

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 1 di 14</p>

PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA

INDICE

Premessa
1.0 Rilevanza epidemiologica del fenomeno
1.1 <i>Bifosfonati</i>
1.2 <i>Farmaci a target biologico: anti-riassorbitivi e anti-angiogenici</i>
1.3 <i>Quadri clinici</i>
1.4 <i>Fattori di rischio</i>
1.4.1 <i>Farmaco-correlati</i>
1.4.2 <i>Locali</i>
1.4.3 <i>Sistemici</i>
2.0 Scopo
3.0 Ambiti di applicazione
4.0 Definizioni e abbreviazioni
5.0 Matrice delle responsabilità
6.0 Modalità esecutive
6.1 <i>Pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM</i>
6.2 <i>Pazienti che in passato hanno assunto farmaci a rischio di ONM</i>
6.3 <i>Pazienti asintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM</i>
6.4 <i>Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM</i>
7.0 Riferimenti
8.0 Archiviazione e diffusione
9.0 Modulistica e allegati

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 2 di 14</p>

Premessa

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (di seguito ONM) consiste in un'area di esposizione dell'osso nella regione maxillo-facciale che non guarisce entro 8 settimane dal suo riscontro, in paziente con storia di assunzione di farmaci anti-riassorbitivi (bifosfonati o a target biologico) o antiangiogenici (vedi Tabella 1) e senza storia di radioterapia della regione cranio-facciale o evidenza di patologia neoplastica della mascella/mandibola.

È considerato un evento avverso farmaco-correlato, inizialmente associato esclusivamente all'uso dei bifosfonati (di seguito BP) in ambito oncologico, per la cui gestione il Ministero della Salute ha emanato nel 2009 la Raccomandazione Ministeriale n 10 "Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati".

Recentemente, tuttavia, l'elenco dei farmaci coinvolti è stato ampliato (vedi Tabella 1) e attualmente, per definire i processi osteonecrotici associabili all'uso di farmaci ad elevato tropismo osseo, non solo in pazienti affetti da patologie oncologiche, ma anche osteometaboliche, si parla di MRONJ (*Medical-related Osteonecrosis of the Jaw*). Per questo motivo la presente procedura si applica anche a queste nuove categorie di farmaci e a pazienti non oncologici.

Al momento l'esatta eziopatologia dell'ONM è sconosciuta, così come il quadro completo dei fattori di rischio. Per quanto riguarda l'uso dei BP, la letteratura internazionale identifica quali fattori patogenetici primari, l'alterata capacità di rimodellamento osseo e riparazione indotta da questi farmaci, nonché l'ipovascolarizzazione ad essi associata.

NB: Il documento rappresenta lo stato dell'arte delle conoscenze al momento della sua emissione e non esime gli operatori dalla necessità di un aggiornamento continuo sugli argomenti trattati.

1. Rilevanza epidemiologica del fenomeno

Si stima che il rischio di sviluppare una ONM in pazienti in trattamento con basse dosi di BP per l'osteoporosi si attesti tra 1 su 10.000 e 1 su 100.000, mentre per i pazienti oncologici in trattamento con BP ad alte dosi, il rischio sia dell'1-2% all'anno. Un elenco non esaustivo di farmaci associati al rischio di ONM è riportato nella Tabella 1.

1.1 Bifosfonati

I bifosfonati (BP) sono un gruppo di farmaci utilizzati nel trattamento delle patologie a carico del sistema scheletrico. Sono efficaci nel ridurre l'incidenza di eventi scheletrici in pazienti affetti da patologia oncologica e ematologica (ad es.: ipercalcemia maligna, metastasi ossee da tumori solidi di varia origine – carcinoma mammario, prostatico, renale – e mieloma multiplo). Vengono inoltre largamente utilizzati per il trattamento di patologie osteometaboliche benigne quali l'osteoporosi ed il morbo di Paget.

**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA
 MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA**

 Revisione n. 00
 Revisione programmata: 2023
 Codice: RM_14_IRM_10_R_00
 Pagina 3 di 14

TABELLA 1. FARMACI ASSOCIATI AL RISCHIO DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI
ANTI-RIASSORBITIVI
AMINO-BIFOSFONATI

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	PRINCIPALI NOMI COMMERCIALI	VIA SOMMIN.
Acido Alendronico ATC: M05BA04	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento osteoporosi post-menopausale Trattamento osteoporosi negli uomini Trattamento e prevenzione osteoporosi indotta dai glicocorticoidi 	ADRONAT [®] , ALENDROS [®] , DRONAL [®] , FOSAMAX [®] , GENALEN [®] e altri.	OS
Acido Alendronico + Colecalciferolo (Vit D) ATC: M05BB03	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento osteoporosi post-menopausale in pazienti che sono carenti di vitamina D e non assumono già terapia specifica 	FOSAVANCE [®] 70MG/5600 UI 4CPR ADROVANCE [®] e altri.	OS
Acido Ibandronico ATC: M05BA06	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee Trattamento ipercalcemia maligna 	BONVIVA [®] 150mg cpr BONVIVA [®] 3mg	OS EV
Acido Neridronico sale sodico ATC: M05BA49	<ul style="list-style-type: none"> Osteogenesi imperfetta 	Nerixia [®] 25 mg	EV IM
Acido Pamidronico ATC: M05BA03	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee, o mieloma multiplo con lesioni ossee Trattamento ipercalcemia maligna. 	TEXPAMI [®] , oltre ai generici delle varie aziende farmaceutiche	IV
Acido Risedronico ATC: M05BA07	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione eventi scheletrici nell'osteoporosi post-menopausale Trattamento osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture Mantenimento o aumento massa ossea in terapia cortico-steroidica prolungata sistemica post-menopausale 	ACRIDON [®] 35 mg 4 cpr ACTONEL [®]	OS
Acido zoledronico ATC: M05BA08	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori con metastasi ossee Trattamento ipercalcemia neoplastica 	ZOMETA [®] 4mg	EV
Acido zoledronico ATC: M05BA08	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento osteoporosi nelle donne in post-menopausa, negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve Trattamento Morbo di Paget osseo 	ACLASTA [®] 5mg	EV

**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA**

Revisione n. 00
Revisione programmata: 2023
Codice: RM_14_IRM_10_R_00
Pagina 4 di 14

TABELLA 1. FARMACI ASSOCIATI AL RISCHIO DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (continua)

ANTI-RIASSORBITIVI

NON AMINO-BIFOSFONATI

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	PRINCIPALI NOMI COMMERCIALI	VIA SOMMIN.
Acido clodronico ATC: M05BA02	<ul style="list-style-type: none"> Osteolisi tumorali. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento osteoporosi post menopausale. 	CLODY®, CLODRON® DIFOSFONAL®	OS IM

ANTICORPI MONOCLONALI

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	PRINCIPALI NOMI COMMERCIALI	VIA SOMMIN.
Denosumab ATC: M05BX04	<ul style="list-style-type: none"> Osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture Perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture 	PROLIA® 60mg	SC
Denosumab ATC: M05BX04	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione 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 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 morbilità. 	XGEVA® 120 mg	SC

**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA
 MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA**

 Revisione n. 00
 Revisione programmata: 2023
 Codice: RM_14_IRM_10_R_00
 Pagina 5 di 14

TABELLA 1. FARMACI ASSOCIATI AL RISCHIO DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (continua)

ANTI-ANGIOGENICI e/o TARGET VEGF			
PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	PRINCIPALI NOMI COMMERCIALI	VIA SOMMIN.
Bevacizumab ATC: L01XC07	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma metastatico del colon e del retto • Carcinoma mammario metastatico • Carcinoma polmonare non a piccole cellule • Carcinoma renale avanzato e/o metastatico • Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio e carcinoma peritoneale primario • Carcinoma della cervice 	AVASTIN® 25 mg/ml	EV
Aflibercept ATC: L01XX44	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma coloretale metastatico resistente o in progressione dopo oxaliplatino. 	ZALTRAP® 25 mg/ml	EV
Sunitinib ATC: L01XE04	<ul style="list-style-type: none"> • Tumore stromale del tratto gastrointestinale • Carcinoma renale metastatico • Tumori neuroendocrini pancreatici 	SUTENT® capsule da 12,5, 25 e 50 mg	OS
Cabozantinib ATC: L01XE26.	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia anti-VEGF • Carcinoma midollare della tiroide in progressione, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico 	CABOMETYX® cpr COMETRIQ® cpr	OS
Sirolimus ATC: L04AA10	<ul style="list-style-type: none"> • Profilassi del rigetto d'organo con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene. 	RAPAMUNE® cpr	EV

NB: Per i sottoelencati principi attivi si sottolinea che le evidenze di rischio di Osteonecrosi dei mascellari sono più limitate, l'ONJ non è presente nel riassunto delle caratteristiche del prodotto tra le reazioni avverse segnalate e le agenzie regolatorie europee e l'AIFA non hanno prodotto, ad oggi, alcuna raccomandazione d'uso o Nota Informativa Importante: **Everolimus (in scheda tecnica non è presente ONJ tra le reazioni avverse segnalate)** (case report_ Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 Dec;51(8):e302-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.09.008. Epub 2013 Oct 2. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. Kim DW1, Jung YS, Park HS, Jung HD.). **Sorafenib (in scheda tecnica non è presente ONJ tra le reazioni avverse segnalate)** (Tumori. 2016 Nov 11;102(Suppl. 2). doi: 10.5301/tj.5000504. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. Garuti F1, Camelli V1, Spinardi L2, Bucci L1, Trevisani F1.)

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 6 di 14</p>

Infine i bifosfonati sono diffusamente prescritti anche per la prevenzione dell'osteoporosi (per es. per osteopenia post-menopausale o iatrogena da farmaci).

I BP agiscono principalmente inibendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e riducendo il rimodellamento osseo. Tuttavia tendono a depositarsi nel tessuto osseo, potendo causare alterazioni persistenti anche dopo l'interruzione della terapia. Ciononostante il loro utilizzo è motivato dalla riduzione del dolore e, quindi, della necessità di antidolorifici, dalla diminuzione di fratture patologiche, nonché dalla riduzione della necessità di eseguire trattamenti radioterapici su segmenti scheletrici di trattare le ipercalcemie maligne.

A seconda della patologia di base, i BP vengono utilizzati per: (a) terapia orale con dosaggi bassi e protratti per patologie scheletriche benigne (osteoporosi e il morbo di Paget); (b) terapia iniettiva a dosaggi più elevati per patologie oncologiche.

Le evidenze disponibili sembrano associare il rischio di ONM alla durata della terapia. Altri effetti indesiderati riportati sono costituiti da: reazioni gastro-intestinali, ulcerazioni delle mucose, anemia, dispnea, astenia e sintomi simil-influenzali.

I BP si distinguono in 2 classi farmacologiche, in base alla presenza/assenza di un gruppo amminico nella catena laterale:

1. **Amino-bifosfonati** (Zoledronato, Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Neridronato)
2. **Non amino-bifosfonati** (Clodronato)

Ad oggi è stata identificata una associazione con lo sviluppo di ONM, per i soli amino-bifosfonati, mentre sono stati riportati solo sporadici case report per i bifosfonati non contenenti gruppi amminici.

1.2 Farmaci a target biologico: anti-riassorbitivi e anti-angiogenici

In aggiunta all'ONM correlata all'uso di BP, negli ultimi anni sono stati descritti diversi casi di ONM in pazienti in trattamento con farmaci a target biologico. Tali farmaci possono essere o anticorpi monoclonali, prodotti mediante la tecnica del DNA ricombinante, o inibitori enzimatici, con uno specifico bersaglio molecolare.

1. **Anti-riassorbitivi alternativi ai bisfosfonati** (ad es: denosumab);
2. **Anti-angiogenetici** a cosiddetto target biologico (ad es.: aflibercept, bevacizumab, sunitinib, sorafenib).

1.3 Quadri clinici

Nonostante la fisiopatologia della ONM risulti ancora poco chiara, un elemento importante sembra essere quello infettivo, sia quando è precedente alla necrosi o quando si manifesta come sovrainfezione su una base necrotica. La presenza batterica, difatti, stimola il riassorbimento osseo e può contribuire alla necrosi dell'osso.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 7 di 14</p>

La diagnosi dell'ONM può avvenire a diversi stadi di gravità. L'ONM può rimanere asintomatica per settimane o mesi e viene generalmente identificata clinicamente in seguito alla comparsa di osso esposto nel cavo orale.

La sintomatologia associata comprende: parestesie, dolore (spesso di elevata intensità, anche notturno), disfagia e alitosi in presenza di lesioni secondarie, infezione o trauma ai tessuti molli adiacenti o opposti. La fase conclamata è rappresentata da 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.

1.4 Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo di ONM sono di seguito elencati:

1.4.1 Farmaco-correlati

- a. Potenza del BN: zoledronato > altri;
- b. Modalità di somministrazione: endovenosa >orale
- c. Durata del trattamento.

1.4.2 Locali

- a. Traumi diretti e indiretti alle ossa mascellari;
- b. Chirurgia dentale: estrazioni, impianti, chirurgia parodontale o periapicale;
- c. Scarsa igiene orale;
- d. Parodontopatia;
- e. Infezioni odontogene;
- f. Tori mandibolari e/o mascellari;
- g. Esostosi ossee, spine ossee, cresta miloidea eccessivamente rappresentata;
- h. Eccessivo consumo di alcol e sigarette;
- i. Precedenti episodi di osteonecrosi/osteomielite.

1.4.3 Sistemici

- a. Età superiore a 65 anni;
- b. Assunzione di: corticosteroidi, chemioterapici o talidomide, estrogeni;
- c. Eccessivo consumo di alcol e sigarette;
- d. Neoplasie in atto: rischio maggiore per mieloma multiplo, seguito da neoplasia mammaria e poi da neoplasie in altre sedi;
- e. Diagnosi di osteopenia/osteoporosi concomitante a neoplasia;
- f. Malnutrizione;
- g. Diabete scompensato;
- h. Immunosoppressione: ad es. HIV, trapianti;

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 8 di 14</p>

- i. Presenza di: anemia e talassemia; coagulopatie; iperlipidemie; patologie del connettivo; malattia di Gaucher; lupus eritematoso sistemico; ipotiroidismo.

2. Scopo

1. Recepire la Raccomandazione Ministeriale n.10 del 2009 “Raccomandazione per la prevenzione dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati” estendendone le indicazioni a tutti i farmaci a rischio di sviluppo di ONM e ai pazienti non oncologici;
2. Fornire indicazioni per ottimizzare e uniformare i percorsi all’interno dell’Azienda per la prevenzione dell’ONM, e la gestione dei pazienti con/a rischio di tale complicanza;
3. Uniformare il comportamento degli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione di questi farmaci a rischio di ONM.

3. Ambiti di applicazione

La presente procedura è rivolta a tutti i Medici coinvolti nel processo di cura e prescrizione di terapia farmacologica associata al rischio di sviluppo di ONM e si applica in tutte le UUOO/servizi della ASL Roma 5.

4. Definizioni e abbreviazioni

ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i> : reazione avversa a farmaci
BP	Bifosfonati
BRONJ	<i>Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw</i> : osteonecrosi dei mascellari associata a bifosfonati
CROMa	Coordinamento di Ricerca sulle Osteonecrosi dei Mascellari
EA	Evento avverso
ES	Evento sentinella
FV	Farmacovigilanza
MRONJ	<i>Medical-related Osteonecrosis of the jaw</i> : osteonecrosi dei mascellari farmaco-correlata
ONJ	<i>Osteonecrosis of the jaw</i> : osteonecrosi dei mascellari
ONM	Osteonecrosi dei Mascellari
SSR	Servizio Sanitario Regionale
UUOO	Unità operative
VEGF	<i>Vascular-Endothelial Growth Factor</i> : Fattore di crescita che svolge un ruolo di grande importanza nella determinazione dell’angiogenesi.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	UOS RISK MANAGEMENT	
PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA		Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 9 di 14

5. Matrice delle responsabilità

Tutti gli operatori che partecipano al processo di diagnosi, di cura e di assistenza del paziente sono responsabili dell'applicazione dei comportamenti definiti dalla presente procedura, sulla base del proprio ruolo e delle proprie competenze.

AZIONE	MEDICO PRESCRITTORE	ODONTOIATRA	RISK MANAGER
Richiesta visita odontoiatrica	R		
Valutazione rischio di ONM		R	
Rilascio Nulla-Osta	C	R	
Segnalazione di farmacovigilanza	R*	R*	
Segnalazione di EA/ES	R*	R*	
Alimentazione del flusso SIMES			R

Legenda:

R = Responsabile; C = Coinvolto; I = Informato

*: la responsabilità delle segnalazioni è in capo al professionista che la osserva per primo.

Le Direzioni Sanitarie di Presidio sono responsabili della diffusione della presente procedura a tutte le Unità Operative interessate, nonché del monitoraggio e della verifica della sua attuazione. I Direttori delle Unità Operative sono responsabili della diffusione presso tutto il personale operante all'interno della U.O. della presente procedura e della relativa applicazione alla pratica assistenziale.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 10 di 14</p>

6. Modalità esecutive

Ai fini della prevenzione e gestione di questo evento avverso farmaco-correlato, sono previste diverse modalità di intervento, sulla base della tipologia del paziente e del regime assistenziale (ricovero/ambulatorio). Sono stati pertanto individuati quattro modalità di intervento:

- 1) Pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM;
- 2) Pazienti che in passato hanno assunto farmaci a rischio di ONM;
- 3) Pazienti asintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM;
- 4) Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM.

6.1 Pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM

Il medico curante che propone al paziente una terapia con farmaci a rischio di ONM deve:

- a) Acquisire il consenso informato, illustrando al paziente rischi e benefici del farmaco proposto, con particolare riferimento al rischio di osteonecrosi mandibolare;
- b) Comunicare al paziente che prima dell'avvio del trattamento è necessaria una valutazione odontoiatrica, al fine di eseguire eventuale bonifica del cavo orale. Il trattamento potrà essere iniziato solo dopo la completa guarigione del cavo orale;
- c) Segnalare al paziente che dopo l'avvio del trattamento, in caso si rendesse necessaria una valutazione dall'odontoiatra, dovrà comunicargli la terapia in corso;
- d) Consegnare al paziente la nota informativa sull'ONM (Allegato 1)

L'odontoiatra di riferimento del paziente identifica eventuali fattori di rischio locali e sistemici e il trattamento preventivo e terapeutico di cui necessita. In accordo con il medico prescrittore, valuta l'opportunità che la terapia programmata venga posticipata fino al completo ristabilimento della continuità della mucosa gengivale interessata dagli atti terapeutici.

6.2 Pazienti che in passato hanno assunto farmaci a rischio di ONM

Se il medico curante, durante la raccolta dati anamnestica, viene a conoscenza di pregresse terapie con farmaci a rischio di ONM, anche se non attinenti al motivo per cui ha in cura il paziente, e/o rileva segni e sintomi dubbi, deve comunque indirizzare il paziente dall'odontoiatra che effettuerà un'attenta valutazione clinica, evidenziando e diagnosticando tempestivamente lo sviluppo di eventuali lesioni ossee o mucose.

6.3 Pazienti asintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati e /o farmaci a rischio di ONM, il medico non dovrebbe far sospendere tale terapia, ma indirizzare il paziente dall'odontoiatra, che effettuerà una attenta valutazione clinica, evidenziando eventuali fattori di rischio e, in accordo con il medico

	UOS RISK MANAGEMENT	
PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSIS DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA		Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 11 di 14

specialista, programmerà i trattamenti necessari. Sarebbe utile prevedere controlli periodici dello stato del cavo orale, con periodicità stabilita dal medico curante sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, comunque non superiore ai 12 mesi.

6.4 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o farmaci a rischio di ONM

In presenza di segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM, il medico curante deve inviare all'odontoiatra il paziente che, dopo una valutazione clinica dettagliata degli eventuali fattori di rischio, in caso di accertata ONM procederà alla stadiazione. Applicherà quindi, in accordo con il medico curante, le opportune strategie di trattamento, coinvolgendo lo specialista maxillo-facciale, quando necessario.

La sospensione della terapia dovrà essere decisa in collaborazione tra il medico specialista, l'odontoiatra e il chirurgo maxillo-facciale, valutando attentamente, per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi derivanti dalla sospensione.

NB: Il medico che pone diagnosi di ONM è tenuto ad alimentare il flusso di farmacovigilanza compilando la scheda di segnalazione (Allegato 2) e inviandola alla referente aziendale per la Farmacovigilanza dott.ssa Marisa Latini (marisa.latini@aslroma5.it – tel./fax: 0774 654 5423).

7. Riferimenti

1. Raccomandazione n.10 - Ministero della Salute - "Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati", Settembre 2009, disponibile al seguente link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf
2. Documento del Ministero della Salute "Raccomandazioni cliniche per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica" (2014) http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf
3. Bedogni, Campisi, Fusco, Agrillo. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bifosfonati e sua prevenzione" (Versione 1.1; Marzo 2013)
4. 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
5. Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56.
6. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Oral Dis.2012;18:621-3.
7. PROMaB. Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei Mascellari da Bisfosfonati. Documento informativo ad ampia divulgazione per l'approfondimento dell'osteonecrosi dei mascellari determinata dall'utilizzo di bisfosfonati. Feb 2014. AOUP "P. Giaccone" Palermo

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	 <p>REGIONE LAZIO</p>
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 12 di 14</p>

8. Capocci M, Romeo U, Guerra F, Mannocci A, Tenore G, Annibali S, Ottolenghi L. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. Clin Ter. 2017 Jul-Aug;168(4):e253-e257. doi: 10.7417/T.2017.2015
9. Capocci M, Romeo U, Cocco F, Bignozzi I, Annibali S, Ottolenghi L. The "CROMa" Project: A Care Pathway for Clinical Management of Patients with Bisphosphonate Exposure. Int J Dent. 2014;2014:719478. doi: 10.1155/2014/719478. Epub 2014 Sep 22.
10. Marciandò. Bisphosphonates: osteonecrosis of the external auditory canal. Prescrire Int. 2016 Jun;25(172):154.
11. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA)_marzo 2016_ZALTRAP® (aflibercept): informazioni sul rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella
12. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_sullavastin_del_30-11-2010.pdf
13. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_su_sunitinib_30-11-10.pdf
14. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-denosumab-xgeva-03082015>

8. Archiviazione e Diffusione

L'archiviazione della procedura viene effettuata dal Direttore e/o dal Coordinatore Infermieristico/Tecnico della U.O.C. in un luogo accessibile e noto a tutti gli operatori afferenti alla Struttura. È inoltre possibile reperire il documento sull'intranet aziendale. Il documento originale della procedura è archiviato presso la U.O.S. Risk Management. La diffusione avviene a cura della U.O.S. Risk Management ai Direttori Sanitari dei Presidi Ospedalieri aziendali e da questi ai Direttori e ai Coordinatori infermieristici dei reparti del P.O. che, a loro volta, informano tutti i collaboratori ed acquisiscono le firme per ricevuta informazione.

9. Modulistica e allegati

Allegato 1: *Nota informativa per il paziente che assume farmaci a rischio di osteonecrosi della mascella/mandibola*

Allegato 2: *Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR)*

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 5</p>	<p>UOS RISK MANAGEMENT</p>	
<p>PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA</p>		<p>Revisione n. 00 Revisione programmata: 2023 Codice: RM_14_IRM_10_R_00 Pagina 13 di 14</p>

Allegato 1

NOTA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE CHE ASSUME FARMACI A RISCHIO DI OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA

L'osteonecrosi della mascella/mandibola è una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione, descritta solo recentemente in associazione alla terapia con bifosfonati e altre categorie di farmaci.

Non tutti i casi di osteonecrosi della mascella/mandibola vengono diagnosticati allo stesso stadio di gravità e la patologia 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 (formicolio), 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.

Non è ancora noto il meccanismo che porta all'induzione di osteonecrosi della mascella/mandibola né tutti i fattori rischio che possono determinarla. Si sa, tuttavia, che la concomitante chirurgia dento-alveolare e le patologie del cavo orale rappresentano importanti fattori di rischio.

Nonostante le incertezze sulla genesi della patologia e la sua difficile gestione dopo la diagnosi, tuttavia, alcuni interventi/precauzioni, di seguito elencati, hanno dimostrato di essere efficaci nella prevenzione della osteonecrosi della mascella/mandibola:

- a) Effettuare quotidianamente una accurata igiene del cavo orale;
- b) Durante il trattamento con farmaci a rischio di osteonecrosi della mascella/mandibola evitare di sottoporsi a interventi chirurgici odontoiatrici. In caso fossero assolutamente improcrastinabili, segnalare al proprio odontoiatra il tipo di terapia seguito e fornirgli i recapiti del medico curante per gli eventuali approfondimenti;
- c) Segnalare all'odontoiatra eventuale uso di altri farmaci (ad es.: cortisonici, chemioterapici, ecc.) o malattie (ad es.: diabete) che possono favorire l'insorgenza di osteonecrosi della mascella/mandibola;
- d) Assumere regolarmente le terapie di supporto (ad es. calcio e vitamina D) prescritte dal curante;
- e) Segnalare precocemente eventuali disturbi del cavo orale al proprio medico curante o all'odontoiatra;
- f) Smettere di fumare e limitare al minimo il consumo di alcolici;
- g) Sottoporsi regolarmente a visite di controllo odontoiatriche e far controllare regolarmente eventuali protesi mobili e fisse.

Nome e cognome del paziente	
Patologia di base	
Terapia in atto	
Curante di riferimento	Tel.:

**PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA FARMACO-CORRELATA**

Revisione n. 00
Revisione programmata: 2023
Codice: RM_14_IRM_10_R_00
Pagina 14 di 14

Allegato 2

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) <small>(da compilarsi a cura dei medici o agli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</small>					
1. INIZIALI PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>*se il segnalatore è un medico</small>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE GRAVE: <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZ. O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZ. <input type="checkbox"/> INVALIDITA GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE <input type="checkbox"/>		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR. <small>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</small>			9. ESITO RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> <small>dovuto alla reazione avversa</small> <input type="checkbox"/> <small>il farmaco può aver contribuito</small> <input type="checkbox"/> <small>non dovuto al farmaco</small> <input type="checkbox"/> <small>causa sconosciuta</small> <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE <input type="checkbox"/>		
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare					
<small>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</small>					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(I) SOSPETTO(I) nome specialità medicinale*					
A) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____			
B) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____			
C) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____			
<small>*nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</small>					
16. IL FARMACO È STATO SOSPESO?		A. SI / NO		B. SI / NO	
17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A. SI / NO		B. SI / NO	
18. IL FARMACO È STATO RIPRESO?		A. SI / NO		B. SI / NO	
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A. SI / NO		B. SI / NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare)					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONE SUL SEGNALATORE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE		<input type="checkbox"/> FEDIATRA DI LIBERA SCELTA		NOME E COGNOME:	
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO		<input type="checkbox"/> FARMACISTA		INDIRIZZO	
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA		<input type="checkbox"/> ALTRO		TEL. E FAX	
26. DATA COMPILAZIONE			27. FIRMA E TIMBRO DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		