

VIII CONGRESSO NAZIONALE GIBIS
PISA, 17-18 MAGGIO 2010

SELEZIONE POSTER

POSTER N° XX

*U*UTILIZZO TOPICO DEI BISFOSFONATI
IN IMPLANTOLOGIA

Raffaele Volpi, Giorgio Perfetti, Tiziano Testori, Paolo Trisi, Francesco Zuffetti,
Massimo Del Fabbro, Teocrito Carlesi, Fabio Galli, Matteo Capelli,
Stefano Rosini, Fabrizio Rossi

Società Italiana Studio Bisfosfonati in Odostomatologia, in collaborazione
con BIOCRA (BIOMaterial Clinical and histological Research Association)



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

UTILIZZO TOPICO DEI BISFOSFONATI IN IMPLANTOLOGIA

Raffaele Volpi, Giorgio Perfetti, Tiziano Testori, Paolo Trisi, Francesco Zuffetti, Massimo Del Fabbro, Teocrito Carlesi, Fabio Galli, Matteo Capelli, Stefano Rosini, Fabrizio Rossi
Società Italiana Studio Bisfosfonati in Odostomatologia, in collaborazione con BIOCRA (BIOMaterial Clinical and histological Research Association)

Introduzione. I bisfosfonati sono farmaci di sintesi caratterizzati da un elevato tropismo per il tessuto osseo; essi influenzano il metabolismo dell'osso, che è capace di adattamento attraverso alcune cellule specializzate, rappresentate da osteoblasti, osteoclasti, osteociti e cellule di rivestimento. Queste ultime provengono direttamente da cellule reticolari stromali mesenchimali e possiedono un ruolo strategico fondamentale nel trasporto di ioni minerali e di altre sostanze nutritive. I bisfosfonati sono a oggi prevalentemente utilizzati nel trattamento delle patologie osteo-metaboliche.

Si distinguono i non-aminobisfosfonati, tra cui etidronato, utilizzato inizialmente per inibire le calcificazioni ectopiche e successivamente come farmaco antiassorbitivo, clodronato e tiludronato, che hanno una preminente azione inibente il riassorbimento osseo rispetto a quella che ostacola la mineralizzazione, e gli aminobisfosfonati quali pamidronato, alendronato, ibandronato, neridronato, risedronato, zoledronato.

Scopo di questa ricerca è quello di indagare da un punto di vista istomorfometrico la risposta dei tessuti ossei e la percentuale di BIC (contatto osso-impianto) all'inserimento in una zona test di un impianto trattato con una soluzione di bisfosfonato (impianto test) rispetto a un impianto non trattato (impianto controllo).

Materiali e metodi. Lo studio è stato effettuato su una paziente di 53 anni sottoposta a due mini-impianti 7 mm * 3,75 nella zona della tuberosità mascellare destra, 6 *fixture* per riabilitazione di *overdenture* su impianti. Nel lato test, l'impianto era trattato con un non-aminobisfosfonato (clodrona-

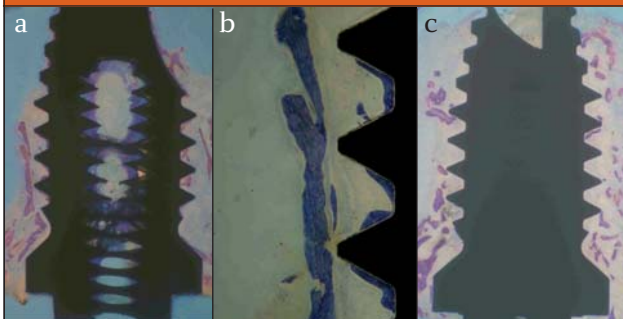
to), mentre l'impianto del lato controllo non era trattato. Dopo 2 mesi gli impianti sono stati rimossi ed è stata effettuata una valutazione istologica e istomorfometrica (BV-BIC).

Risultati. In corrispondenza dell'impianto test, la trabecolatura vicina alla superficie implantare è costituita da un nucleo centrale di osso maturo lamellare circondato da uno strato di osso immaturo. Alcune vecchie trabecole ossee sono presenti nell'osso di nuova formazione e non sono state rimosse dall'irrigazione del sito con soluzione fisiologica. In alcune zone le superfici ossee sono state coperte da strati di osteoide e osteoblasti, nonché da osteoclasti in fase di riassorbimento. L'impianto test trattato con bisfosfonato mostra una percentuale molto elevata della propria superficie ricoperta da osso neoformato (BIC = 39,85%), pari a oltre 2 volte la quantità di osso che circonda l'impianto (BV = 18,26%) (Fig. 1a). L'osso neoformato ha coperto un'ampia porzione della superficie implantare, penetrando in profondità nelle spire dell'impianto (Fig. 1b).

Viceversa nell'impianto controllo, non trattato con bisfosfonato, l'osso peri-implantare ha una struttura a bassa densità e un numero molto ridotto di punti di contatto osso-impianto (Fig. 1c).

Discussione e conclusioni. L'alta percentuale di successo degli impianti osteointegrati può risultare compromessa a causa delle caratteristiche anatomiche del sito ricevente; è stato, infatti, riportato come fattore correlabile al fallimento implantare un osso di densità ridotta e fortemente riassorbito. L'obiettivo del miglioramento del successo a

FIGURA 1. VALUTAZIONE ISTOLOGICA E ISTOMORFOMETRICA: IMPIANTO TEST (A,B) E IMPIANTO CONTROLLO (C)



lungo termine del trattamento implanto-protetico ha ampliato il campo di ricerca alla verifica dell'efficacia di alcuni mediatori biologici del processo di guarigione, tra i quali i bisfosfonati. La riparazione della lesione chirurgica indotta da procedure di incorporazione di impianti dentali prevede l'innescò di una risposta biologica che porta alla riparazione dei tessuti danneggiati e all'integrazione anchilotica dell'inserito alloplastico. L'interesse in campo odontoiatrico per farmaci che possano promuovere e migliorare l'osteointegrazione degli impianti dentali, prevenendone anche la perdita, è andato aumentando negli ultimi anni. In letteratura sono presenti numerosi studi che indagano possibili opzioni farmacologiche per il trattamento delle superfici implantari, per il mantenimento della massa ossea e della sua qualità. L'uso locale di bisfosfonati in chirurgia parodontale aumenta il RAP (fenomeno di accelerazione regionale). Il RAP è la risposta riparativa a uno stimolo nocivo e l'utilizzo di bisfosfonati accelera tale processo riparativo. Questo fenomeno accelera la guarigione da 2 a 10 volte rispetto alla guarigione fisiologica normale. Il RAP inizia entro pochi giorni dal trauma (procedure implantologiche), presenta picchi tipici a 1 o 2 mesi, nell'osso dura di solito 4 mesi, ma può proseguire per 6-24 mesi prima di esaurirsi. Durante la riparazione ossea i fattori di crescita presenti nell'osso svolgono un ruolo estremamente importante nell'attivazione di differenti tipi di cellule per ogni fase. Questi fattori danno un contributo importantissimo ai processi di RAP. Ciò dimostra che l'utilizzo locale dei bisfo-

sfonati, facilitando il RAP, promuove una riparazione ossea più efficace.

Il nostro gruppo di ricerca ha studiato nell'uomo le potenzialità dell'impiego topico dei bisfosfonati nel contrastare i processi osteolitici peri-implantari e nel promuovere la neoformazione di osso, migliorandone la qualità intorno agli impianti. Dai nostri studi siamo arrivati alla conclusione che l'utilizzo topico di un non-aminobisfosfonato, disodio clodronato, aumenta il tasso di sopravvivenza implantare nei settori latero-posteriori, per i quali sono riportate in letteratura le percentuali di fallimento più elevate. Nello studio non si è evidenziato alcun effetto collaterale avverso dell'utilizzo topico di bisfosfonato. L'utilizzo locale dei bisfosfonati non interferisce con le superfici implantari, ma la loro azione si esplica sulla modulazione in senso positivo della risposta delle cellule ossee. Gli studi più recenti hanno messo in evidenza che *target* dell'azione di questi farmaci non sono solo gli osteoclasti, ma anche gli osteoblasti, gli osteociti e il sistema immune: quindi essi non hanno solo un effetto antiriasorbitivo, ma influenzano in maniera positiva la qualità ossea e hanno un'azione antitumorale e antimicrobica.

Indubbiamente questa ricerca, insieme alle più recenti conoscenze di immunobiologia cellulare ossea e di farmacologia dei bisfosfonati, rappresenta uno stimolo promettente e incoraggiante a utilizzare questi farmaci, oltre che per uso sistemico, anche localmente nel trattamento di varie malattie caratterizzate dall'eccessiva attività collagenolitica. Per quanto riguarda clodronato, che potremmo definire "farmaco intelligente", si aprono nuove frontiere terapeutiche nel settore delle malattie caratterizzate da distruzione del tessuto connettivale e dei tessuti duri e molli, quali periodontiti, perimplantiti, artriti e invasioni tumorali, oltre che nella prevenzione della perdita della BMD periprotesica. Un nuovo utilizzo terapeutico potrebbe essere la sua applicazione in implantologia, in chirurgia orale e maxillofaciale, in parodontologia, endodonzia, ortopedia, reumatologia e nel settore dei biomateriali.

