽³⁴⁾. Le conclusioni di questo lavoro, di particolare interesse per il chirurgo orale, possono essere riassunte nei punti che seguono: i pazienti che ricevono la terapia con bifosfonati orali sono considerevolmente meno a rischio di ONJ di quelli trattati per cancro con farmaci endovenosi o intramuscolari; la potenza del bifosfonato utilizzato (per esempio ac. Zolendronico è più potente dell'ac. pamidronico e quest'ultimo è più potente dei bifosfonati orali come alendronato e risendronato) è di grande importanza nella possibilità di insorgenza di ONJ. La durata della terapia influisce sulla possibilità di insorgenza della lesione: un trattamento di durata superiore ai 3 anni sembra essere associato ad un notevole incremento del rischio. I trattamenti chirurgici che possono indurre ONJ sono tutti i trattamenti di chirurgia dento-alveolare, compresi estraioni, inserimento di fixtures implantari, chirurgia periapicale e la chirurgia parodontale. Fattori sistemici o condizioni sistemiche come dialisi renale, ridotta emoglobinemia, diabete, sono in grado di aumentare il rischio di ONJ; anche il precedente o contemporaneo utilizzo di corticosteroidi, in particolare il prednisone, aumenta il rischio di insorgenza di osteonecrosi per la sua proprietà di favorire la lisi del collagene. L'esame di laboratorio del CTX, marcatore sierologico del turn-over osseo, riveste un ruolo di primaria importanza per il clinico in quanto in base ai suoi valori, gli permette di capire quale è il momento migliore per intraprendere interventi chirurgici. Se le condizioni cliniche dei pazienti lo permettono, il chirurgo orale dovrebbe considerare l'interruzione della terapia con bifosfonati per valori di CTX inferiori a 150 pg/ml, 3 mesi prima e 3 mesi dopo l'intervento chirurgico invasivo. Accanto a queste indicazioni dell'AAOMS si collocano le raccomandazioni della British Dental Association che recitano⁽³⁴⁾: "attualmente non è controindicata l'implantologia nei pazienti in terapia con bifosfonati orali ma è vivamente suggerito ottenere dal paziente uno specifico consenso informato dimostrabile". Dopo lo sviluppo di questo lavoro si suggerisce oltre al test del CTX anche l'adozione di uno specifico protocollo di

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

profilassi dell'ONJ come utilizzato dalla Scuola di Specialità in Chirurgia Odontostomatologica dell'Università Milano Bicocca. I bifosfonati come accennato prima sono impiegati su larga scala nel trattamento del mieloma multiplo, delle metastasi ossee e dell'ipercalemia, nei pazienti affetti da neoplasie maligne, nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie del metabolismo osseo come il Morbo di Paget. Nonostante l'abbondante e diffuso impiego di questi farmaci, solo pochi lavori hanno indagato il successo degli impianti nei pazienti in terapia con bifosfonati orali, riportando peraltro percentuali sovrapponibili a quelle dei pazienti non in terapia con bifosfonati orali. Jeffcoat in uno studio in cieco ha valutato 50 donne in postmenopausa in terapia pregressa con bifosfonati orali e sottoposte a chirurgia implantare, riscontrando percentuali di successo pari al 100% e l'assenza di complicanze quali infezioni, dolore e osteonecrosi, con un follow-up di 3 anni (18). Anche Grant⁽³⁵⁾ e Bell⁽³⁶⁾ hanno studiato numerosi pazienti, la maggior parte dei quali ha continuato ad assumere bifosfonati orali anche dopo l'intervento, senza evidenziare alcuna relazione causale tra l'assunzione di bifosfonati orali e il fallimento degli impianti e nemmeno la comparsa di ONJ. Le raccomandazioni della letteratura internazionale^(37,38) consigliano di evitare qualsiasi tipo di procedura chirurgica nei pazienti che hanno assunto bifosfonati per via endovenosa o intramuscolo, mentre non prevedono modifiche del piano di trattamento chirurgico-odontoiatrico nei pazienti che hanno assunto o che continuano ad assumere bifosfonati per via orale. Sulla base di queste raccomandazioni, in questo studio sono stati eseguiti 29 interventi di implantologia tradizionale e 1 intervento di rialzo del seno mascellare con posizionamento di fixtures implantari per un totale di 60 impianti endosseï inseriti in 30 pazienti in terapia orale con bifosfonati⁽²⁷⁾ (Alendronato per osteoporosi e 3 Risendronato per il Morbo di Paget) e non si sono evidenziati né casi di ONJ né complicanze più gravi o durature rispetto ai pazienti sani del gruppo di controllo. Inoltre i risultati di questo studio, in accordo con la letteratura internazionale, mostrano che la terapia con bifosfonati orali non influenza negativamente l'osteointegrazione degli impianti dentali. Infatti i 60 impianti posizionati nei 30 pazienti) a 3 anni di follow-up hanno una percentuale di successo e sopravvivenza pari al 100%. In tutti i pazienti oltre al dosaggio del marcatore sierologico del CTX, è stato impiegato un protocollo di profilassi dell'osteonecrosi come suggerito dalle guide linea della letteratura internazionale e tutti i pazienti sono stati inseriti in un programma di richiami periodici e di igiene orale ogni 3-6 mesi. In base alle attuali conoscenze, i bifosfonati rappresentano un presidio terapeutico molto

utile ed efficace nella terapia delle patologie da riassorbimento osseo di natura oncologica e osteoporotica. Grazie a questo effetto benefico un numero sempre crescente di pazienti utilizza i bifosfonati quotidianamente e molto spesso, soprattutto in donne nel periodo post-menopausale, l'uso dei bifosfonati è diventato così routinario che talvolta non viene specificato prima dell'esecuzione di una terapia odontoiatrica chirurgica. È bene però informare i pazienti delle possibili complicanze legate all'assunzione dei bifosfonati in seguito a trattamenti chirurgici invasivi. In funzione di quanto sopra affermato è fondamentale, dati i risultati raccolti con il protocollo chirurgico e farmacologico in uso attualmente nella clinica odontoiatrica dell'Università di Milano-Bicocca, allestita all'interno dell'azienda ospedaliera del San Gerardo di Monza, considerare i pazienti in terapia con bifosfonati orali come pazienti potenzialmente a rischio di osteonecrosi dei mascellari.

BIBLIOGRAFIA

1. Corrado A, Cantatore FP: The bisphosphonates: chemical characteristics, skeletal biological effects and extra-skeletal effects. *Reumatismo* 2005; 57(3):142-53.
2. Rogers MJ: New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 196-214
3. Blomen LJM. History of the bisphosphonates: discovery and history of the non medical uses of bisphosphonates. In: Bijvoet OLM, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG, editors. *Bisphosphonates on Bones*. Amsterdam: Elsevier; 1995: 111-24.
4. Geddes AD, D'Souza SM, Ebetino FH, Ibbotson KJ. Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications. In: Heersche JNM, Kanis JA, editors. *Bone and Mineral Research*, vol. 8. Amsterdam: Elsevier Science; 1994: 265-306.
5. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA: Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 2006; 38: 628-36.
6. Reszka AA, Rodan GA: Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action, *Mini Rev Med Chem* 2004; 4: 711-9.
7. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M, Tonini G: Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2893-7.
8. Ferretti G, Fabi A, Camilini P et al: Zoledronic acid induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2005; 69: 35-43.

**MANAGEMENT DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO IMPLANTARE NEL
PAZIENTE IN TERAPIA FARMACOLOGICA CON BIFOSFONATI ORALI:
PROTOCOLLO CLINICO**

9. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations. *JADA* 2006 August; 137: 1144-50.
10. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB: Is bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007 Sep; 41(3): 318-20.
11. Sito Web AIO (Associazione Italiana Odontoiatri): Protocollo odontoiatrico per il trattamento con Bisfosfonati. 2006. www.aio.it.
12. AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons): Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
13. Marx RE, Stern DS. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment*. Chicago: Quintessence, 2002.
14. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997;76:336.
15. Vincenzi B, Santini D, Dicuzo G et al : Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2005; 25:144-51
16. Som PM, Cmtin HD: *Head and Neck Imaging*. Fomth Edition. Mosby: 2003.
17. Starck WJ, Epker BN: Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 74
18. Jeffcoat MK: Safety oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006, May-Jun; 21 (3): 349-53
19. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih MJ, Genco R et al: Efficacy of bisphosphonates far the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol*2007 Jul; 9(3): 70-76.
20. Solieau KM. Oral post-surgical complications following the administration of bisphosphonates given for osteopenia related to malignancy. *Periodontol* 2006; April 77(4): 738-43.
21. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental Endosseous Implants in Patients on Bisphosphonate Therapy. *Implant Dentistry* 2006; Vol 15, Num 3: 212-8.
22. Corgel JO: Implants and Oral Bisphosphonates: risk business *J Periodontol* 2007 March; 3(78): 373-6.
23. AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons): Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
24. Rosen HN, Moses AC, Garber J et al Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability ad large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 100-103
25. Jonston CC JR, Bjarnason NH, Cohen Fj. Longterm effect of ralo-

- xifene on bone mineral density, bone turnover and serum lipid levels in early postmenopausal women. Three year data from 2 double blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-3450
26. Body JJ: Breast cancer: bisphosphonates therapy for metastatic bone disease. *Clin cancer Res* 2006; 12 (20 Suppl): 6258-63.
 27. Ruggiero S.I, drewStoccolma.J: Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy *J Dent.Res.* 86; 1013, 2007
 28. Russel RGG, Watts NB, Ebetino FH Rogers MJ: mechanism of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59
 29. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S: Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *JOMS* 62:527,2004.
 30. Marx R.E pamidronate (Areda) and Zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: growing epidemic *J.Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115-18.
 31. Estilo CL, Van Posnak CH, Williams T, et al:Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: A retrospective study. *J Clin Oncol* 22:8088,2004
 32. Adornato MC, Morcos I,Rozanski J: The treatment of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors *JADA* 2007; July:971-977.
 33. Lee CY, David T,Nishime m. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases.*J Implantology* 33:371, 2007
 34. Freiburger JJ: the utility of hyperbaric oxygen in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *JOMS* 67.96,2009 (suppl 1)
 35. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *EBD* vol.9n.4, 2008 (101-102)
 36. Jeffcoat MK,Safety of oral bisphosphonates:Controlled studies on alveolar bone.*Int. J. Oral-Maxillofacial Implants* 2006; 21:349
 37. Grant B et al. Outcomes of placing dental implants in patient taking oral bisphosphonates: A Review of 115 Cases *JOMS* 2008; 66:223-30.
 38. Demarosi F, Carrasi A, Leghissa GC. Il posizionamento di impianti in pazienti in terapia con bifosfonati orali impiegando un protocollo di vacanza terapeutica:studio prospettivo. *Journal of Osseointegration.* Ottobre 2010;3 (2);135-140.

RIABILITAZIONE IMPLANTO-PROTESICA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO RESECATO: PROTOCOLLO PRE - E POST-CHIRURGICO

PRINCIPI DI TRATTAMENTO RESETTIVO ^(1,2,3,4)

Le principali tecniche resettive possono essere così riassunte:

- Enucleazione e/o curettaggio: rimozione locale della lesione, con strumenti a diretto contatto con la stessa; utilizzata per tumori di comprovata benignità
- Resezione in blocco: rimozione del tumore incidendo i tessuti sani, evitando il diretto contatto con la lesione
- Resezione marginale o segmentale: senza soluzione di continuo ossea
- Resezione parziale: rimozione parziale dell'osso coinvolto
- Resezione totale: rimozione totale dell'osso coinvolto
- Resezione composita: rimozione del tumore insieme all'osso coinvolto, ai tessuti molli adiacenti e ai linfonodi contigui

Sono numerosi i fattori da considerare nella scelta tra le diverse modalità resettive:

- aggressività della lesione
- sede anatomica della lesione
- prossimità di lesioni benigne a denti e strutture neurovascolari: il tentativo di preservare queste strutture può minare la radicalità dell'intervento
- dimensioni del tumore
- durata della lesione: le lesioni a lenta crescita sembrano avere una prognosi post-chirurgica migliore

Il trattamento conservativo è limitato ai tumori di attestata benignità,

quali il fibroma ameloblastico, mentre il trattamento aggressivo è indicato per tumori che richiedono una rimozione con ampi margini di tessuto sano, come l'ameloblastoma. Il trattamento radicale è indicato per le neoplasie maligne come il carcinoma primitivo intraosseo, il carcinoma ameloblastico ed il fibrosarcoma ameloblastico.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO RICOSTRUTTIVO ⁽⁵⁾

Per chirurgia ricostruttiva si intende quella branca della chirurgia della testa e del collo che si occupa del ripristino morfologico e funzionale di organi o aree che sono stati compromesse a causa di traumi, interventi di chirurgia oncologica o malformazioni.

La maggior parte di queste procedure ricostruttive viene messa in opera durante o dopo interventi chirurgici oncologici con lo scopo di consentire l'effettuazione di un intervento ampio e radicale permettendo:

- la riparazione del difetto
- la copertura di aree prive di tegumento cutaneo e mucoso
- la ricostruzione delle strutture ossee resecate a fini morfologici e funzionali

Si rende necessario ripristinare le funzioni della masticazione, deglutizione, fonazione contenzone e in ultimo ma non di minore importanza l'estetica. Oggi si tenta di ripristinare, per quanto possibile, una condizione di estetica accettabile nel paziente oncologico che ha subito resezioni di tumore e conseguentemente alterazioni morfologiche anche di grave entità. Esistono due principali tecniche ricostruttive maxillo- facciali che prevedono l'uso di innesti o di lembi. Vengono ormai ampiamente utilizzati lembi muscolocutanei o osteomiocutanei e lembi liberi rivascularizzati che consentono di ripristinare la struttura ossea e se necessario quella dei tessuti molli. Lo svantaggio degli innesti, che quindi non rappresentano una buona soluzione riabilitativa, è quello di richiedere un'ottimale vascolarizzazione che consenta l'attecchimento dell'innesto stesso che viene pregiudicato nei tessuti irradiati a causa della diminuzione della vascolarizzazione.

Ricostruzione mandibolare ^(1,4)

Le resezioni mandibolari provocano spesso molteplici difetti a carico del tessuto osseo del rivestimento mucoso interno della cavità orale, della lingua e dei suoi tessuti di supporto e frequentemente a livello della cute di rivestimento esterna della faccia.

Le procedure a disposizione del chirurgo sono numerose e differiscono a seconda che si tratti di una ricostruzione immediata (al tempo della resezione) o differita, e che ci si trovi di fronte ad una lesione benigna o maligna.

Le diverse opzioni possono essere così riassunte:

- Uso di lembi pedunculati o di lembi liberi rivascolarizzati di tessuti molli ⁽⁵⁾.

Le indicazioni specifiche sono le comunicazioni oro-antrali ed oro-nasali, le ricostruzioni del pavimento orale e delle guance. I limiti di questo tipo di soluzione possono essere l'eccessivo spessore dei tessuti e la mancata ricostruzione della continuità ossea (Fig.1).



Figura 1: lembo libero dal radio

- Innesto autologo mandibolare irradiato ⁽⁴⁾.

In questo caso la porzione di mandibola associata al tumore viene rimossa in blocco, includendo il condilo ed il coronoide del lato interessato; viene poi rimossa la lesione tumorale, ed i tessuti attigui, e quindi si irradia la porzione restante con 100Gy e la si reimpianta. La percentuale di successo riportata in letteratura è del 66% e non ci sono esperienze con impianti, dati relativi al successo implantare.

- Docce in titanio a rete, con innesti di osso autologo.

Si tratta di strutture in titanio che risolvono la soluzione di continuo ossea e consentono il posizionamento al loro interno di innesti ossei sia in blocco che particolari.

Le prime esperienze riportate in letteratura sono associate ad un'alta percentuale di fallimento e non prevedono l'utilizzo di impianti ^(6,7).

Dall'analisi della letteratura più recente si riscontrano invece percentuali di successo più elevate ⁽⁸⁾.



Figura 2: la soluzione di continuo mandibolare è risolta con una struttura metallica in titanio

- Innesti di osso autologo, lembi pedunculati osteomiocutanei o osteomuscolari, lembi liberi rivascolarizzati (Fig. 3)

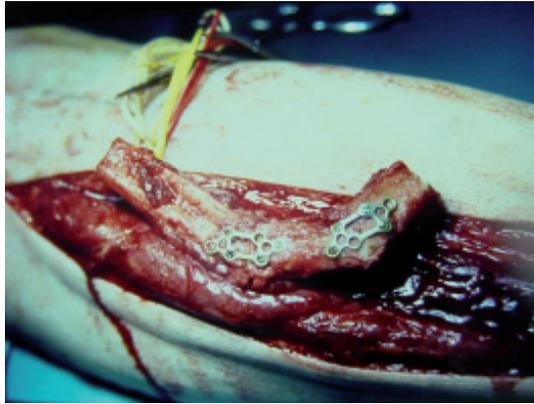


Fig. 3: lembo libero osteomiocutaneo rivaascularizzato di fibula

I problemi legati a queste metodiche interessano principalmente il ripristino della funzione masticatoria, perché spesso aree ricostruite vengono lasciate senza dentizione, oppure riabilite con protesi mobili riportando scarsi risultati, data l'instabilità dovuta all'eccessivo spessore dell'osso o della porzione cutanea e all'assenza del fornice vestibolare^(9,10); il successo di una protesi mobile in un'area ricostruita è stato indicato come inferiore al 20%⁽¹¹⁾.

MECCANISMI DI GUARIGIONE DEGLI INNESTI

Una predicibile e completa guarigione dell'innesto è un requisito fondamentale per il posizionamento degli impianti e il successo della terapia protesica. Sulla base di studi istologici e clinici si è dimostrato che il tessuto osseo trapiantato sotto forma di blocco di corticale, corticale con spugnosa, o solo spugnosa sotto forma di bone chips presenta un percorso di rimaneggiamento e integrazione standardizzato nei tempi e nei processi biologici. Il processo di guarigione è dinamico e viene definito "creeping substitution", termine che indica il fatto certo e dimostrato che l'innesto viene completamente riassorbito in quanto funge da impalcatura (scaffold) per la formazione di nuovo tessuto osseo. Tale fenomeno dipende dalla qualità della vascolarizzazione del letto ricevente e da una serie di processi quali la rivascolarizzazione dell'innesto stesso, la proliferazione delle cellule progenitrici, la proliferazione degli osteoblasti stimolati dai meccanismi di osteoinduzione e osteoconduzione.

Nelle prime due settimane dall'intervento vi è un'importante rispo-

sta infiammatoria con la formazione di gemme vascolari; dopo la fine della seconda settimana la risposta infiammatoria diminuisce lasciando spazio all'attività osteoclastica con la comparsa di ampie lacune. Progressivamente l'innesto viene rivascolarizzato e si ha la trasformazione delle cellule primitive mesenchimali in osteoblasti. Come detto l'innesto autologo fresco ha due proprietà: l'osteoiduzione cioè rilascia una sostanza proteica che stimola la trasformazione delle cellule mesenchimali in osteoblasti e un meccanismo di osteoconduzione cioè la struttura stessa dell'osso funge da matrice tridimensionale per la colonizzazione dei capillari e delle cellule osteoproduttrici.

Queste sono le tappe che caratterizzano l'osteointegrazione dell'innesto osseo:

- 2 settimane: si verifica, a fronte di un intenso infiltrato infiammatorio una progressiva diminuzione del numero di osteociti vitali attorno all'innesto costituito da neutrofilo polimorfonucleati e linfociti. Inoltre, intorno all'innesto, si presentano note di riassorbimento con una iniziale neovascolarizzazione;
- 1 mese: completa scomparsa degli osteociti vitali all'interno dell'innesto osseo con presenza di infiltrato infiammatorio attorno all'innesto. I segni di riassorbimento si fanno sempre più evidenti attorno all'innesto con note di attività osteoclastica e neoformazione di tessuto osteoide. La neovascolarizzazione all'interno del tessuto innestato appare decisamente aumentata con formazione di un ampio numero di vasi di nuova formazione;
- 2 mesi: netta diminuzione dell'infiltrato infiammatorio però ancora presente in piccole aree. Il riassorbimento è in fase avanzata e il tessuto osseo innestato presenta ancora poche aree non rivitalizzate. Cominciano ad essere presenti ampie zone di tessuto osseo neoformato e tessuto osteoide;
- 4 mesi: scompare completamente l'infiltrato infiammatorio, il riassorbimento del tessuto innestato è completato. Non sono più presenti tracce del tessuto osseo innestato se abbiamo utilizzato bone chips di tessuto osseo spugnoso; se sono stati utilizzati innesti ossei di corticale o di corticale con spugnosa, prosegue il riassorbimento del tessuto osseo compatto. Il tessuto osseo neoformato è già maturo e cioè presenta quell'attività osteoblastica e osteoclastica che fa parte della normale fisiologia del rimodellamento osseo. La neovascolarizzazione ha raggiunto il suo massimo grado di intensità. Da queste considerazioni possiamo evincere che a quattro mesi siamo di fronte al periodo ideale per realizzare l'implantologia in quanto il tessuto osseo, presentando

- una grande vitalità, è garanzia della migliore osteointegrazione;
- 8 mesi: al posto dell'innesto si individua un tessuto osseo neoformato maturo. L'attività di rimodellamento è diminuita, la vascolarizzazione ossea è ritornata alla normalità, non abbiamo più riassorbimento ma iniziano i processi di riduzione ossea quantitativa tipici di quelle strutture scheletriche non stimolate. La neovascolarizzazione e quindi tutti i processi di angiogenesi avvengono molto più rapidamente e con maggiore intensità nell'innesto di osso trabecolato rispetto all'innesto di corticale. In realtà tutti i processi biologici che portano all'integrazione completa dell'innesto osseo sono più rapidi nell'innesto di osso spugnoso particolare e più lenti nell'innesto osseo compatto e in generale tutti questi processi saranno più veloci negli innesti di dimensioni ridotte rispetto agli innesti maggiori. Alla fine del processo biologico di osteointegrazione, si ha una perdita di volume di circa il 30-40% rispetto all'innesto iniziale, dato da tenere in considerazione nella pianificazione dell'intervento. Questa percentuale sarà sempre maggiore in relazione alla tipologia e all'intensità delle sollecitazioni meccaniche che gli innesti subiscono durante la fase di integrazione. A questo riguardo un'esemplificazione tipica riguarda gli innesti d'interposizione che si riassorbono meno rispetto agli innesti di apposizione. Va anche detto che una stabilizzazione più rigida possibile dell'innesto contribuisce ad una minore riduzione sia in caso d'innesto d'interposizione sia nel caso di innesto d'apposizione. Il materiale osteoconduttivo (osso di banca, idrossiapatite, ecc.), nel caso di innesti sotto forma di bone chips, sembra diminuire quello che erroneamente viene chiamato riassorbimento e che in realtà deve essere chiamata riduzione dell'innesto osseo.

Gli innesti ossei utilizzati in implantologia sono classificati in base alla derivazione embrionale in endocondriale e membranoso ed hanno come sito donatore rispettivamente la cresta iliaca nel primo caso e la calvaria, la regione mentoniera, i rami e il corpo della mandibola e il tuber maxillae nel secondo.

EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA NELLA TERAPIA IMPLANTARE

Attualmente ci sono pareri discordanti sulla possibilità di inserimento e sulla sopravvivenza a lungo termine di impianti osteointegrati in pazienti che hanno subito terapia radiante⁽¹²⁾. Alcuni autori considerano a rischio il posizionamento di impianti in un letto irradiato⁽¹³⁻¹⁴⁾, infatti numerosi studi documentano una ridotta capacità rigenerativa dell'osso

irradiato e una ridotta percentuale di osteointegrazione degli impianti. Dalla letteratura si comprende, comunque, come gli impianti osteointegrati possano essere posizionati sia nell'osso non irradiato sia quello sottoposto a radiazione, anche se in quest'ultimo si evidenzia come aumenti la percentuale di fallimento della terapia^(13,14,15,16).

La radioterapia può provocare una progressiva fibrosi dei vasi e dei tessuti molli orali provocando in entrambe le strutture una diminuita capacità di guarigione; inoltre la possibilità che si sviluppi osteoradionecrosi mette in pericolo il processo osteointegrativo.

L'interazione tra le radiazioni ionizzanti e i tessuti provoca un danno a carico dell'osso, del periostio, del connettivo e dell'endotelio dei vasi⁽¹⁷⁾. Marx & Johnson (1987)⁽¹⁸⁾ affermarono che l'osteoradionecrosi può svilupparsi a partire dalla esposizione alle radiazioni, da un trauma o da un'infezione dentale. La principale causa per cui si verifica tale fenomeno è la formazione di un tessuto ipocellulare che, come conseguenza della carenza di ossigeno e vascolarizzazione, va incontro ad un progressivo processo di necrosi cellulare. L'osteoradionecrosi rappresenta quindi un fattore di rischio potenziale associato al trattamento implantare specialmente se le ossa mandibolare e mascellare vengono esposte a radiazioni superiori ai 50 Gy⁽¹⁹⁾.

Comunque è stato indicato che con il ricorso al trattamento preventivo con ossigeno iperbarico il tasso di insuccesso della terapia implantare può ridursi dal 60 al 5%⁽²⁰⁾ circa; inoltre casi documentati⁽²¹⁾ hanno indicato un più basso rischio di insuccesso se la dose di irradiazione prechirurgica è stata inferiore ai 40 Gy e somministrata 2 o 3 anni prima dell'inserimento dell'impianto.

Anche se alcuni autori ritengono necessario l'utilizzo della terapia iperbarica prima del posizionamento degli impianti⁽²²⁾, altri studi hanno confermato la possibilità di ottenere l'osteointegrazione⁽²³⁾, soprattutto nella mandibola⁽²⁴⁾, senza farne ricorso⁽²⁵⁾.

Dalle suddette considerazioni ogni qualvolta si abbiano in cura pazienti sottoposti in precedenza a irradiazione è fortemente raccomandato, in sede post-operatoria, uno specifico follow-up, per individuare prontamente possibili problemi.

EFFETTI DELLA CHEMIOTERAPIA NELLA TERAPIA IMPLANTARE

E' stato riferito⁽²⁶⁾ che la chemioterapia rappresenta un limitato fattore di rischio per la terapia implantare sia che questi vengano posizionati prima sia che vengano collocati dopo l'assunzione del farmaco.

Sono state invece riportate percentuali di fallimento più elevate in caso

di terapia implantare durante l'assunzione del farmaco o nel caso in cui la chemioterapia venga associata alla radioterapia⁽²⁶⁾.

LA TERAPIA IMPLANTARE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il ripristino dell'armonia del viso e di una corretta occlusione implicano una pianificazione accurata polispecialistica che consenta un'accettabile e quanto più estetica riabilitazione del paziente oncologico. Il successo della terapia implantare in tali pazienti, oltre che essere legato alle caratteristiche biomeccaniche e di biocompatibilità dell'impianto, dipende anche dalla corretta esecuzione delle procedure chirurgiche, dal rispetto dei tempi di guarigione (4-6 mesi in media), dal corretto carico protesico applicato, da un corretto follow-up se c'è stata esposizione radiante ed infine dal mantenimento di ottimali condizioni di igiene orale⁽²⁷⁾. Gli impianti osteointegrati possono ormai essere considerati una metodica estremamente affidabile per la riabilitazione dei pazienti sottoposti a chirurgia demolitiva dei mascellari, con percentuali di successo a lungo termine molto elevate⁽²⁸⁻²⁹⁾. La chirurgia ablativa del tumore comporta nella maggior parte dei casi, totali o parziali resezioni mandibolari, mascellari e dei tessuti molli orali che richiedono metodiche ricostruttive complesse con innesti di cute, di mucosa o lembi liberi. Da ciò derivano una serie di complicanze quali deformità facciale, comunicazioni oro-nasali e oro-antrali, difficoltà fonetiche, problematiche alla deglutizione, perdita di denti e dei processi alveolari basali, che provocano significativi impedimenti alla masticazione. Inoltre il trattamento chirurgico viene spesso combinato con la radio e/o chemioterapia le quali prevedono anch'esse numerose complicanze quali mucositi, xerostomia e osteoradionecrosi che rendono ulteriormente difficoltoso un corretto processo riabilitativo in questa classe di pazienti. Gli impianti osteointegrati sono oggi la risposta più adeguata alle esigenze riabilitativo-protesiche dei pazienti con cancro orale in quanto comportano numerosi vantaggi rispetto alle soluzioni convenzionali: una migliore stabilizzazione della protesi e la riduzione o l'eliminazione del problema del sovraccarico dei tessuti molli. Il loro sempre più frequente utilizzo li ha resi un elemento fondamentale per il funzionamento dei manufatti protesici nei pazienti oncologici^(30,31,32,33,34). Tuttavia, sono numerosi gli aspetti che rendono il posizionamento di impianti osteointegrati in questo particolare tipo di pazienti, una difficile sfida sia per il chirurgo sia per il protesista⁽³⁵⁾. Il chirurgo deve confrontarsi con un tessuto ricevente che può essere osso nativo, oppure, sempre più di frequentemente, osso innestato irradiato. Spesso, poi, sono coinvolte sedi atipiche come gli zigomi, i processi

pterigoidei, l'area orbitale e gli impianti potrebbero richiedere innesti di tessuti molli per essere funzionali. I problemi in cui spesso ci si imbatte a livello protesico riguardano le varie disfunzioni della lingua quali cambiamenti di volume e mobilità e le possibili alterazioni della sensibilità motoria e sensitiva dell'apparato stomatognatico dovute alla necrosi cellulare neuronale. Il decremento della mobilità dei tessuti orali può causare alterazioni sul controllo masticatorio e sulla deglutizione durante l'assunzione del cibo; inoltre si possono riscontrare gravi alterazioni nell'articolazione della parola. Come riportato da Martin JW e coll. (1994)⁽³⁶⁾, l'inserimento di una protesi mandibolare può comportare un aumento della dimensione verticale con l'impossibilità o la ridotta capacità della lingua di prendere contatto con il palato, comportando gravi alterazioni durante la funzione masticatoria, di deglutizione e fonetica. Un ulteriore potenziale problema consiste in una possibile incapacità da parte del paziente di tollerare la protesi, soprattutto se non stabile a causa della frizione creata dalle basi in resina acrilica sulla mucosa atrofica irradiata. La xerostomia riduce inoltre "l'effetto ventosa" che si stabilisce tra la protesi mobile e i tessuti molli orali, causando problemi di stabilità e tenuta, soprattutto a livello mascellare. Da tutto ciò si deduce che in molti pazienti trattati per exeresi di cancro orale la riabilitazione con una protesi convenzionale risulta insoddisfacente o in determinati casi addirittura impossibile. La riabilitazione con implanto-protesi di conseguenza risulta la terapia potenzialmente più accettata e affidabile per il ripristino della funzione masticatoria, deglutitiva, ed estetica. Gli impianti dentali sono utilizzati per la riabilitazione dei pazienti con carcinoma orale dopo resezione ed in pazienti che hanno ricevuto ricostruzione mediante lembi. I vantaggi delle protesi ritenute da impianti sono stati riconosciuti per molti anni. Essi possono migliorare il supporto e il mantenimento protesi removibili, contribuendo ad accrescere l'autostima e la soddisfazione del paziente e migliorarne la qualità della vita. Tradizionalmente, gli impianti vengono posizionati secondariamente alla resezione oncologica ed alla ricostruzione permettendo di diminuire la possibilità dell'instaurarsi di una recidiva e permettendo una valutazione più accurata della funzione post-operatoria; inoltre in casi di resezione segmentale mandibolare essa consente un migliore apprezzamento del posizionamento degli impianti. Un approccio meno comune prevede l'inserimento di impianti dentali al momento della resezione e ricostruzione anche se recenti pubblicazioni hanno descritto risultati incoraggianti in merito a tale tecnica. Gli impianti possono essere collocati e l'osteointegrazione può avvenire prima dell'inizio della radioterapia, rendendo più rapida

la riabilitazione orale.

Vi sono diverse recensioni che descrivono sia il posizionamento primario che secondario degli impianti e i relativi vantaggi e svantaggi ma la questione rimane controversa. In merito all'inserimento primario alcuni autori ritengono che dovrebbe essere contestuale solo ad interventi che prevedono l'escissione di tumori benigni o maligni in cui la radioterapia postoperatoria non è stata programmata. Altri suggeriscono che dovrebbe essere in dubbio nei casi di perdita di continuità della mandibola, anche ripristinata con innesti ossei.

Analisi dei tessuti perimplantari in pazienti ricostruiti

Studi sulla percentuale di contatto osso-titanio condotti su impianti posizionati in osso nativo, in osso irradiato ed in osso innestato, hanno indicato quanto segue ^(37,38):

- a livello dell'osso innestato: 72%
- a livello dell'osso nativo: 47%
- a livello dell'osso irradiato: 39%

Gli studi di Instrom sulla resistenza offerta dagli impianti alla loro rimozione hanno comprovato questi dati, ottenuti correlando la percentuale di contatto all'interfaccia con la forza offerta dall'osteointegrazione; i risultati a 4 mesi dal posizionamento sono stati i seguenti ^(37,38):

- a livello dell'osso innestato : 80 Ncm
- a livello dell'osso nativo : 50 Ncm
- a livello dell'osso irradiato : 40 Ncm

Questi dati indicano come l'osso innestato sia il supporto migliore per ottenere l'osteointegrazione ed inoltre suggeriscono l'utilizzo di innesti ossei nell'allestimento di siti di inserimento, in caso di pazienti in cui la terapia implantare fosse precedentemente fallita.

Nella riabilitazione dei pazienti neoplastici, qualora i tre tipi di osso siano disponibili, è ragionevole privilegiare l'osso innestato e, se possibile, evitare la porzione irradiata.

Una certa quantità di gengiva aderente viene considerata da molti autori una condizione necessaria alla salute dei tessuti perimplantari. Pur continuando il dibattito sulla necessità assoluta di gengiva aderente come garanzia di successo a lungo termine ^(39,40), la sua carenza non è risultata così critica come prima si pensava ⁽⁴¹⁾.

I tessuti che possono trovarsi ad interagire con la superficie implantare sono i seguenti:

- mucosa orale nativa;
- innesti di mucosa cheratinizzata o meno;
- innesti di mucosa digiunale;
- innesti di cute a tutto spessore;
- lembi mio-cutanei (muscolo pettorale o di platisma);
- lembi muscolari (vasto laterale e temporale).

I tessuti molli trapiantati non forniscono però un supporto perimplantare ottimale: l'innesto di cute a tutto spessore è poco lubrificato e con possibili annessi, mentre gli innesti mio cutanei sono rigidi e sovente troppo spessi.

Un fenomeno comune nell'innesto di cute è la proliferazione dell'epitelio perimplantare, con successiva oblitterazione del solco ⁽⁴²⁾. Come supporto perimplantare, può essere utilizzato un innesto di mucosa, prelevato dalle guance o dal palato ⁽⁴³⁾, per assicurare un supporto sottile e immobile.

In caso di interventi resettivi più complessi, il cavo orale non fornisce generalmente una quantità di tessuti molli adeguata a ricostruire il difetto e così si rendono necessarie ricostruzioni con lembi liberi compositi.

In uno studio di M. Cuesta et al. condotto su 111 pazienti oncologici, che hanno subito la ricostruzione con lembi peduncolati o liberi di microchirurgia e riabilitati con protesi su impianti, il tasso di successo dell'osteointegrazione è stato del 92,9%, con un tasso di fallimento globale (malposizionamento o non osteointegrazione o di carico) del 15% che ha interessato il gruppo di pazienti irradiati. Ottimi risultati sono stati ottenuti con la cresta iliaca ed il perone.

SEZIONE SPERIMENTALE

SCOPO DELLA RICERCA

I progressi nella cura dei tumori del cavo orale hanno portato a miglioramenti significativi in termini di sopravvivenza ed esito funzionale. L'ablazione dei tumori del distretto testa-collo e l'eventuale successiva radioterapia impediscono a molti pazienti l'applicazione di protesi convenzionali rendendoli, pertanto, i candidati per la riabilitazione orale con implantologia di base o avanzata ⁽⁴⁴⁾.

Obiettivo primario

Applicare il protocollo pre- e post-chirurgico nel paziente oncologico resecato.

Obiettivo secondario

Valutazione del successo della riabilitazione anatomico-funzionale del paziente oncologico resecato.

MATERIALI E METODI

Tra il 1987 e il 2010, presso il reparto di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale San Gerardo di Monza, sono stati trattati 612 pazienti con diagnosi di tumore a livello del cavo orale e dell'orofaringe.

L'età dei pazienti in esame variava da 32 a 83 anni, con un valore medio pari a 58 anni.

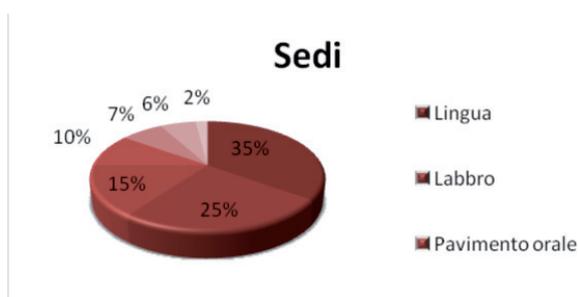


Grafico 1: distribuzione dei pazienti per sede della patologia

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Gruppo di studio: pazienti affetti da carcinoma orale resecati che richiedono una riabilitazione anatomico-funzionale dei distretti interessati dalla patologia.

Trascorso un periodo variabile da 4 a 8 mesi a seconda della terapia ricostruttiva eseguita, sono stati selezionati i pazienti idonei per una successiva riabilitazione masticatoria secondo i seguenti criteri di esclusione:

Criteri di esclusione

| |
|---|
| <i>Presenza di recidive locali</i> |
| <i>Età</i> |
| <i>Patologie sistemiche (arteriosclerosi, diabete, immunodeficienza)</i> |
| <i>Ridotta compliance</i> |
| <i>Supporto osseo inadeguato in termini di quantità e qualità</i> |
| <i>Accessibilità al cavo orale non sufficiente</i> |
| <i>Condizioni parodontali compromesse nella dentizione residua</i> |
| <i>Inadeguatezza dei rapporti intermascellari dopo la terapia ricostruttiva</i> |
| <i>Inadeguatezza del livello di igiene orale</i> |
| <i>Abitudini viziate (fumo, abuso di alcool, ecc.)</i> |

**RIABILITAZIONE IMPLANTO-PROTESICA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO
RESECATO: PROTOCOLLO PRE E POST-CHIRURGICO**

Criteri di inclusione

| |
|--|
| <i>Assenza di patologie sistemiche gravi</i> |
| <i>Adeguatezza dei rapporti intermassellari</i> |
| <i>Adeguatezza supporto osseo</i> |
| <i>Buon livello di igiene orale</i> |
| <i>Assenza di complicanze legate alla terapia oncologica</i> |

I criteri di successo implantare hanno tenuto conto delle complesse condizioni chirurgiche e protesiche, delle compromesse condizioni anatomiche ed anche della personale valutazione del paziente in merito alla riabilitazione protesica:

- Posizione dell'impianto: l'impianto deve soddisfare i requisiti protesici, deve permettere un'igiene orale gestibile, non deve comportare lesioni traumatiche dei tessuti e deve permettere il corretto posizionamento della protesi
- Controllo radiografico: assenza di traslucenza perimplantare, integrazione dell'impianto
- Mobilità: valutazione clinica dell'immobilità dell'impianto
- Aspetti protesici: comfort funzionale ed estetica

PROTOCOLLO IMPLANTO PROTESICO

Protocollo farmacologico e chirurgico

1. Seguire una terapia profilattica preventiva che inizi una settimana prima della seduta operatoria e continui per le due settimane successive; in particolare verrà somministrato 1gr di Amoxicillina ogni 12 ore associato a 250 mg di Metronidazolo ogni 8 ore.
2. Somministrare 100 mg di Nimesulide 1 ora prima dell'intervento, la terapia antinfiammatoria con FANS sarà assunta al bisogno dal paziente con una somministrazione massima di 100 mg ogni 8 ore per un massimo di 7 giorni.
3. Far eseguire in fase pre-operatoria uno sciacquo con Clorexidina con concentrazione dello 0,2% per 60 secondi.
4. A livello domiciliare il paziente deve eseguire almeno 3 sciacqui giornalieri e 3 irrigazioni di ferita con Clorexidina 0,2% fino alla completa guarigione.

Risulta necessario, per favorire la guarigione del sito, l'utilizzo di anestetico locale senza vasocostrittore per favorire una migliore guarigione mediante l'afflusso di sangue in situ che veicola le cellule del sistema

immunitario.

E' necessaria un'attenta valutazione dei tessuti molli per implantari: è spesso richiesta l'esecuzione di procedure chirurgiche atte a modificare lo spessore ed assicurare un'escursione funzionale della lingua e delle labbra che non interferisca con la salute dei tessuti perimplantari. Va verificato il raggiungimento dell'emostasi prima della dimissione del paziente ed infine vanno eseguiti dei controlli di *follow-up* a 7 giorni, 4 settimane, 2, 4 e 6 mesi per l'arcata inferiore e 8 mesi in quella superiore.

Tempi di posizionamento

La terapia implantare nel paziente con exeresi di carcinoma orale può essere eseguita durante l'intervento chirurgico demolitivo del tumore ^(45,46,47,48) o secondariamente dopo un opportuno periodo di guarigione dalla chirurgia resettiva ^(49,50,51,52). Un vantaggio del posizionamento secondario degli impianti è la possibilità di considerare a priori i molteplici fattori che potrebbero influenzare una corretta esecuzione della terapia, quali situazione anatomica residua, funzionalità residua dell'intero complesso maxillo-facciale, controllo dei tempi di guarigione e di eventuali complicanze e controllo della prognosi generale alla quale andrà incontro il paziente. Nel caso in cui il paziente venga sottoposto a radioterapia post-operatoria possono sussistere però degli svantaggi sul posizionamento secondario degli impianti ⁽⁵³⁾. Infatti, come spiegato precedentemente, si ha una diminuzione dell'apporto vascolare con un aumento dei tempi di guarigione dei tessuti molli orali; inoltre il rischio che si sviluppi osteradionecrosi può compromettere il processo osteointegrativo. I maggiori vantaggi del posizionamento degli impianti durante la terapia demolitiva del tumore sono implicati in primo luogo che il processo osteointegrativo e di guarigione dei tessuti molli prende inizio prima dell'eventuale terapia radiante. Inoltre il paziente può beneficiare rapidamente della riabilitazione implanto-protetica ristabilendo precocemente le funzioni masticatorie, fonetiche, deglutitive ed estetiche. Infine non c'è la necessità di sottoporre il paziente ad un eventuale trattamento con ossigeno iperbarico. I maggiori svantaggi nell'immediato posizionamento degli impianti riguardano il rischio di un loro inappropriato inserimento nel caso in cui la chirurgia ablativa del tumore abbia come risultato una grossa alterazione della situazione anatomica e/o della reazione intermascellare.

Un altro svantaggio riguarda il rischio di interferire o ritardare la terapia oncologica del paziente (ad esempio terapia radiante) e lo sviluppo di complicazioni post-chirurgiche dovute all'intervento implantologico

immediato. Il rischio che si sviluppi una recidiva precoce del tumore e di conseguenza la perdita e/o il non utilizzo degli impianti è un ulteriore svantaggio nella tecnica immediata.

Dalle suddette considerazioni si comprende come non ci sia un'indicazione assoluta all'uno o all'altro trattamento, ma solo le corrette indagini pre-chirurgiche e un corretto piano di trattamento possono stabilire quale tecnica sia più indicata alle esigenze funzionali ed estetiche del paziente.

Riabilitazione protesica del paziente oncologico

Esistono varie strategie terapeutiche per realizzare diversi tipi di protesi ancorate su impianti e la scelta del piano di trattamento deve essere effettuata basandosi sulla valutazione costi-benefici della protesi stessa per ogni paziente ⁽¹⁾.

Nella pianificazione della riabilitazione implantare è necessario tener conto di numerosi fattori:

- Precedente terapia radiante
- Eventuale terapia ricostruttiva
- Buona prognosi del tumore
- Buona salute dei tessuti locali
- Formula dentaria
- Forma del processo alveolare residuo
- Mobilità linguale
- Sufficiente cooperazione ed igiene orale
- Aspettative del paziente
- Adeguate risorse economiche del paziente.

Il posizionamento degli impianti deve essere protesicamente guidato nei limiti imposti dalle condizioni anatomiche:

- è consigliabile l'uso di modelli stereolitografici per la progettazione della riabilitazione;
- è consigliabile l'utilizzo di mascherine chirurgiche che correggano distanze e traiettorie degli impianti;
- è consigliabile una distanza reciproca tra gli impianti tra gli 8 ed i 12 mm, per consentire una buona autodetersione e l'accesso ai presidi di igiene orale;
- in caso di impianti mandibolari evitare un'eccessiva inclinazione linguale o vestibolare che non permetterebbe la corretta realizzazione della protesi;

Per ciò che riguarda la riabilitazione con impianti osteointegrati, sono

possibili due diverse opzioni:

- protesi fissa supportata da impianti;
- protesi mobile assistita da impianti;

La protesi fissa è completamente sostenuta dagli impianti, con un positivo effetto biomeccanico sull'osso di supporto. Non prevede nessun contatto con la mucosa orale, prevenendo così lesioni ulcerative da frizionamento.

La protesi mobile permette invece la sostituzione di tutti gli elementi dentali mancanti e lo spessore della flangia protesica può essere modificato per migliorare il supporto delle labbra, il contorno facciale, per aumentare il controllo della saliva, migliorare la fonetica e permettere la correzione delle discrepanze nei rapporti tra le arcate; inoltre l'accessibilità per le manovre di igiene è massima.

A fronte delle indicazioni precedentemente descritte, le riabilitazioni implanto-supportate possono essere:

2 impianti. *overdenture* mandibolare o otturatore palatale: indicati nei casi nei quali vi sia grave compromissione delle basi ossee e scarsa compliance del paziente nel mantenimento della protesi.

Questo tipo di riabilitazione comporta un basso impegno economico.

3 o 5 impianti. Indicate nei casi di riabilitazioni mobili su barra, ma anche fisse tipo Toronto-bridge. Queste protesizzazioni sono caratterizzate da una maggior stabilità e comfort rispetto alla soluzione che si avvale di solo 2 impianti, soprattutto nel caso in cui ci si avvalga di una barra fresata.

da 5 a 10 impianti. È possibile realizzare soluzioni fisse, il limite fondamentale risiede nell'anatomia delle basi ossee. Queste soluzioni conferiscono una maggiore stabilità e comfort rispetto alle precedenti soluzioni, ma contemporaneamente necessitano di una maggior complicità per il mantenimento igienico della riabilitazione ed un elevato impegno economico.

La letteratura internazionale non dà risultati uniformi in merito al successo; alcuni autori affermano che il successo è solamente del 50%, altri attestano invece che il successo è praticamente equivalente a quello riscontrato nei pazienti non affetti da patologia oncologica. Tuttavia c'è concordanza di dati quando si discute di dose di irradiazione. I pazienti irradiati sottoposti ad una dose inferiore a 50 Gy, a 10 anni, mostrano un tasso di successo dell'84% circa, mentre sopra i 50 Gy il successo

va sotto il 70%; se questi dati si confrontano con quelli osservati nei pazienti non affetti da questa patologia, è possibile affermare che i pazienti irradiati con dosi basse, rispondano alla terapia protesico-implantare come i pazienti non affetti da alcuna patologia.

Per quanto concerne le protesi facciali, l'uso degli impianti endosseï è alternativo, nella ritenzione extra-orale di queste protesi, agli adesivi. Il successo del trattamento implantare varia molto in funzione della sede. Ad esempio, un'epitesi oculare ancorata alla sua sede con impianti ha solamente una percentuale del 50% di mantenersi nel tempo; diversamente accade per l'orecchio (l'impianto viene posizionato nella mastoide) nel naso (l'impianto viene inserito alla spina nasale anteriore ed a livello della gabella); in questi due ultimi casi i risultati di durata si attestano intorno al 100% circa. Ma se i pazienti sono stati irradiati i risultati sono molto peggiori: in tutte le sedi si sfiora l'insuccesso nel 50% dei casi. È opportuno inoltre tener presente che la pelle intorno all'impianto spesso si macera per infezioni locali intercorrenti e richiede un'igiene molto meticolosa che tuttavia, a volte, si rivela insufficiente.

Gli impianti come meccanismo di ritenzione si pongono in alternativa agli adesivi, mediante i quali si "incollano" le protesi alla porzione di volto residua. Anche gli adesivi danno problemi, quali la compatibilità dei solventi atti a pulire la pelle prima dell'applicazione, la macerazione della stessa cute, la resistenza alla trazione della protesi che ne garantisca una posizione stabile e duratura per almeno 12 ore.

Protocollo riabilitativo pre- e post-chirurgico

Il principio su cui è stato sviluppato il protocollo è quello di mimare le condizioni anatomico-funzionali precedenti al trattamento della neoplasia.

Per questo motivo vengono coinvolte anche figure non prettamente legate all'ambito sanitario che consentono di colmare il *gap* di conoscenze altrimenti ingestibile per un'equipe medica.

Il protocollo è composto di 3 fasi specifiche:

- 1. Fase precedente la cura della neoplasia,
- 2. Fase precedente la riabilitazione,
- 3. Fase di follow-up.

Nella fase 1 vengono eseguite tutte le indagini diagnostiche e cliniche che consentano di poter ricreare con certezza le caratteristiche anatomico-funzionali del paziente:

- Tac del massiccio facciale (cranio-caudale) con sezioni da 0,3

mm in formato DICOM allo scopo di poter ricreare modelli stereo litografici per dime chirurgiche e progettazioni protesiche.

- Analisi oclusale con T-Scan.
- Rilevazioni cefalometriche con arco facciale a valori individuali.
- Rilevazione di impronte in silicone per la riproduzione dei tessuti molli.
- Immagini fotografiche extra- ed intra-orali.

La fase 2 è quella nella quale viene sviluppata la riabilitazione implanto-protesica del paziente a partire dalle rilevazioni eseguite in fase 1 tenendo conto dei fattori anatomico-funzionali e compliance del paziente:

- In questa fase vengono replicate le rilevazioni fatte in fase 1.
- Studio matematico ad elementi finiti per valutare le forze agenti sulla riabilitazione implanto-protesica per individuare eventuali zone di stress anomalo.

La fase 3 prevede il mantenimento della riabilitazione realizzata con controlli semestrali di tutte le componenti sottoposte a stress rilevate nel modello matematico ad elementi finiti.

CASO CLINICO

D.M., paziente di sesso maschile di anni 66, forte fumatore, sottoposto a emibandibulectomia, glossectomia parziale, svuotamento laterocervicale destro con lembo miocutaneo di pettorale e terapia radiante (dose totale: 68 Gy) a causa di un carcinoma spinocellulare G2 della regione tonsillare destra, che coinvolgeva la radice della lingua e la parete posteriore e laterale destra del faringe (fig 4).



Figura 4: OPT iniziale.

E' stata eseguita in prima istanza la bonifica totale del cavo orale (fig 5,6).



Fig. 5, 6: opt e tac pre-implantare

Il paziente ha manifestato un episodio di guarigione ritardata in zona 36 – 37 e presentava un'evidente deviazione mandibolare (Fig. 7, 8).



Fig. 7, 8: Visione intra-orale ed extra-orale

A 4 mesi dall'ultima estrazione, sono stati inseriti 4 impianti (Prodent Italia modello Conix) di diametro 4 mm e altezza 10 mm in zona intraforaminale (Figg. 9,10,11).



Fig. 9, 10, 11: fasi chirurgiche di inserimento implantare.

Gli impianti sono stati posizionati in modo da evitare la zona in cui si era manifestato il ritardo di guarigione (Fig. 12,13).

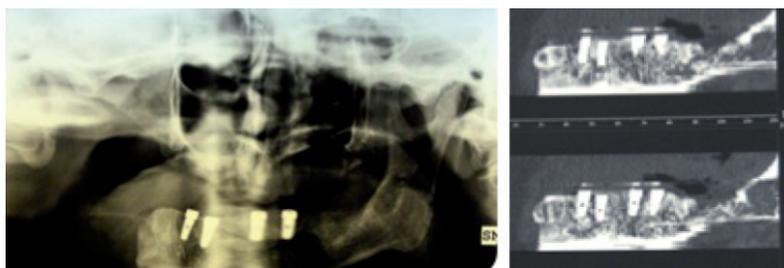


Fig. 12, 13: opt e Tac post-operatoria

Sono stati effettuati controlli a 2 e 4 mesi per valutare la corretta gua-

rigione prima di effettuare la scopertura degli impianti inseriti (Figg. 14, 15).



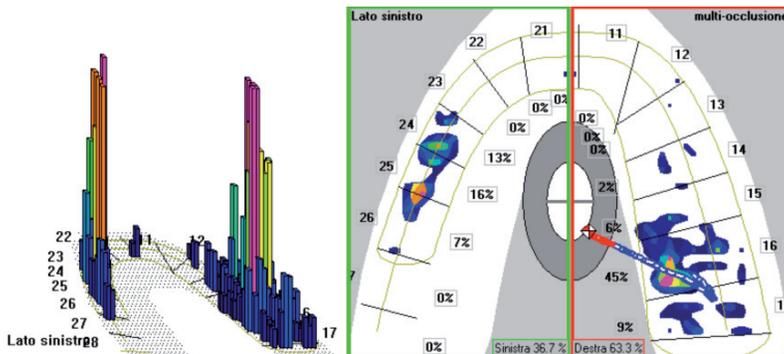
Figg. 14, 15: controlli clinici a 2 e 4 mesi.

Sei mesi dopo è stata realizzata la protesizzazione mediante una barra fresata, per stabilizzare la protesi inferiore e un condilo in resina per consentire i corretti movimenti masticatori (Fig. 16, 17, 18, 19).



Figg. 16, 17: riallineamento mandibolare ottenuto mediante la riabilitazione implanto supportata.

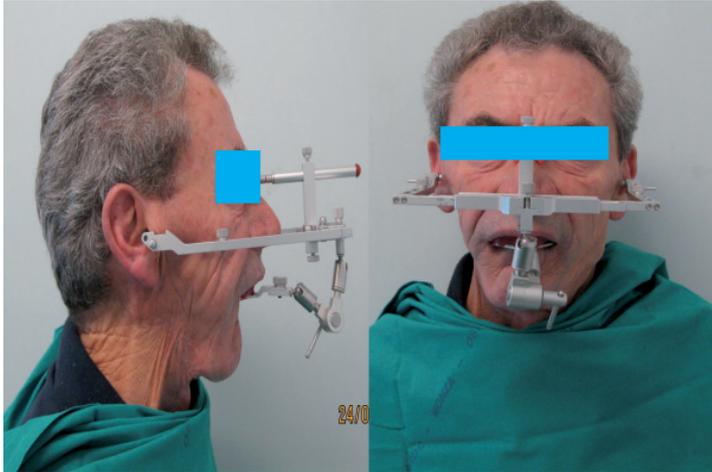
Dalle rilevazioni col T-scan è apparso evidente che il condilo artificiale non riusciva a mimare in maniera completa i movimenti articolari creando interferenze in fase iniziale ed uno squilibrio della protesi superiore durante i cicli masticatori (Fig. 18, 19).



Figg. 18, 19: riallineamento mandibolare ottenuto mediante la riabilitazione implanto supportata.

Si è deciso quindi di applicare il nuovo protocollo sperimentale per la realizzazione di una riabilitazione più efficiente da un punto di vista anatomico-funzionale.

Sono stati rilevati i parametri cefalometrici mediante arco facciale e i modelli sono stati quindi montati su articolatore a valori individuali (Figg. 20, 21).



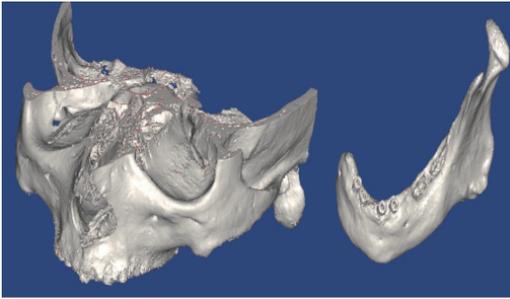
Figg. 20, 21: rilevazioni con arco facciale.

Per stabilizzare ulteriormente la protesi, oltre alla creazione di un nuovo condilo, sono stati inseriti 4 impianti nella zona intercanina del mascellare superiore (Fig. 22).



Figura 22: impianti in zona intercanina del mascellare superiore.

Dalla tac del massiccio facciale sono stati creati i modelli digitali e successivamente i modelli stereolitografici necessari per le rilevazioni e per le prove protesiche (Figg. 23, 24, 25, 26).



Figg. 23, 24: modelli virtuali dei mascellari.

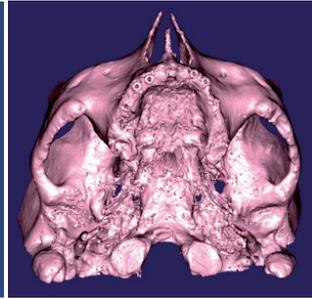


Figura 25: rilevazioni e prove protesiche sui modelli sterolitografici

Nel corso della nuova riabilitazione è stato realizzato un nuovo condilo in titanio e un “acetabolo” in Teflon, di cui sono state create diverse varianti (Fig. 26).

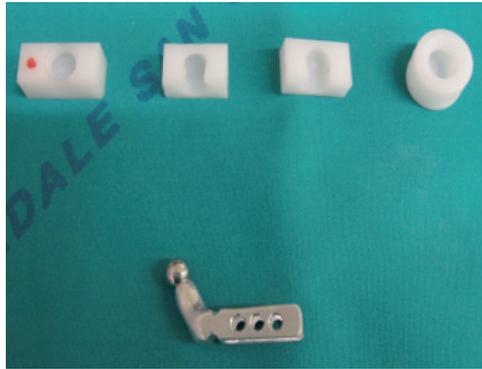
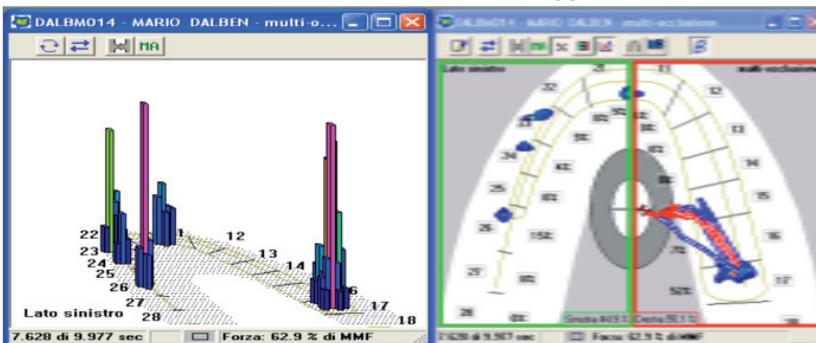


Figura 26: condilo in titanio e “acetaboli” in teflon.

Il nuovo condilo è stato posizionato all'interno della protesi inferiore mentre la protesi superiore, stabilizzata con una barra fusa, è stata dotata di un nuovo acetabolo in teflon

L'applicazione del protocollo ha consentito la creazione di un condilo protesico più efficiente sia nelle fasi di statica che in quelle di dinamica, come testimoniano le rilevazioni col T-scan (Figg. 27, 28).



Figg. 27, 28: rilevazioni T-scan con la nuova riabilitazione.

RISULTATI

221 pazienti dei 612 trattati sono stati giudicati idonei per una successiva riabilitazione masticatoria (a 4-8 mesi dalla terapia oncologica); 391 pazienti sono stati giudicati non idonei in base ai seguenti criteri generali

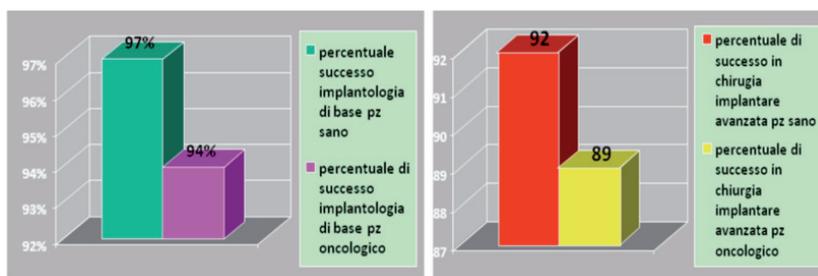
| | |
|---|-----|
| Ridotta compliance | 57% |
| Presenza di recidive locali | 30% |
| Patologie sistemiche (arteriosclerosi, diabete, immunodeficienza) | 11% |
| Età | 2% |

Tabella 3.1 criteri di esclusione generali

Dei 221 pazienti giudicati idonei, 79 hanno deciso di non proseguire il protocollo di riabilitazione masticatoria e 23 hanno subito complicanze relative alla terapia oncologica durante le fasi di progettazione protesica, quindi 119 pazienti sono stati riabilitati dal punto di vista funzionale.

Per 88 pazienti dei 119 è stato possibile inserire impianti endosseï, 61 con metodiche chirurgiche di implantologia avanzata e 27 con metodiche di chirurgia implantare di base.

365 è il numero di impianti inseriti, 123 con metodiche di chirurgia implantare avanzata e 242 con metodiche di chirurgia implantare di base. Il follow up medio, completata la fase protesica, è stato di 24 mesi. La percentuale di sopravvivenza implantare è stata dell'88% per l'implantologia avanzata e 92% per l'implantologia di base.



Grafici 2 e 3: percentuali di successo

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La riabilitazione anatomico-funzionale del paziente oncologico risulta un problema attuale a causa dell'aumentata incidenza del carcinoma orale dovuto all'aumento sempre maggiore di fattori di rischio quali il fumo e l'assunzione di alcool, anche nella popolazione femminile. Per tale ragione è stato istituito presso la Clinica Universitaria di Milano Bicoc-

ca un Centro Oncologico Orale per rispondere all'aumentata necessità di riabilitazione del paziente affetto da neoplasie che interessano tale distretto. Ciò è stato possibile grazie all'integrazione assistenziale tra i vari dipartimenti dell'ospedale San Gerardo ma anche alla collaborazione con specialisti in componentistica di precisione ed in ingegneria per la risoluzione delle problematiche della lavorazione del manufatto protesico così da poter offrire un approccio multidisciplinare per la risoluzione delle varie problematiche del paziente oncologico.

Il requisito fondamentale per raggiungere il successo della fase di riabilitazione funzionale è l'attenta selezione dei pazienti; il 79,8% dei pazienti ritenuti idonei ha infatti portato a termine le fasi protesiche. Per ciò che riguarda la valutazione del successo della terapia implanto-protesica, i dati dello studio riportano una percentuale di sopravvivenza dell'88% per l'implantologia avanzata e del 92% per l'implantologia di base. Le percentuali di sopravvivenza implantare risultano in linea con le percentuali riportate in letteratura in merito agli impianti posizionati nel paziente oncologico ^(54,55).

Un corretto piano di trattamento e l'applicazione di protocolli chirurgici sono gli strumenti indispensabili per ottenere risultati soddisfacenti e migliorare la qualità di vita di tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Carini F, Ciaravino M, Monai D, Longoni S, Baldoni M. "Osteointegrazione avanzata: valutazione diagnostica e progettazione terapeutica rigenerativa nelle gravi atrofie ossee dei mascellari". Ed. Etica Grafica - Afragola (Na), Ottobre 2008
2. Peterson L.J.: Contemporary oral and maxillofacial surgery. 3rd ed. Mosby-Year Book, St Louis, Missouri, 1998.
3. Batsakis J.G.: Tumours of the head and neck. Clinical and pathological considerations. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979.
4. Choung P.H., Nam I.W., Kim K.S., (1991) : "Vascularized cranial bone grafts for mandibular and maxillary reconstruction." Journal Of Cranio Maxillofacial Surgery 19:235-242.
5. Brusati R, Chiapasco M. "Elementi di chirurgia oro-maxillo-facciale". Masson, 2001.
6. Lawson W., Loscalzo L.J., Baek S., Biller H.F., Krespi Y., (1982) "Experience with immediate and delayed mandibular reconstruction." Laryngoscope 95:5-10.
7. Rappaport I., Boyne I.V., Nethery J., (1971) "The particulate graft in tumor surgery." American Journal Of Surgery 122:748-755.
8. Keller E.E., Tolman D., Eckert S., (1998): "Endosseous implant and autogenous bone graft reconstruction of mandibular discontinuity: a

- 12-year longitudinal study of 31 patients.”*International Journal Of Maxillofacial Implants* 13:767-780.
9. Boyd J.B., Mulholland R.S., Davidson J., Gullane P.J., Rotstein L.E., Brown D.H., Freeman J.E., Irish J.C., (1995) :”The free flap and plate in ormandibular reconstruction : long-term review and indications.” *Plastic Reconstructive Surgery* 95:1018-1028.
 10. Keller E.E., 1991 :”Mandibular discontinuity reconstruction with composite grafts. Free autogenous iliac bone, titanium mesh trays, and titanium endosseous implants.” *Oral And Maxillofacial Clinics Of North America* 3[4]:877.
 11. Baldoni M. “Elementi di clinica odontoiatrica”. Lucisano editore, 2009.
 12. Keller E.E., 1997 :”Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol without adjunctive hyperbaric oxygen.” *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 55:972- 980
 13. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. (1981). Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta orthopaedica Scandinavica* 52(2), 155-70.
 14. Jacobsson M, Tjellstrom A, Thomsen P, Albrektsson T & Turesson I. (1988). Integration of titanium implants in irradiated bone. Histologic and clinical study. *The Annals of otology, rhinology & laryngology. Supplement* 97(4 Pt 1), 337-40.
 15. Roumanas ED, Freymiller EG, Chang TL, Aghaloo T & Beumer J 3rd. (2002). Implantretained prostheses for facial defects: an up to 14-year follow-up report on the survival rates of implants at UCLA. *The International journal of prosthodontics* 15(4), 325-32.
 16. Taylor TD & Worthington P. (1993). Osseointegrated implant rehabilitation of the previously irradiated mandible: results of a limited trial at 3 to 7 years. *The Journal of prosthetic dentistry* 69(1),60-9.
 17. Yerit KC, Posch M, Seemann M, Hainich S, Dortbudak O, Turhani D, Ozyuvaci H, Watzinger F & Ewers R. (2006). Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clinical oral implants research* 17(3),337-44.
 18. Marx RE, Johnson RP. (1987) Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 64(4), 379-90.
 19. Adamo AK, Szal RL. (1979). Timing, results, and complications of mandibular reconstructive surgery: report of 32 cases. *Journal of oral surgery* 37(10), 755-63.
 20. Granstrom G., Tjellstrom A., Albrektsson T., 1993 :”Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 8:495-501
 21. Franzen L, Rosenquist JB, Rosenquist KI & Gustafsson I. (1995). Oral implant rehabilitation of patients with oral malignancies treat-

- ed with radiotherapy and surgery without adjunctive hyperbaric oxygen. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 10(2),183-7.
22. Ueda M., Kaneda T., Takahashi H., 1993 :”Effect of hyperbaric oxygen therapy on osseointegration of titanium implants in irradiated bone : a preliminary report .” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 8:41-44 87. Oechslin C.K., Zimmermann A.P., Gratz K.W., Sailer H.F., 1999 :”Histologic evidence of osteointegration in the irradiated and reconstructed mandible: a case report.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 14:113-117
 23. Gowgiel J.M, 1960 :”Experimental radio-osteonecrosis of the jaws.” *J Dent Res* 39:176-197
 24. Larsen P., Stronczek M., Beck F., Rohrer M., 1993 :”Osteointegration of implants in radiated bone with and without adjunctive hyperbaric oxygen.” *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 51:280-287
 25. Wolfaardt J, Granstrom G, Friberg B, Narsh J & Tjellstrom A. (1996). A retrospective study on the effect of chemotherapy on osseointegration. *Journal of facial Somato prosthetics* 2, 99-107.
 26. Carini F, Monai D, Baldoni M, Tommasi A, Parmigiani F, Gaini R, Ricci EP. (2004). “Implant-prosthetic rehabilitation after excision of hard palate gland carcinoma”. *Minerva stomatologica* 53(10), 603-9.
 27. Sclaroff A, Haughey B, Gay WD, Paniello R. (1994). “Immediate mandibular reconstruction and placement of dental implants. At the time of ablative surgery”. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 78(6), 711-7.
 28. Schepers RH, Slagter AP, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Merx MA. (2006). “Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed during ablative surgery for oral cancer”. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 35(9), 803- 8.
 20. Esser E., Wagner W., 1997 :”Dental implants following radical oral cancer surgery and adjuvant radiotherapy.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 12:552-7
 29. Haiter J.P., Cawood J.I., 1996 :”Oral rehabilitation with endosteal implants and free flaps.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery* 25:3-12
 30. Neukam F.W., Schmelzeisen R., Schliephake H., 1994 :”Oromandibular reconstruction with vascularized bone grafts in combination with implants.” *Oral And Maxillofacial Clinics Of North America* 7:717-22
 31. Tolman D.E., Taylor P.F., 1996 :”Bone-anchored craniofacial prosthesis study.” *International Journal Of Oral And Maxillofacial Implants* 11:159-68