



**RACCOMANDAZIONE e  
PROCEDURA PER LA  
“PREVENZIONE  
DELL’OSTEONECROSI DELLA  
MASCELLA/MANDIBOLA DA  
BIFOSFONATI”**

**AZIENDA  
SANITARIA  
PROVINCIALE  
CATANZARO**



<i>REV</i>	<i>DATA</i>	<i>REDATTO</i>	<i>VALIDATO</i>	<i>APPROVATO</i>
<i>0</i>			<i>DATA</i>	<i>DATA</i>

## 1. PREMESSA

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

I bifosfonati vengono utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie metaboliche ed oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica, dal morbo di Paget all'osteogenesi imperfetta ed anche alle varie forme di osteoporosi (post - menopausale, maschile e da corticosteroidi).

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

In oncologia, quindi, si raggiungono in breve tempo elevate concentrazioni scheletriche. Attualmente, proprio la dose cumulativa del farmaco sembra essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti indesiderati anche particolarmente gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola, associato all'uso dei bifosfonati.

In alcuni pazienti, essi possono provocare lesioni ossee del mascellare e/o della mandibola associate a segni locali e sintomi di diverso tipo e gravità, come ulcerazione della mucosa orale che riveste l'osso, esposizione dell'osso nel cavo orale, dolore ai denti e/o alle ossa mandibolari/mascellari, tumefazione o infiammazione, intorpidimento o sensazione di "mandibola pesante", aumento della mobilità dentale, perdita dei denti.

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (di seguito ONM) è una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione, descritta solo recentemente in associazione alla terapia con bifosfonati. Attualmente, l'esatto meccanismo che porta all'induzione della ONM non è noto e non è ancora definito il quadro completo dei fattori di rischio che possono determinare tale lesione.

Riguardo l'uso dei bifosfonati, la letteratura internazionale riporta, come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONM, l'alterata capacità di rimodellamento osseo e riparazione indotta da questi farmaci nonché l'ipovascolarizzazione ad essi associata.

La concomitante chirurgia dento-alveolare e le patologie del cavo orale, inoltre, rappresentano importanti fattori di rischio.

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

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

Le caratteristiche cliniche dell'ONM nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione riportate nella letteratura più recente.

Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONM associata prevalentemente al trattamento con aminobifosfonati in pazienti oncologici.

I pazienti con osteonecrosi secondaria all'uso dei bifosfonati presentano una sintomatologia dolorosa assai intensa, generalmente resistente alle comuni terapie con farmaci antalgici, con

conseguente notevole difficoltà nell'alimentazione e spesso anche nella fonazione; in alcuni casi, i pazienti avvertono la sensazione di "mandibola pesante" e presentano parestesie cutanee, trisma e fistole. All'osservazione si apprezza un focolaio osteomieltico, singolo o multiplo, che tende ad ampliarsi nelle sedi circostanti creando un'area sempre più vasta di necrosi ossea. A causa del dolore, l'igiene orale è resa più difficoltosa e, pertanto, sono più facili le sovrainfezioni con il conseguente aggravamento della sintomatologia e la comparsa di alitosi, tumefazioni, ascessi che solo parzialmente beneficiano della terapia antibiotica e tendono a cronicizzare. Le lesioni sono prevalentemente a carico dell'osso mandibolare, risultando il mascellare meno frequentemente interessato.

L'impatto della prevenzione nel ridurre significativamente l'incidenza di ONM nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati è stata recentemente dimostrata in diversi studi dimostrando l'importanza sia della visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia, sia dei controlli periodici durante la terapia stessa.

## 2. SCOPO

Obiettivo della presente Raccomandazione e relativa procedura è fornire indicazioni in ambito oncologico per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati, specialmente quelli sottoposti a terapia per via endovenosa.

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

**A CHI** - La Raccomandazione è rivolta a:

- tutti gli odontoiatri;
- tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura dei pazienti sottoposti o che si sottoporranno a terapia con bifosfonati, in particolare a odontoiatri, oncologi, ortopedici, endocrinologi, medici di medicina generale e specialisti, infermieri, farmacisti, igienisti dentali.

**DOVE** - La Raccomandazione si applica in tutte le strutture sanitarie pubbliche e private in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati.

**PER CHI** - La Raccomandazione riguarda tutti i pazienti oncologici che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati e che hanno bisogno di ricevere cure odontoiatriche.

## 4. MODALITA' OPERATIVE

Le Aziende sanitarie devono utilizzare la presente procedura operativa per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola in ambito oncologico, che preveda tre diverse modalità di intervento, adattandola alle singole realtà organizzative.

### 4.1. 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 (ad esempio, l'oncologo, l'endocrinologo, l'ortopedico) e/o il medico di medicina generale, indirizzano tutti gli assistiti che devono iniziare la terapia farmacologica ad una visita odontoiatrica.

L'odontoiatra 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 che la terapia con bifosfonati venga posticipata di almeno un mese 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 nei confronti della problematica, anche attraverso materiale illustrativo ed istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (dolore, gonfiore); il professionista provvede, inoltre, ad un programma di follow-up clinico e radiografico periodico.

#### **4.2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati ma non presentano sintomi**

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati, il medico specialista o il medico di medicina generale non dovrebbero far sospendere tale terapia, ma indirizzare il paziente dall'odontoiatra, che effettuerà una attenta valutazione clinica evidenziando e trattando i problemi di salute orale e diagnosticando tempestivamente lo sviluppo di eventuali lesioni ossee o mucose. Egli potrà ricorrere a metodiche non invasive, prevedendo un monitoraggio con frequenti controlli.

Nel caso di interventi chirurgici orali indispensabili per il trattamento dell'infezione e del dolore, l'odontoiatra (I) valuta, in accordo con il medico specialista, il possibile rischio di osteonecrosi, (II) adotta protocolli di trattamento specifici, (III) utilizza tecniche che minimizzino il trauma locale ai tessuti, (IV) effettua un monitoraggio postoperatorio frequente.

Anche in questo caso, saranno fondamentali il mantenimento di livelli ottimali di igiene orale, l'informazione e la sensibilizzazione del paziente.

#### **4.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati**

Il medico specialista e il medico di medicina generale devono inviare all'odontoiatra il paziente che presenta segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo ed aspecifico della patologia.

L'odontoiatra effettuerà una valutazione dettagliata della situazione, provvederà ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate e non invasive, imposterà una eventuale terapia antibiotica ed un programma di controlli frequenti per seguire l'evoluzione della lesione nonché per raggiungere e mantenere un adeguato livello di salute orale e provvederà ad eventuali indispensabili interventi chirurgici.

La sospensione della terapia dovrebbe essere decisa in collaborazione tra il medico specialista e l'odontoiatra, valutando attentamente, per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione della terapia con bifosfonati.

### **5 . FORMAZIONE E IMPLEMENTAZIONE PROCEDURA**

Ogni Azienda Sanitaria e Ospedaliera è tenuta a informare e formare i propri specialisti sulla problematica in oggetto, anche tramite i referenti del rischio delle U.O. interessate. E' tenuta inoltre alla diffusione della presente raccomandazione e alla vigilanza sull'adozione dell'allegata procedura.

## 6. MATRICI DI RESPONSABILITÀ

Descrizione attività	Direzione sanitaria Aziendale	Risk manager e URC	Direttore Unità Operativa Oncologia	Direttore Unità Operativa Odontoiatria	Specialisti Interessati
Elaborazione procedura	A	C	/	/	/
Informativa al personale	/	R	C	C	/
Individuazione pazienti a rischio	/	/	R	C	R
Controllo odontoiatrico	/	/	/	R	/
Formazione del personale	/	R	R	R	C
Implementazione procedura	V	V	R	R	C

R = responsabile dell'azione

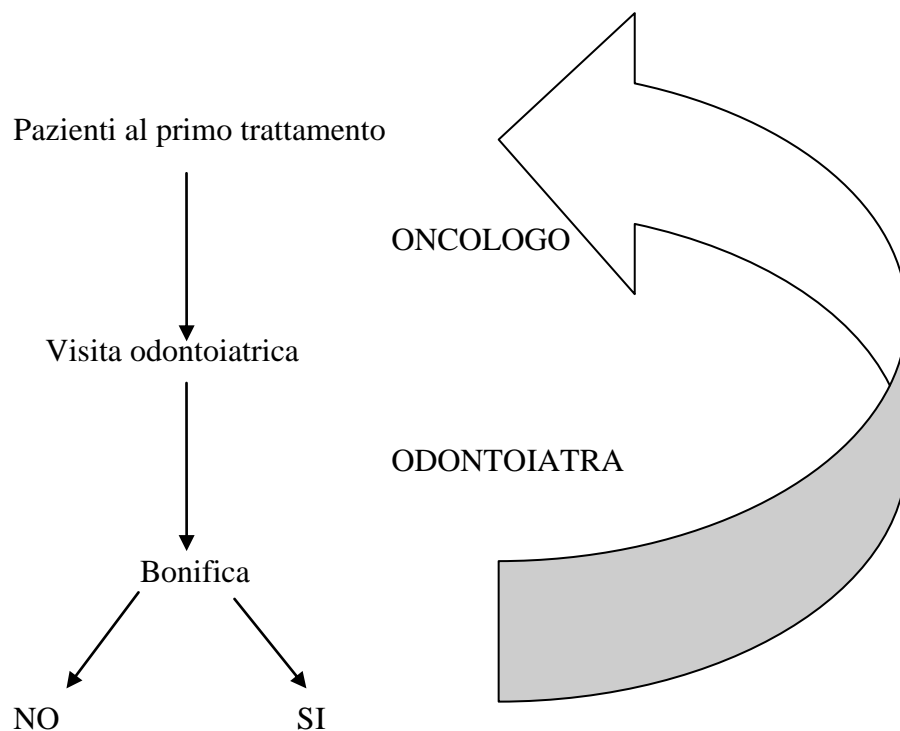
C = collaboratore

A = approvazione

V= verifica

## 7. DIAGRAMMI DI FLUSSO

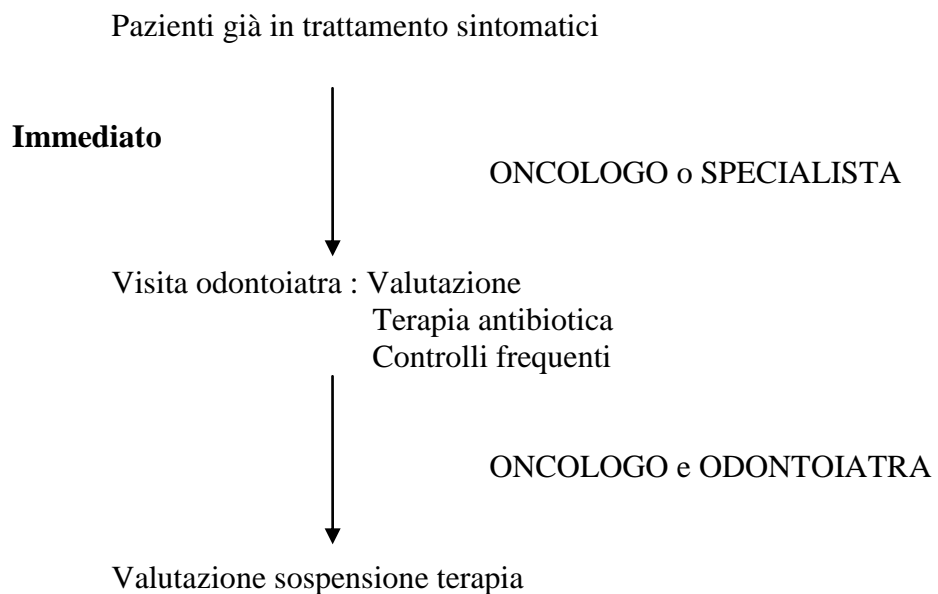
### 1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati



## 2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati ma non presentano sintomi



## 3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati



## 8. INDICATORI / PARAMETRI DI CONTROLLO

N° pazienti che hanno effettuato controllo odontoiatrico/ N° pazienti in trattamento con bifosfonati

## 9. ALLEGATI

Procedura operativa

.

## 10. BIBLIOGRAFIA

- Cesar A et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005; 136(12):1658-1668.
- Coleman RE Risk and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*, 2008 Jun 3; 98(11):1736-40. Epub 2008 May 27.
- Edwards BJ et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and necrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1166-72.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1123-8.
- Grewal VS, Fayans EP Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a clinician's reference to patient management. *Today's FDA*. 2008 Aug;20(8):38-41, 43-6.
- Ibrahim T, Barbanti F et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastasis treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist*, 2008 Mar;13(3):330-6.
- Khan A, Sandor GKB, Dore E et al. Canadian Consensus practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Reum* 2008; 35: 1-7.
- Khan A, Sandor GKB, Dore E et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2009 Mar; 36(3):478-90.
- Khosla S e 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.
- La Verde N, Bareggi C et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates: how the Knowledge of a phenomenon can change its evolution. *Support Care Cancer*, 2008 Nov;16(11):1911-5. Epub 2008 Jul 29.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
- Migliorati CA, Schubert MM et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):83-93

# **Procedura: Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella /mandibola da bifosfonati**

**Redazione:**

**Data prima edizione:**

**Verifica ed approvazione dei contenuti:**

**Autorizzazione emissione ed applicazione:**

**Scopo della procedura:** corretta gestione dei pazienti da sottoporre a trattamento con bifosfonati.

**Ambiti di applicazione:** Oncologia, Radioterapia, Ematologia, Ortopedia, Endocrinologia, Urologia.

**Riferimenti:** Raccomandazioni Ministero del lavoro, della salute e della politiche sociali, Raccomandazioni Aziendali

**Responsabile della verifica dell'applicazione della procedura:**

Direttore U:O. Oncologia e Direttori U.O: Interessate

**I Revisione:**

## **A) Pazienti candidati a terapia con bifosfonati (valutazione basale)**

- Devono essere adeguatamente informati, dal medico che li prende in carico, sui vantaggi di una adeguata igiene orale e sui potenziali effetti collaterali del farmaco (indispensabile acquisire consenso informato)
- Devono effettuare una visita odontoiatrica per valutare le condizioni del cavo orale, impostare un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali
- Devono effettuare un esame radiologico delle arcate dentarie da sottoporre in visione al momento della visita odontoiatrica

- La visita odontoiatrica e l'esame radiografico delle arcate dentarie verranno richiesti dal medico che prende in carico il paziente e prescritti direttamente.

- La visita odontoiatrica verrà effettuata presso la U.O.S. di Odontostomatologia della Azienda Ospedaliera nei giorni      dalle ore      alle ore

- L'esame radiografico verrà effettuato presso la U.O.C. di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera nei giorni      dalle ore      alle ore



- L'odontoiatra prende in carico il paziente, lo informa sulla necessità di mantenere livelli ottimali di igiene orale e sugli eventuali approfondimenti diagnostici e trattamenti terapeutici da eseguire, rendendo edotto di ciò anche il collega che richiede la valutazione del paziente.

**Nel caso in cui il paziente debba subire trattamenti chirurgici endorali, il trattamento con bifosfonati deve essere dilazionato fino a completa guarigione. In corso di terapia con bifosfonati sono sconsigliati gli interventi di implantologia.**

**B) Pazienti asintomatici, in trattamento con bifosfonati, che non siano già stati adeguatamente valutati.**

- Non devono sospendere il trattamento
- Devono essere sottoposti a visita odontoiatrica ed esame radiologico delle arcate dentarie con le modalità descritte nel precedente punto
- Lo specialista odontoiatra, valutata la situazione, deciderà circa l'eventuale prosieguo diagnostico-terapeutico dello specifico caso, rendendone edotto il medico referente per il paziente.

**C) Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati**

All'insorgenza del sintomo richiedere immediatamente una visita odontoiatrica.

L'eventuale sospensione del farmaco dovrà essere decisa in collaborazione tra medico specialista ed odontoiatra, valutando i rischi ed i possibili benefici derivanti da una sospensione del trattamento con bifosfonati.

**Firme**

**Redazione:**

**Verifica ed approvazione dei contenuti:**

**Autorizzazione emissione ed applicazione:**

**Responsabile della verifica dell'applicazione della procedura:**