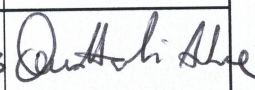
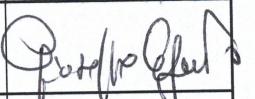
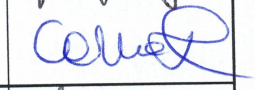
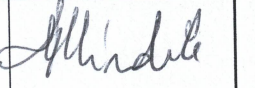
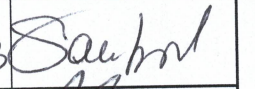
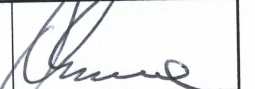
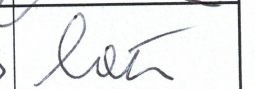
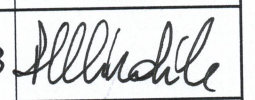
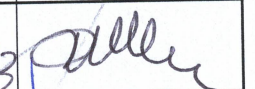



PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI
E DA ALTRI FARMACI

*(Raccomandazione Ministeriale N.10 per la prevenzione
dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati)*

	Nome/Funzione	Data	Firma
Redazione	Dott. A. Quattrocchi Dirigente medico UOC Oncologia Enna	26/05/2023	
	Dott. G. Caputo Dirigente medico UOC Oncologia Enna	26/05/2023	
	Dott.ssa C. Linguanti Dirigente farmacista UOC Farmacia ospedaliera Enna	26/5/23	
	Dott. P. Mirabile Dirigente UOS Qualità e Rischio Clinico	26/5/2023	
Verifica	Dott.ssa D. Sambataro Direttore UOC Oncologia Enna	26/5/2023	
	Dott.ssa M. Ruscica Direttore UOC Farmacia ospedaliera Enna	26/5/23	
	Dott. F. Latona Direttore UOC Cure Primarie	29.05.23	
Verifica formale	Dott. P. Mirabile Dirigente UOS Qualità e Rischio Clinico	29/05/23	
Approvazione	Dott. E. Cassarà Direttore Sanitario Aziendale ASP Enna	30/05/23	
Adozione	Dott. F. Iudica Commissario straordinario ASP Enna	29.5.03	

PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

INDICE GENERALE

Abstract	3
Premessa	4
1.	Scopo 5
2.	Campo di applicazione..... 5
3.	Scheda di registrazione delle modifiche..... 5
4.	Definizioni ed acronimi 6
5.	Responsabilità..... 6
6.	Descrizione delle attività 7
6.1.	Aspetti clinici 7
6.2.	Gestione del rischio di ONM..... 9
6.2.1.	Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento..... 9
6.2.2.	Pazienti che hanno già iniziato la terapia e sono asintomatici 10
6.2.3.	Pazienti sintomatici in corso di terapia 10
6.3.	Notifica complicità 11
7.	Documenti di riferimento 11
8.	Allegati 12
9.	Lista di distribuzione 12



Abstract

L'osteonecrosi della mandibola o della mascella (ONM) è una possibile complicanza del trattamento con bifosfonati (utilizzati nelle metastasi ossee e nell'osteoporosi) e di alcuni farmaci oncologici (gli anti-angiogenetici), che può avere un carattere progressivo, con scarsa tendenza alla guarigione e talvolta molto invalidante per il paziente. L'incidenza è compresa tra 1,6% e 12% per i bifosfonati endovenosi, mentre è meno frequente (0,01-0,06%) per quelli orali impiegati nell'osteoporosi.

I sintomi all'inizio comprendono un dente con maggiore mobilità nell'alveolo, poi l'esposizione dell'osso necrotico mandibolare o mascellare senza evidenza d'infezione; a questa si può aggiungere un'infezione con dolore che può evolvere verso un'ampia area necrotica.

I fattori che si associano ad un maggiore rischio di sviluppare l'osteonecrosi sono le procedure chirurgiche invasive del cavo orale fatte durante il trattamento con bifosfonati, come l'estrazione dentale, il posizionamento di impianti, la chirurgia periapicale e la chirurgia periodontale a carico di lesioni ossee, durante il trattamento con bifosfonati. È indispensabile, pertanto, eseguire una bonifica del cavo orale prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati.

Tale procedura ha l'obiettivo di implementare la prevenzione dell'ONM per ridurre l'incidenza e condurre ad una diagnosi precoce, condizione imprescindibile per incrementare i casi risolvibili con un trattamento conservativo, evitando procedure chirurgiche e aumentando il tasso di guarigione fino al 36%.

La procedura descrive i percorsi operativi che i medici prescrittori di bifosfonati (medici di Medicina Generale, oncologici, ortopedici) e l'odontoiatra devono seguire per la prevenzione e l'eventuale diagnosi precoce della ONM.



Premessa

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONM) è una patologia infettiva, necrotizzante, a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione. Non si conosce l'esatto meccanismo patogenetico e non è ancora definito il quadro completo dei fattori di rischio (tra i quali i più importanti sono la chirurgia dento-alveolare e le patologie del cavo orale) che possono determinare l'insorgenza di questa lesione. La letteratura internazionale riporta come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONM da bifosfonati l'alterata capacità di rimodellamento osseo e di riparazione indotta da questi farmaci e la mancata o ridotta vascolarizzazione del tessuto osseo che condurrebbe a una necrosi avascolare: tale ipotesi ha a suo sostegno gli effetti antiangiogenetici dimostrati dai bifosfonati di ultima generazione (aminobifosfonati) in modelli sperimentali e in vivo.

Inoltre, di recente sono stati descritti diversi casi di osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti oncologici in trattamento con farmaci a target biologico (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) in associazione o meno con aminobifosfonati o anche con farmaci alternativi agli aminobifosfonati (come ad es. denosumab).

Nei pazienti con osteoporosi, l'ONM è riportato come evento avverso molto raro, mentre nei pazienti oncologici con metastasi ossee o ipercalcemia maligna l'incidenza è significativamente più alta (Fassio 2017)

E' necessario, pertanto, adottare tutte le misure idonee per prevenire e minimizzare tale effetto indesiderato. La Raccomandazione n. 10 del Ministero della Salute, si pone come supporto alla corretta gestione dei pazienti che necessitano di cure odontoiatriche e che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati in ambito oncologico.

I bifosfonati sono un gruppo di farmaci derivati del pirofosfato che presentano un'elevata affinità per il tessuto osseo di cui hanno la capacità di ridurre il rimodellamento in corso di riassorbimento, inibendo l'attività degli osteoclasti. Essi inoltre tendono ad accumularsi nel tessuto osseo in cui possono determinare alterazioni persistenti con un effetto che può prolungarsi anche dopo l'interruzione della terapia.

I bifosfonati vengono utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie metaboliche ed oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica, dal morbo di Paget all'osteogenesi imperfetta ed anche alle varie forme di osteoporosi (post menopausale, maschile e da corticosteroidi). Gli effetti positivi derivanti dall'uso di questi farmaci sono evidenti, come la prevenzione di ulteriori danni ossei, la diminuzione del dolore e quindi della necessità di antidolorifici, la riduzione di fratture patologiche, la riduzione della necessità di eseguire trattamenti radioterapici su segmenti scheletrici ed il trattamento delle ipercalcemie maligne. Nel trattamento delle patologie



PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, i bifosfonati vengono utilizzati prevalentemente in formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti; in ambito oncologico, per il trattamento delle metastasi ossee, essendo necessarie dosi molto più elevate di farmaco, si ricorre quasi esclusivamente alla somministrazione endovenosa piuttosto ravvicinata nel tempo.

In oncologia, quindi, si raggiungono in breve tempo elevate concentrazioni scheletriche.

Attualmente la dose cumulativa e il tipo di farmaco utilizzato sembrano essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti avversi anche particolarmente gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola associata all'uso di questa classe di farmaci.

Più recentemente sono disponibili ulteriori farmaci antiriassorbitivi, utilizzati nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, come il Denosumab.

1. Scopo

Fornire indicazioni sulla corretta gestione dei pazienti, prima o durante il trattamento con bifosfonati o altri farmaci correlati con l'ONM per via orale, sottocutanea e soprattutto endovenosa, al fine di prevenire il rischio di sviluppare ONM;

Aumentare la sicurezza dei pazienti, migliorare la qualità della vita diminuendo le complicanze, a volte altamente invalidanti, minimizzando il rischio di ONM.

2. Campo di applicazione

La procedura deve essere applicata in tutte le strutture in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati, farmaci antineoplastici biologici o farmaci potenzialmente alternativi ai bifosfonati.

3. Scheda di registrazione delle modifiche

DATA	REVISIONE (REV.)	DESCRIZIONE
26/05/2023	0.0	Prima Emissione



PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

4. Definizioni ed acronimi

ACRONIMI

BP Bifosfonati
 ev: via endovenosa MMG Medico di Medicina generale
 im: via intramuscolare
 ONM Osteonecrosi Mascellare/Mandibolare
 os: via orale
 NBP Amino Bifosfonati

Trisma contrattura spastica dei masseteri, muscoli della mandibola, con difficoltà o impossibilità ad aprire la bocca.

5. Responsabilità

Legenda R: responsabile, C: coinvolto, I: informato

Inserire soggetti competenti →	Medico specialista prescrittore	MMG	Odontoiatra
Inserire attività ↓			
informa il paziente sui rischi legati ai farmaci	R	R	
individuazione pazienti a rischio	R	R	
avvisa il paziente della necessità di eseguire una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con farmaci associati a ONM	R	R	
individuazione pazienti asintomatici o sintomatici in terapia	R	R	
Richiede valutazione odontoiatrica	R	R	
Valutazione odontoiatrica ed interventi			R
A seguito di valutazione odontoiatrica valuta rapporto rischi-benefici sulla modifica/sospensione della terapia	R	R	C
Segnalazione evento avverso (ONM)	R	R	



6. Descrizione delle attività

6.1. Aspetti clinici

L'osteonecrosi può rimanere asintomatica per lungo tempo e manifestarsi solo come un'esposizione ossea; può inoltre verificarsi dopo mesi dall'interruzione del trattamento con bifosfonati.

Tipicamente, i pazienti, all'inizio presentano un dolore oro-facciale, descritto come mal di denti, protesi dolente o trisma; in alcuni casi può essere descritto un senso di intorpidimento della mandibola o della mascella; raramente vi può essere una sinusite cronica dovuta ad una fistola oro-antrale o fuoriuscita di materiale maleodorante da fistole cutanee.

L'aspetto clinico iniziale è quello di una perdita o di un riassorbimento osseo e successivamente si realizza un quadro di una osteonecrosi che può portare a sovrainfezione batterica.

In fase conclamata l'ONM si manifesta come un'ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale, con affioramento di osso necrotico, spesso accompagnato da essudato purulento, possibilità di sanguinamento spontaneo o provocato, tendenza all'estensione verso le regioni contigue (fistole oro-cutanee) e dolore intenso. Tale sintomatologia ha come conseguenza una notevole difficoltà all'alimentazione ed alla fonazione con grave compromissione della qualità della vita del paziente che ne è affetto.

L'ONM nei pazienti con osteoporosi si caratterizza per quadri clinici meno gravi e una maggiore tendenza alla guarigione rispetto ai pazienti oncologici.

L'ONM può rimanere asintomatica per lungo tempo e manifestarsi solo come un'esposizione ossea o può verificarsi dopo mesi dall'interruzione del trattamento con bifosfonati. Tipicamente, i pazienti all'inizio presentano dolore oro-facciale descritto come mal di denti, trisma (contrattura spastica dei masseteri, muscoli della mandibola, con difficoltà o impossibilità ad aprire la bocca), parestesie, disfagia e alitosi.

Recentemente è stato dimostrato che un programma di implementazione per prevenire tale complicanza, è in grado di ridurre l'incidenza di ONM; la possibilità, inoltre, che tale programma possa condurre ad una diagnosi precoce ha incrementato i casi risolvibili aumentando il tasso di guarigione.

Si riporta di seguito un elenco dei farmaci associati a ONM.



E' onere di ogni medico prescrittore verificare se nelle schede tecniche di nuovi farmaci che si renderanno via via disponibili è descritta associazione con rischio di ONM.

Farmaci anti-riassorbitivi associati a ONM

via di somministrazione

Amino-bisfosfonati

Acido alendronico (alendronato)	os
Acido alendronico (alendronato) + colecalciferolo	os
Acido ibandronico (ibandronato)	os/ev
Acido neridronico (neridronato)	ev/im
Acido pamidronico (pamidronato)	ev
Acido risedronico (risedronato)	os
Acido zoledronico (zoledronato)	im/ev

Non amino-bisfosfonati

Acido etidronico	os
Acido clodronico	os/im/ev

Inibitore di RANK-L

Denosumab	sottocute
-----------	-----------

Farmaci con attività anti-angiogenetica associati a ONM

Sunitinib	os
Sorafenib	os
Cabozantinib	os
Bevacizumab	ev
Aflibercept	ev
Everolimus	os
Temsirolimus	ev
Lenvatinib	os



6.2. Gestione del rischio di ONM

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, o con altri farmaci che abbiano lo stesso target antiassorbitivo a rischio di osteonecrosi, i pazienti devono essere adeguatamente informati sui rischi/benefici della terapia, compresa la reale entità del rischio di osteonecrosi.

Devono essere considerati a maggior rischio di sviluppare osteonecrosi da bifosfonati i pazienti:

- oncologici;
- con compromissione del sistema immunitario;
- a maggior rischio infettivo (diabete mellito non controllato, sindrome da immunodeficienza acquisita o malattie ematologiche);
- sottoposti a terapia immuno-soppressiva o corticosteroidea cronica;
- che fanno abuso cronico di alcool o fumo;
- con patologie a carico del metabolismo osseo.

Ottimizzare la salute orale, prima dell'inizio di una terapia con BP e altri farmaci ONM-correlati, è stato dimostrato essere efficace nel ridurre il rischio di ONM (Khan 2015).

Pertanto, il paziente deve essere invitato ad effettuare uno screening della salute del cavo orale, con specifica indicazione verso l'odontoiatra, da parte del medico prescrittore prima di avviare una terapia con BP o altri farmaci a rischio.

Il paziente deve essere inoltre avvisato dell'importanza di mantenere sotto controllo il cavo orale e di adottare tutte le dovute precauzioni di igiene orale.

Infine, il paziente deve eseguire una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie orali.

In accordo con la Raccomandazione Ministeriale n. 10 si possono individuare tre tipologie di pazienti ai quali estendere un protocollo operativo, come di seguito descritto.

6.2.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento

Lo Specialista (oncologo, ortopedico, endocrinologo) o il MMG che propone al paziente la terapia con BP o altri farmaci a target antiassorbitivo, deve:

- a) informare il paziente sui benefici e sugli effetti collaterali del farmaco, mettendo in evidenza il rischio di osteonecrosi mandibolare e consegna il modulo (**allegato 1**)
- b) indicare al paziente che è sconsigliato effettuare un intervento chirurgico ai denti durante la somministrazione di bifosfonati/altri farmaci correlati al rischio di ONM e che pertanto,



PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

prima dell'inizio del trattamento, occorre eseguire una valutazione odontoiatrica per valutare l'opportunità di una bonifica del cavo orale (estrazione di denti, ogni procedura invasiva ed ogni misura per mantenere una buona salute periodontale)

- c) informare il paziente che, nel caso in cui fosse necessaria la bonifica del
- d) cavo orale, l'avvio della terapia con bifosfonati/altri farmaci correlati al rischio di ONM dovrà essere rinviato fino a 6-8 settimane dalla procedura odontoiatrica o dopo completa guarigione.
- e) segnalare al paziente che, se dopo l'avvio del trattamento, si rendesse necessario rivolgersi ad un odontoiatra, deve sempre riferirgli di essere in trattamento con bifosfonati/altri farmaci correlati al rischio di ONM;
- f) chiarire al paziente che l'azione preventiva riduce, ma non elimina il rischio di osteonecrosi mandibolare/mascellare;

6.2.2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia e sono asintomatici

Il medico prescrittore (specialista/MMG) deve:

- a) indirizzare il paziente dall'odontoiatra per attenta valutazione clinica e radiografica, al fine di evidenziare eventuali patologie orali in atto e lo sviluppo di lesioni ossee e mucose e programmando il monitoraggio frequente.
- b) raccomandare al paziente di segnalare la comparsa di lesioni asintomatiche, tipo esposizione ossea o qualsiasi altro sintomo a carico del cavo orale.
- c) raccomandare al paziente la necessità di una adeguata igiene del cavo orale durante il trattamento;

6.2.3. Pazienti sintomatici in corso di terapia

- a) In caso di paziente in terapia con BP o con altro farmaco a target antiriassorbitivo, il medico prescrittore (specialista/MMG) deve richiedere tempestivamente una consulenza odontoiatrica urgente in presenza dei seguenti segni o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM.

Segno clinico maggiore

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale

Segni clinici minori e sintomi

- Alitosi
- Ascesso odontogeno
- Asimmetria mandibolare
- Dolore di origine dentale e osseo
- Fistola mucosa
- Fistola extraorale - Fuoriuscita di liquidi dal naso
- Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva



PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

- Mobilità dentale a rapida insorgenza, mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
 - Parestesia/disestesia delle labbra (segno di Vincent)
 - Secrezione purulenta
 - Sequestro spontaneo di frammenti ossei
 - Trisma
 - Tumefazione dei tessuti molli
- b) La sospensione della terapia dovrebbe essere decisa in collaborazione tra il medico specialista e l'odontoiatra, valutando attentamente, per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi.
- c) Dopo il trattamento, il paziente dovrà essere sottoposto ad un programma di follow-up odontoiatrico, per valutare l'evoluzione della patologia e mantenere un adeguato livello di salute orale.

6.3. Notifica complicanze

In linea con quanto previsto per la segnalazione degli eventi avversi, il medico che riscontra o viene a conoscenza della comparsa di ONM da uso di bifosfonati o altri farmaci ne deve dare comunicazione alla U.O.S. Qualità e Rischio Clinico con l'apposito modulo di segnalazione evento avverso, si veda Procedura per la segnalazione degli eventi avversi e near miss pubblicata sul sito web aziendale: www.aspenna.it.

Inoltre tutte le reazioni avverse a farmaci (ADR) vanno segnalate dal medico al Responsabile della Farmacovigilanza Aziendale utilizzando l'apposita scheda AIFA.

7. Documenti di riferimento

- Ministero della Salute. Raccomandazione N° 10 sulla prevenzione della osteonecrosi della mascella/mandibola. Settembre 2009.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1115-1117.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of internal medicine*. May 16 2006;144(10):753-761.
- Sottosanti L. Le segnalazioni all'AIFA. I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) su bifosfonati e ONJ. 23 giugno 2009.
- Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Aug;136(8):1117-24. Filleul O1, Crompot E, Saussez S.
- Vescovi, P. and S. Nammour. "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review." *Minerva Stomatol* 59(4): 181-203, 204- 113 (2010)



PROCEDURA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI E DA ALTRI FARMACI

- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;72(10):1938-56. [PUBMED: 25683041]
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2015; 30: 3-23.
- Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. A Fassio , F Bertoldo, L Idolazzi, O Viapiana, M Rossini, D Gatti *Reumatismo* 2017 May 22;69(1):9-15.doi: 10.4081/reumatismo.2017.983.
- Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Natalie H Beth-Tasdogan , Benjamin Mayer , Heba Hussein , Oliver Zolk , Jens-Uwe Peter *Cochrane Database Syst Rev .* 2022 Jul 12;7(7):CD012432.doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub3.
- Procedura prevenzione dell'osteonecrosi mascellare/mandibolare da bifosfonati (raccomandazione ministeriale n.10) edizione marzo 2021 Ats Sardegna
- Procedura per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati marzo 2018 Asl Roma 6

8. Allegati

Allegato 1 Consigli per il paziente che deve assumere o sta assumendo bifosfonati o altri farmaci correlati al rischio di osteonecrosi mascellare

9. Lista di distribuzione

- MMG della provincia di Enna
- UOC Oncologia
- UU.OO. ortopedia
- Endocrinologi
- Medici prescrittori territoriali

