

Procedura per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati e denosumab

(ricepimento della Raccomandazione n.10 del 10.9.2009 del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali)

Sommario

1. Scopo/Obiettivo
2. Campo di applicazione
3. Definizioni
4. Descrizione delle attività
5. Diagramma di flusso
6. Matrice di Responsabilità/Attività
7. Riferimenti

	Nome	Funzione
Redatta da	Dott. Mario Giuliano	Dirigente medico Oncologia Medica
	Prof. Giovanni Dell'Aversana Orabona	Dirigente medico Chirurgia Maxillo-facciale
	Dott. Danilo Landolfo	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva
Verificata da	Dott.ssa Patrizia Cuccaro	Referente Rischio Clinico per la Direzione Sanitaria
	Prof. Luigi Califano	Direttore U.O.C. Maxillo-facciale
	Prof. Sabino De Placido	Direttore U.O.C. Oncologia Medica
	Prof.ssa Annamaria Colao	Direttore U.O.C. Endocrinologia
	Prof. Raffaele Scarpa	Direttore U.O.C. Reumatologia
	Prof. Francesco Sadile	Direttore U.O.C. Ortopedia e Traumatologia
	Dott. Gaetano D'Onofrio	Direttore Sanitario

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).


Gli effetti positivi derivanti dall'uso di questi farmaci sono evidenti, come la prevenzione di ulteriori danni ossei, la diminuzione del dolore e, quindi, della necessità di antidolorifici e la riduzione di fratture patologiche, nonché la riduzione della necessità di eseguire trattamenti radioterapici su segmenti scheletrici ed il trattamento delle ipercalcemie maligne.

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.

L'aderenza alla terapia nella pratica clinica, inoltre, è più elevata nel paziente oncologico rispetto a quella del paziente con osteoporosi.

Attualmente, proprio la dose cumulativa del farmaco sembra essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti indesiderati anche particolarmente gravi,

	PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI E DENOSUMAB Implementazione della Raccomandazione Ministeriale N°10	Rev 00
--	---	--------


come l'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONM), associato all'uso dei bifosfonati.

I bifosfonati possono causare vari effetti indesiderati come reazioni gastro-intestinali, ulcerazioni delle mucose, anemia, dispnea, astenia e sintomi simil-influenzali. 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'ONM è problematica che riguarda anche nuovo farmaco denominato denosumab (DEN). Si tratta di un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-ligando (RANKL). RANKL è una proteina che si presenta in forma transmembrana o in forma solubile ed è essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti, che rappresentano l'unico tipo cellulare responsabile del riassorbimento osseo. L'aumento dell'attività osteoclastica, stimolata da RANKL, è un mediatore chiave della distruzione dell'osso nella malattia ossea metastatica e nel mieloma multiplo. Il denosumab previene 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 denosumab, commercializzato con i nomi Xgeva e Prolia, è indicato per il trattamento del rimaneggiamento con perdita di massa ossea per artrite reumatoide (AR) o metastasi ossee (Xgeva) e per l'osteoporosi post-menopausale (Prolia).

Il denosumab è utilizzato a dosaggi e frequenza di somministrazione più elevati nel trattamento delle metastasi ossee (Xgeva) rispetto a quello dell'osteoporosi (Prolia). Di conseguenza il rischio di ONM è molto raro in caso di utilizzo Prolia mentre è più frequente nel caso di metastasi ossee con utilizzo di Xgeva.

	PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI E DENOSUMAB Implementazione della Raccomandazione Ministeriale N°10	Rev 00
--	---	--------

In considerazione di quanto detto, le attività presentate in questa procedura saranno applicate ai pazienti in trattamento sia con acido zoledronico che con denosumab.

L'osteonecrosi della mascella/mandibola: quadro clinico e dati epidemiologici

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONM) è una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione, descritta solo recentemente in associazione alla terapia con bifosfonati e denosumab.

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 e del denosumab, la letteratura internazionale riporta, come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONM, l'alterata capacità di rimodellamento osseo e di 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.



PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E DENOSUMAB
Implementazione della Raccomandazione
Ministeriale N°10

Rev 00

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.

Sebbene il numero dei casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONM e della incompleta descrizione dei casi.

Negli ultimi anni anche nel nostro Paese si sono moltiplicate le segnalazioni spontanee di osteonecrosi da bifosfonati.

La European Medicines Agency (EMA) ha adottato alcuni provvedimenti regolatori consistenti nella modifica del *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci* (RCP) a base di bifosfonati somministrati per via parenterale e per via orale e di denosumab con l'inserimento di informazioni sul rischio di osteonecrosi.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato una determinazione di modifica degli stampati delle specialità suddette (Gazzetta Ufficiale n. 267 del 16 novembre 2006), dalla quale sono esclusi l'acido zoledronico, pamidronico e ibandronico in quanto per essi la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata effettuata direttamente dall'EMA.

L'osteonecrosi secondaria all'uso dei bifosfonati e denosumab: impatto sulla qualità di vita

I pazienti con osteonecrosi secondaria all'uso dei bifosfonati e denosumab 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.




PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E DENOSUMAB
Implementazione della Raccomandazione
Ministeriale N°10

Rev 00

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. La qualità della vita dei pazienti affetti è gravemente peggiorata e compromessa: in alcuni casi si deve ricorrere alla emimandibolectomia con importanti sequele invalidanti.

L'impatto della prevenzione nel ridurre significativamente l'incidenza di ONM nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati e denosumab 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.

	PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI E DENOSUMAB Implementazione della Raccomandazione Ministeriale N°10	Rev 00
--	---	--------

1. Scopo/Obiettivo

Scopi di questa procedura sono:

- La sensibilizzazione sulle complicanze possibili derivanti dall'uso dei farmaci riducenti/inibenti il riassorbimento osseo in particolare l'osteonecrosi mandibolare;
- L'aumento della sicurezza dei pazienti, il miglioramento delle condizioni di vita con diminuzione delle complicanze, a volte altamente invalidanti, derivanti dall'uso dei farmaci in oggetto.

Obiettivo della presente procedura è fornire un modello organizzativo aziendale in ambito oncologico per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati o denosumab, specialmente quelli sottoposti a terapia per via endovenosa e che devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche.

2. Campo di applicazione

A Chi: la presente procedura è rivolta a:

- tutti gli odontoiatri e chirurghi maxillo-facciali;
- tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura dei pazienti sottoposti o che si sottoporranno a terapia con bifosfonati o denosumab.

Dove: in tutte le UUOO dell'AOU Federico II in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati o denosumab.

Per Chi: tutti i pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati o denosumab e che hanno bisogno di ricevere cure odontoiatriche o per cui vi sia sospetto di ONM.

3. Definizioni

Bifosfonato: Farmaci derivati del pirofosfato, atti ad inibire il riassorbimento osseo.

Denosumab: Anticorpo monoclonale capace di creare immunocomplessi con RANKL (RANK Ligand), atto ad inibire il rimaneggiamento con perdita di massa ossea.

Osteonecrosi: Patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione.

4. Descrizione delle attività

Gestione dei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati per via endovenosa o denosumab (in ambito oncologico)

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

Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati


Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, nella fattispecie acido zoledronico ed acido ibandronico, o con denosumab, i pazienti, adeguatamente informati, devono effettuare una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali; a tal fine, il medico specialista (oncologo, o altro specialista che prescrive bifosfonati/denosumab) gestisce l'iter del consenso informato (informa adeguatamente il paziente, gli consegna l'informativa scritta in tempo adeguato a permettergli opportuna riflessione, personalmente raccoglie il documento firmato prima dell'inizio della terapia) e indirizza tutti i pazienti che devono iniziare la

terapia farmacologica ad una visita odontoiatrica che verrà effettuata presso l'ambulatorio di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'A.O.U. Federico II. Tale visita sarà preceduta ordinariamente dall'effettuazione di una ortopantomografia che potrà essere praticata anche presso altre strutture.

Lo specialista chirurgo maxillo-facciale prende in carico il paziente e, in accordo con il medico specialista (oncologo o altro specialista che prescrive bifosfonati/denosumab), identifica il trattamento terapeutico di cui necessita. In particolare, se il paziente deve subire interventi chirurgici endorali, è opportuno che la terapia con bifosfonati o denosumab venga posticipata di almeno un mese e in ogni caso 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/chirurgo maxillo-facciale sensibilizza il paziente nei confronti del potenziale evento avverso specifico, invitandolo anche a segnalare precocemente qualsiasi segno clinico o sintomo.

Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati o denosumab, ma non presentano sintomi

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati o denosumab, il medico specialista (oncologo o altro specialista che prescrive bifosfonati/denosumab), non dovrebbe far sospendere tale terapia ma, previa richiesta di ortopantomografia, indirizzare il paziente al chirurgo maxillo-facciale presso l'ambulatorio di Chirurgia Maxillo-facciale dell'A.O.U. Federico II, dove verrà effettuata un'attenta valutazione clinica evidenziando e trattando i problemi di salute orale. Si potrà ricorrere a metodiche non invasive, prevedendo un monitoraggio con i controlli del caso. Nel caso di interventi chirurgici orali indispensabili per il trattamento dell'infezione e del dolore, l'odontoiatra valuta, in accordo con il medico specialista prescrivente, il possibile rischio di osteonecrosi, adotta protocolli di trattamento specifici, con la

	PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI E DENOSUMAB Implementazione della Raccomandazione Ministeriale N°10	Rev 00
--	---	--------

massima cura e diligenza in considerazione dei potenziali rischi iatrogeni. Anche in questo caso, saranno fondamentali il mantenimento di livelli ottimali di igiene orale e la sensibilizzazione del paziente.

Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati o denosumab

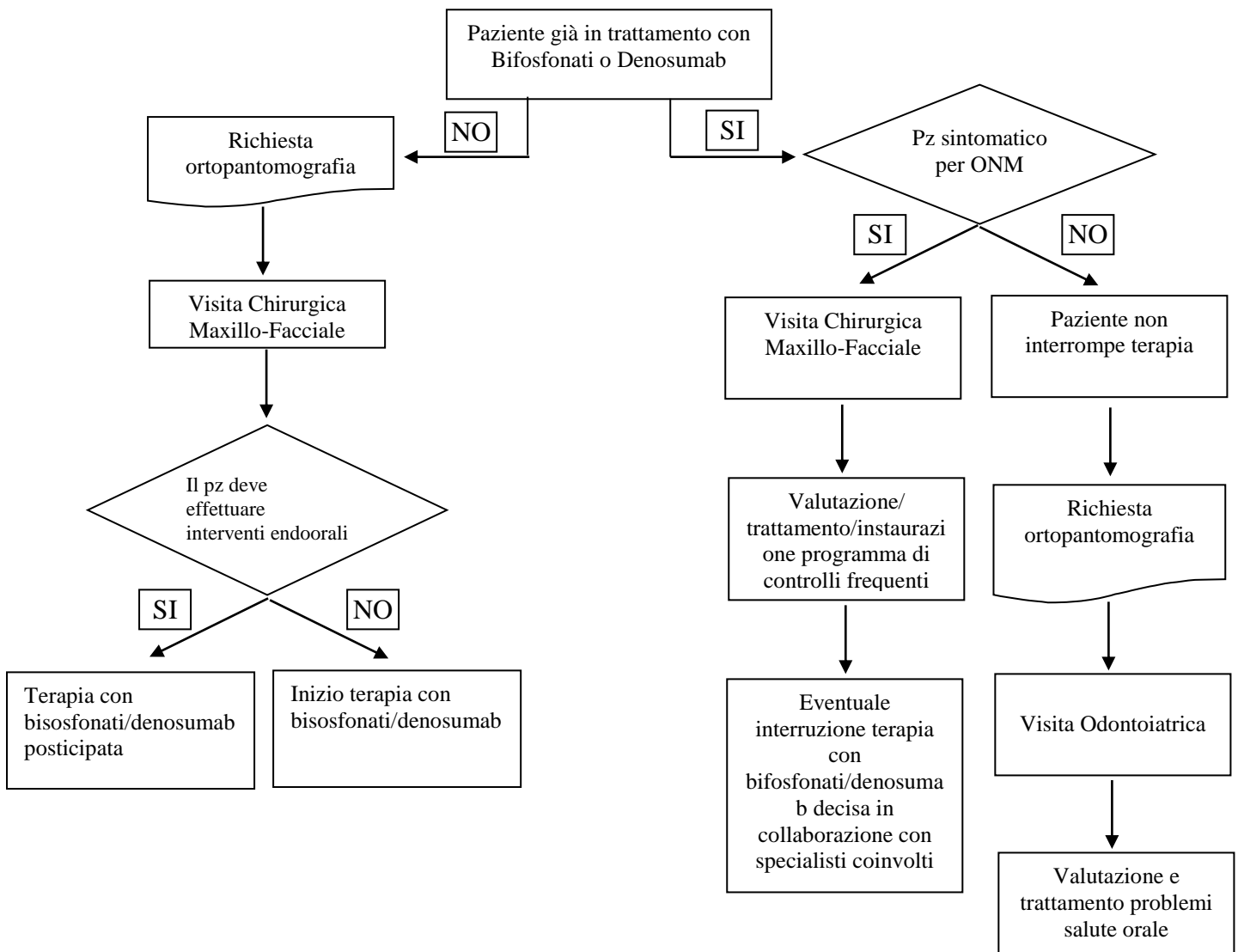
Il medico specialista (oncologo o altro specialista che prescrive bifosfonati/denosumab) deve sorvegliare la salute del cavo orale del paziente, con particolare riferimento alla componente mucosale ed ossea, ed inviare al chirurgo maxillo-facciale il paziente che presenta segni o sintomi riconducibili all'eventuale insorgenza di ONM, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo della condizione. Il chirurgo maxillo-facciale effettuerà una valutazione dettagliata della situazione, provvederà ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate e non invasive, imposterà un'eventuale terapia antibiotica ed un programma di controlli frequenti. La sospensione della terapia con bifosfonati o denosumab dovrebbe essere decisa in collaborazione tra gli specialisti coinvolti, valutando per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione del trattamento.

Gestione dei pazienti sottoposti a terapia orale con bifosfonati o denosumab a dosaggio approvato per osteoporosi (60 mg ogni 6 mesi)

Tutti i pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati per via orale o denosumab a dosaggio per osteoporosi devono essere adeguatamente informati dei possibili effetti collaterali di tale terapia. In particolare devono essere adeguatamente informati i pazienti che devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche. L'inizio del nuovo trattamento deve essere posticipato nei pazienti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca. Si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con bifosfonati per via orale o denosumab in pazienti con

fattori di rischio concomitanti. Si ritiene opportuno che al paziente, a sostegno dell'avvenuta informazione, venga consegnata informativa scritta con richiesta di firma per ricevuta da apporre su documentazione clinica.

5. Diagramma di flusso



6. Matrice di Responsabilità

Attività	Figure Responsabili	
	Specialisti (oncologo, reumatologo, endocrinologo, ortopedico)	Chirurgo Maxillo-facciale
Visita in Day Hospital / Ambulatorio/ Recepimento evento acuto	R	C
Richiesta consulenza di altro medico Specialista	R	
Informazione - iter consenso informato	R	C
Segnalazione complicanza	R	R
Visita Chirurgica Maxillo-Facciale		R
Chirurgia		R
Follow-up	R	R

7. Riferimenti

- Raccomandazione n. 10, settembre 2009
- 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. 12
- Pazianis M, Miller P et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin. Ther. 2007 Aug;29(8):1548-58.
- Ripamonti CI et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol. 2009 Jan;20(1):137-45, Epub 2008 Jul 22.
- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D e al. Osteonecrosis of the Jaw and bisphosphonates treatment for osteoporosis. Bone; 2008: 42: 841-4.
- Ruggiero S et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62: 527-34.
- Ruggiero S et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patient with cancer. J of Oncology Practice 2006; 2: 7-14.
- Ruggiero S et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. J Oral Maxillofac. Surg. 2009 May; 67(5Suppl):2-12.
- Santini D et al. AIOM Linee guida metastasi ossee 2008.



PROCEDURA PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA
MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
E DENOSUMAB
Implementazione della Raccomandazione
Ministeriale N°10

Rev 00

- Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Dis, 2008 Apr; 14(3):277-85.
- Soo-Bin Woo et al. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. Annals of Internal Medicine 2006 May; 144 (10):753:761.
- www.afssaps.sante.fr Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur le prise en charge bucco-dentaire des patients trates par bisphosphonates. 18 dec. 2007.