

 A.S.L. VC <i>Azienda Sanitaria Locale di Vercelli</i>	PROCEDURA	Prevenzione MRONJ – Raccomandazione 10 (RM.PO.2640.00).docx pag2/44
---	------------------	--

1. PREMESSA	3
2. SCOPO.....	5
3. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
4. DEFINIZIONI ED ACRONIMI	6
5. MODALITÀ OPERATIVE	7
6. FLOW-CHART (diagramma di flusso).....	37
7. RESPONSABILITÀ	42
8. MODALITÀ DI VERIFICA E INDICATORI	43
9. RIFERIMENTI	43
10. STORIA DELLE MODIFICHE	44

1. PREMESSA

I bifosfonati (BP) sono farmaci che presentano un'alta affinità per le ossa, di cui hanno la capacità di modulare il turnover e ridurre il rimodellamento in corso di riassorbimento; essi tendono, tuttavia, a depositarsi nel tessuto osseo, dove possono determinare alterazioni persistenti anche dopo l'interruzione della terapia con un effetto prolungato. Il loro meccanismo d'azione si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

I BP sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale costituito da un atomo di carbonio, a sua volta legato a due catene R1 e R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco per l'idrossiapatite, la seconda responsabile della potenza dello stesso. In base alla presenza o meno nella catena R2 di un gruppo amminico, i bifosfonati vengono distinti in due classi farmacologiche: gli aminobifosfonati (NBP) ed i non aminobifosfonati (nNBP). Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai nNBP e sono, ad oggi, l'unica categoria tra i BP per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ.

I BP 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).

Nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, i BP 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, proprio la dose cumulativa del farmaco sembra essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti indesiderati anche particolarmente gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONJ), associato all'uso dei BP.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari/mandibolari associata a bisfosfonati (BRONJ) è stata definita come "reazione avversa farmacologica, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con amino-bifosfonati, in assenza di un precedente trattamento radiante" (Bedogni, Fusco et al. 2012).

L'ONJ è stata osservata anche in corso di terapie con altri farmaci:

- un anticorpo monoclonale ad attività anti-riassorbitiva (denosumab) indicato nelle varie forme di osteoporosi (post-menopausale, maschile e da corticosteroidi) e, in campo oncologico, per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso;
- alcune categorie di farmaci anti-angiogenetici quali:
 - gli anti-VEGF (vascular endothelial growth factor, fattore di crescita vascolare endoteliale) - es. bevacizumab;
 - gli inibitori delle Tirosin-kinasi (TKIs) – es. sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib;
 - gli inibitori mTOR (mammalian target of rapamycin, bersaglio della rapamicina nei mammiferi) – es. everolimus, temsirolimus;

questi farmaci sono utilizzati per il trattamento di differenti neoplasie metastatiche e hanno dimostrato potenzialità eziopatogenetiche nei confronti di ONJ, sia in mono-somministrazione, sia, più di frequente, in associazione o successivamente ai BP o in presenza di altri fattori di rischio per ONJ (es. radioterapia). I farmaci anti-angiogenetici potrebbero sommare la propria azione a quella

dei BP, che pure hanno un'azione negativa sulla crescita vasale, e ciò spiegherebbe la maggior incidenza della reazione avversa in chi fa uso di entrambi i farmaci.

Oggi viene definita “osteonecrosi della mascella/mandibola farmaco correlata” (MRONJ) la presenza di un'area di esposizione dell'osso nella regione maxillo-facciale che non guarisce entro 8 settimane dal suo riscontro, in un paziente con storia di assunzione di farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici e senza storia di radioterapia della regione cranio-facciale o evidente malattia metastatica alle mascelle.

Non tutti gli episodi di MRONJ vengono diagnosticati allo stesso stadio di gravità.

L'MRONJ può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi e viene generalmente identificata clinicamente in seguito alla comparsa di osso esposto nel cavo orale. Le lesioni possono diventare sintomatiche con parestesie, dolore, disfagia e alitosi in presenza di lesioni secondarie, infezione o nel caso di trauma ai tessuti molli adiacenti o opposti causato dalla superficie irregolare dell'osso esposto o da protesi dentali incongrue.

La fase conclamata si manifesta come un'ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale, con affioramento di osso necrotico sottostante, spesso con presenza di essudato purulento, con possibile sanguinamento spontaneo o provocato e con tendenza all'estensione verso le regioni contigue.

Le caratteristiche cliniche dell'MRONJ nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione.

Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici arruolati negli studi clinici e assegnati ai gruppi placebo varia dallo 0% allo 0,019% (0-1,9 casi per 10.000 pazienti oncologici). Se ci si limita a studi con evidenza di Livello 1 (revisioni sistematiche o RCT), il rischio di MRONJ in soggetti esposti a zolendronato si avvicina all'1% (100 casi per 10.000 pazienti). **Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici esposti a zolendronato è circa 50-100 volte superiore rispetto ai pazienti oncologici trattati con placebo.** Tra i pazienti oncologici esposti a denosumab il rischio di MRONJ varia dallo 0,7% all'1,9% (70-90 casi per 10.000 pazienti). **Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici esposti a denosumab è paragonabile al rischio di ONJ in pazienti esposti a zolendronato.** Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici esposti a bevacizumab è dello 0,2%. (20 casi per 10.000); il rischio può essere più elevato tra i pazienti esposti sia a bevacizumab che a zolendronato, lo 0,9% (90 casi per 10.000).

In uno studio condotto su oltre 13.000 membri di Kaiser Permanente, la prevalenza di BRONJ nei pazienti in terapia con bifosfonati orali a lungo termine è stata dello 0,1% (10 casi per 10.000), aumentata a 0,21 (21 casi per 10.000) tra i pazienti con più di 4 anni di esposizione al farmaco. In uno studio più recente, Malden, et al. hanno derivato un'incidenza dello 0,004% (0,4 casi per 10.000 pazienti-anno di esposizione all'alendronato) da 11 casi di MRONJ riportati in una popolazione di 90.000 persone che vivono nel sud-est della Scozia. Gli studi che hanno osservato i pazienti con osteoporosi esposti a terapia annuale con zolendronato per 3 anni hanno riportato un rischio di MRONJ dello 0,017% (1,7 casi per 10.000 soggetti); un'estensione a 6 anni non ha dimostrato alcuna differenza nella frequenza di MRONJ. In recenti studi su pazienti esposti a denosumab, il rischio di MRONJ è risultato dello 0,04% (4 casi per 10.000 soggetti). Tra i pazienti con osteoporosi esposti a placebo, il rischio di ONJ varia dallo 0% allo 0,02% (0-2 casi per 10.000 soggetti). **Il rischio di ONJ tra i pazienti trattati con zolendronato o denosumab si avvicina al rischio di ONJ nei pazienti arruolati in gruppi placebo.** Per i pazienti sottoposti a terapia orale con bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi, la prevalenza di ONJ aumenta nel tempo da quasi 0 al basale allo 0,21% dopo quattro o più anni di esposizione al farmaco. La durata mediana dell'esposizione ai BP per i pazienti con ONJ è stata di 4,4 anni, mentre per i pazienti senza ONJ, l'esposizione mediana ai BP orali è stata di 3,5 anni. Sulla base di questi dati, **il rischio di sviluppare ONJ i tra pazienti con osteoporosi esposti a BP orali, endovena o denosumab è reale, ma**

rimane molto basso. Rispetto ai pazienti oncologici, il rischio di ONJ per i pazienti con osteoporosi esposti a farmaci antiriassorbitivi è circa 100 volte più piccolo.

Il fattore di rischio più significativo per MRONJ è la condizione medica di base per la quale il paziente viene posto in terapia, con pazienti trattati per cancro considerati a rischio maggiore rispetto a quelli trattati per l'osteoporosi. Anche i pazienti che hanno avuto un precedente episodio di MRONJ, indipendentemente dalla loro condizione medica di base, sono considerati a maggior rischio.

Tra i fattori di rischio sistemici, si annoverano i trattamenti con farmaci chemioterapici e/o steroidei e la presenza di co-morbidità favorevoli (es. diabete, anemia, artrite reumatoide); mentre tra i fattori di rischio locali si trovano la presenza di patologia infiammatoria dento-parodontale, le procedure chirurgiche dento-alveolare e l'utilizzo di dispositivi protesici incongrui - ad attività lesiva nei confronti della barriera meccanica mucosale (Tabella 5.5.1).

2. SCOPO

Considerato l'obiettivo generale di gestire i pazienti esposti a farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici in modo da massimizzare i regimi preventivi e ridurre al minimo la necessità di estrazioni e traumi ossei successivi, riducendo così la probabilità di complicazioni orali, si forniscono indicazioni per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati, anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici, specialmente quelli che possiedono altri fattori di rischio e/o devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche, al fine di prevenire l'insorgenza di ONJ.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura si applica in tutte le Strutture dell'ASL VC, ospedaliere o territoriali, ed è rivolta a tutti gli odontoiatri e a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura dei pazienti sottoposti o che si sottoporranno a terapia con bifosfonati, anti-riassorbitivi e anti-angiogenetici, in particolare a medici di medicina generale e specialisti, infermieri, farmacisti, igienisti dentali.

L'approccio preventivo deve iniziare ancor prima della somministrazione del farmaco associato al rischio di ONJ e deve proseguire regolarmente per tutta la durata del trattamento, attraverso l'azione sinergica di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), il medico di medicina generale e/o lo specialista (onco-ematologo, internista, reumatologo, fisiatra, ortopedico) in quanto prescrittori del farmaco e responsabili della gestione della patologia di base e dell'informativa sul rischio di ONJ e sull'importanza della prevenzione odontoiatrica e gli eventuali altri specialisti coinvolti nella gestione del paziente con patologia oncologica o osteometabolica (es. gestione del dolore e delle comorbidità).

Considerato l'altro grado di coinvolgimento degli specialisti odontoiatri privati, questo documento sarà trasmesso all'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Vercelli, per la successiva diffusione ai propri iscritti odontoiatri.

4. DEFINIZIONI ED ACRONIMI

4.1. DEFINIZIONI

Risk Management: funzione aziendale deputata alla gestione del Rischio Clinico.

Evento avverso a farmaci: fatto dannoso che avviene durante l'uso di un farmaco (senza rapporto causale).

Reazione avversa a farmaci: effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale (sospetto di rapporto causale).

Errore terapeutico: ogni evento prevedibile che può causare un uso inappropriato di farmaci o un danno al paziente, in cui il farmaco sia gestito da personale sanitario, dal paziente o dal suo acquirente; tali eventi possono essere correlati alla pratica clinica, al prodotto, o a processi che includono: prescrizione, comunicazione della richiesta, etichettatura, confezionamento, nomenclatura dei prodotti, preparazione, dispensazione, distribuzione, somministrazione, istruzione, monitoraggio e loro utilizzo (National Co-ordinating Committee for Medication Error Reporting Programmes - NCCMERP).

Paziente oncologico: paziente trattato con farmaci antiriassorbitivi per ipercalcemia neoplastica maligna o metastasi ossee di tipo osteolitico oppure trattato con farmaci antiangiogenetici per un'indicazione terapeutica di tipo oncologico.

Paziente osteometabolico: paziente trattato con farmaci antiriassorbitivi per osteoporosi, perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa o a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine; morbo di Paget, osteogenesi imperfetta.

4.2. ACRONIMI

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Research.

ADA: American Dental Association.

ADR: Adverse Drug Reaction (reazione avversa a farmaco).

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco.

ASBMR: American Society of Bone and Mineral Research.

BRONJ: Bisfosfonate-related Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a bifosfonati).

CBCT: Cone Beam Computed Tomography (Tomografia computerizzata a fascio conico).

EMA: European Medicines Agency (Agenzia Europea dei Farmaci).

MRONJ: Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a farmaci).

NBP: Aminobifosfonati (alendronato, ibandronato, neridronato, pamidronato, risedronato, zoledronato).

nNBP: Non-aminobifosfonati (clodronato, etidronato).

ONJ: Osteonecrosi della mandibola/mascella (Osteonecrosis of the Jaw).

OPT: Ortopantomografia.

TC: Tomografia computerizzata.

5. MODALITÀ OPERATIVE

Le modalità di intervento si differenziano a seconda che si tratti di pazienti con patologia oncologica o osteometabolica e che questi non abbiano ancora iniziato il trattamento oppure siano già in terapia con farmaci a rischio di ONJ, abbiano o meno altri fattori di rischio e presentino o meno sintomi di MRONJ. La gestione dei pazienti con patologia oncologica e osteometabolica a rischio di ONJ deve tenere conto delle potenziali differenze esistenti tra di essi e, in particolare, discriminare in base al rischio due categorie di soggetti: quella a basso rischio di ONJ e quella a rischio aumentato.

5.1. VALUTAZIONE DEL RISCHIO DEI PAZIENTI.

Mentre il rischio complessivo di MRONJ è basso, alcuni gruppi di pazienti hanno un rischio più elevato rispetto ad altri e questo potrebbe influire sulla loro successiva gestione della salute orale. Un'anamnesi medica e farmacologica aggiornata è essenziale per identificare quei pazienti che sono, o sono stati, esposti a farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici e per identificare eventuali fattori di rischio aggiuntivi, come l'uso cronico di glucocorticoidi sistemici. È importante il ruolo del medico di medicina generale nella raccolta dell'anamnesi del paziente: in modo particolare per quanto riguarda la condizione medica e la terapia farmacologica in atto e pregressa (ricognizione farmaceutica).

5.1.1. PAZIENTI DA TRATTARE/TRATTATI PER PATOLOGIE ONCOLOGICHE

I pazienti candidati al trattamento con farmaci a rischio di ONJ come parte della gestione di una patologia oncologica ma non ancora trattati sono considerati a rischio basso (R_0).

I pazienti trattati con farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici (o entrambi) come parte della gestione di una patologia oncologica sono sempre considerati a maggior rischio di MRONJ (R_+).

5.1.2. PAZIENTI DA TRATTARE/TRATTATI PER PATOLOGIE OSTEOMETABOLICHE.

La valutazione dei pazienti trattati per osteoporosi o altre malattie non maligne dell'osso risulta più complicata; il rischio per ciascun paziente dipenderà da una combinazione di fattori e dovrebbe essere valutato sulla base delle informazioni specifiche del paziente.

La categoria a basso rischio (R_0) includerà quei pazienti affetti da osteoporosi o altre malattie ossee non maligne che sono candidati al trattamento ma che non sono ancora stati trattati e quei pazienti trattati con farmaci associati ad ONJ per meno di tre anni in assenza di altri fattori di rischio (es. assunzione concomitante di glucocorticoidi sistemici, diabete, artrite reumatoide).

La categoria di rischio più alta (R_+) comprenderà quei pazienti in trattamento per osteoporosi o altre malattie non maligne dell'osso che stanno assumendo farmaci associati a ONJ da più di 3 anni, quei pazienti che assumono i farmaci da meno di 3 anni in presenza di altri fattori di rischio sistemici e quei pazienti che assumono BP per via intramuscolare (Tabella 5.5.2).

La categorizzazione di questi tre gruppi di pazienti nella stessa categoria di rischio più elevato non implica che tutti i gruppi abbiano lo stesso livello di rischio

assoluto; riflette semplicemente la necessità di una pianificazione del trattamento più ponderata in questi gruppi ad alto rischio.

Si veda la Flow-chart in Figura 6.1.

5.2. STRATEGIA PREVENTIVA

Le strategie preventive si basano sulla categoria di rischio individuata (*Tabella 5.5.2*):

- per i pazienti a rischio basso (R_0) le strategie preventive si basano sull'eliminazione dei fattori di rischio locali (prevenzione primaria);
- per i pazienti a rischio aumentato (R_+) gli approcci preventivi sono di tipo sia primario sia secondario, ovvero riguardano non solo l'eliminazione dei fattori di rischio locali ma anche l'intercettazione di tutti i segni clinici e radiologici associati agli stadi precoci di malattia (diagnosi precoce).

5.2.1. PAZIENTE CON PATOLOGIA NEOPLASTICA

5.2.1.1. PREVENZIONE PRIMARIA.

Sia nel paziente in pre-terapia (R_0) sia in corso di terapia (R_+), le misure preventive primarie si basano sulla promozione di un buono stato di salute orale, con la programmazione di sedute di igiene orale professionale, la comunicazione di corrette istruzioni per il mantenimento domiciliare e la validazione clinico-strumentale dello status di salute dento-parodontale – compresa la congruità dei restauri conservativi e dei restauri protesici fissi e mobili presenti – in tutto il periodo pre-, durante e post-assunzione dei farmaci a rischio di ONJ.

In caso di riscontro di patologie odontoiatriche in atto in pazienti in pre-terapia (R_0), queste andranno risolte sempre prima dell'assunzione di farmaci ONJ-relati; a meno che la terapia con farmaci a rischio di ONJ non sia improcrastinabile, in questo caso si attueranno gli stessi protocolli dei pazienti già in terapia (R_+).

Sia le procedure chirurgiche sia quelle non chirurgiche atte all'eliminazione di focolai infettivi sono classificate come “indicate” e teoricamente esenti da complicanze post-operatorie nei pazienti che ancora non assumono farmaci ONJ-relati (R_0). Dopo trattamenti invasivi (avulsioni dentarie semplici o complesse, chirurgia parodontale o endodonzia chirurgica) bisognerebbe aspettare la completa guarigione ossea prima della terapia farmacologica (4-6 settimane). Qualora la terapia farmacologica non sia programmabile dopo la completa guarigione dei siti chirurgici, le procedure chirurgiche prevedono gli stessi accorgimenti del paziente già esposto a farmaci associati a ONJ (R_+): devono essere quindi eseguite sotto profilassi antibiotica a largo spettro e andrà sempre ricercata la guarigione del sito chirurgico per prima intenzione attraverso l'esecuzione di lembi mucoperiosteali a spessore totale, anche nel caso di estrazioni semplici.

5.2.1.2. PREVENZIONE SECONDARIA.

Si attua nei pazienti già in corso di trattamento con farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici ONJ-relati, ed è necessario intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia, mediante controlli periodici (follow-up).

Il segno maggiore di ONJ è l'esposizione dell'osso necrotico, che può essere presente o assente, associato o meno ai segni clinici minori, quali: gli ascessi odontogeni associati o meno a fistole mucose e/o cutanee, la mobilità dentaria a rapida insorgenza, le alterazioni sensoriali del nervo alveolare inferiore, la presenza di sequestri spontanei, il trisma e le tumefazioni dei tessuti molli. Tutti questi segni clinici possono essere associati a dolore.

Nel caso di sospetto, la diagnosi clinica va correlata alle indagini strumentali radiologiche; al momento l'ortopantomografia (OPT) e le radiografie endorali sono classificate come indagini di I livello, mentre la TC (sia spirale sia CBCT) è classificata come esame radiologico di II livello, da riservare ai casi dubbi o complessi e da associare eventualmente alla risonanza magnetica.

5.2.2. PAZIENTE CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA.

5.2.2.1. PREVENZIONE PRIMARIA.

Le misure di prevenzione primaria si basano sull'eliminazione dei fattori di rischio locali e la promozione e il mantenimento di un buono stato di salute orale, sia nel paziente della categoria R₀ sia della categoria R₊.

Il paziente a rischio va inserito in un programma di follow-up per la valutazione sia dello stato parodontale e del grado di igiene orale sia dello stato di salute degli elementi dentari (es. carie) e della congruità dei restauri conservativi e protesici già esistenti; inoltre, il paziente andrà anche istruito e motivato al mantenimento della corretta igiene orale domiciliare per tutto il periodo pre-, durante e post-assunzione dei farmaci associati a ONJ

In caso di riscontro di patologie odontoiatriche in atto in pazienti appartenenti alla categoria R₀, queste potrebbero necessitare di procedure chirurgiche o non chirurgiche atte all'eliminazione di focolai infettivi. Queste procedure sono classificate come "indicate" (necessarie per l'eliminazione dei fattori di rischio locali) e, teoricamente, esenti da complicanze post-operatorie nei pazienti candidati e non ancora sottoposti a trattamento farmacologico (sottogruppo della categoria R₀); in particolare, nel caso di trattamenti invasivi – avulsioni dentarie semplici o complesse, chirurgia parodontale o endodonzia chirurgica, è auspicabile aspettare la completa guarigione ossea prima dell'inizio della terapia farmacologica (4-6 settimane). È auspicabile che queste procedure, quando chirurgiche, siano risolte possibilmente prima dell'ingresso del paziente nella categoria R₊, al fine di ridurre, sul piano teorico, il suo rischio di ONJ.

5.2.2.2. PREVENZIONE SECONDARIA.

La necessità di eseguire controlli periodici ai pazienti già in corso di trattamento con farmaci anti-riassorbitivi a rischio ONJ è di fondamentale importanza non solo per la valutazione e il mantenimento di un corretto stato di salute orale ma per la diagnosi precoce utile a intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati alla malattia.

L'esposizione dell'osso necrotico in cavità orale è il segno clinico maggiore dell'ONJ, sebbene sia ormai frequente l'assenza di esposizione ossea, in presenza di segni clinici minori. Tra questi ultimi, si ricordano: ascessi orali associati o meno a fistole mucose e/o cutanee, mobilità dentaria a rapida insorgenza, alterazioni sensoriali del nervo alveolare inferiore, presenza di sequestri spontanei, trisma e tumefazioni dei tessuti molli. Inoltre, i segni clinici sono frequentemente associati a dolore, spesso di elevata intensità e debilitante.

La diagnosi clinica va sempre associata alle indagini radiologiche nel caso vi sia il sospetto di ONJ. Le indagini radiologiche definite di I livello sono l'ortopantomografia (OPT) e le radiografie endorali, mentre la TC, sia spinale sia CBCT, sono classificate di II livello e vanno prescritte nei casi dubbi o complessi, da associare eventualmente alla risonanza magnetica.

5.3. GESTIONE DEI PAZIENTI.

L'obiettivo generale è quello di gestire i pazienti sottoposti o che dovranno essere sottoposti a terapia farmacologica con farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici in modo da massimizzare i regimi preventivi e ridurre al minimo la necessità di estrazioni e traumi ossei successivi, riducendo così la probabilità di complicazioni orali e di insorgenza di ONJ.

La gestione complessiva di questi pazienti non è onerosa o difficile e può avvenire, normalmente, a livello di assistenza primaria.

Prima dell'inizio della terapia farmacologica anti-riassorbitiva o anti-angiogenica, o il prima possibile dopo, l'obiettivo è quello di mirare a rendere il paziente il più idoneo possibile dal punto di vista odontoiatrico, dando la priorità alle cure preventive. I pazienti con patologia neoplastica a rischio più elevato dovrebbero preferibilmente sottoporsi a una valutazione dentale approfondita, con trattamento dentale correttivo ove necessario, prima dell'inizio della terapia farmacologica.

Esistono prove di bassa qualità, basate principalmente su studi osservazionali, secondo cui i regimi dentali preventivi possono ridurre il rischio di complicazioni orali nella categoria di pazienti a rischio riducendo la necessità di estrazioni successive o altre procedure che hanno un impatto sull'osso. Per alcuni pazienti questo può richiedere un cambiamento nelle abitudini in termini di spazzolatura, pulizia interdentale e altre tecniche di igiene orale, nonché altri comportamenti legati allo stile di vita come l'alimentazione e il consumo di tabacco. Può anche esserci un beneficio nel prescrivere un dentifricio ad alto contenuto di fluoro per quei pazienti con un aumentato rischio di carie.

5.3.1. *PAZIENTI ONCOLOGICI CHE NON HANNO ANCORA INIZIATO IL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-RIASSORBITIVI.*

L'obiettivo del trattamento per questo gruppo di pazienti è di minimizzare il rischio di sviluppare MRONJ. Sebbene una piccola percentuale di pazienti che ricevono anti-riassorbitivi sviluppino spontaneamente ONJ, la maggior parte dei pazienti affetti da questa complicanza si verifica dopo la chirurgia dentoalveolare. Pertanto, se le condizioni sistemiche lo consentono, l'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati deve essere ritardato fino ad ottimizzazione della salute orale. Questa decisione deve essere presa in collaborazione con il medico curante, il dentista e altri specialisti coinvolti nella cura del paziente.

Dovrebbero essere estratti i denti non restaurabili e quelli con una prognosi infausta; dovrebbe essere completato ogni intervento di chirurgia dento-alveolare elettiva necessario. È consigliabile posticipare la terapia anti-riassorbitiva, se le condizioni sistemiche lo consentono, fino a quando il sito di estrazione non è guarito o finché non vi è un'adeguata guarigione ossea (4-6 settimane). La profilassi dentale, il controllo della carie e l'odontoiatria restaurativa conservativa sono fondamentali per mantenere funzionalmente i denti sani. Questo livello di assistenza deve essere continuato indefinitamente.

I pazienti con protesi totali o parziali dovrebbero essere esaminati per evidenziare eventuali aree di trauma della mucosa, specialmente lungo la regione della flangia linguale. È fondamentale che i pazienti siano istruiti sull'importanza dell'igiene dentale e sulle regolari valutazioni dentistiche e che siano specificamente istruiti a segnalare qualsiasi dolore, gonfiore o osso esposto.

Il medico specialista che propone al paziente oncologico la terapia con farmaci anti-riassorbitivi:

- segue il percorso previsto dal regolamento aziendale “Consenso informato ai trattamenti sanitari” (DM.RE.0005.02);
- consegna l’informativa specifica (v. Allegati 5.6.1 e 5.6.2) sui benefici e rischi dei farmaci proposti;

Dovrà essere prestata particolare cura sia nell'avvisare il paziente (o l'accompagnatore, se del caso) che, a causa del farmaco che dovrà assumere, potrebbe esserci il rischio di sviluppare MRONJ sia nell'assicurarsi che la percezione sia quella di un rischio basso. È molto importante che il paziente non sia scoraggiato dall'assumere il farmaco anti-riassorbitivo o dal sottoporsi al trattamento dentale.

- consiglia al paziente a cui viene prescritto un BP orale: di deglutire il farmaco almeno 30-60 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o farmaco della giornata, utilizzando solamente acqua di rubinetto (per consentire un adeguato assorbimento del BP – nel caso in cui l'acqua di rubinetto fosse particolarmente dura si dovrà pensare ad un'acqua minerale a basso contenuto di ioni calcio); di deglutire il farmaco solo intero, senza frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee; di non distendersi fintanto che non abbia mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30-60 minuti dopo l'assunzione della compressa; di assumere eventuali altri farmaci antiacidi o a base di calcio assolutamente dopo almeno 30-60 minuti dall'assunzione del BP.
- richiede una visita odontoiatrica per la “Valutazione in previsione di inizio terapia con farmaci anti-riassorbitivi”;

- inizia il trattamento farmacologico solamente dopo il rilascio dell' idoneità da parte dell'odontoiatra.

L'odontoiatra:

- effettua la visita e, se necessario, dopo aver fatto effettuare una OPT, procede alla bonifica del cavo orale mantenendo i pazienti sotto stretto controllo odontoiatrico;
- fornisce consigli preventivi personalizzati per aiutare il paziente a ottimizzare la propria salute orale, sottolineando l'importanza di: seguire una dieta sana e ridurre gli snack e le bevande zuccherate; mantenere una corretta igiene orale domiciliare per tutto il periodo pre-, durante e post-assunzione dei farmaci associati a ONJ; utilizzare un dentifricio al fluoro e un collutorio al fluoro; smettere di fumare; limitare l'assunzione di alcol; sottoporsi a regolari controlli dentistici; riportare al più presto possibile al proprio medico sintomi come osso esposto, denti che si muovono improvvisamente, ferite non cicatrizzate o lesioni, comparsa di pus, formicolio, intorpidimento o sensazioni alterate, dolore o gonfiore;
- a fine cure odontoiatriche di bonifica, effettua una nuova visita di controllo e, a guarigione completa, rilascia al paziente l' idoneità al trattamento;
- inserisce il paziente in un programma di follow-up (quadrimestrale) di controlli radiografici e sedute di igiene personalizzata.

5.3.2. *PAZIENTI ONCOLOGICI CHE NON HANNO ANCORA INIZIATO IL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-ANGIOGENETICI.*

Casi di ONJ sono stati riportati in pazienti oncologici trattati con farmaci anti-angiogenetici (aflibercept, bevacizumab, sunitinib); molti di questi pazienti avevano ricevuto una terapia concomitante con bifosfonati per via endovenosa, per i quali l'osteonecrosi è un rischio identificato.

Sono stati segnalati, comunque, anche diversi casi di pazienti, mai trattati con bifosfonati che hanno sviluppato MRONJ in seguito a trattamento con farmaci anti-angiogenetici; la durata media della terapia per via endovenosa e orale prima dello sviluppo di MRONJ era rispettivamente di 6,5 e 16,72 mesi. La patologia di base più comune tra questi pazienti era il carcinoma renale metastatico, mentre il fattore di rischio aggiuntivo più comune è stato l'estrazione dentale.

Il trattamento con farmaci anti-angiogenetici può costituire un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di ONJ; tale rischio deve essere considerato, in particolare, quando farmaci anti-angiogenetici e bifosfonati sono somministrati in concomitanza o in sequenza per via endovenosa.

Le procedure odontoiatriche invasive costituiscono anch'esse un fattore di rischio noto di ONJ; pertanto, va considerata l'opportunità di una visita odontoiatrica e di appropriate procedure odontoiatriche preventive prima di iniziare il trattamento con farmaci anti-angiogenetici.

Il medico curante che propone al paziente oncologico la terapia con farmaci antiangiogenetici:

- chiede al paziente informazioni sullo stato di salute orale, e sull'uso concomitante o pregresso di farmaci anti-riassorbitivi per via EV, valutando l'opportunità di una sospensione dell'eventuale trattamento concomitante con anti-riassorbitivi EV;
- segue il percorso previsto dal regolamento aziendale "Consenso informato ai trattamenti sanitari" (DM.RE.0005.02);
- consegna l'informativa specifica (v. Allegato 5.6.3) sui benefici ed effetti collaterali dei farmaci proposti,
Dovrà essere prestata particolare cura sia nell'avvisare il paziente (o l'accompagnatore, se del caso) che, a causa del farmaco che dovrà assumere, potrebbe esserci il rischio di sviluppare MRONJ sia nell'assicurarsi che la percezione sia quella di un rischio basso. È molto importante che il paziente non sia scoraggiato dall'assumere i farmaci necessari o dal sottoporsi al trattamento dentale.
- suggerisce precauzioni e comportamenti da adottare per prevenire il rischio di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella, invitando il paziente a segnalare tempestivamente al medico specialista eventuali sintomi;
- richiede una visita odontoiatrica per la "Valutazione in previsione di inizio terapia con farmaci anti-riassorbitivi";
- inizia il trattamento farmacologico solamente dopo il rilascio dell'idoneità da parte dell'odontoiatra.

L'odontoiatra:

- effettua la visita e, se necessario, dopo aver fatto effettuare una OPT, procede alla bonifica del cavo orale mantenendo i pazienti sotto stretto controllo odontoiatrico;
- fornisce consigli preventivi personalizzati per aiutare il paziente a ottimizzare la propria salute orale, sottolineando l'importanza di: seguire una dieta sana e ridurre gli snack e le bevande zuccherate; mantenere una corretta igiene orale domiciliare per tutto il periodo pre-, durante e post-assunzione dei farmaci associati a ONJ; utilizzare un dentifricio al fluoro e un collutorio al fluoro; smettere di fumare; limitare l'assunzione di alcol; sottoporsi a regolari controlli dentistici; riportare al più presto possibile al proprio medico sintomi come osso esposto, denti che si muovono improvvisamente, ferite non cicatrizzate o lesioni, comparsa di pus, formicolio, intorpidimento o sensazioni alterate, dolore o gonfiore;
- a fine cure odontoiatriche di bonifica, effettua una nuova visita di controllo e, a guarigione completa, rilascia al paziente l'idoneità al trattamento;
- inserisce il paziente in un programma di follow-up (quadrimestrale) di controlli radiografici e sedute di igiene personalizzata.

5.3.3. PAZIENTI CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA CHE NON HANNO ANCORA INIZIATO IL TRATTAMENTO CON FARMACI A RISCHIO DI ONJ.

Prima del trattamento, i pazienti devono essere istruiti sui potenziali rischi di MRONJ poiché la terapia anti-riassorbitiva supererà, probabilmente, i 3 anni di trattamento. L'importanza di ottimizzare la salute dentale durante questo periodo di trattamento e oltre dovrebbe essere sottolineata.

Sarà importante, in questa fase, valutare il rischio di ONJ ed assegnare il paziente alla specifica categoria di rischio R₀ o R₊; dovranno essere, pertanto, valutati in modo particolare i fattori di rischio sistemici (es. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, artrite reumatoide).

5.3.3.1. PAZIENTI R₀.

Nei pazienti con rischio basso, la valutazione odontoiatrica iniziale non è perentoria prima dell'inizio della terapia, ma si consiglia che sia effettuata entro i primi 6 mesi di terapia con farmaci ONJ-relati.

Il medico che propone al paziente con diagnosi osteometabolica, a basso rischio di ONJ, la terapia con farmaci anti-riassorbitivi:

- segue il percorso previsto dal regolamento aziendale “*Consenso informato ai trattamenti sanitari*” (DM.RE.0005.02);
- consegna l’informativa specifica (v. Allegati 5.6.4 e 5.6.5) sui benefici e rischi dei farmaci proposti;

Dovrà essere prestata particolare cura sia nell'avvisare il paziente (o l'accompagnatore, se del caso) che, a causa del farmaco che dovrà assumere, potrebbe esserci il rischio di sviluppare MRONJ, soprattutto dopo 3-4 anni di terapia, sia nell'assicurarsi che la percezione sia quella di un rischio basso. È molto importante che il paziente non sia scoraggiato dall'assumere il farmaco anti-riassorbitivo.

- fornisce consigli preventivi personalizzati per aiutare il paziente a ottimizzare la propria salute orale, sottolineando l'importanza di: seguire una dieta sana e ridurre gli snack e le bevande zuccherate; mantenere una corretta igiene orale domiciliare per tutto il periodo pre, durante e post-assunzione dei farmaci associati a ONJ; utilizzare un dentifricio al fluoro e un collutorio al fluoro; smettere di fumare; limitare l'assunzione di alcol; sottoporsi a regolari controlli dentistici; riportare al più presto possibile al proprio medico sintomi come osso esposto, denti che si muovono improvvisamente, ferite non cicatrizzate o lesioni, comparsa di pus, formicolio, intorpidimento o sensazioni alterate, dolore o gonfiore;
- consiglia al paziente a cui viene prescritto un BP orale: di deglutire il farmaco almeno 30-60 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o farmaco della giornata, utilizzando solamente acqua di rubinetto (per consentire un adeguato assorbimento del BP – nel caso in cui l'acqua di rubinetto fosse particolarmente dura si dovrà pensare ad un'acqua minerale a basso contenuto di ioni calcio); di deglutire il farmaco solo intero, senza frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verificano ulcerazioni

orofaringee; di non distendersi fintanto che non abbia mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30-60 minuti dopo l'assunzione della compressa; di assumere eventuali altri farmaci antiacidi o a base di calcio assolutamente dopo almeno 30-60 minuti dall'assunzione del BP;

- consiglia al paziente di sottoporsi ad una visita odontoiatrica per la “Valutazione della salute orale in corso di terapia con farmaci anti-riassorbitivi” entro i successivi 6 mesi.

5.3.3.2. PAZIENTI R+.

Il medico che propone al paziente con diagnosi osteometabolica, a rischio aumentato per ONJ, la terapia con farmaci anti-riassorbitivi:

- segue il percorso previsto dal regolamento aziendale “Consenso informato ai trattamenti sanitari” (DM.RE.0005.02);
- consegna l’informativa specifica (v. Allegati 5.6.4 e 5.6.5) sui benefici e rischi dei farmaci proposti;

Dovrà essere prestata particolare cura sia nell'avvisare il paziente (o l'accompagnatore, se del caso) che, a causa del farmaco che dovrà assumere, potrebbe esserci il rischio di sviluppare MRONJ sia nell'assicurarsi che la percezione sia quella di un rischio basso. È molto importante che un paziente non sia scoraggiato dall'assumere il farmaco anti-riassorbitivo o anti-angiogenico o dal sottoporsi al trattamento dentale.

- consiglia ai pazienti a cui viene prescritto un BP orale: di deglutire il farmaco, almeno 30-60 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o farmaco della giornata, insieme solamente ad acqua di rubinetto (per consentire un adeguato assorbimento del BP – nel caso in cui l'acqua di rubinetto fosse particolarmente dura si dovrà pensare ad un'acqua minerale a basso contenuto di ioni calcio); di deglutire il farmaco solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, con un bicchiere colmo d'acqua di rubinetto (non meno di 200 ml); di deglutire il farmaco solo intero, senza frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee; di non distendersi fintanto che non abbiano mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30-60 minuti dopo l'assunzione della compressa; di assumere eventuali altri farmaci antiacidi o a base di calcio assolutamente dopo almeno 30-60 minuti dall'assunzione del BP;
- richiede una visita odontoiatrica per la “Valutazione in previsione di inizio terapia con farmaci anti-riassorbitivi”;
- inizia il trattamento farmacologico solamente dopo il rilascio dell'idoneità da parte dell'odontoiatra.

L'odontoiatra:

- effettua la visita e, se necessario, dopo aver fatto effettuare una OPT, procede alla bonifica del cavo orale mantenendo i pazienti sotto stretto controllo odontoiatrico;
- fornisce consigli preventivi personalizzati per aiutare il paziente a ottimizzare la propria salute orale, sottolineando l'importanza di: seguire una dieta sana e ridurre gli snack e le bevande zuccherate; mantenere una corretta igiene orale domiciliare per tutto il periodo pre-, durante e post-assunzione dei farmaci associati a ONJ; utilizzare un dentifricio al fluoro e un collutorio al fluoro; smettere di fumare; limitare l'assunzione di alcol; sottoporsi a regolari controlli dentistici; riportare al più presto possibile al proprio medico sintomi come osso esposto, denti che si muovono improvvisamente, ferite non cicatrizzate o lesioni, comparsa di pus, formicolio, intorpidimento o sensazioni alterate, dolore o gonfiore.
- a fine cure odontoiatriche di bonifica, effettua una nuova visita di controllo e, a guarigione completa, rilascia al paziente l'idoneità al trattamento.
- inserisce il paziente in un programma di follow-up (semestrale) di controlli radiografici e sedute di igiene personalizzata.

5.3.4. *PAZIENTI ONCOLOGICI CHE HANNO GIÀ INIZIATO LA TERAPIA CON FARMACI A RISCHIO DI ONJ MA NON PRESENTANO SINTOMI.*

Il mantenimento di una buona igiene orale e le cure dentistiche preventive sono di fondamentale importanza nella prevenzione delle malattie dentali che possono richiedere un intervento chirurgico dentoalveolare.

Le procedure che comportano lesioni ossee dirette dovrebbero essere evitate. I denti non restaurabili possono essere trattati mediante rimozione della corona e trattamento endodontico delle radici rimanenti. Il posizionamento degli impianti dentali deve essere evitato nel paziente oncologico che riceve terapia anti-riassorbitiva per via endovenosa o farmaci anti-angiogenici.

I medici specialisti e i medici di medicina generale dovranno verificare che tutti i pazienti già in terapia con farmaci a rischio di ONJ abbiano ricevuto l'informativa specifica sui benefici e rischi del trattamento farmacologico e siano inseriti in un programma di follow-up specifico; nel caso di esito negativo, non è consigliabile la sospensione della terapia ma si dovrà provvedere a consegnare al paziente l'informativa specifica (v. Allegati 5.6.1, 5.6.2 e 5.6.3) e a richiedere una visita odontoiatrica per effettuare una valutazione clinica al fine di evidenziare e/o trattare eventuali problemi di salute orale.

Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti che sono in trattamento concomitante (o sequenziale) con farmaci anti-riassorbitivi e farmaci anti-angiogenici.

L'odontoiatra, dopo la prima visita, in accordo con il medico specialista e il medico di medicina generale, stabilisce tempi e modalità delle eventuali cure odontoiatriche nonché, se necessario, la sospensione della terapia in atto (cfr. § 5.4.4).

Al termine della cura e al completamento della guarigione della mucosa si valuta l' idoneità alla ripresa del trattamento, nel caso in cui la terapia farmacologica sia stata interrotta.

I pazienti verranno istruiti sulla necessità di mantenere una corretta igiene orale domiciliare e saranno inseriti in un programma di follow-up (quadrimestrale) di controlli radiografici e sedute di igiene personalizzata.

I farmacisti, al momento della dispensazione del farmaco, dovranno verificare che i pazienti abbiano ricevuto l' informativa specifica sui benefici e rischi del trattamento farmacologico e siano inseriti in un programma di follow-up specifico; nel caso di esito negativo, dovranno provvedere a consegnare al paziente l' informativa specifica (v. Allegati 5.6.1, 5.6.2 e 5.6.3) e a invitare il paziente a ricontattare al più presto il medico prescrittore per la valutazione del rischio di MRONJ.

5.3.5. *PAZIENTI CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA CHE HANNO GIÀ INIZIATO LA TERAPIA CON FARMACI A RISCHIO DI ONJ MA NON PRESENTANO SINTOMI.*

I pazienti che ricevono una terapia con farmaci anti-riassorbitivi per l'osteoporosi sono a rischio di sviluppare MRONJ, ma in misura molto minore rispetto a quelli trattati con farmaci ONJ-relati per una patologia neoplastica; MRONJ si può sviluppare spontaneamente o dopo un trauma minore. In generale, questi pazienti sembrano avere manifestazioni meno gravi di necrosi e rispondono più prontamente a regimi di trattamento specifici per lo stadio della malattia.

La chirurgia dento-alveolare elettiva non sembra essere controindicata in questo gruppo. Si raccomanda che i pazienti siano adeguatamente informati del rischio molto piccolo (<1%) di compromissione della guarigione ossea. Il rischio di sviluppare MRONJ associato ai bifosfonati orali, sebbene eccessivamente piccolo, sembra aumentare quando la durata della terapia supera i 3-4 anni; questo periodo può essere abbreviato in presenza di alcune comorbidità (es. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, artrite reumatoide, etc.).

Se le condizioni cliniche lo consentono, nel paziente ad elevato rischio di ONJ, il clinico può eventualmente prendere in considerazione l' interruzione dei bisfosfonati orali per un periodo di 7 giorni prima e 30-45 giorni dopo un intervento di chirurgia dentale invasiva elettiva; non occorre invece alcuna sospensione della terapia nel paziente esposto a denosumab, vista la latenza tra somministrazioni successive (cfr. § 5.4.4).

Sarà importante, in questa fase, se non lo è stato già fatto in precedenza, valutare il rischio di ONJ ed assegnare il paziente alla specifica categoria di rischio R₀ o R₊; dovranno essere, pertanto, valutati in modo particolare i fattori di rischio sistemici (es. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, artrite reumatoide, etc.).

I farmacisti, al momento della dispensazione del farmaco, dovranno verificare che i pazienti abbiano ricevuto l' informativa specifica sui benefici e rischi del trattamento farmacologico e siano inseriti in un programma di follow-up specifico, in funzione della categoria di rischio; nel caso di esito negativo, dovranno provvedere a consegnare al paziente l' informativa specifica (v. Allegati 5.6.4 e 5.6.5) e a invitare il paziente a ricontattare, al più presto, il medico prescrittore per la valutazione del rischio di MRONJ.

5.3.5.1. PAZIENTI R₀.

Per i pazienti che hanno assunto un BP per via orale da meno di tre anni e non hanno fattori di rischio clinici, non è necessaria alcuna variazione o ritardo negli interventi di chirurgia dentoalveolare eventualmente programmati.

Nel caso di interventi di implantologia dentale, si suggerisce di richiedere il consenso informato inerente il basso rischio di sviluppare ONJ ma il possibile fallimento dell'impianto a lungo termine nel caso in cui il paziente continui la terapia con un farmaco anti-riassorbitivo. Tali pazienti devono essere inseriti in un programma regolare di follow-up.

I medici specialisti e i medici di medicina generale dovranno verificare che tutti i pazienti già in terapia con farmaci a rischio di ONJ abbiano ricevuto l'informativa specifica sui benefici e rischi del trattamento farmacologico e, nel caso di esito negativo, dovranno provvedere a consegnare al paziente l'informativa specifica (v. Allegati 5.6.4 e 5.6.5); i pazienti verranno istruiti sulla necessità di mantenere una corretta igiene orale domiciliare.

I medici specialisti e i medici di medicina generale dovranno, inoltre, verificare che tutti i pazienti abbiano percepito la necessità di sottoporsi ad una visita odontoiatrica di controllo entro 6 mesi dall'inizio della terapia e, nel caso in cui detto termine sia trascorso e la visita non sia stata effettuata, dovranno richiedere una visita odontoiatrica per effettuare una valutazione clinica al fine di evidenziare e/o trattare eventuali problemi di salute orale.

Entro 6 mesi dall'inizio della terapia l'odontoiatra effettuerà una visita di controllo per una valutazione clinica al fine di evidenziare e/o trattare eventuali problemi di salute orale; i pazienti saranno inseriti in un programma di follow-up (semestrale) di controlli radiografici e sedute di igiene personalizzata.

5.3.5.2. PAZIENTI R₊.

I medici specialisti e i medici di medicina generale dovranno verificare che tutti i pazienti, già in terapia con farmaci a rischio di ONJ, con rischio aumentato abbiano ricevuto l'informativa specifica sui benefici e rischi del trattamento farmacologico e siano inseriti in un programma di follow-up specifico; nel caso di esito negativo, non è consigliabile la sospensione della terapia ma si dovrà provvedere a consegnare al paziente l'informativa specifica (v. Allegati 5.6.4 e 5.6.5) e a richiedere una visita odontoiatrica per effettuare una valutazione clinica al fine di evidenziare e/o trattare eventuali problemi di salute orale.

L'odontoiatra, dopo la prima visita, in accordo con il medico specialista e il medico di medicina generale, stabilisce tempi e modalità delle eventuali cure odontoiatriche nonché, se necessario, la sospensione della terapia in atto (cfr. § 5.4.4).

Al termine della cura e al completamento della guarigione della mucosa si valuta l'idoneità alla ripresa del trattamento, nel caso in cui la terapia farmacologica sia stata interrotta.

I pazienti verranno istruiti sulla necessità di mantenere una corretta igiene orale domiciliare e saranno inseriti in un programma di follow-up semestrale di controlli radiografici e sedute di igiene personalizzata.

5.3.6. PAZIENTI SINTOMATICI IN CORSO DI TRATTAMENTO CON FARMACI A RISCHIO ONJ.

Per il paziente che presenta segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONJ, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo e aspecifico della malattia, il medico specialista o il medico di medicina generale effettua una richiesta di visita urgente all'odontoiatria.

L'odontoiatra.

- effettua una valutazione dettagliata della situazione;
- in accordo con il medico specialista e/o il medico di medicina generale valuta l'eventuale sospensione del trattamento (cfr. § 5.4.4).
- provvede ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate;
- programma controlli frequenti per seguire l'evoluzione della lesione.

Al termine della cura e al completamento della guarigione della mucosa si valuta l'idoneità alla ripresa del trattamento, nel caso in cui la terapia farmacologica sia stata interrotta.

Tutti i pazienti vengono inseriti in un programma di follow-up che prevede controlli clinici e radiologici.

5.3.6.1. SEGNALAZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA A FARMACO.

Considerato che l'MRONJ, così come definita, risulta una reazione avversa a farmaci, nel momento in cui si ha il sospetto, o quando verrà posta diagnosi di ONJ, si dovrà provvedere all'invio della segnalazione di sospetta ADR al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza della ASL VC.

Sono disponibili due modalità:

- cartacea: fare riferimento alla pagina web dedicata alla farmacovigilanza nel sito web della Asl VC, raggiungibile all'indirizzo <http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>, per le schede da compilare e le modalità di trasmissione delle stesse;
- informatizzata: inviare una segnalazione di sospetta ADR attraverso la piattaforma online VIGIFARMACO (www.vigifarmaco.it)

5.4. MANAGEMENT ODONTOIATRICO.

Con il termine “management” dei pazienti a rischio di ONJ si definiscono tutti i trattamenti odontoiatrici in genere, non soltanto quelli che hanno come scopo la rimozione di focolai infettivi, ma anche tutti i trattamenti odontoiatrici riabilitativi; tale management mira a

risolvere le patologie odontoiatriche, sia prima dell'assunzione di farmaci ONJ-relati sia durante e dopo la terapia farmacologica stessa, ed è sempre finalizzato al raggiungimento/mantenimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale.

Le procedure odontoiatriche nel paziente a rischio di MRONJ sono divise in tre categorie:

- Indicate: rischio assente o basso, e/o esiste la necessità di eseguire le procedure stesse in quanto il beneficio che deriva da esse supera in gran lunga l'eventuale rischio di ONJ – necessarie per ridurre il rischio di ONJ;
- Possibili: rischio tendenzialmente basso, se presente, in assenza di una controindicazione specifica; tuttavia, non esiste la necessità di esecuzione che caratterizza le procedure “indicate” – eseguite a scopo elettivo;
- Controindicate: il rischio di ONJ conseguente alle procedure è alto, e/o i benefici sono inconsistenti.

5.4.1. PAZIENTE CON DIAGNOSI ONCOLOGICA.

Sia le estrazioni semplici sia quelle complesse sono considerate “indicate” e necessarie se in presenza di focolai infettivi nei pazienti che assumono o hanno assunto farmaci ONJ-relati per il trattamento di una patologia oncologica. Le avulsioni dentarie devono essere eseguite sotto profilassi antibiotica a largo spettro e andrà sempre ricercata la guarigione del sito chirurgico per prima intenzione attraverso l'esecuzione di lembi mucoperiostei a spessore totale. Inoltre, nei pazienti in terapia andrà valutata con l'oncologo l'eventuale sospensione della terapia (cfr. § 5.4.4).

Qualora la presenza di lesioni endodontiche e/o parodontali richiedano procedure chirurgiche (endodonzia retrograda e/o chirurgia parodontale), andrà assicurata una copertura ossea stabile con lembo mucoperiosteale per la chiusura primaria del sito e prescritta la profilassi medica.

Diversamente, tutte le procedure chirurgiche pre-implantari e implantari sono sempre “controindicate”, in quanto il rischio che il paziente onco-ematologico possa incorrere in evento avverso è molto elevato e non c'è un rapporto costo-beneficio favorevole.

Tutte le manovre non invasive, come le terapie conservative ed endodontiche sono classificate come “indicate”, mentre l'ortodonzia è una procedura “possibile”, avendo cura di applicare forze deboli.

Anche la realizzazione di manufatti protesici, sia fissi sia mobili, è una procedura “possibile”; nel caso di protesi fissa bisognerà rispettare con attenzione l'ampiezza biologica ed eventualmente ricercare una chiusura del manufatto protesico sopra-gengivale. Le protesi mobili, “possibili”, dovranno essere costantemente rivalutate nel tempo durante le visite di controllo, per evitare che possano traumatizzare la mucosa orale creando decubiti.

Le figure 6.2 e 6.3 illustrano, rispettivamente, la gestione del paziente oncologico in “pre-terapia” e “in terapia”.

5.4.2. PAZIENTE CON DIAGNOSI OSTEOMETABOLICA.

Nel caso di procedure chirurgiche invasive (avulsioni dentarie, chirurgia endodontica, parodontale o implantare), laddove si preveda la presenza di lembi

muco-periostei ed esposizione ossea, va ricordato che la categoria R₀ ha un livello di rischio differente dalla categoria R₊; mentre in R₀ il rischio di ONJ è basso, in R₊ vi è un rischio aumentato di sviluppo di ONJ.

Mentre per la categoria R₀ le procedure chirurgiche invasive sono eseguibili senza applicare i protocolli medico-chirurgici ad hoc, nel caso di pazienti appartenenti alla categoria R₊ è necessario rispettare gli stessi protocolli già in uso per i pazienti oncologici in terapia con farmaci ONJ-associati.

Le avulsioni nella categoria R₊, sia semplici sia complesse, andranno eseguite sotto profilassi antibiotica a largo spettro, si dovrà cercare di eseguire procedure estrattive atraumatiche, evitando il traumatismo osseo ed eseguendo lembi muco-periostei a tutto spessore per favorire la guarigione per prima intenzione del sito post-estrattivo. Inoltre, va segnalato che l'applicazione di emocomponenti per uso non trasfusionale (es- PRGF) negli alveoli post-estrattivi sta mostrando notevoli benefici rispetto ai processi di guarigione (ossea e mucosa) e al decorso postoperatorio dei pazienti a rischio di ONJ.

Oltre a ciò, compatibilmente con lo stato di salute generale del paziente e la sua patologia primaria, andrà valutata e concordata con il medico prescrittore l'eventuale sospensione del farmaco (cfr. § 5.4.4).

Così come le avulsioni dentarie, anche la chirurgia parodontale e la chirurgia endodontica sono assolutamente indicate se finalizzate a rimuovere i foci infettivi; anche in questo caso nei pazienti R₊ dovrà essere attuato un protocollo chirurgico per la guarigione primaria del sito chirurgico associato alla profilassi medica.

L'implantologia e la chirurgia ossea pre-implantare rientrano tra le procedure possibili nei pazienti con patologia osteometabolica: andrà valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio per il paziente, oltre a rendersi necessario il consenso informato per rischio non definibile di ONJ a breve termine nel caso di pazienti R₊ (rischio legato alla procedura chirurgica) e a lungo termine sia per i pazienti R₀ sia per quelli R₊ (rischio legato alla perimplantite). Inoltre, nei pazienti osteometabolici R₊, oltre al consenso informato scritto per il rischio di ONJ a breve termine, andrà applicato il protocollo implantologico con lembo mucoperiosteico per la guarigione primaria del sito chirurgico e la profilassi medica; potrà, eventualmente, essere sospesa l'assunzione dei farmaci ONJ-associati, di comune accordo con il medico prescrittore, attendendo la guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) prima della ripresa del farmaco (cfr. § 5.4.4).

In tutti i casi (R₀ e R₊), le procedure odontoiatriche non invasive (parodontalgia non chirurgica, conservativa ed endodonzia) sono tutte procedure indicate; mentre nella realizzazione di protesi, sia fisse sia mobili, dovrà essere prestata particolare cura per il rispetto dell'ampiezza biologica nella protesi fissa – controllo della chiusura cervicale, possibilmente chiusura sopragengivale) e per la perfetta congruità delle protesi mobili – per evitare traumatismi e decubiti.

Anche l'utilizzo di dispositivi ortodontici, sia mobili sia fissi, è una procedura possibile, preferibilmente applicando forze deboli.

Le figure 6.4 e 6.5 illustrano, rispettivamente, la gestione del paziente osteometabolico in “pre-terapia” e “in terapia”.

5.4.3. PROFILASSI MEDICA

Per quanto riguarda il tipo di antibiotico e la durata della sua somministrazione, sono diversi i protocolli proposti.

In generale, sono stati utilizzati antibiotici ad ampio spettro, in particolare amoxicillina (1 g 3 volte/die) con o senza acido clavulanico, anche in associazione a metronidazolo (500 mg 2 volte/die) o, in caso di allergia alle penicilline, eritromicina (600 mg 3 volte/die) o clindamicina (600 mg 2 volte/die). In relazione alla durata della somministrazione preoperatoria, alcuni report indicano migliori risultati in caso di terapie antibiotiche prolungate (3-4 settimane), mentre altri evidenziano buoni risultati con terapie antibiotiche preoperatorie brevi, o 1 giorno o con terapie iniziate il giorno stesso dell'estrazione.

L'esecuzione di procedure di igiene orale professionale eseguite due o tre settimane prima dell'intervento ed associate all'uso quotidiano di collutorio alla clorexidina sembrano aumentare ulteriormente il livello di efficacia delle procedure terapeutiche invasive.

Il protocollo consigliato è il seguente:

- collutorio a base di clorexidina 0,12% senza alcool – sciacqui non diluiti, 3 volte al giorno, da 10 giorni prima dell'estrazione fino ai 15 giorni successivi;
- antibiotico terapia sistemica a largo spettro, da iniziare 1 giorno prima dell'estrazione fino a 6 giorni dopo l'intervento:
 - o PAZIENTE OSTEOMETABOLICO R₊ – amoxicillina e acido clavulanico 1 g per os. 3 volte al dì + metronidazolo 500 mg per os, 3 volte al dì (nel caso di paziente allergico ai β-lattamici sostituire amoxicillina/ac. clavulanico con eritromicina 600 mg per os 3 volte al dì oppure con clindamicina 600 mg per os 2 volte al dì);
 - o PAZIENTE ONCOLOGICO – piperacillina e tazobactam (2g/250mg i.m. 2 volte al dì) o ampicillina e sulbactam (1g/500mg i.m. 2 volte al dì) o lincomicina cloridrato (600 mg i.m. 2 volte al dì) + metronidazolo 500 mg per os, 3 volte al dì;
- terapia antisettica locale con clorexidina gel 1% e ricostitutiva con acido ialuronico e aminoacidi essenziali, 3 volte al dì a distanza di 15 minuti l'una dall'altra fino a guarigione clinica dell'alveolo.

5.4.4. SOSPENSIONE DELLA TERAPIA (DRUG HOLIDAY)

Non vi sono, al momento, particolari evidenze scientifiche che supportino la validità della sospensione della terapia con gli NBP, sia endovenosa sia orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare.

L'emivita piuttosto lunga di queste molecole comporta un effetto di inibizione della funzione osteoclastica di durata non prevedibile. Gli effetti dei BP a livello osseo possono essere molto prolungati nel tempo, anche dopo una singola somministrazione. S'ipotizza che la sospensione della terapia potrebbe essere associata ad una riduzione dell'effetto anti-angiogenetico esercitato dai NBP sul periostio e i tessuti molli contribuendo, potenzialmente, a migliorare la vascolarizzazione e a condurre una guarigione più rapida dopo le manovre chirurgiche. Altri autori ipotizzano la sospensione del farmaco il mese successivo all'estrazione nel caso di terapia con NBP endovena in pazienti oncologici, per ridurre l'accumulo di NBP in sede di trauma estrattivo, dove l'accumulo di NBP

sarebbe aumentato per il tropismo del farmaco per siti ad elevato rimodellamento osseo.

Nel 2011 ADA ha rivisto la sua precedente raccomandazione di sospensione della terapia e ha suggerito che i pazienti che hanno assunto dosi cumulative inferiori di bisfosfonati (<2 anni) o denosumab possono continuare la terapia durante gli interventi di chirurgia dento-alveolare.

Comunque, l'eventuale decisione sulla sospensione della terapia deve essere sempre presa in accordo tra gli specialisti che gestiscono il paziente, dopo attenta valutazione dei rischi e della condizione di base del paziente. Nei pazienti oncologici che assumono NBP per via endovenosa, la sospensione rappresenta in ogni caso una procedura ad elevato rischio per la progressione della patologia di base o per il mancato controllo degli eventi ossei correlati.

La temporanea interruzione della terapia, nei pazienti che assumono NBP 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, il che può essere stabilito in collaborazione con il medico prescrittore di NBP.

Nel caso di un paziente candidato al trattamento endovenoso con NBP che deve essere sottoposto ad intervento chirurgico del cavo orale, se le condizioni generali lo permettono, la terapia medica deve essere rimandata fino alla completa riepitelizzazione del sito estrattivo; è piuttosto discutibile, invece, il bilancio rischio-beneficio nel caso di sospensione di NBP in un paziente già in terapia.

Le linee guida 2014 dell'AAOMS, pur riconoscendo che ci sono dati limitati per supportare o confutare i benefici di una sospensione della terapia per i pazienti con osteoporosi sottoposti a terapia antiassorbitiva, suggeriscono di interrompere la terapia orale con NBP per 2 mesi per quei pazienti con anamnesi di esposizione estesa (> 4 anni) o con altri co-fattori di rischio addizionali (pazienti R+), se le condizioni sistemiche lo consentono, riprendendo la terapia dopo la completa chiusura del sito chirurgico. Quest'atteggiamento, peraltro, si basa puramente sul parere di esperti e non è stato in alcun modo validato in letteratura.

Poiché sono noti gli effetti benefici degli NBP sul controllo della malattia di base e sulle relative complicanze, mentre sono dubbi i risultati della loro sospensione ai fini di ridurre il rischio di BRONJ, si deve sempre informare il paziente sulla scarsa predicibilità dell'effetto sospensivo.

(Tabella 5.5.3)

5.5. TABELLE

Tabella 5.5.1. FATTORI DI RISCHIO PER ONJ.

FARMACO-RELATI
<ul style="list-style-type: none">- Aminobifosfonati (NBP)- Molecola (zolendronato versus altri)- Via di somministrazione (endovena vs. orale)- Dose cumulativa- Durata del trattamento- Chemioterapia- Utilizzo di steroidi- Antiangiogenetici- Talidomide- Fattore di stimolazione eritropoietica
COMORBIDITÀ
<ul style="list-style-type: none">- Diabete- Artrite reumatoide- Ipocalcemia, iperparatiroidismo- Osteomalacia, ipovitaminosi D- Insufficienza renale in dialisi- Anemia
LOCALI
<ul style="list-style-type: none">- Chirurgia dento-alveolare<ul style="list-style-type: none">a) Estrazione dentaleb) Chirurgia osseac) Chirurgia endodonticad) Chirurgia paradontalee) Chirurgia preimplantare- Implantologia osteointegrata- Patologia infiammatoria dento-parodontale o peri-implantare<ul style="list-style-type: none">a) Parodontopatia cronicab) Infezioni odontogene (ascesso parodontale, ascesso endodontico)c) Lesione endo-periodontaled) Perimplantitee) Scarsa igiene orale- Protesi rimovibili incongrue- Condizioni anatomiche<ul style="list-style-type: none">a) Torus palatinob) Tori lingualic) Esostosid) Cresta miloidea pronunciata

Tabella 5.5.2. VALUTAZIONE DEL RISCHIO E APPROCCI PREVENTIVI.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO		APPROCCI PREVENTIVI
RISCHIO BASSO (R₀)	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti candidati e non ancora sottoposti a trattamento con farmaci a rischio ONJ. • Pazienti con patologia osteometabolica in terapia con farmaci anti-riassorbitivi da meno di 3 anni in assenza di fattori di rischio sistemici (es. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, artrite reumatoide). 	PREVENZIONE PRIMARIA
RISCHIO AUMENTATO (R₊)	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con patologia neoplastica in trattamento con farmaci a rischio ONJ. • Pazienti con patologia osteometabolica in terapia con farmaci anti-riassorbitivi da più di 3 anni. • Pazienti con patologia osteometabolica in terapia con farmaci anti-riassorbitivi da meno di 3 anni in presenza di altri fattori di rischio sistemici (es. assunzione concomitante di corticosteroidi, diabete, artrite reumatoide). • Pazienti che assumono BP per via intramuscolare*. 	PREVENZIONE PRIMARIA PREVENZIONE SECONDARIA

* Ad oggi, non ci sono dati per distinguere i pazienti in trattamento con zoledronato per via endovenosa (somministrazione annuale) a rischio maggiore o minore di sviluppare MRONJ.

Tabella 5.5.3. PERIODO DI SOSPENSIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA (#).

MOLECOLA	INIZIO SOSPENSIONE	RIPRESA TERAPIA
<i>PAZIENTE CON PATOLOGIA ONCOLOGICA</i>		
Bifosfonati	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Denosumab	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Bevacizumab	40-50 giorni prima	30-45 giorni dopo
Sunitinib	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Everolimus	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
<i>PAZIENTE CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA – CATEGORIA R₊</i>		
Bifosfonati *	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Denosumab	Nessuna sospensione **	

* Nei pazienti a rischio aumentato (R₊)

** È utile eseguire le procedure invasive tra il primo e il terzo mese dall'ultima somministrazione, in modo da assicurare un adeguato periodo per la guarigione prima della somministrazione successiva

Tratto da: Di Fede O, et al. The dental management of patient at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. Biomed Res. Int. 2018. ID 2684928.

5.6. ALLEGATI

Allegato 5.6.1. SCHEDA PROMEMORIA PER IL PAZIENTE - BIFOSFONATI PER PATOLOGIE TUMORALI.



<p style="text-align: center;">SCHEDA PROMEMORIA PAZIENTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)</p>
--

Questa scheda promemoria contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con bifosfonati per condizioni correlate ad una neoplasia.

Il suo medico le ha prescritto un trattamento iniettivo con un farmaco della classe dei bifosfonati per aiutare a prevenire complicazioni ossee (es. fratture) causate dalle metastasi ossee e/o per ridurre la quantità di calcio nel sangue in pazienti adulti in cui quest'ultimo è troppo elevato a causa della presenza di un tumore.

Nei pazienti in trattamento con bifosfonati per condizioni patologiche associate a tumori maligni, è stato segnalato non comunemente un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ, OsteoNecrosis of the Jaw - danno osseo alla mandibola/mascella). La ONJ può insorgere anche dopo l'interruzione del trattamento.

Per ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, è necessario che lei adotti alcune precauzioni:

Prima di iniziare il trattamento:

- Chieda al suo medico informazioni sull'ONJ.
- Verifichi con il suo medico se prima di iniziare il trattamento con bifosfonato sia necessario un controllo dentale.
- Se ha dei problemi alla bocca o ai denti, si rivolga al suo medico/infermiere (operatore sanitario)

I pazienti che sono sottoposti a chirurgia dentale, non ricevono cure dentali di routine, hanno malattie gengivali, sono fumatori, sono in trattamento con differenti terapie tumorali, o che sono stati precedentemente trattati con bifosfonati o anti-angiogenetici (usati per trattare o prevenire patologie delle ossa), hanno un rischio più alto di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

Durante il trattamento:

- Deve mantenere una buona igiene orale, assicurarsi che le sue protesi dentarie si adattino adeguatamente e sottoporsi a controlli dentistici di routine.
- Se sta effettuando trattamenti dentali o deve sottoporsi a chirurgia dentale (es. estrazione dentali), informi il suo medico e comunichi al suo dentista che sta assumendo bifosfonati.
- In caso di problemi alla bocca o ai denti, come perdita di denti, dolore o gonfiore, mancata rimarginazione di piaghe o secrezioni, si rivolga immediatamente al suo medico e al suo dentista, perché questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si prega di leggere il foglio illustrativo che accompagna il medicinale per ulteriori informazioni.

Richiamo alla segnalazione

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può, inoltre, segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.vigifarmaco.it. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Per ulteriori informazioni sulla segnalazione degli effetti indesiderati da farmaco, può consultare la pagina dedicata all'indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



**SCHEDA PROMEMORIA PAZIENTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Questa scheda promemoria contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con iniezioni di denosumab per condizioni correlate ad una neoplasia.

Il medico ha raccomandato che Lei riceva iniezioni di denosumab per aiutare la prevenzione di complicazioni ossee (es. fratture) causate da metastasi ossee, o tumori delle ossa.

Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato comunemente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 10) nei pazienti che stanno ricevendo iniezioni di denosumab per condizioni correlate al tumore. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, lei deve prendere alcune precauzioni:

Prima di iniziare il trattamento:

- Verifichi con il proprio medico se è raccomandato un controllo odontoiatrico prima di iniziare il trattamento con denosumab.
- Informi il medico/infermiere (operatore sanitario) se ha disturbi alla bocca o ai denti.

I pazienti sottoposti a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), che non ricevono cure dentali di routine o che hanno malattie gengivali, sono fumatori, che ricevono diversi tipi di trattamenti per il cancro, possono avere un rischio maggiore di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella.

Durante il trattamento:

- Deve mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente.

- Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con denosumab.
- Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si prega di leggere il foglio illustrativo che accompagna il medicinale per ulteriori informazioni.

Richiamo alla segnalazione

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può, inoltre, segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.vigifarmaco.it. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Per ulteriori informazioni sulla segnalazione degli effetti indesiderati da farmaco, può consultare la pagina dedicata all'indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Questa scheda promemoria contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con farmaci anti-angiogenetici per condizioni correlate ad una neoplasia.

Il suo medico le ha prescritto un trattamento con un farmaco della classe degli anti-angiogenetici, necessario per il trattamento della patologia neoplastica o per prevenire complicazioni ossee (es. fratture) causate dalle metastasi ossee.

Nei pazienti in trattamento con farmaci anti-angiogenetici per condizioni patologiche associate a tumori maligni, è stato segnalato non comunemente un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ, OsteoNecrosis of the Jaw - danno osseo alla mandibola/mascella). Il rischio è aumentato nel caso in cui la terapia con farmaci anti-angiogenetici sia concomitante o successiva ad una terapia con bifosfonati. La ONJ può insorgere anche dopo l'interruzione del trattamento.

Per ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, è necessario che lei adotti alcune precauzioni:

Prima di iniziare il trattamento:

- Chieda al suo medico informazioni sull'ONJ.
- Verifichi con il suo medico se prima di iniziare il trattamento con il farmaco anti-angiogenetico sia necessario un controllo dentale.
- Se ha dei problemi alla bocca o ai denti, si rivolga al suo medico/infermiere (operatore sanitario)

I pazienti che sono sottoposti a chirurgia dentale, non ricevono cure dentali di routine, hanno malattie gengivali, sono fumatori, sono in trattamento con differenti terapie tumorali, o che sono stati precedentemente trattati con bifosfonati o anti-angiogenetici (usati per trattare o prevenire patologie delle ossa), hanno un rischio più alto di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

Durante il trattamento:

- Deve mantenere una buona igiene orale, assicurarsi che le sue protesi dentarie si adattino adeguatamente e sottoporsi a controlli dentistici di routine.
- Se sta effettuando trattamenti dentali o deve sottoporsi a chirurgia dentale (es. estrazione dentali), informi il suo medico e comunichi al suo dentista che sta assumendo farmaci anti-angiogenetici.
- In caso di problemi alla bocca o ai denti, come perdita di denti, dolore o gonfiore, mancata rimarginazione di piaghe o secrezioni, si rivolga immediatamente al suo medico e al suo dentista, perché questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si prega di leggere il foglio illustrativo che accompagna il medicinale per ulteriori informazioni.

Richiamo alla segnalazione

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può, inoltre, segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.vigifarmaco.it. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Per ulteriori informazioni sulla segnalazione degli effetti indesiderati da farmaco, può consultare la pagina dedicata all'indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



**SCHEDA PROMEMORIA PAZIENTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Questa scheda promemoria contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con bifosfonati per patologie osteometaboliche.

Il suo medico le ha prescritto un trattamento con un farmaco della classe dei bifosfonati, che viene utilizzato per trattare:

- donne in post-menopausa e uomini adulti con osteoporosi;
- osteoporosi causata da un trattamento con steroidi;
- il morbo di Paget osseo negli adulti.

Queste malattie determinano assottigliamento e indebolimento delle ossa che così si possono rompere più facilmente.

Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ, OsteoNecrosis of the Jaw - grave danno all'osso della mandibola/mascella) è stato segnalato molto raramente in pazienti trattati con bifosfonati per l'osteoporosi. L'ONJ può insorgere anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'ONJ in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare ONJ, ci sono alcune precauzioni che deve adottare:

Prima di iniziare il trattamento:

Informi il medico/infermiere (operatore sanitario) se ha dei problemi alla bocca o ai denti.

Il medico può chiederle di sottoporsi a una visita dentale se:

- è stato precedentemente trattato con un altro farmaco bifosfonato;
- sta assumendo medicinali denominati corticosteroidi (come prednisolone o desametasone);
- è un fumatore;
- ha una neoplasia;
- non si è sottoposto a un controllo dentale da lungo tempo;
- ha problemi alla bocca o ai denti.

Durante il trattamento:

- Deve mantenere una buona igiene orale, lavare i denti regolarmente e ricevere controlli dentali periodici. Se porta la dentiera, si assicuri che si fissi correttamente.
- Se ha in corso un trattamento dentale o deve sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentali), informi il suo medico e dica al dentista che è in trattamento con bifosfonati.
- Per qualsiasi problema alla bocca o ai denti, come perdita di denti, dolore o gonfiore, mancata rimarginazione di piaghe o secrezioni, si rivolga immediatamente al suo medico e dentista in quanto potrebbero essere sintomi di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si prega di leggere il foglio illustrativo che accompagna il medicinale per ulteriori informazioni.

Richiamo alla segnalazione

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può, inoltre, segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.vigifarmaco.it. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Per ulteriori informazioni sulla segnalazione degli effetti indesiderati da farmaco, può consultare la pagina dedicata all'indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



**SCHEDA PROMEMORIA PAZIENTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Questa scheda promemoria contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con denosumab.

Il medico ha raccomandato che Lei riceva denosumab, utilizzato per trattare l'osteoporosi e la perdita ossea. Queste malattie provocano assottigliamento e un indebolimento delle ossa che può causare più facilmente la loro rottura.

Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato raramente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 1.000) nei pazienti che stanno assumendo denosumab per l'osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, si devono prendere alcune precauzioni:

Prima di iniziare il trattamento:

Informi il medico/infermiere (operatore sanitario), se ha disturbi alla bocca o ai denti.

Il medico può chiederLe di sottoporsi a una visita odontoiatrica se Lei:

- È stata/o precedentemente trattata/o con un altro medicinale a base di bisfosfonati
- Sta assumendo medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o desametasone)
- È un fumatore
- Ha un cancro
- Non ha avuto un controllo odontoiatrico per un lungo periodo di tempo
- Ha disturbi alla bocca o ai denti

Durante il trattamento:

- Deve mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente.
- Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con denosumab.
- Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si prega di leggere il foglio illustrativo che accompagna il medicinale per ulteriori informazioni.

Richiamo alla segnalazione

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può, inoltre, segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.vigifarmaco.it. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Per ulteriori informazioni sulla segnalazione degli effetti indesiderati da farmaco, può consultare la pagina dedicata all'indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

6. FLOW-CHART (diagramma di flusso)

Figura 6.1. VALUTAZIONE DEL RISCHIO.

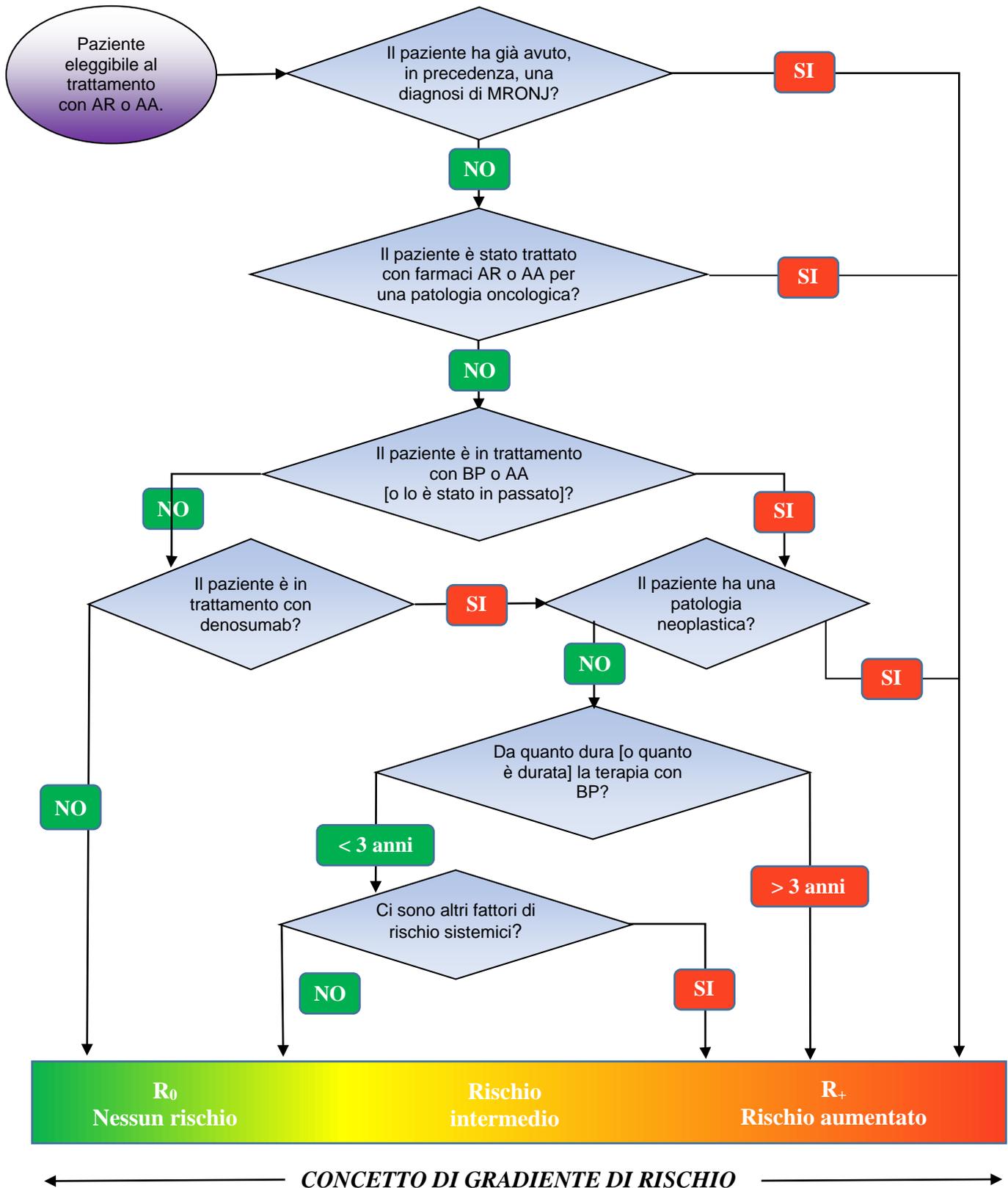


Figura 6.2. GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN PRE-TERAPIA.

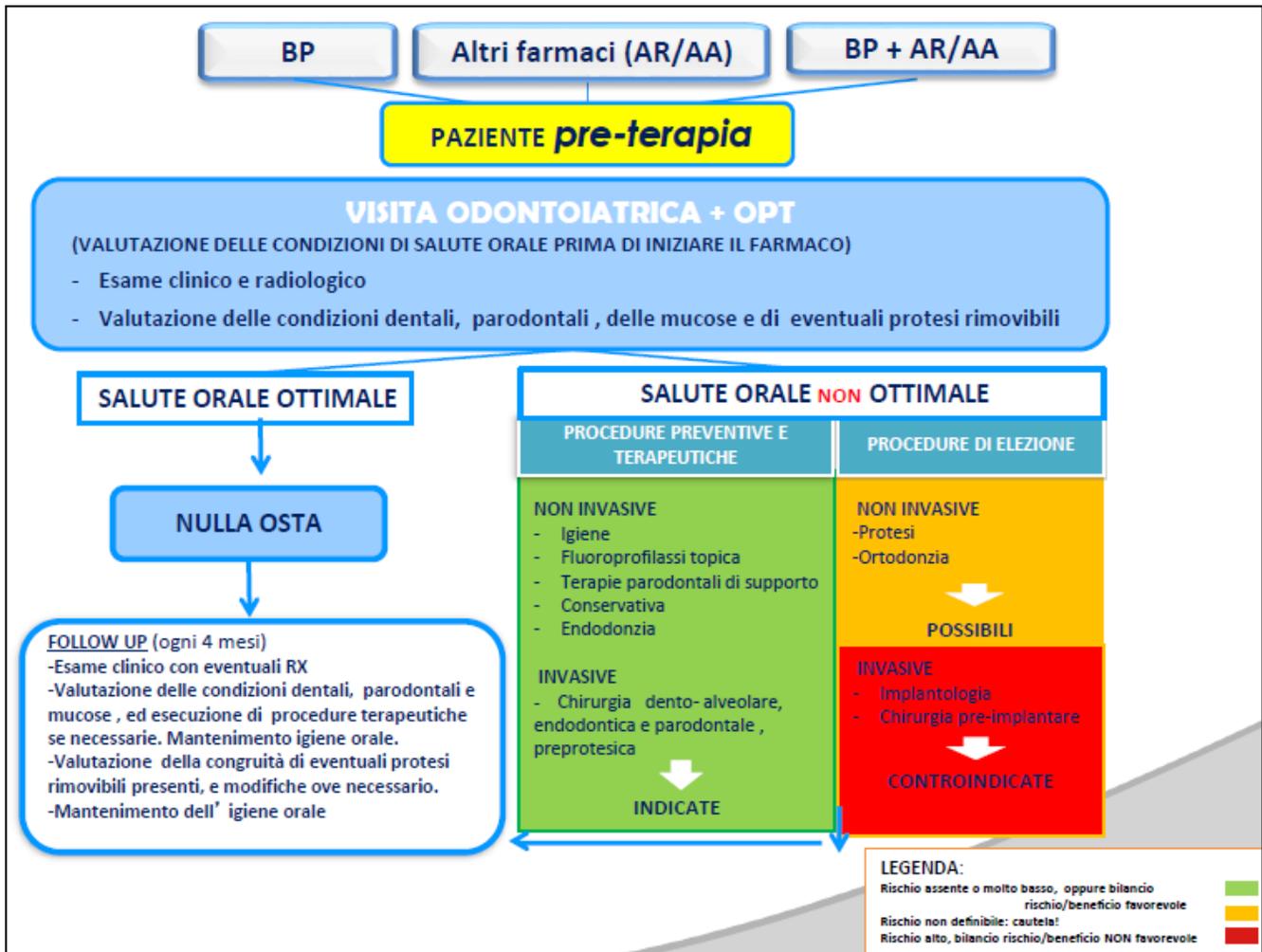


Figura 6.3. GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN TERAPIA.

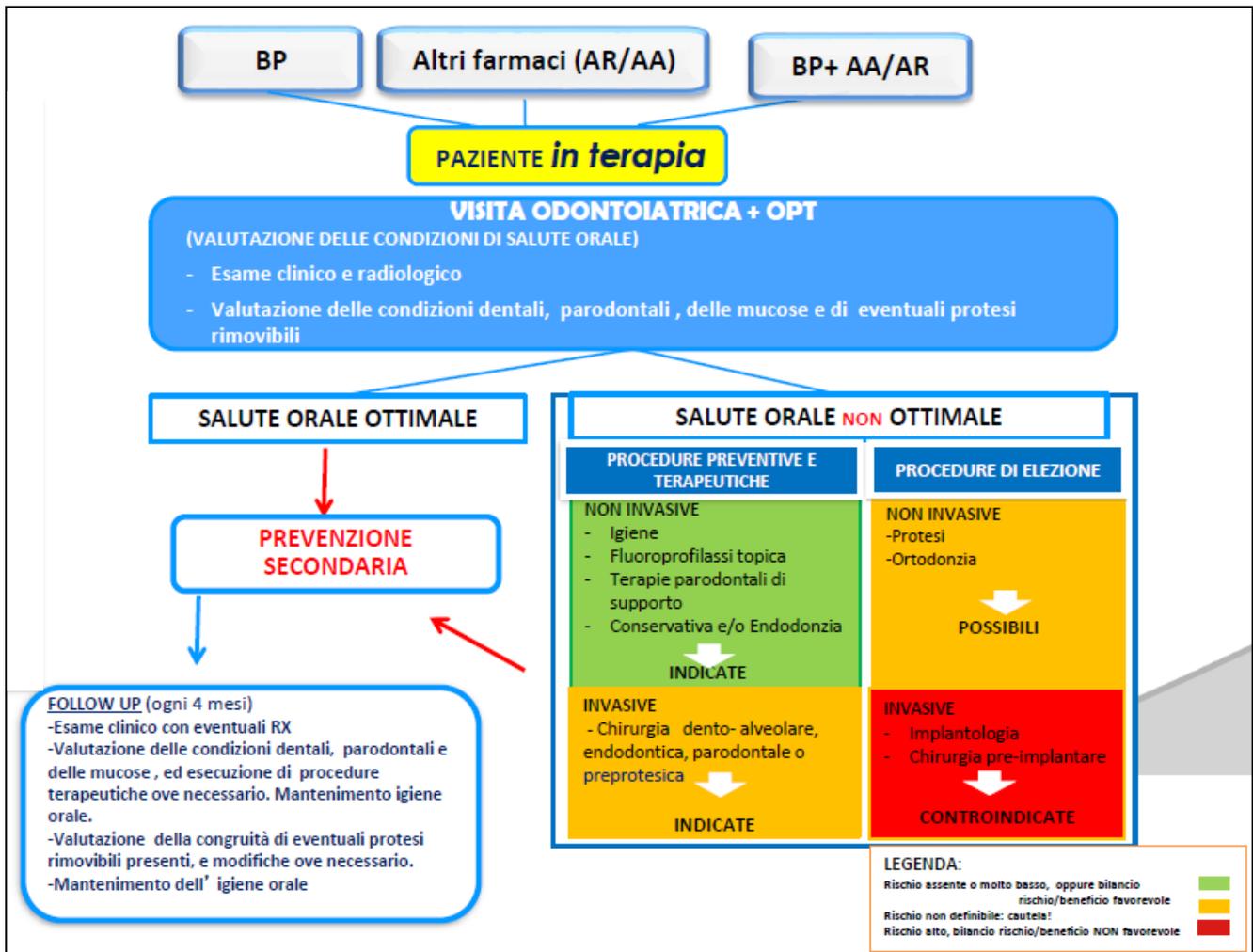


Figura 6.4. GESTIONE DEL PAZIENTE OSTEO-METABOLICO IN PRE-TERAPIA.

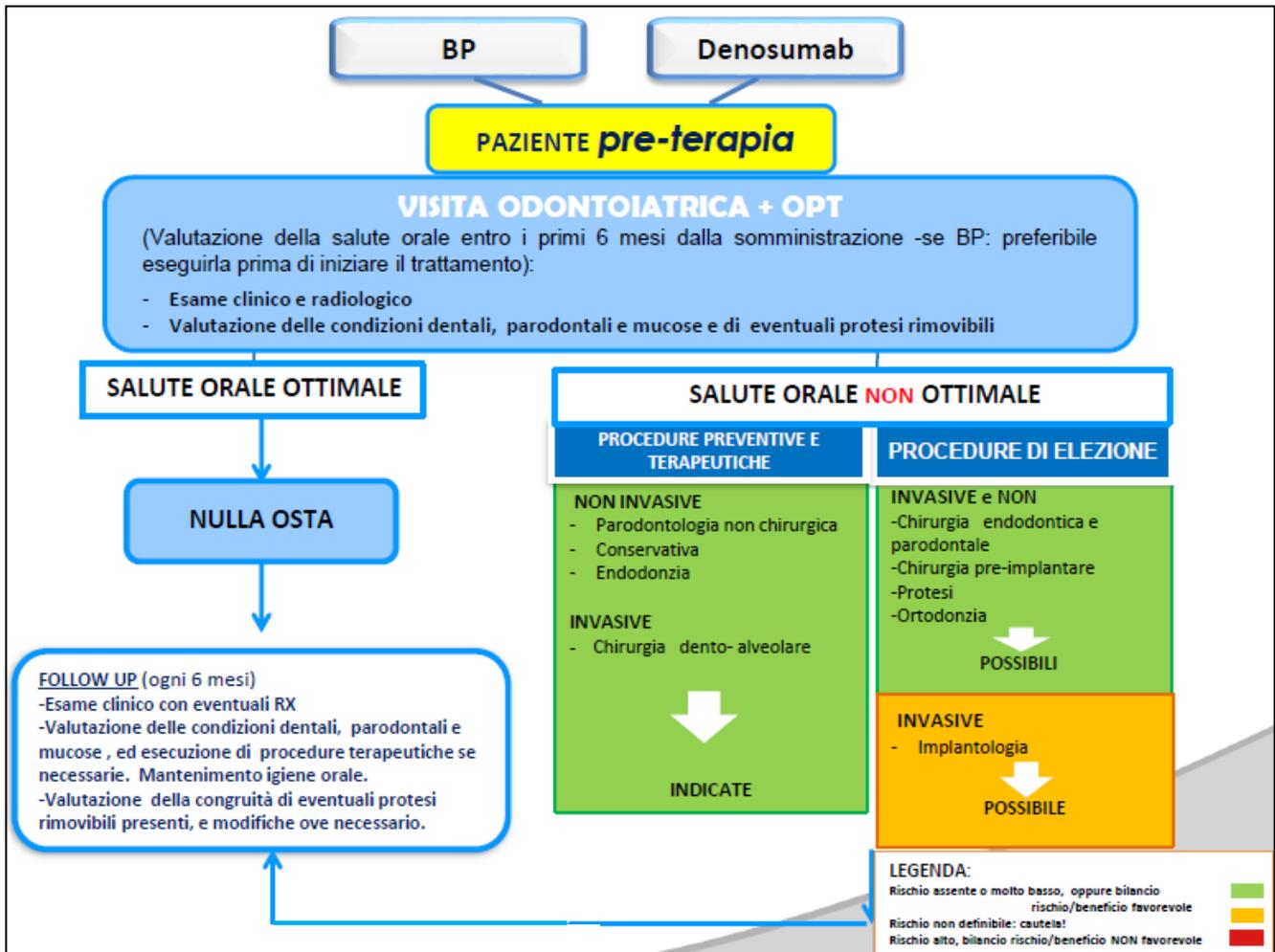
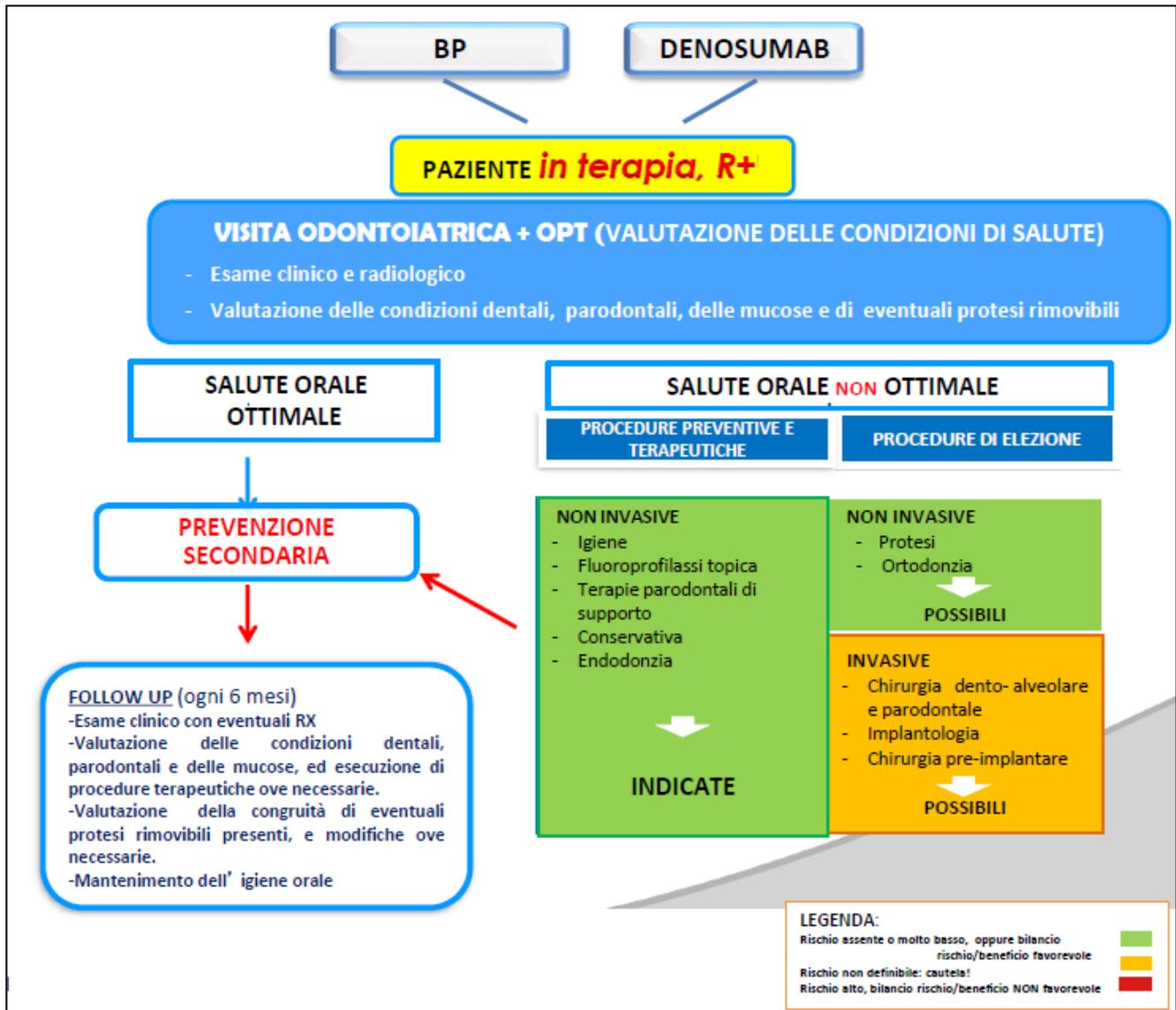


Figura 6.5. GESTIONE DEL PAZIENTE OSTEOMETABOLICO R+ IN TERAPIA.



7. RESPONSABILITÀ

La matrice sottostante rappresenta le responsabilità dei diversi operatori sanitari a cui è indirizzata la presente procedura.

<i>Funzione responsabile</i>	<i>Attività</i>
DIRETTORE DISTRETTO DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA	Diffusione della procedura nell'ambito di competenza. Vigilanza sulla corretta applicazione della procedura.
MEDICO specialista in ONCOLOGIA.	Raccolta del consenso informato alla terapia. Individuazione del paziente a rischio. Richiesta visita odontoiatrica. Informazione del paziente. Segnalazione dei casi di MRONJ al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza.
MEDICO specialista in: REUMATOLOGIA, FISIATRIA, ORTOPEDIA.	Raccolta del consenso informato alla terapia. Individuazione del paziente a rischio. Informazione del paziente. Richiesta visita odontoiatrica in caso di necessità. Segnalazione dei casi di MRONJ al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza.
MEDICO DI MEDICINA GENERALE:	Raccolta del consenso informato alla terapia. Individuazione del paziente a rischio. Informazione del paziente. Monitoraggio del paziente. Richiesta visita odontoiatrica in caso di necessità. Segnalazione dei casi di MRONJ al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza.
ODONTOIATRA	Individuazione del paziente a rischio. Visita di valutazione del paziente. Eventuale bonifica orale. Arruolamento del paziente in programma follow.up specifico. Informazione del paziente. Segnalazione dei casi di MRONJ al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza.
FARMACISTA: OSPEDALIERO e DI COMUNITA'.	Verifica del coinvolgimento del paziente. Informazione del paziente. Eventuale invio del paziente al medico prescrittore/odontoiatra. Segnalazione dei casi di MRONJ al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza.
RESPONSABILE AZIENDALE DI FARMACOVIGILANZA	In caso di segnalazione di sospetta ADR, questa dovrà essere inserita entro 7 giorni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

8. MODALITÀ DI VERIFICA E INDICATORI

Trascorsi 6 mesi dall'adozione della presente procedura, la S.C. Farmaceutico Territoriale e la S.S. Farmacia Ospedaliera forniranno alla S.S. Risk Management l'elenco dettagliato dei pazienti che avranno spedito almeno una ricetta di farmaci a rischio di ONJ durante un mese campione, appositamente individuato e comunicato.

Un numero rappresentativo di pazienti estratti casualmente dagli elenchi forniti saranno contattati telefonicamente e sarà somministrato loro un apposito questionario predisposto al fine di valutare il loro grado di informazione rispetto al rischio di insorgenza di ONJ ed il loro coinvolgimento nei programmi di follow-up odontoiatrici.

L'indagine sarà ripetuta a cadenza annuale, per i primi cinque anni successivi alla data di adozione della procedura.

La sottostante tabella rappresenta gli indicatori che saranno utilizzati, le modalità di calcolo degli stessi e i loro valori attesi.

NOME DELL'INDICATORE	FORMULA	ATTESO	Rif.	Rilevatore
Proporzione di pazienti oncologici informati sul rischio di ONJ	(n° pazienti informati / n° pazienti in trattamento contattati)	100%	-	SS Risk Management
Proporzione di pazienti osteometabolici informati sul rischio di ONJ	(n° pazienti informati / n° pazienti in trattamento contattati)	100%	-	SS Risk Management
Proporzione di pazienti a rischio elevato che hanno eseguito una visita odontoiatrica negli ultimi sei mesi	(n° pazienti con visita odontoiatrica negli ultimi 6 mesi / n° pazienti in trattamento a rischio elevato contattati)	95%	-	SS Risk Management

9. RIFERIMENTI

1. Ministero della Salute. Raccomandazione n. 10 "La prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da Bifosfonati", 10 settembre 2009.
2. AIFA – Nota Informativa Importante "Osteonecrosi della mascella in pazienti oncologici trattati con bevacizumab (Avastin®), e che abbiano ricevuto contemporaneamente o precedentemente bifosfonati" – 30-11-2010.
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_sullavastin_del_30-11-2010.pdf
3. AIFA – Nota Informativa Importante "Nota Informativa Importante sull'osteonecrosi della mascella in pazienti oncologici trattati con sunitinib (Sutent®) e concomitante o precedente uso di bifosfonati" – 30-11-2010.
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_su_sunitinib_30-11-10.pdf
4. Bedogni A et al. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bifosfonati e sua prevenzione. SICMF-SIPMO. 2013
5. Ministero della Salute, Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione – Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Gennaio 2014.

6. Ruggieri SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct; 72(10)1938-56.
7. Protocollo PROMaF (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle Ossa Mascellari da Farmaci). Policlinico Paolo Giaccone di Palermo. Dicembre 2014. <http://www.policlinico.pa.it/portal/index.php?option=displaypage&Itemid=264&op=page&SubMenu=>
8. AIFA – Nota Informativa Importante “Denosumab 60 mg (Prolia®) Comunicazione agli operatori sanitari per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella e di ipocalcemia” – 4-9-2014. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC-Prolia_final.pdf
9. Khan AA et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *JBMR* 2015 Jan;30(1):3-23.
10. EMA - Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati. – 27-3-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_EMA-bifosfonati_0.pdf
11. EMA - Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati. – 27-3-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Scheda_promemoria_paziente.pdf
12. AIFA – Scheda promemoria paziente (Prolia®) concordata con le Autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – 17-7-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Prolia_ONJ_Patient_reminder_card_Final_text_following_PRAC_recommendation_IT_17.07.2015.pdf
13. AIFA – Nota Informativa Importante “Denosumab (Xgeva®) e il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella: nuova controindicazione e introduzione della scheda promemoria per il paziente per ridurre il rischio” – 3-8-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Xgeva_NII_AIFA.pdf
14. AIFA – Scheda promemoria paziente (Xgeva®) concordata con le Autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – 3-8-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Patient_Reminder_Card_It.pdf
15. Di Fede O et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw; new paradigm of primary prevention. *Biomed Research International.* 2018. Article ID 2684924.

10. STORIA DELLE MODIFICHE

REV	Data	Descrizione delle modifiche
00	Agosto 2020	Prima emissione