



251
DELIBERAZIONE N. ____ DEL 13 FEB. 2024

OGGETTO: Procedura Aziendale per l'osteonecrosi della mandibola/mascella da bifosfonati - (Raccomandazione n. 10 del Ministero della Salute) - Adozione.

Il Direttore U.O.C. QA – Rischio Clinico e Formazione ed il Responsabile UOSD Oncologia P. O. Ariano I.

a seguito di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue ed i cui atti sono detenuti presso la Struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni di ammissibilità ed i presupposti giuridico - amministrativi finalizzati all'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i., e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara, allo stato attuale, l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e della Misura M04 del Piano triennale della prevenzione della corruzione e trasparenza;

Premesso:

- che la ASL di Avellino ha attivato diverse iniziative di Gestione del Rischio Clinico e tra queste la implementazione delle Raccomandazioni predisposte dal Ministero della Salute per il miglioramento della sicurezza dei pazienti; implementazione che rientra, tra l'altro, tra gli adempimenti LEA;
- che il Ministero della Salute ha emanato dal 2005 ad oggi n. 19 Raccomandazioni e tra queste la n. 10 dal titolo: "L'osteonecrosi della mandibola/mascella da bifosfonati";

Considerato

- che l'implementazione e il monitoraggio delle Raccomandazioni Ministeriali sono vincolanti ai fini della valutazione positiva degli obiettivi strategici della Direzione Aziendale della ASL nell'ambito dei LEA per il Rischio Clinico e la sicurezza dei pazienti;

Visti:

- Intesa Stato - Regioni 20 marzo 2008 punto 2. Le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, ... si impegnano a promuovere presso le Aziende Sanitarie pubbliche e le Strutture sanitarie private accreditate, l'attivazione di una funzione aziendale permanentemente dedicata alla gestione del Rischio Clinico e la Sicurezza dei Pazienti, incluso il monitoraggio e l'analisi degli eventi avversi e l'implementazione delle buone pratiche della sicurezza, nell'ambito delle disponibilità e delle risorse aziendali ...;
- Decreto 11 dicembre 2009, G.U. Serie Generale n. 8 del 12 gennaio 2010. Istituzione del Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità (SIMES);
- Piano Sanitario Regionale 2011 - 2013: 9.2 Clinical Governance e Sicurezza delle cure. La sicurezza dei pazienti è una delle fondamentali dimensioni della qualità dell'assistenza sanitaria, che garantisce, attraverso l'identificazione, l'analisi e la gestione dei rischi e degli incidenti possibili per i pazienti, la progettazione e l'implementazione di sistemi operativi e processi che minimizzano la probabilità di errore, i rischi potenziali e i conseguenti possibili danni ai pazienti. Obiettivi di un programma aziendale sono: "... Monitorare l'applicazione operativa delle raccomandazioni per la prevenzione degli eventi sentinella e per la riduzione degli errori e dei rischi di errori e garantire un feedback informativo ...";
- D. L. 13 settembre 2012 n. 158 convertito nella Legge 8 novembre 2012, n. 189 art. 3 bis, comma 1:

- “Gestione e monitoraggio dei rischi sanitari”, Monitoraggio della implementazione delle raccomandazioni ministeriali per la prevenzione degli eventi sentinella;
- Programmi Operativi 2013 - 2015 in prosieguo del Piano di rientro DCA n. 82 del 5/07/2013 Programma 18: Sicurezza e Rischio Clinico.
 - Patto della Salute 2014 - 2016. Comitato per la verifica dei Livelli Essenziali di Assistenza e Tavolo per la verifica degli adempimenti – Tra gli adempimenti che vengono sottoposti a verifica c'è la adozione formale e successiva implementazione dei documenti ministeriali (Raccomandazioni ministeriali, Manuale per la sicurezza in Sala Operatoria: Raccomandazioni e Check list, ecc.);
 - Decreto Ministero della Salute 2 aprile 2015 n. 70 Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G. U. n. 127 del 4.6.2015. 5. *Standard generali di qualità. 5.3 Standard per i presidi ospedalieri di base e di I livello.* Lo standard è costituito dalla documentata e formalizzata presenza di sistemi o attività di Gestione del rischio clinico - Sistema di segnalazione degli eventi avversi ...;
 - Legge di stabilità 2016 – 28 dicembre 2015 n. 208, art. 1, comma 538 La realizzazione delle attività di prevenzione e gestione del rischio sanitario rappresenta un interesse primario del Sistema sanitario nazionale perché consente maggiore appropriatezza nell'utilizzo delle risorse disponibili e garantisce la tutela del paziente;
 - Decreto Commissario ad Acta Regione Campania n. 14 del 01.03.2017: “*Programmi Operativi 2016 - 2018. Approvazione*”, intervento 14.4 – *Rischio clinico e sicurezza dei pazienti* – Rif. Adempimenti LEA: lett. as) Questionario LEA. Azione 14.4.1 – *Monitoraggio dell'implementazione delle raccomandazioni ministeriali.* Tra gli obiettivi: Implementazione da parte delle Aziende Sanitarie di almeno 12 Raccomandazioni rispetto alle 17 emanate dal Ministero della Salute, da parte di almeno l'80% del totale delle Aziende Sanitarie della Regione;
 - la Legge 8 marzo 2017, n. 24 “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”;

Richiamati

- la nota prot. n. 0868037 del 19/12/2014 della G. R. C. Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, con la quale si ribadisce, tra l'altro, che “*Le Raccomandazioni Ministeriali per la prevenzione degli Eventi sentinella sono documenti utili, indiscutibilmente, per il perseguimento dell'obiettivo aziendale della prevenzione, del miglioramento della qualità e della sicurezza delle cure*”;
- la nota prot. n. 0693421 del 15/10/2015 e la nota prot. n. 0235421 del 06/04/2016 della G.R.C. - Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, con la quale si invitano le Aziende Sanitarie ed Ospedaliere, in adempimento a quanto richiesto dal Ministero della Salute al tavolo LEA, ad adottare, contestualizzandole opportunamente, le Raccomandazioni Ministeriali per la prevenzione/riduzione del Rischio Clinico;
- le note della G.R.C. Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale prot. n. 298101 del 26.04.2017 ad oggetto “*Raccomandazioni Ministeriali prevenzione “Eventi Sentinella” – Apertura monitoraggio 2017 su piattaforma web AgeNaS*”, prot. n. 437864 del 23.06.2017, ad oggetto: “*Adempimenti LEA – Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti, lett. AS*” e prot. n. 444600 del 28.06.2017, ad oggetto: “*Adempimenti D.M. 11.12.2009 (SIMES), Flusso informativo anno 2016*”, e successivo monitoraggio annuale da parte dell'azienda alla Regione;

Considerata

- la delibera aziendale n. 1463 del 20.11.2015 ad oggetto: “Adozione Percorso Aziendale per il recepimento delle Raccomandazioni Ministeriali per la Sicurezza dei Pazienti. Individuazione Gruppi di Lavoro. Nota Giunta Regionale della Campania prot. N. 693421 del 15.10.2015 e prot. n. 0772940 del 12.11.2015”;

Preso atto del documento tecnico elaborato dal Responsabile della UOSD Oncologia del P.O. di Ariano Irpino, in attuazione della Raccomandazione del Ministero della Salute n. 10 “Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati”;

Ritenuto

essenziale recepire e implementare nell'intera Asl le 19 Raccomandazioni pubblicate dal Ministero della Salute, assicurandone la conoscenza e l'applicazione da parte di tutti gli operatori sanitari tramite

comunicazione ai Direttori dei Presidi Ospedalieri, dei Dipartimenti e delle Unità Operative Sanitarie Complesse e Semplici Dipartimentali dell' avvenuta pubblicazione sul Sito Istituzionale dell' Azienda;

Attestata

la legittimità della presente proposta, conforme alla normativa vigente ed ai regolamenti aziendali;

PROPONE

l'adozione del presente provvedimento, e nello specifico:

- **di approvare** la "Procedura Aziendale per l'Osteneccrosi della Mandibola/ Mascella da Bifosfonati ", Rev 00 - Novembre 2023 , riguardante la Raccomandazione n. 10 , rivolta al personale sanitario dell' UOSD Oncologia e a tutti i cittadini che accedono al reparto di che trattasi, che allegata al presente provvedimento, ne forma parte integrante e sostanziale;
- **di incaricare** il Direttore Sanitario del Presidio Ospedaliero di Ariano I., il Responsabile dell' UOSD Oncologia del P. O. di Ariano I. di monitorare semestralmente l' implementazione e l'osservanza delle indicazioni contenute nella presente procedura da parte dell' intero personale sanitario;
- **di stabilire** che la procedura de quo è suscettibile di ulteriori rivisitazioni qualora se ne ravvisasse la necessità e/o la opportunità, valutate dal Direttore Sanitario del Presidio Ospedaliero di Ariano I., dal Responsabile dell' UOSD Oncologia del P. O. di Ariano I. e dal Direttore dell' UOC Qualità e Accredimento – Rischio Clinico e Formazione , e compunque di norma rivisitata con cadenza biennale;
- **di demandare** al soggetto proponente la pubblicazione sul sito istituzionale dell'Azienda, nella sezione dedicata, a cura dell' UOC Qualità e Accredimento – Rischio Clinico e Formazione – Documenti di Riferimento – Procedure Aziendali;
- **di trasmettere**, mediante le procedure aziendali, copia del presente atto al Collegio Sindacale come per legge, all' UOC proponente per il seggiuito di competenza;
- **di dare atto** che il provvedimento de quo è immediatamente eseguibile, al fine di garantire le successive azioni amministrative.

L'ostensore
Giuseppe De Leo

Il Direttore
UOC QA – Rischio Clinico - Formazione
Dott. ssa Maria Rosaria Troisi

Il Responsabile
UOSD Oncologia
Dott. Geppino Genua

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante
nominato con D.G.R.C. n. 324 del 21/06/2022
impresso nelle funzioni con D.P.G.R.C. n. 101 del 04/08/2022
impresso in servizio con la Delibera n. 1685 del 09/08/2022

- vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore della UOC Qualità e Accreditamento Rischio Clinico e Formazione ed il Responsabile della U.O.S.D. Oncologia P. O. Ariano I.;
- con il parere favorevole reso, alla luce di tutto quanto sopra riportato ed attestato, dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo con la sottoscrizione della presente proposta di provvedimento:

Il Direttore Sanitario

Dott.ssa Maria Concetta Conte

Il Direttore Amministrativo

Dr. Franco Romano

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e per l'effetto, di:

- **approvare** la "Procedura Aziendale per l'Ostenecriosi della Mandibola/ Mascella da Bifosfonati", Rev 00 - Novembre 2023 , riguardante la Raccomandazione n. 10 , rivolta al personale sanitario dell' UOSD Oncologia e a tutti i cittadini che accedono al reparto di che trattasi, che allegata al presente provvedimento, ne forma parte integrante e sostanziale;
- **incaricare** il Direttore Sanitario del Presidio Ospedaliero di Ariano I. e il Responsabile dell' UOSD Oncologia del P. O. di Ariano I., di monitorare semestralmente l' implementazione e l'osservanza delle indicazioni contenute nella presente procedura da parte dell' intero personale sanitario;
- **stabilire** che la procedura de quo è suscettibile di ulteriori rivisitazioni qualora se ne ravvisasse la necessità e/o la opportunità, valutate dal Direttore Sanitario del Presidio Ospedaliero di Ariano I., dal Responsabile dell' UOSD Oncologia del P. O. di Ariano I. e dal Direttore dell' UOC Qualità e Accreditamento - Rischio Clinico e Formazione, e compunque di norma rivisitata con cadenza biennale;
- **demandare** al soggetto proponente la pubblicazione sul sito istituzionale dell'Azienda, nella sezione dedicata, a cura dell' UOC Qualità e Accreditamento - Rischio Clinico e Formazione - Documenti di Riferimento - Procedure Aziendali;
- **trasmettere** mediante le procedure aziendali, copia del presente atto al Collegio Sindacale come per legge, all' UOC proponente per il seguito di competenza;
- **dare atto** che il provvedimento de quo è immediatamente eseguibile, al fine di garantire le successive azioni amministrative.

Il Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante



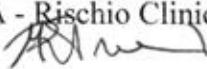
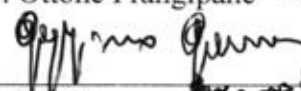
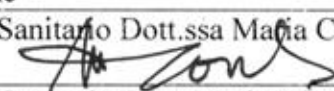
**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 1/15

**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI
RANKL**

(Implementazione Raccomandazione n.10, settembre 2009 del Ministero della Salute) (1)

		Distribuzione controllata
Redazione	Gruppo di Lavoro Dott.ssa Maria Rosaria Troisi Direttore UOC QA - Rischio Clinico e Formazione  Dott.ssa Lucia Genua  Dirigente Dip.tp Prevenzione Dott. Geppino Genua Responsabile U.O.S.D. Oncologia – P.O. “S. Ottone Frangipane” – ASL Avellino 	Presidio Ospedaliero di Ariano I. Presidio Ospedaliero di Sant'Angelo dei L.
Verifica	Dott. Geppino Genua  Dott. Mario Grappone Direttore Sanitario P.O. “S. Ottone Frangipane” 	
Approvazione	Direttore Sanitario Dott.ssa Maria Concetta Conte 	
Autorizzazione	Direttore Generale Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante Direttore Sanitario Dott.ssa Maria Concetta Conte	



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 2/15

INDICE			
1.	PREMESSA	Pag.	3
2.	OBIETTIVO	Pag.	3
3.	AMBITI DI APPLICAZIONE	Pag.	4
4.	MECCANISMO D'AZIONE DEI BF e RANKL Inibitori	Pag.	4
	4.1 Fisiopatologia di ONJ /BRONJ/DRONJ/MRONJ	Pag.	7
	4.2 Aspetti Clinici	Pag.	9
5.	AZIONI - DESCRIZIONE DELL' ATTIVITA'	Pag.	9
	5.1 Per i Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con BF	Pag.	9
	5.2 Per i Pazienti che hanno già iniziato la terapia con BF ma non presentano sintomi	Pag.	10
	5.3 Per i Pazienti sintomatici in corso di trattamento con BF	Pag.	10
6.	IMPORTANZA DELLA PREVENZIONE NELLA RIDUZIONE DI ONJ	Pag.	11
7.	NOTE DI BUONA PRATICA CLINICA	Pag.	12
8.	TERMINOLOGIA e ABBREVIAZIONI	Pag.	12
9.	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA	Pag.	13
10.	AGGIORNAMENTO DELLA RACCOMANDAZIONE	Pag.	15

ALLEGATI:

All. 1 Questionario ad uso del Medico Prescrittore di BF e RANKL inibitori.

All. 2 – Lettera per Odontostomatologo

All. 3 – Note per paziente

All. 4 – Programma per Specialista Prescrittore di BF e RANKL inibitori

All. 5 – Procedura per Odontostomatologo

All. 6 – Consenso Informato

All. 7 – Tabella Stadiazione BRONJ

All. 8 – Destinatari della procedura

All. 9 – Tabella Bisfosfonati

All. 10 – Tabella Altri BF

All. 11– Tabella RANKL inibitori



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 3/15

1. Premessa

Le metastasi ossee sono il più comune evento nei pazienti affetti da cancro. I tumori solidi che si associano più frequentemente a metastasi ossee sono i tumori della mammella, prostata, polmone, tiroide e rene mentre tra i tumori ematologici il mieloma multiplo (8). In Italia si stima che l'incidenza di metastasi scheletriche riguardi circa 35.000 nuovi casi ogni /anno. Le metastasi ossee molto frequentemente possono causare dolore, ipercalcemia o eventi scheletrici correlati (SRE) tipo frattura patologica, compressione midollare, necessità di una chirurgia ortopedica decompressiva o di una radioterapia sui segmenti scheletrici interessati. Tali eventi condizionano pesantemente la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorandone lo stato psico - emozionale. I Bifosfonati (**BF**) rappresentano un'importante classe di farmaci dimostratisi utili per il trattamento di patologie metaboliche e oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico ma che possono essere causa di osteonecrosi della mandibola (**ONJ**, Osteonecrosis of the Jaw) (9) (11), (12) detta anche Necrosi Avascolare dell'Osso Farmaco indotta o Mandibola da **BF** (3) (10) (13) (15) patologia che non ha ancora una definizione precisa. **ONJ** o **BRONJ** viene definita come un'area di osso esposto nella mascella o nella mandibola che persiste per più di 6 settimane (14), associata o meno a dolore ed edema dei tessuti molli; osso necrotico non guarito (per più di un mese) di solito (ma non necessariamente) dopo un intervento dentistico; area radiopaca scarsamente demarcata dell'osso affetto ai raggi X.

2. Obiettivo

Obiettivo del presente documento è quello di fornire indicazioni in ambito onco-ematologico per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con BF o RANKL inibitori, specialmente quelli sottoposti a terapia per via endovenosa e che devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche (2) (3). Lo scopo del documento è quindi di fornire nell'interesse del paziente un documento unico e condiviso che conduca ad un comportamento clinico razionale e basato sull'evidenza scientifica attualmente disponibile (6) (7) (14) , e sulle esperienze cliniche documentate e più recenti (4) (5), nella gestione dei soggetti oncologici e non, trattati con BF, RANKL inibitori e altri medicinali biologici che sempre in maggior numero si rendono disponibili per patologie oncologiche e non (17), (18), (22), (25), (23), (24). Secondo la medicina basata sull'evidenza (EBM) l'attuale livello di evidenza è basso, ma il grado di raccomandazione è elevato (livello di evidenza VI, grado di raccomandazione A) (13).



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 4/15

3. Ambiti di applicazione della Raccomandazione n. 10, settembre 2009 del Ministero della Salute

A CHI	La Raccomandazione, come detto nel documento del Ministero della Salute, è indirizzata a: Regioni e Province Autonome, Direzioni sanitarie aziendali, responsabili della funzione aziendale dedicata alla gestione del rischio clinico, a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione di detti farmaci. La Procedura Aziendale verrà applicata ed implementata in tutte le Strutture Sanitarie della ASL Avellino ove afferiscano pazienti oncologici e non in trattamento con Bifosfonati per via endovenosa ma anche inibitori di RANKL per via sottocutanea ed è rivolta a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura dei predetti pazienti oncologici (Medici Specialisti, Infermieri, Farmacisti, Igienisti Dentali).
DOVE	La Raccomandazione trova applicazione nelle strutture sanitarie pubbliche (Ospedaliere, Universitarie, IRCSS) e private (accreditate e non) e, in particolare, nelle unità operative di Oncologia Medica e di Ematologia, negli studi Odontoiatrici e nelle strutture Maxillo -Facciali, nelle Farmacie Ospedaliere e, per alcuni aspetti peculiari, presso il domicilio del paziente.
PER CHI	La Raccomandazione è a tutela dei pazienti che necessitano di cure con farmaci contro le metastasi ossee e l'osteoporosi per i quali si rendesse necessario ricorrere a cure odontoiatriche nel corso di tali trattamenti ed è rivolta a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura dei predetti pazienti: Medici Specialisti Oncologi, Ematologi, Internisti, Ortopedici, Odontoiatri Infermieri, Farmacisti, Igienisti Dentali, Medici di Medicina Generale).

4. Meccanismo di azioni dei BF e dei RANKL inibitori

I **bifosfonati (BF)**, come l'**acido zoledronico**, l'**etidronato**, il **pamidronato**, l'**ibandronato**, il **tiludronato** (non in commercio in Italia), l'**acido risedronico** e l'**acido alendronico** sono farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo e quindi il suo turnover e l'apposizione di nuovo osso. Questo meccanismo avviene mediante l'inibizione degli osteoclasti e la morte degli osteociti. I **BF** si legano ai cristalli minerali della superficie ossea. Durante il rimodellamento osseo gli osteoclasti riassorbendo l'osso inglobano i **BF** che funzionano come un analogo dell'isoprenoide di fosfato. Quest'ultimo, in condizioni fisiologiche, è essenziale per la funzione dell'enzima GTPasi che a sua volta previene l'apoptosi degli osteoclasti (*via del mevalonato*). A livello microscopico gli osteoclasti perdono la morfologia frastagliata dei bordi tipica della loro attività nella *fossette* o *lacune di Howship*, che si formano proprio per azione erosiva degli osteoclasti, quindi si ritirano dalla superficie ossea. Nei normali cicli di turnover osseo, gli osteoclasti riassorbono l'osso in risposta al paratormone e al recettore **RANKL**. In seguito alla stimolazione gli osteoclasti sviluppano un bordo frastagliato all'interfaccia con l'osso e secernono acido cloridrico avente un pH di 1 in dette lacuna di Howship.

L'HCl demineralizza la matrice minerale, lasciando solo la trama di collagene che a sua volta viene distrutta dalle collagenasi. Questa azione conduce alla perdita del riassorbimento osseo. La serie di eventi descritta causa a sua volta la secrezione di proteina morfogenetica ossea -7 (BMP - 7) e dei fattori di crescita insulin growth factor 1 e 2 (ILG2/ ILG2) che possiedono entrambe un ruolo importante nella stimolazione della sintesi di tessuto osseo con funzione di stimolazione della formazione ossea. BMP e ILG - 1 e ILG - 2 promuovono la differenziazione delle cellule totipotenti in osteoblasti che a loro volta formano tessuto osteoide nel quale rimarranno intrappolate. Con il tempo si trasformano in osteociti maturi che partecipano alla mineralizzazione del tessuto osteoide in tessuto osseo maturo. Questa azione conduce alla perdita del riassorbimento osseo. Pertanto viene inibito sia il riassorbimento osseo che la nuova apposizione di osso. L'osso vecchio non viene più rimosso e nuovo tessuto osteoide non può essere formato. L'osso vecchio sopravvive oltre la sua vita programmata. Essendo gli osteociti cellule non immortali può verificarsi che esse muoiano lasciando che l'osso vecchio divenga necrotico. Occorre chiarire che gli osteociti non si trovano nell'osso per formare tessuto osseo nuovo, ma solo per mantenere la matrice minerale dell'osso esistente. Così che gli osteociti, non essendo controbilanciati da un nuovo ciclo di rimodellamento e apposizione, tenderanno ad ipermineralizzare l'osso in cui sono contenuti. E' questo l'effetto ricercato e desiderato quando viene trattata la osteoporosi o le metastasi ossee con i **BF** che agiscono principalmente attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Più di recente alcune ricerche hanno evidenziato un meccanismo d'azione alternativo, che si esplica attraverso un aumento dei meccanismi di differenziazione delle cellule osteoblastiche. La combinazione dei due processi, ha quale effetto finale una riduzione nel turnover del tessuto osseo con conseguente aumento nell'emivita dello stesso tessuto. Tale effetto, pertanto, contribuisce ad una maggiore resistenza dell'osso trattato con **BF**, in quanto viene preservato lo spessore e la connettività trabecolare, con conseguente ridotto rischio di frattura. D'altra parte, l'aumento della resistenza dell'osso non sembra l'unico fattore in gioco, dato che una meta - analisi degli studi clinici condotti con tali farmaci ha dimostrato che la variazione nella densità ossea non riesce a spiegare da sola la riduzione nel rischio di fratture; pertanto altri fattori, come ad esempio l'inibizione dell'angiogenesi a livello tissutale, potrebbero essere coinvolti. Più recentemente, considerata la disponibilità farmacologica di aminobisfosfonati di sintesi caratterizzati da un effetto più marcato, l'uso di tali farmaci è stato esteso a pazienti con metastasi ossee secondarie a tumori solidi o al mieloma multiplo. Il trattamento con **BF** ha prodotto infatti in tali patologia una riduzione significativa delle complicanze scheletriche, quali fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia determinando una minore necessità di interventi chirurgici e/o radioterapici sui segmenti ossei interessati. Per queste ragioni i **BF** sono diventati terapia standard nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee. Nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, **BF** vengono utilizzati prevalentemente in formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti; mentre in ambito oncologico, si ricorre alla somministrazione endovena. Nel trattamento dell'osteoporosi tali farmaci sono estesamente utilizzati, visto che numerosi RCTs (Studi Randomizzati Controllati) hanno confermato gli effetti di prevenzione dei **BF** sul rischio di fratture osteoporotiche. Per esempio, dai dati del Fracture Intervention Trial, la percentuale di donne osteoporotiche trattate con alendronato ha mostrato un 42% di riduzione nel rischio relativo di fratture multiple, con effetti terapeutici evidenti già dopo tre mesi di trattamento (29).



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 6/15

Heaney et al. (30) hanno rianalizzato i dati di quattro RCTs, selezionando i soggetti senza fratture primarie ma con diagnosi di osteoporosi definita in base alla valutazione della densità ossea. Dopo tre anni di follow-up il risedronato (5mg/die) riduceva di circa il 75% l'incidenza di fratture vertebrali, sia nei soggetti di età media di 64 anni che in quelli di età media di 76 anni. Pertanto, alla luce di tali evidenze, la gran parte delle linee guida pubblicate raccomandano l'uso di tali farmaci nelle donne di età >75 anni, con pregressa frattura osteoporotica, nelle donne di età compresa tra 65-74 anni a seguito di una documentata riduzione della densità ossea e nelle donne più giovani in presenza di fattori di rischio aggiuntivi [6]. La stessa Agenzia Italiana del Farmaco autorizza il rimborso a carico del SSN dei **BF** in alcune condizioni riportate nella nota 79 (AIFA):

- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi;
- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore;
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T - score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi);
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T - score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o <4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:
 - ✓ storia familiare di fratture vertebrali
 - ✓ artrite reumatoide e altre connettiviti
 - ✓ pregressa frattura osteoporotica al polso
 - ✓ menopausa prima 45 anni di età
 - ✓ terapia cortisonica cronica.

Attualmente la ricerca sostiene che sia proprio la dose accumulata del farmaco in oggetto ad essere l'elemento più veritiero per definire il rischio di effetti indesiderati gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola (15) (16).

Di recente è stato reso disponibile il denosumab, un anticorpo monoclonale inibitore di RANKL (22). L'aumento dell'attività osteoclastica, stimolata da RANKL, è un mediatore chiave della distruzione dell'osso nella malattia ossea metastatica e nel mieloma multiplo. Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) che ha come target e lega il RANKL con una elevata affinità e specificità, prevenendo il verificarsi dell'interazione RANKL/ RANK, riducendo così il numero e la funzione degli osteoclasti, con conseguente diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro. Il meccanismo d'azione è stato studiato inizialmente sui tumori a cellule giganti dell'osso che sono caratterizzati da cellule stromali neoplastiche che esprimono il RANK ligando e cellule giganti simili agli osteoclasti che esprimono il RANK. Nei pazienti con tumore dell'osso a cellule giganti, denosumab si lega al RANK ligando, riducendo in modo significativo o eliminando le cellule giganti simili agli osteoclasti.



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 7/15

Conseguentemente, l'osteolisi è ridotta e lo stroma proliferativo del tumore è sostituito da osso nuovo a struttura densa, non proliferativo, differenziato. A fronte degli effetti benefici di tali farmaci, nel corso degli ultimi anni è emerso che i **BF**, particolarmente quando utilizzati sotto forma di aminoderivati, ad alto dosaggio ed in pazienti con neoplasie maligne ma anche il denosumab sono associati ad un evento avverso denominato osteonecrosi della mandibola (ONM o ONJ) - Bisphosphonate - Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) -, caratterizzato da alcuni dei seguenti segni e sintomi:

1. irregolare ulcerazione delle mucose con esposizione ossea a livello della mandibola della mascella;
2. dolore o gonfiore della mandibola interessata;
3. infezione spesso accompagnata da infiltrato purulento.

4.1 Fisiopatologia di ONJ /BRONJ/DRONJ/ MRONJ

Gli acronimi **ONJ /BRONJ/DRONJ/ MRONJ** si riferiscono all'evento patologico conosciuto come osteonecrosi del mascellare causato rispettivamente da **BF**, denosumab o altri farmaci biologici come aflibercept, bevacizumab, everolimus, sunitinib, temsirolimus, adalimumab (25), (27). La definizione di osteonecrosi del mascellare prevede la presenza di tre criteri:

- A) un'area di osso esposto nel cavo orale a livello mascellare/mandibolare, che non guarisce dopo 8 settimane dall'identificazione da parte di personale sanitario,
- B) in soggetti che sono in terapia o hanno assunto bifosfonati o denosumab e
- C) non sono mai stati trattati con terapia radiante nella regione capo - collo".

Questa recente definizione inserisce, rispetto al passato, anche il denosumab e verrà aggiornata a breve per il riscontro di osteonecrosi del mascellare associata anche all'uso di agenti anti angiogenetici (5) (17). Va segnalato che alcuni rari casi di osteonecrosi del mascellare si verificano anche nella popolazione mai trattata con BF, RANKL inibitori o farmaci anti angiogenetici e che c'è un elenco di patologie del cavo orale che entrano in diagnosi differenziale con l'osteonecrosi del mascellare. La natura di questa condizione è, in sintesi, riconducibile a una osteomielite cronica generalmente sostenuta da batteri della flora microbica orale (*Actinomyces*, ma anche *stafilococchi*, *streptococchi* e *candida*) che porta a necrosi il tessuto osseo, alla sua esposizione, con scarsa tendenza al sequestro. La patogenesi è complessa e multifattoriale e la sequenza è variamente definita (2,3). Non è un effetto necrotico/tossico diretto dei farmaci, ma l'inibizione protratta dell'attività osteoclastica e dell'angiogenesi, i deficit immunitari innati o acquisiti e gli interventi odontoiatrici invasivi che espongono all'infezione. Ancora poco comprensibile risulta la fisiopatologia della ONJ/BRONJ. L'elemento infettivo è importante ma non è ancora chiaro se l'infezione preceda la necrosi o se si tratti piuttosto di sovrainfezione su una base necrotica. La presenza batterica stimola il riassorbimento osseo e può contribuire alla necrosi dell'osso. Un ruolo importante sembra essere la riduzione del turnover osseo. Questo fattore è suggerito dall'associazione della ONJ con i farmaci anti-riassorbitivi, con relativo rischio dose - correlato. Anche altre condizioni risultano associate a basso turnover osseo nelle quali il problema dell'ONJ non si presenta.



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag.8/15

I **BF** potrebbero agire sulla ONJ anche tramite una riduzione della vascolarizzazione, grazie alle loro proprietà anti - angiogenetiche. D'altra parte, questa condizione è stata osservata anche in alcuni pazienti in terapia con farmaci anti-angiogenetici, quali sunitinib o bevacizumab. Il Denosumab non possiede però proprietà antiangiogenetiche. Alcuni Autori (32) considerano importante il ruolo dei cheratinociti nell'osteonecrosi avascolare da **BF** nel senso che anche queste cellule sarebbero influenzate dall'apoptosi indotta dai **BF**; questo evento potrebbe determinare una riduzione della barriera mucosa del cavo orale. Un eventuale intervento chirurgico, può causare un'infezione da parte di alcuni batteri comunemente presenti nel cavo orale (*A. israeli*, *E. coli*, *B melaninogenicus*), con conseguente riduzione del pH nel microambiente nella ferita chirurgica. Tale riduzione favorisce la deposizione nell'osso dei **BF** insieme a sali di calcio. Pertanto l'alta concentrazione di farmaci bifosfonati che si raggiunge nel microambiente potrebbe incrementare i livelli di apoptosi dei cheratinociti della gengiva aderente, favorendo l'invasione batterica dei tessuti profondi, e ciò può quindi spiegare perché l'osteonecrosi avascolare si verifica nella regione maxillo-facciale se pure è stato riportato un caso di osteonecrosi avascolare del meato acustico esterno a seguito di un intervento chirurgico in tale sede (33). Altri Autori suggeriscono, infine, che possano esistere elementi genetici di predisposizione all'ONJ, in particolare parrebbero maggiormente a rischio i carriers di particolari polimorfismi della farnesil - pirofosfato - sintetasi e del citocromo CYP450 CYP2C8. A partire dai primi report sulla ONJ associati al trattamento con farmaci anti - riassorbitivi, la maggior parte dei casi (>90%), sono descritti in pazienti oncologici in trattamento con dosi di **BF** 10 volte maggiori rispetto a quelle usate per l'osteoporosi. Le procedure odontoiatriche invasive rappresentano importanti fattori di rischio (31). La maggior parte dei casi (95%) di BRONJ appaiono associati al trattamento con acido zoledronico o pamidronato, somministrati per via endovenosa per il controllo delle metastasi ossee. La prevalenza del fenomeno, dopo somministrazione endovena di **BF** in pazienti con metastasi ossee o mieloma, risulta variare dall'1,3% fino al 10%. Il tempo medio di insorgenza varia da uno a tre anni di esposizione al farmaco. Anche se numerose revisioni della letteratura documentano che la BRONJ è fortemente associata all'uso dei **BF** ad alte dosi per via venosa e suggeriscono che la severa soppressione del turnover osseo è alla base della sua patogenesi, ad oggi esistono poche evidenze provenienti da studi eziologici (caso - controllo o coorte) o da trials clinici che confermino l'associazione causale tra **BF** orali, largamente utilizzati nella terapia dell'osteoporosi, e BRONJ. L'incidenza di BRONJ risulta decisamente più bassa, quando i **BF** vengono somministrati per via orale ed a basse dosi, tipicamente nel trattamento preventivo delle fratture osteoporotiche. In una survey condotta in Australia (28) si è stimata un'incidenza di BRONJ in pazienti osteoporotici, trattati settimanalmente con alendronato, pari a 0,01 - 0,04%. In seguito ad estrazione dentale tale incidenza è aumentata fino a 0,09 - 0,34%. In uno studio caso - controllo, condotto utilizzando i dati di prescrizione farmaceutica ed i dati delle prestazioni ospedaliere, è stato osservato un aumento del rischio di interventi chirurgici alla mandibola di circa 4 volte superiore nei pazienti in trattamento con **BF** sistemici ed un aumento non significativo associato al trattamento con **BF** orali. In uno studio caso - controllo nested condotto in Canada, il rischio di osteonecrosi asettica (AON) per alendronato, etidronato e risedronato è risultato pari a 2,87 (95% IC: 1,46 - 5,67), 2,43 (95% IC: 1,05 - 5,62), e 3,34 (95% IC: 1,04 - 10,67), rispettivamente.

Infine, una recente revisione sistematica della letteratura ha provato a sviluppare un modello che fosse in grado di identificare i potenziali fattori di rischio associati allo sviluppo di BRONJ in soggetti in trattamento con **BF** per indicazioni diverse dalle neoplasie ossee. Su 99 casi di ONM identificata in soggetti trattati con **BF**, 85 avevano l'indicazione clinica di osteoporosi, 10 di malattia di Paget, 4 altre indicazioni cliniche. Una storia di estrazione dentaria è stata rilevata nel 92,5% dei pazienti trattati per l'osteoporosi e nel 67% dei pazienti con malattia di Paget. Il 38,7% dei pazienti con osteoporosi risultava in trattamento con **BF** da oltre 5 anni, mentre il 54,8% da 1 a 5 anni. Oltre il 50% dei pazienti con osteoporosi è risultato in trattamento concomitante con corticosteroidi.

4.2 Aspetti clinici

L'osteonecrosi può rimanere per lungo tempo asintomatica o paucisintomatica e presentarsi solo come un'esposizione ossea, così come può verificarsi dopo mesi dall'interruzione del trattamento con **BF** o **RANKL** inibitori. L'inizio tipico è caratterizzato da un 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 o della mascella; in rare occasioni può essere caratterizzata da una sinusite cronica la cui causa è da ascrivere ad una fistola oro - antrale o fuoriuscita di materiale maleodorante da fistole cutanee. Obiettivamente la fase iniziale è rappresentata da un dente con maggiore mobilità nell'alveolo non ascrivibile ad un processo periodontale cronico (stadio 0);

5. Azioni – Descrizione delle attività

La procedura/protocollo per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/ mandibola in ambito oncologico deve prevedere tre diverse modalità di intervento:

5.1 Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con BF o RANKL inibitori.

Il Medico curante che propone al paziente oncologico una terapia con Bifosfonati e.v.
(**All. 4**) deve:

- informare il paziente sui benefici e sugli effetti collaterali del farmaco proposto (pamidronato/acido zoledronico, denosumab) (**Anche All. 9, 10, 11**), segnalando il rischio di osteonecrosi mascellare/mandibolare (v. ALLEGATO 3) e facendo firmare al paziente il consenso informato (**All. 6**).
- richiedere una visita odontoiatrica prima di iniziare detta terapia unitamente all'esecuzione di una RX ortopantomografia (OPT) (**All. 2**).
- iniziare il trattamento con **BF**, previo consenso dell'odontoiatra, qualora non sia necessario alcun trattamento odontoiatrico preventivo di bonifica dentaria (**All. 5**).

L'Odontoiatra, se necessario, dopo aver valutato una OPT, procederà alla bonifica del cavo orale mantenendo i pazienti sotto stretto controllo odontoiatrico. A fine cure odontoiatriche di bonifica, il paziente verrà nuovamente visitato e, a completa guarigione, verrà rilasciata l'idoneità al trattamento con BF ev. I pazienti dovranno poi essere inseriti in un programma di follow-up (quadri-semestrali) di controlli radiografici e di igiene orale personalizzata. Recentemente BF per via venosa, a dosaggi più bassi e con lunghi intervalli fra le somministrazioni, sono stati introdotti anche nel management del paziente con osteoporosi. Ad oggi non esistono dati sulla prevalenza di ONM con tali schemi di trattamento. E' consigliabile, tuttavia, anche in questi pazienti, una valutazione odontoiatrica preliminare.

5.2 Pazienti che hanno già iniziato la terapia con BF o RANKL inibitori ma non presentano sintomi.

- **Il Medico Specialista:** ai pazienti asintomatici già in terapia con **BF** non è consigliabile far sospendere tale trattamento ma prevedere una visita dall'odontoiatra per effettuare una valutazione clinica per la ricerca di eventuali patologie orali.
- **L'Odontoiatra,** dopo la prima visita, in accordo con il Medico Specialista, stabilisce tempi e modalità delle eventuali cure odontoiatriche nonché, se necessario, la sospensione della terapia con **BF** ev o **RANKL** inibitori. Al termine della cura e al completamento della guarigione della mucosa verrà rilasciata l'idoneità alla ripresa della terapia con **BF** ev. o **RANKL** inibitori.
- I Pazienti dovranno essere inseriti in un programma di follow - up (quadri - semestrali) di controlli radiografici e di igiene personalizzata. Saranno fondamentali il mantenimento di livelli ottimali di igiene orale, l'informazione e la sensibilizzazione del paziente

5.3 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con BF o RANKL inibitori.

- **Il Medico Specialista** deve **inviare con urgenza** all'Odontoiatra, il paziente che presenta segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM (**All. 7**).
- **L'Odontoiatra/ Odontostomatologo** o lo **Specialista Maxillo Facciale** effettuerà una valutazione dettagliata della situazione provvedendo ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate e non invasive, impostando una eventuale terapia antibiotica ed un programma di controlli frequenti per seguire l'evoluzione della lesione valutando la possibilità di un eventuale intervento chirurgico. Al termine della cura e al completamento della guarigione della mucosa, verrà rilasciata l'idoneità alla ripresa della cura con bifosfonati ev. Questi pazienti dovranno essere inseriti in un programma di follow - up che prevede controlli clinici e radiologici.



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 11/15

6. Importanza della prevenzione nella riduzione di ONJ

L'impatto della prevenzione, nel ridurre l'incidenza di **ONJ/ BRONJ**, nei pazienti oncologici trattati con **BF** o **RANKL** inibitori è stata scientificamente dimostrata, soprattutto è stata valutata l'importanza sia della visita odontostomatologica di routine prima di iniziare la terapia, sia dei controlli periodici durante la terapia stessa (**Ail. 3**). Prima di iniziare il trattamento con **BF**, i pazienti, adeguatamente informati (**Ail. 1, 3, 6**) vanno inviati ad 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. L'Odontostomatologo/ odontoiatra prende in carico il paziente, stila il piano di trattamento che comunicherà al medico specialista oppure direttamente alla struttura che ha in carico il paziente stesso. In caso di interventi chirurgici endorali è opportuno che la terapia con **BF** venga posticipata di almeno un mese e, comunque, fino alla completa guarigione della mucosa gengivale del punto estrattivo o chirurgico in genere. Sono comunque sconsigliati interventi di implantologia orale ed è necessario rendere meno traumatiche le protesi rimovibili. Nel caso di pazienti asintomatici che assumono **BF**, il Medico Specialista o il Medico di Medicina Generale non dovrebbero far sospendere tale terapia, ma indirizzare il paziente dall'Odontostomatologo/ odontoiatra, che effettuerà un'attenta valutazione clinica evidenziando e trattando i problemi di salute orale e diagnosticando tempestivamente lo sviluppo di eventuali lesioni ossee o mucose (**Ail. 7**). Nel caso che si rendessero necessari e non procrastinabili alcuni interventi di chirurgia orale, l'Odontostomatologo/ odontoiatra decide, consigliandosi e collaborando con il medico specialista, le modalità da attuare per il trattamento dell'infezione, del dolore, al fine di ridurre/evitare il rischio di osteonecrosi adottando protocolli di trattamento specifici ed utilizzando tecniche poco traumatizzanti per i tessuti (**Ail. 5**). Soprattutto saranno fondamentali il mantenimento di livelli ottimali di igiene orale, l'informazione e la sensibilizzazione del paziente. Nel caso di pazienti sintomatici in corso di trattamento con **BF**, sarà cura del medico specialista curante evidenziare i segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di **ONJ** (**Ail. 7**), in modo tale che l'Odontostomatologo/ odontoiatra possa effettuare: 1) valutazione dettagliata della situazione; 2) provvedere a ridurre la sintomatologia dolorosa del paziente mediante terapie mirate e non invasive; 3) impostare una terapia antibiotica ed un programma di controlli frequenti per seguire l'evoluzione della lesione, nonché raggiungere e mantenere un adeguato livello di igiene orale provvedendo agli interventi chirurgici necessari. La sospensione della terapia dovrebbe essere decisa in collaborazione tra il medico specialista e l'odontoiatra (26), valutando attentamente, per ogni singolo paziente i rischi ed i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione anche della terapia con **BF** o **RANKL** inibitori. Per quanto riguarda la pratica della sospensione del trattamento anti - riassorbitivo in occasione di procedure invasive dentali fino alla completa guarigione nel sito di estrazione, esistono poche evidenze a supporto, anche considerando il fatto che i BP permangono nel tessuto osseo per diversi anni. La Task Force creata per la prevenzione dell'**ONJ /BRONGY** (nonostante la scarsità di evidenze) raccomanda di farlo nei pazienti con molti fattori di rischio per tale complicanza (diabete, patologia periodontale, trattamento glucocorticoide, fumo.) a patto che non vi siano eccessivi rischi per l'osso.



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 12/15

Nel 2011, l'American Dental Association Guidelines ha riconosciuto il basso rischio di ONJ nei pazienti osteoporotici, stabilendo come la cessazione della terapia con **BF** non sia necessaria prima di procedure dentali.

7. Note di buona pratica clinica

I Medici e gli altri Operatori Sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette ADR gravi e/o inattese di farmaci di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività al Responsabile della farmacovigilanza della Farmacia e al Responsabile della U.O. Risk Management. Infine, per il principio di cautela e viste le recenti note AIFA relative alla somministrazione di **sunitinib** (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-sunitinibsutent30112010>) e di **bevacizumab** (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-30112010>), **è indicato applicare queste raccomandazioni anche in pazienti che necessitano l'assunzione di farmaci a cosiddetto target biologico** (e.g. sunitinib, bevacizumab) per la prevenzione della osteonecrosi delle ossa mascellari. Le raccomandazioni del management odontoiatrico proposte riprese nel presente documento sono tratte da Bedogni A et al. (6).

8. Terminologia e abbreviazioni

ONJ - Osteonecrosis of the Jaw
ONM - Osteonecrosi della mascella/mandibola
BRONJ - Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw
DRONJ - Denosumab related osteonecrosis of the jaws
MRONJ - Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw
BP - Bifosfonati
BF - Bifosfonati
RANKL - Receptor of Nuclear Factor KappaB Ligand
Denosumab - Anticorpo Monoclonale inibitore di RANKL (RANK Ligand), atto ad inibire il rimaneggiamento con perdita di massa ossea
RCTs - Studi Randomizzati Controllati
OPT - Ortopantomografia, tecnica radiografica che fornisce un'immagine dei denti, delle arcate dentarie, delle ossa mandibolari e mascellari e dei seni mascellari in un'unica pellicola radiografica
e.v. - endovena
BMD - Body Mass Density
AON - Osteonecrosi asettica
ADR - Adverse drug reaction.

9. Riferimenti bibliografici e sitografia

1. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati. Raccomandazione n. 10, settembre 2009. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf
2. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF. www.SIPMO.it
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2009 update. Aust Endod J 2009;35(3):119-30.
4. <http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita.jsp?id=3058&menu=formazione>
5. J Bone Miner Res 2014; DOI:10.1002/jbmr.2405. CDI
6. Bedogni A, Campisi, Fusco, Agrillo, (Raccomandazioni per prevenzione e cura dell'osteonecrosi delle ossa mascellari - OPEN ACCESS -GENNAIO 2014 vers.1.1- Allegato 19). <http://www.policlinico.pa.it/portal/pdf/news/2014/PROMaF/Allegato20-nov2014.pdf>. Raccomandazioni-
7. Khan AA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015 Jan; 30(1):3-23
8. Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002, 20:3719-3756.
9. Conte P, Guarneri V: Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. Oncologist 2004, Suppl 4:28-37.
10. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005, 104:83-93.
11. Bamias A, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005, 23:8580-8587.
12. Durie BG, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005, 353:99-102
13. Khosla S et al. Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the Jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. ASBMR Task Force on Bisphosphonate-Associated ONJ. J Bone Miner Res. 2007 Oct;22(10):1479- 91).
14. Hansen T, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 2006, 35:155-160.
15. Mignogna MD, et al. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. J Clin Oncol 2006, 24:1475-1477.
16. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Expert panel recommendations: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. J Am Dental Assoc 2006, 137:1144-1150.
17. Bennett CL, et al. The Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. JAMA 2005, 293:2131-2140.

18. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-21.
19. Santini D, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002, 8:1080-1084.
20. Woo SB, Hande K, Richardson PG: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005, 353:99-102. Cassoni A. et al. "Case Report Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? Case Reports in Dentistry" Volume 2016 (2016), Article ID 2856926, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2856926>
21. S. L. Ruggiero, T. B. Dodson, J. Fantasia et al., "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 72, no. 10, pp. 1938–1956, 2014.
22. W.-X. Qi, L.-N. Tang, A.-N. He, Y. Yao, and Z. Shen, "Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials," *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 2, pp. 403–410, 2014.
23. N. Scheinfeld, "Adalimumab: a review of side effects," *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 4, no. 4, pp. 637–641, 2005.
24. R.H.M. Preidl, T. Ebker, M. Raithel, F. Wehrhan, F.W. Neukam, and P. Stockmann, "Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report," *BMC Gastroenterology*, vol. 14, no. 1, article 6, 2014.
25. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. "Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology". *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print]
26. Taguchi A, Shiraki M, Sugimoto T, Ohta H, Soen S "Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw". *Japan Osteoporosis Society. Curr Med Res Opin.* 2016 Mar 23:1-29. [Epub ahead of print]
27. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. "New cancer therapies and jaw necrosis". *Br Dent J.* 2015 Sep 11;219(5):203-7. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.680. Review
28. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B et al. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
29. Cummings SR, et al. "Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial" *JAMA.* 1998 Dec 23-30;280(24):2077-82.
30. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH 3rd "Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women" *Osteoporos Int.* 2002;13(6):501-5.
31. Tetsuro Ikebe "Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw" Review journal homepage: www.elsevier.com/locate/osi 1348-8643/\$ – see front matter © 2012 Japanese Stomatological Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. [http://dx.doi.org/10.1016/S1348-8643\(12\)00045-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1348-8643(12)00045-6)
32. M. Sato, W. Grasser, N. Endo et al., "Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 88, no. 6, pp. 2095–2105, 1991. View at Publisher • View at Google Scholar • View at Scopus



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI
INIBITORI DI RANKL**

PG/RC 10
Rev: 00
Data: Novembre 2023

Pag. 15/15

33. Poliziotto MN, Cousins V and Schwarer AP. "Bisphosphonate associated osteonecrosis of the auditory canal". British Journal of Haematology (2006). Vol. 132, pag 417-422.
34. Cariolatto A, Carelli J, de Campos M, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP "Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review" J Evid Based Dent Pract. 2018 Jun;18(2):142-152. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.11.002. Epub 2017 Dec 2.

10. Aggiornamento della Raccomandazione

La presente procedura sarà oggetto di revisione periodica e sarà aggiornata in base alle evidenze emerse ed ai risultati della sua applicazione nella pratica clinica.

AII. 1.

QUESTIONARIO AD USO DEL **MEDICO PRESCRITTORE** PER LA VALUTAZIONE DELLO STATUS DENTALE E LA NECESSITA' DI VISITA/CURE ODONTOIATRICHE

Si sottopone a visita odontoiatrica almeno 2 volte all'anno?	SI ☐	NO ☐	
Esegue con regolarità sedute di igiene orale professionale?	SI ☐	NO ☐	
Lava i denti con lo spazzolino almeno 3 volte al giorno?	SI ☐	NO ☐	
Usa altri presidi per l'igiene orale? (e.g. collutori, gel)	SI ☐	NO ☐	
Utilizza il filo interdentale?	SI ☐	NO ☐	
Le sue gengive sanguinano spesso spontaneamente e/o al minimo traumatismo?	SI ☐	NO ☐	
Ha mai avuto gonfiore o dolore in sede gengivale? (e.g. ascesso parodontale, ascesso periapicale)	SI ☐	NO ☐	
Ha mai sofferto di infezioni dei denti? (e.g. faccia gonfia, pus)	SI ☐	NO ☐	
Ha mai avuto ulcere orali? (ricorrenti o associate a patologie sistemiche)	SI ☐	NO ☐	
Ha mai sofferto di mal di denti?	SI ☐	NO ☐	
Ha mai osservato un'alterazione del colore di qualche dente?	SI ☐	NO ☐	
Ha mai avuto dei trauma dentali o alle ossa mascellari?	SI ☐	NO ☐	
Dovrà sottoporsi ad estrazioni dentarie o interventi di chirurgia orale (e.g. impianti endosse, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) nei prossimi mesi?	SI ☐	NO ☐	
Porta protesi dentarie?	SI ☐	NO ☐	
Se sì, di che tipo? Specificare (fisso o rimovibile, totale o parziale)			
Assume cortisone in modo continuativo ?	SI ☐	NO ☐	
Assume cortisone o farmaci antiangiogenetici?	SI ☐	NO ☐	
Fuma?	SI ☐	NO ☐	
Beve alcolici?	SI ☐	NO ☐	
Specificare altre patologie associate:			



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione:
Novembre 2023

AII. 2. LETTERA PER ODONTOSTOMATOLOGO

Alla cortese attenzione dei colleghi **odontostomatologi**

Si invia il/la paziente _____

per consulenza specialistica **odontostomatologica**.

SINTESI ANAMNESTICA:

INDICAZIONE DEL BF o RANKL inibitore

☐ PATOLOGIA ONCOLOGICA _____

☐ PATOLOGIA OSTEOPOROTICA

VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____

• DEVE INIZIARE TERAPIA CON BF o RANKL inibitore ☐ SI ☐ NO

☐ HA INIZIATO TERAPIA CON BISFOSFONATI o RANKL inibitore ☐ SI ☐ NO

Data inizio terapia: _____ terapia in atto? ☐ SI ☐ NO

• PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA _____

Data sospensione terapia: _____

• AL MOMENTO DELLA VISITA, IL PAZIENTE DEVE ESSERE GIÀ IN POSSESSO DI RX
ARCATE DENTARIE/ OPT (PELLICOLA/CD CON REFERTO CARTACEO) ESEGUITA DA NON PIÙ
DI 30 GIORNI.

In attesa di riscontro scritto, si inviano cordiali saluti.

Data _____

Firma del medico _____
(TIMBRO)



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione:
Novembre 2023

AII. 3. NOTE PER IL PAZIENTE

**MANAGEMENT ODONTOIATRICO DEL PAZIENTE CANDIDATO ALLA TERAPIA CON BP o ANTICORPI
MONOCLONALI INIBITORI di RANKL**

ATTENTA VALUTAZIONE DEI TESSUTI DURI E MOLLI INTRAORALI

1. Visita odontostomatologica
2. Ortopantomografia per valutare lo stato dento-parodontale

**RAGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN OTTIMO STATO DI
SALUTE DENTO-PARODONTALE**

1. Estrazione di denti in inclusione parziale (e.g. inclusione mucosa)* o con scarsa prognosi (e.g. denti con malattia parodontale severa (mobilità 3) o non recuperabili con procedure protesiche o conservative.
*I denti inclusi, completamente ricoperti da tessuto osseo, non rappresentano siti "a rischio" e non necessitano di rimozione chirurgica.
2. Terapia endodontica o chirurgica delle lesioni periapicali croniche, a seconda della prognosi.
3. Terapie conservative e/o protesiche, se necessari.
4. Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura della protesi rimovibile allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari.
5. Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui).
6. Gli impianti dentali possono essere posizionati solo se è possibile posticipare l'inizio della terapia con NBP fino ad osteointegrazione avvenuta – La terapia implantare è sconsigliata quando il paziente deve sottoporsi a terapia con NBP per ev a causa di patologie oncologiche.

RAGGIUNGIMENTO DI UN ADEGUATO STATO DI IGIENE ORALE

1. Sedute di igiene orale professionale;
2. Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale.

AII. 4. PROGRAMMA PRELIMINARE PER IL MEDICO PRESCRITTORE

**PROGRAMMA DA SEGUIRE DA PARTE DELLO SPECIALISTA PRESCRITTORE DI
AMINOBISFOSFONATI o ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI di RANKL**

**VALUTARE I RISCHI/BENEFICI DI POSTICIPARE L'INIZIO DELLA TERAPIA CON
BISFOSFONATI**

1. Quando possibile l'inizio della terapia con BF o RANKL inibitori dovrebbe essere posticipata fino al raggiungimento per il paziente di un adeguato stato di salute dento-parodontale. Per garantire una completa guarigione clinica e radiografica dei tessuti, tutte le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere eseguite almeno 3-4 settimane prima dell'inizio della terapia
2. Stretta collaborazione tra oncologo o altro medico prescrittore di BF o RANKL inibitori e medico orale/odontostomatologo o altro specialista coinvolto nella cura del paziente.

SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA

1. Consegna di materiale informativo (lettera per l'odontoiatra, informazioni per il paziente).
2. Istruzioni onde evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti delle ossa mascellari durante il trattamento con BF o RANKL inibitori e per almeno i primi 5 anni successivi al termine della terapia con detti farmaci.
3. Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (ad es. dolore, gonfiore).
4. Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base alla via di somministrazione di BF o RANKL inibitori NBP, al numero di fattori di rischio concomitanti, e allo stato di salute del cavo orale.

All. 5. PROCEDURA PER ODONTOSTOMATOLOGO (pag 1 di 2)

**PROTOCOLLO PER ESTRAZIONI DENTARIE E/O INTERVENTI DI CHIRURGIA MINORE PER PAZIENTI
IN TRATTAMENTO CON BF o ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI di RANKL**

E' consigliato per le categorie di pazienti a rischio:

pazienti con diagnosi di ONM (Osteonecrosi del Massellare);

- pazienti con assunzione pregressa o in atto di amino-bisfosfonati per ev;
- pazienti con assunzione pregressa o in atto di amino-bisfosfonati per os da > 3 anni;
- pazienti con assunzione pregressa o in atto di amino-bisfosfonati per os da < 3 e con fattori di rischio locali/sistemici.

FASE PRELIMINARE:

Anamnesi e valutazione del rischio di ONM.

1. Registrare:

- il tipo di BP assunto (non amino-BP, amino-BP) la via di somministrazione (orale, e.v., intramuscolare);
- il periodo di assunzione e la posologia del NBP assunto; se la terapia con NBP è in atto o pregressa e, in quest'ultimo caso, da quanto tempo il NBP è stato sospeso e per quale ragione;
- le eventuali terapie concomitanti, ponendo particolare attenzione ai trattamenti chemioterapici e/o anti-angiogenetici;
- eventuali patologie sistemiche di cui il pz è affetto e le terapie in atto.

2. Richiedere OPT e eventualmente RX endorali. Se OPT dubbia, richiedere TC arcate dentarie on Cone Beam o spirale.

3. In caso di placca e tartaro, pianificare sedute di AT e FO da 2 a 3 settimane prima dell'estrazione programmata.

4. Prescrivere:

- Collutorio a base di clorexidina 0,12% senza alcol - sciacqui non diluiti, 3 volte al giorno, da 10 gg prima dell'estrazione programmata, fino ai 15 gg successivi.
- Antibiotico terapia sistemica a largo spettro - da iniziare 1 gg prima dell'estrazione fino alla guarigione del sito chirurgico:
 - o Amoxicillina + Ac. Clavulanico (Per pazienti allergici prescrivere: Clindamicina, Eritromicina, Azitromicina) per os- nei soggetti con assunzione pregressa o in atto di NBP orali (osteoporosi) < 3 anni, in presenza di fattori di rischio loc-sist oppure con assunzione pregressa o in atto BP orali > 3 anni.
 - o Metronidazolo 500mg per 3 die- nei sogg. con ONM oppure con assunzione pregressa o in atto di NBP ev senza ONM;
- probiotici gastro-intestinali (1 bustina al dì durante il periodo di antibioticotterapia, lontano dalla somministrazione dell'antibiotico, se per os)

FASE OPERATIVA:

1. Lettura, approvazione e firma del consenso informato del rischio a breve o lungo termine di ONM;
2. Anestesia locale senza vasocostrittore;
3. Estrazione del dente e toelette alveolare con manipolazione ossea minima (rimozione di detriti e tessuto di granulazione, alveoloplastica), mediante piezosurgery o pinza ossivora;
4. Adattamento della mucosa o del lembo e sutura per favorire guarigione per prima intenzione (cercando di evitare eccessive trazioni ai tessuti molli);
5. Prescrivere terapia antisettica locale (clorexidina gel) e ricostituiva (i.e. Acido ialuronico + aminoacidi essenziali) 3 volte/die a distanza di 15 min l'una dall'altra, per 15 gg (fino a guarigione clinica dell'alveolo).

L'adesione al protocollo si pone l'obiettivo di ridisegnare il percorso assistenziale di tale patologia emergente e di raccomandare a ciascun professionista, coinvolto in questo percorso, un ruolo operativo ben definito. Le indicazioni sono tratte sia dalla letteratura scientifica sulla BRONJ sia dalle "Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione" (Versione 1.1; Marzo 2013) di Bedogni et al., <http://www.policlinico.pa.it/portal/pdf/news/2014/PROMaF/Allegato20-Raccomandazioni-nov2014.pdf>, con il supporto delle Società Scientifiche Italiane SICMF e SIPMO, con il patrocinio del Collegio dei Docenti di Odontoiatria, della Società Italiana di Osteoncologia, della Società Italiana di Radiologia e di FNMOCeO-CAO. Le finalità che si intendono perseguire con la citata pubblicazione, supportata dal progetto AIFA "Farmaci anti-angiogenetici e rischio di osteonecrosi dei mascellari. Progetto multicentrico su dati retrospettivi, ottimizzazione della Farmacovigilanza e della prevenzione secondaria, studi genetici", sono quelle di cercare la sintesi del problema BRONJ, in quanto gli approcci metodologici a tale patologia risultano ancora troppo spesso frammentari e basati su esperienze personali.



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione:
Novembre 2023

All. 6. CONSENSO INFORMATO (pag 1 di 2)

**DICHIARAZIONE DI RICEVUTA INFORMAZIONE E CONSENSO AL TRATTAMENTO CON BF o
ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI di RANKL**

Sig./Sig.ra _____ nato/a a _____ il _____

Gentile paziente, in questo modulo vengono riassunti i concetti a Lei già oralmente espressi nel corso della visita, precisandoli e definendoli nelle loro linee essenziali, in modo da avere anche per iscritto il suo assenso alla esecuzione della terapia prescritta e concordata.

La informo che i pazienti che assumono o hanno assunto aminobisfosfonati per via endovenosa e/o per os o denosumab s.c. hanno un maggiore rischio di insorgenza di focolai osteonecrotici singoli o multipli delle ossa mascellari, che comportano l'esposizione dell'osso necrotico nel cavo orale e che sembrano attualmente non essere suscettibili di alcun trattamento.

L'osteonecrosi dei mascellari riconosce vari fattori di rischio/scatenanti (tabella sotto).

A seguito di quanto sopra espresso, il sottoscritto _____

informato dal/la Dott./ssa _____

DICHIARA

- di aver compreso lo scopo e la natura del trattamento;
- e di avere altresì consapevolezza dei rischi e delle complicazioni che potrebbero derivare od essere connesse al predetto trattamento;
- Possibili Fattori di rischio per l'insorgenza della BRONJ in pazienti in terapia con NBP.

FATTORI DI RISCHIO FARMACO-CORRELATI

- Potenza del bifosfonato (zoledronato > pamidronato) e del denosumab
- Modalità di somministrazione (e.v. > per os) Durata del trattamento

FATTORI DI RISCHIO LOCALI

- Traumi diretti e indiretti alle ossa mascellari
- Chirurgia dentale (e.g. estrazioni, impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale)
- Insufficiente igiene orale
- Parodontopatia
- Infezioni odontogene
- Tori mandibolari e/o mascellari
- Esostosi ossee, spine ossee, cresta miloioidea eccessivamente rappresentate
- Eccessivo consumo di alcolici e sigarette
- Precedenti episodi di osteonecrosi/osteomielite

FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI Età avanzata (>65 anni)

- Sesso femminile (?)
 - Razza caucasica (?)
 - Assunzione cronica di corticosteroidi
 - Assunzione di chemioterapici o thalidomide
 - Assunzione di estrogeni
 - Eccessivo consumo di alcolici e sigarette
 - Diagnosi di cancro (rischio maggiore: mieloma multiplo > Ca mammario > Ca altre sedi)
Diagnosi di osteopenia/osteoporosi concomitante alla diagnosi di cancro
 - Malnutrizione
 - Diabete metabolicamente scompensato
 - Immunosoppressione (es. infezione positiva HIV, trapiantati)
 - Anemie e talassemia
 - Coagulopatie
 - Iperlipidemie
 - Patologie del connettivo
 - Malattia di Gaucher
 - Lupus Eritematoso Sistemico
 - Ipotiroidismo
-
- di volersi sottoporre al trattamento farmacologico proposto/a dai sanitari, reso edotto dei motivi che ne consigliano l'esecuzione in rapporto alla patologia da cui sono presumibilmente affetto
 - di aver preso visione di questo documento nella sua interezza e di averne compreso significato prima di avere firmato.

Data _____ Firma del medico

Firma del paziente

**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA
DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione: Novembre 2023

AII. 7. SEGNI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI BRONJ

Segni clinici per la diagnosi di BRONJ

Stadio 1	BRONJ focale: in presenza di almeno un segno clinico minore e con un addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare* della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci n Segni clinici minori e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e ossea, esposizione ossea, fistola mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare postestrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/dissestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli n Segni TC: ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza dell'alveolo postestrattivo, slargamento dello spazio parodontale a) Asintomatica b) sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 2	BRONJ diffusa: in presenza di almeno un segno clinico minore e con un addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi n Segni clinici minori e sintomi: come per stadio 1 n Segni TC: osteosclerosi diffusa, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite a) Asintomatica b) sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 3	BRONJ complicata: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti n Segni clinici minori: fistola extraorale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità pretematurale della mandibola con o senza occlusione conservata n Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

* Per regione dento-alveolare s'intende quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico degli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari.

Fonte: Bedogni A, et al. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova:

Tratto Da DENTAL CADMOS 9/2013



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione:
Novembre 2023

Al. 8. DESTINATARI DELLA PROCEDURA

ATTORI	RESPONSABILITA' ATTRIBUITE
Specialista in ONCOLOGIA EMATOLOGIA GERIATRIA MEDICINA INTERNA GINECOLOGIA ORTOPEDIA REUMATOLOGIA	- Informazione/formazione del paziente sui rischi derivanti dalla terapia con NBP - Acquisizione del consenso informato prima dell'impostazione della terapia con NBP - Invio del paziente che deve iniziare o che ha già iniziato NBP all'Odontostomatologo - Invio del paziente con BRONJ all'UOS di Medicina Orale (0916552221- <i>Allegato 2</i>) - Collaborazione multidisciplinare - Modulo informativo per l'odontoiatra (<i>Allegato 15</i>) - Produzione di report annuali sui pazienti seguiti presso la UO - Recall dei pazienti a seguito del monitoraggio
MEDICO di MEDICINA GENERALE	- Motivazione e sensibilizzazione del paziente - Questionario status dentale (<i>Allegato 3</i>) - Informazione/formazione del paziente - Collaborazione multidisciplinare con i professionisti sanitari coinvolti
ODONTOSTOMATOLOGO/ ODONTOIATRA	- Inserimento dei pazienti nei programmi di prevenzione primaria e secondaria di BRONJ da NBP (es. paziente oncologico vs osteometabolico) - Applicazione del "Management Odontoiatrico" previsto nelle tabelle PROMaB (<i>Allegati 5, 7, 8, 9</i>) - Motivazione e sensibilizzazione del paziente- informazione/formazione del paziente in merito alla corretta igiene orale ed alla necessità di comunicare immediatamente ogni segno/sintomo del cavo orale in caso di terapia con NBP - Collaborazione multidisciplinare - Produzione di report annuali sui pazienti seguiti presso la UO - Monitoraggio della procedura - Eventuale procedura di segnalazione al referente AIFA in caso di evento avverso (i.e. ONJ) (<i>Allegato 10</i>)
Farmacologo clinico (referente AIFA)	Procedura di segnalazione all' AIFA in caso di evento avverso (i.e. ONJ), al Direttore Sanitario e al referente RM
Direttore Sanitario Direttore di Presidio	Informare e diffondere la procedura a tutto il personale del settore di pertinenza
Referente RM	Monitoraggio della procedura



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA
DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione: Novembre 2023

AII. 9. TABELLA AMINOBIFOSFONATI (pag 1 di 2)

MOLECOLA/E	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
ACIDO ALENDRONICO (SALE SODICO) (ALENDRONATO)	• Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale • Trattamento dell'osteoporosi negli uomini • Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi	ACIDO ALENDRONICO FG (FG), ACIDO ALENDRONICO FIDIA (FIDIA), ACIDO ALENDRONICO SIGMA TAU (WELCOME), ACIDO ALENDRONICO GERMED (GERMED), ADRONAT (NEOPHARMED), ALENDRONATO ALTER (ALTER), ALENDRONATO ARROW (ARROW), ALENDRONATO AHCL (ACCORD HEALTHCARE), ALENDRONATO ALMUS (ALMUS), ALENDRONATO DOC (DOC GENERICI), ALENDRONATO EG (EG), ALENDRONATO MYLAN (MYLAN GENERICS), ALENDRONATO Pensa (Pensa), ALENDRONATO RANBAXY (RANBAXY), ALENDRONATO RATIOPHARM (RATIOPHARM GMBH-D), ALENDRONATO SANDOZ(SANDOZ), ALENDRONATO TEVA(TEVAPHARMA), ALENDROS (ABIOGEN), ALENIC (EG), ASTON(BIOHEALTH PHARMACEUTICALS), DORYX (BIOETHICAL), DRALENOS(CABER), DRONAL (SIGMA-TAU), FOSAMAX (MERCK SHARP DOHME), GENALEN (GENTILI), GLAMOR (AGIPS), LOSS (SO.SE.PHARM), NOFRATTIL (SF GROUP), PORODRON (BENEDETTI), REALEN (RENDE)
ACIDO ALENDRONICO (ALENDRONATO) + COLECALCIFEROLO (VIT D)	• Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in pazienti che sono carenti di vitamina D e non assumono già terapia specifica • Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee • Trattamento dell'ipercalcemia maligna	FOSAVANCE (MERCK SHARP DOHME), ADROVANCE (SIGMA TAU), VANTAVO (NEOPHARMED), DIDROCAL; DIDRONEL; ETIDRON
ACIDO IBANDRONICO (IBANDRONATO)	• Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee • Trattamento dell'ipercalcemia maligna	DIDROCAL; DIDRONEL; ETIDRON
ACIDO IBANDRONICO (IBANDRONATO)	• Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in soggetti ad elevato rischio di frattura. È stata dimostrata una riduzione del rischio di fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore.	BONVIVA (ROCHE) Cpr. 150 mg 1 cpr. /mese
	• Trattamento del morbo di Paget osseo negli adulti.	



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA
DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione: Novembre 2023

ALLEGATO 9.

TABELLA AMINOBIFOSFONATI (pag 2 di 2)



**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA
DA BIFOSFONATI
E ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI RANKL**

PG 01/QA
Rev: 00
Data emissione: Novembre 2023

AII. 10. TABELLA ALTRI BIFOSFONATI

MOLECOLA/E	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
ACIDO CLODRONICO (CLODRONATO)	• Osteolisi tumorale. • Mieloma multiplo. • Iperparatiroidismo primario. • Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.	ACIDO CLODRONICO (SANDOZ-EG-UNION); CLASTEON; CLIMACLOD; CLODEOSTON; CLODRON; CLODRONATO (ABC-TEVA); CLODY; DIFOSFONAL; DISODIO CLODRONATO; MOTICLOD; NIKLOD; OSTEONORM; OSTEOSTAB; OSSITEN; SOCLONAT
ACIDO ETIDRONICO (ETIDRONATO)	• Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. • Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. • Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi. • Mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti.	• ETIDRON (ABIOGEN PHARMA) 30 cps 300 mg, DIDROCAL (PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS) 76 cps 200 mg, DIDRONEL (PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS) 30 cps 300 mg
ACIDO NERIDRONICO (NERIDRONATO)	• Osteogenesi imperfetta. • Malattia ossea di Paget. • Algodistrofia negli adulti.	NERIXIA (ABIOGEN PHARMA) Fiale 100 mg.

AII. 11. TABELLA RANKL INIBITORI

MOLECOLA/E	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
DENOSUMAB	• Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi. • Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbidità.	• XGEVA fiala 120 mg : 1 fl S.c./ogni 28 gg. NOTE: La supplementazione di almeno 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno è necessaria in tutti i pazienti, tranne nel caso in cui sia presente ipercalcemia. Farmaco sottoposto a monitoraggio AIFA + Piano Terapeutico
DENOSUMAB	• Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. • Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture.	• PROLIA fiala 60 mg: 1 fl s.c./ogni 6 mesi nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. NOTE: È importante che tutti i pazienti assumano un adeguato apporto di calcio e vitamina D. <i>Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.</i>

PUBBLICAZIONE E TRASMISSIONE

La pubblicazione del presente atto è a cura della UOSD Affari Generali e la sua durata è di giorni 15 dalla effettiva data di pubblicazione (caricamento sull'albo pretorio on line).

La trasmissione di copia della presente Deliberazione a Enti/Organi/interessati esterni all'ASL, espressamente indicati nell'atto, viene effettuata nelle modalità previste dalla normativa vigente dalla Struttura Proponente.

L'inoltro alle UU.OO. aziendali e/o ai destinatari interni all'ASL avverrà in modalità digitale, in ossequio alle disposizioni vigenti.

ASL AVELLINO
UO AFFARI GENERALI

Pubblicato il

13 FEB. 2024

