



PROCEDURA	ASL LATINA UOC RISCHIO CLINICO DIRETTORE DOTT. M. MELLACINA	VERS. 2 01.10.2022	Pag.1 di 14
------------------	--	-----------------------	-------------

RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELL' OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI

DATA EMISSIONE	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO	REVISIONE
01.10.2022	Direttore F.F. UOC Professioni Sanitarie Rete Ospedaliera <i>Dott.ssa. R. BIAGGI</i> Responsabile A.r.O.p. Qualità e Sicurezza delle cure <i>Dott. R. MASIERO</i> CPSI <i>Dott. R. ROMANO</i> 	Dirigente Medico Legale <i>Dott.ssa A. RIZZO</i> 	Direttore UOC Rischio Clinico <i>Dr. M. MELLACINA</i> 	1 anno
VALENZA DOCUMENTALE	Aziendale	Presidio/Distretto	Dipartimento	Unità Operativa
	X			
Livello di diffusione	Intranet	Lista di presa visione/distribuzione		riunioni
	X			X

Gruppo di lavoro

Dott. M. Del Sole

Dott. R. Romano

Dott. I. Pace

Dott. G. Ippolito

Dott.ssa B. Fantinatti

Coordinato da

Responsabile A.r.O.p. Qualità e Appropriatelyzza

Dott. R. Masiero

La UOC Rischio Clinico è referente della implementazione della procedura.

INDICE

1. PREMESSA	4
2. SCOPO/OBIETTIVO	6
3. CAMPO DI APPLICAZIONE	7
4. DEFINIZIONI	7
4.1 Glossario	7
4.2 Abbreviazioni	8
5. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'	9
6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	10
6.1 <i>Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati.</i>	11
6.2 <i>Pazienti senza sintomi che già in terapia con bifosfonatio</i>	11
6.3 <i>Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati</i>	12
6.4 <i>Gestione dei pazienti sottoposti a terapia orale</i>	12
7. SEGNALAZIONE COMPLICANZE	13
8. INDICATORI	13
9. BIBLIOGRAFIA	14

1. PREMESSA

I bifosfonati (BF) sono farmaci che hanno la capacità di modulare il turnover osseo sia inibendo l'attività osteoclastica e il conseguente riassorbimento osseo sia inducendo l'attività osteoblastica. I suddetti sono indicati nel ridurre l'insorgenza di eventi scheletrici e sono un gruppo di farmaci impiegati nel trattamento di patologie che coinvolgono il sistema scheletrico come quelle metaboliche, onco-ematologiche e osteometaboliche benigne (il morbo di Paget e l'osteoporosi con effetti positivi), quali prevenzione di ulteriori danni ossei, riduzione di fratture patologiche e diminuzione del dolore.

In ambito oncologico si ricorre a somministrazioni endovenose ravvicinate raggiungendo quindi in breve tempo ad elevate concentrazioni scheletriche di farmaco. Per il trattamento invece del Morbo di Paget e l'osteoporosi si utilizzano generalmente formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti. Di fatti proprio la dose cumulativa del farmaco sembra essere l'elemento che determina il rischio di effetti indesiderati, anche gravi, come reazioni gastro-intestinali, anemia, sintomi simil-influenzali fino all'insorgenza di osteonecrosi delle ossa mascellari superiori e della mandibola (ONJ). L'osteonecrosi delle ossa mascellari superiori e della mandibola, caratterizzata dalla comparsa di osso necrotico esposto nella cavità orale, è stata descritta come evento avverso associato all'assunzione di farmaci con proprietà anti-riassorbitiva come i bifosfonati. È una patologia poco frequente quanto invalidante, con impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, progressiva e con scarsa tendenza alla guarigione. I dati riportati in letteratura scientifica nazionale ed internazionale indicano un incremento dei casi, benché i valori di frequenza di ONJ nei pazienti trattati con bifosfonati siano ampiamente sottostimati. La mandibola è la sede più frequentemente interessata rispetto alla mascella (70% vs 30%). Poiché si tratta di una patologia

estremamente infrequente che può restare asintomatica per settimane o mesi, può essere misconosciuta, diagnosticata tardivamente e quindi trattata in modo poco efficace. La definizione di ONJ correntemente adottata è quella fornita dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS – 2014), basata su “*osso necrotico esposto o presenza di fistola collegata all'osso in pazienti con clinica suggestiva (dolore, infezione, eritema e/o drenaggio purulento) oltre la regione dell'osso alveolare, determinante frattura patologica, fistola extraorale, comunicazione oronasale o osteolisi estesa al margine inferiore della mandibola*”. I fattori che si associano ad un maggior rischio di osteonecrosi da bifosfonati sono le procedure chirurgiche dento-alveolari come l'estrazione dentale e il posizionamento di impianti e le patologie del cavo orale. L'impatto della prevenzione nel ridurre significativamente l'incidenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati è stata dimostrata dall'importanza della visita odontoiatrica di routine prima e durante il trattamento con tali farmaci, con l'attuazione di estrazioni dentarie, bonifiche di foci infettivi e adeguamento delle protesi prima dell'inizio del trattamento stesso. Segni e sintomi dell'ONJ comprendono, inizialmente, gonfiore e infiammazione dei tessuti molli, dolore oro-facciale, descritto come mal di denti o protesi dolente o trisma (contrattura spastica dei masseteri, muscoli della mandibola, con difficoltà o impossibilità ad aprire la bocca); in alcuni casi può essere descritto un senso di intorpidimento della mandibola/mascella, raramente è stata descritta una sinusite cronica dovuta ad una fistola oro-antrale o fuoriuscita di materiale maleodorante da fistole cutanee. La *task force* della AAOMS riconosce tre stadi:

1. nello stadio zero non vi è alcuna evidenza clinica di osso necrotico ma alterazioni radiologiche e/o cliniche di tipo aspecifico (come un dente con maggiore mobilità non associato ad un processo periodontale cronico);

2. nello stadio uno vi è osso necrotico esposto o fistola collegata all'osso in pazienti asintomatici; nello stadio due l'osso necrotico esposto/fistola è associato a infezione;
3. nell'ultimo stadio vi è la presenza di un'area necrotica oltre la regione alveolare risultante in frattura patologica.

2. SCOPO/OBIETTIVO

Gli obiettivi della presente procedura sono:

- ✓ definire ed uniformare i comportamenti e fornire le indicazioni per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o che hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati per via endovenosa o orale e a manovre chirurgiche odontoiatriche;
- ✓ aumentare la sicurezza dei pazienti, migliorare le loro condizioni di vita cercando di sensibilizzare e diminuire le possibili complicanze, a volte altamente invalidanti, derivanti dall'uso di questi farmaci in particolare l'osteonecrosi mandibolare;
- ✓ Implementare la Raccomandazione Ministeriale n. 10 del Settembre 2009 "Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati"

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La seguente procedura è rivolta a tutti gli operatori sanitari (intra ed extra ospedalieri) della ASL di Latina (Medici di Medicina Generale; Oncologi; Odontoiatri; Farmacisti; Igienisti dentali; Infermieri) coinvolti nel processo di cura dei pazienti in terapia con bifosfonati.

Inoltre la seguente procedura si applica in tutte le UU.OO. dei PP.OO. della ASL di Latina in cui vengono assistiti pazienti in trattamento con bifosfonati.

La seguente procedura riguarda tutti i pazienti oncologici che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati e che necessitano di cure odontoiatriche.

4. DEFINIZIONI

4.1 Glossario

BIFOSFONATI: farmaci derivati del pirofosfato, che inibiscono il riassorbimento osseo.

OSTEONECROSI MASCELLA/MANDIBOLA: patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione, che interessa particolari sedi ossee (mascella/mandibola).

ORTOPANTOMOGRAMMA: tecnica radiografica che fornisce un'immagine dei denti, delle arcate dentarie, delle ossa mandibolari e mascellari e dei seni mascellari su un'unica pellicola radiografica

4.2 **Abbreviazioni**

BF	Bifosfonati
ONJ	Osteonecrosi della Mascella/Mandibola
OPT	Ortopantomografia
TC	Tomografia computerizzata
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
MMG	Medico di Medicina Generale

5. **MATRICE DELLE RESPONSABILITA'**

Le responsabilità dell'applicazione delle indicazioni della presente procedura sono suddivise in funzione dell'attività svolta dal personale coinvolto nell'assistenza del paziente.

FUNZIONE ATTIVITA'	SPECIALISTA/MMG	ODONTOIATRA	CHIRURGO MAXILLO FACCIALE	RADIOLOGO
Individuazione dei pazienti a rischio ONJ	R			
Richiesta di visita odontoiatrica ed OPT	R	C	C	C
Visita odontoiatrica/protocollo di prevenzione	C	R	C	
Esecuzione e refertazione TC RMN	C	C	C	R
Invio del paziente alla valutazione maxillo-facciale		R		
Monitoraggio/follow up del paziente in terapia con BF	C	R	C	

R: responsabile

C: coinvolto

6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere adeguatamente informati sui rischi/benefici della terapia, compresa la reale entità del rischio di osteonecrosi.

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

- A. Oncologici;
- B. Con compromissione del sistema immunitario;
- C. A maggior rischio infettivo;
- D. Sottoposti a terapia immuno-soppressiva o corticosteroidea cronica;
- E. Che fanno abuso cronico di alcool e fumo
- F. Con patologie a carico del metabolismo osseo

Pertanto, prima della somministrazione, il paziente deve eseguire esami di controllo, che prevedono dosaggio della calcemia e della creatinemia, e una visita odontoiatrica per una valutazione della salute orale. Durante la somministrazione il paziente deve assumere vitamina D e calcio che permettono di migliorare l'efficacia di questi farmaci e di prevenire alcuni effetti collaterali; sono poi date indicazioni per la corretta igiene orale e la necessità di eseguire una visita odontoiatrica periodica e/o alla comparsa dei sintomi.

La procedura per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola prevede tre diverse modalità di intervento, in concerto con quanto previsto dalla Raccomandazione Ministeriale n. 10

6.1 *Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati.*

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati i pazienti, adeguatamente informati, devono effettuare una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali; a tal fine il medico specialista (oncologo, endocrinologo, ortopedico, medico di Medicina Generale) gestisce l'iter del consenso informato prima dell'inizio della terapia, informandolo in maniera dettagliata e lo indirizza ad una visita odontoiatrica preceduta da ortopantomografia. Lo specialista odontoiatra, del SSN o di fiducia del paziente, prende in carico il paziente ed, in accordo con il medico specialista identifica il trattamento terapeutico di cui necessita; se il paziente deve subire interventi chirurgici endorali, è opportuno posticipare di almeno un mese l'inizio della terapia con bifosfonati e comunque fino al completo ristabilimento della continuità della mucosa gengivale sovrastante la breccia chirurgica. Sono comunque sconsigliati interventi di implantologia orale. È necessario, inoltre, rendere meno traumatici i manufatti protesici rimovibili. L'odontoiatra informa e sensibilizza il paziente per quanto concerne i potenziali effetti collaterali specifici, invitandolo a segnalare qualsiasi segno clinico o sintomo, ed imposta un programma di follow up clinico e radiografico periodico.

6.2 *Pazienti senza sintomi che già in terapia con bifosfonati*

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati, il medico specialista non dovrebbe far sospendere tale terapia ma indirizzare il paziente dall'odontoiatra il quale esegue un'attenta valutazione clinica e radiografica per evidenziare eventuali patologie orali in atto. Egli può ricorrere a metodiche non invasive, prevedendo un monitoraggio frequente. Nel caso di interventi chirurgici orali imprescindibili per il trattamento dell'infezione e del dolore, l'odontoiatra valuta, in accordo con il medico specialista il

possibile rischio di osteonecrosi, utilizzando tecniche che minimizzano il trauma ai tessuti, ed effettuando frequenti controlli post-operatori. Anche in questo caso saranno fondamentali il mantenimento di livelli ottimali di igiene orale e la sensibilizzazione del paziente.

6.3 *Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati*

Il medico specialista e il medico di medicina generale devono inviare il paziente dall'odontoiatra qualora il paziente presenti segni o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONJ come, ad esempio, l'esposizione di osso necrotico nel cavo orale, alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, fistola mucosa, fistola extra orale, mobilità dentale, parestesia delle labbra e secrezione purulenta, considerando anche il possibile instaurarsi subdolo della condizione. L'odontoiatra effettua una valutazione dettagliata della situazione con l'utilizzo di indagini strumentali (TC o RMN), provvede ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate e non invasive, imposta un'eventuale terapia antibiotica ed un programma di follow up con visite frequenti per seguire l'evoluzione della patologia e mantenere un adeguato livello di salute orale.

Inoltre, l'odontoiatra valuta la necessità di coinvolgere il chirurgo maxillo-facciale.

La sospensione della terapia con BF dovrebbe essere decisa in collaborazione tra gli specialisti coinvolti, valutando per ogni singolo paziente i rischi e i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione del trattamento.

6.4 *Gestione dei pazienti sottoposti a terapia orale*

Tutti i pazienti che devono essere sottoposti a terapia orale con BF per via orale devono essere informati dei possibili effetti collaterali, soprattutto coloro che devono eseguire manovre chirurgiche odontoiatriche. È a discrezione dello specialista, che a seconda

del dosaggio prescritto e delle condizioni cliniche del paziente, richiedere una consulenza odontoiatrica. È opportuno consegnare al paziente un'informativa scritta sulla quale dovrà apporre la propria firma per documentare l'avvenuta informazione.

7. SEGNALAZIONE COMPLICANZE

In linea a quanto previsto per la segnalazione degli eventi avversi, il medico specialista che riscontra la comparsa di ONJ da uso di farmaci bifosfanti ne deve dare comunicazione scritta mediante posta elettronica (e-mail) alla UOC Rischio Clinico dell'ASL Latina all'indirizzo di casella di posta aziendale rischioclinico@ausl.latina.it.

8. INDICATORI

Il Servizio di Risk Management procede a cadenza semestrale alla verifica del numero di pazienti con ONJ/ numero di pazienti trattati con farmaci bifosfonati e del numero di pazienti trattati con ONJ guariti/ numero di pazienti trattati per ONJ.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute Raccomandazione Ministeriale n. 10 del Settembre 2009 “Prevenzione dell’osteonecrosi della mascella / mandibola da bifosfonati”
2. European Medicines Agency (EMA) Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati; 2015
3. AOU Città della Salute e della Scienza Torino, “Prevenzione e cura dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati ed altri farmaci” 25.05.2018
4. ATS Sardegna Azienda Tutela Salute “Prevenzione dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfanti” Marzo 2021
5. Associazione nazionale dentisti italiani (ANDI) - Società Italiana Malattie del. Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) “Raccomandazioni relative all’osteonecrosi della mascella/mandibola associata a terapia con bisfosfonati in pazienti con osteoporosi: documento di consenso”; 2019
6. Emanuela A. Greco, Gianluca De Morelli, Silvia Migliaccio “Terapia con bisfosfonati o denosumab e osteonecrosi delle ossa mascellari”; 2019
7. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee Guida Trattamento Metastasi Ossee; Edizione 2019