



AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA
Via Renato Paolini, 47 – 65124 Pescara (PE)

**DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE
AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA**

ANNO: 2024

N. 1847

Data 09/12/2024

**OGGETTO: ADOZIONE DELLA PROCEDURA AZIENDALE "PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL'USO DEI FARMACI
ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO"**

IL DIRETTORE GENERALE

OGGETTO: ADOZIONE DELLA PROCEDURA AZIENDALE “PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”

“Preso atto della relazione del Dirigente proponente che qui si riporta integralmente”

Premesso che:

- L’ Osteonecrosi dei mascellari è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti;
- È possibile, attraverso la messa in atto di strategie operative, eliminare e/o ridurre i fattori di rischio che possono causare e/o contribuire l’insorgenza dell’osteonecrosi farmaco relata e minimizzarne gli effetti negativi in caso di comparsa;

Richiamata:

- L’Art. 32 della Costituzione Italiana “Tutela del diritto alla salute del paziente;
- La Raccomandazione Ministeriale n.10 per la prevenzione dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati

Considerato che:

- L’ Osteonecrosi dei mascellari è associata anche a altri farmaci diversi dai bifosfonati, includendo nuove categorie di pazienti;
- La necessità di sensibilizzare e informare il personale sanitario coinvolto nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento sulle modalità operative da attuare per la prevenzione dell’osteonecrosi

Viste:

- Le recenti Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’Osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-relata e sua prevenzione SICMF-SIPMO, 2020

Acquisiti, per quanto di competenza, i pareri favorevoli espressi in merito dal Direttore Amministrativo d’Azienda e dal Direttore Sanitario d’Azienda

DELIBERA

Per tutto quanto sopra indicato e che qui si intende integralmente richiamato

1. **DI RECEPIRE** la procedura aziendale “Prevenzione dell’osteonecrosi dei Mascellari associata all’uso dei Farmaci antiassorbitivi e a target biologico” proposta da Responsabile U.O.S. Risk Management Dr. Annamaria Ambrosi;
2. **DI CONFERIRE** al presente provvedimento immediata esecutività

3. **DI DISPORRE** che il presente atto venga pubblicato nell'Albo Pretorio on-line Aziendale ai sensi del D.Lgs n. 33/2013

RELAZIONE DELLA RESPONSABILE U.O.S. RISK MANAGEMENT

Premesso che:

- L' Osteonecrosi dei mascellari è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti;
- È possibile, attraverso la messa in atto di strategie operative, eliminare e/o ridurre i fattori di rischio che possono causare e/o contribuire l'insorgenza dell'osteonecrosi farmaco relata e minimizzarne gli effetti negativi in caso di comparsa;

Richiamata:

- L'Art. 32 della Costituzione Italiana "Tutela del diritto alla salute del paziente;
- La Raccomandazione Ministeriale n.10 per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati

Considerato che:

- L' Osteonecrosi dei mascellari è associata anche a altri farmaci diversi dai bifosfonati, includendo nuove categorie di pazienti;
- La necessità di sensibilizzare e informare il personale sanitario coinvolto nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento sulle modalità operative da attuare per la prevenzione dell'osteonecrosi

Viste:

- Le recenti Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'Osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-relata e sua prevenzione SICMF-SIPMO, 2020

TANTO PREMESSO si propone al Direttore Generale di recepire la procedura aziendale "Prevenzione dell'osteonecrosi dei Mascellari associata all'uso dei Farmaci antiassorbitivi e a target biologico"


Dr.ssa Annamaria Ambrosi



AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA

U.O.S. RISK MANAGEMENT
Dirigente medico Responsabile
Dr.ssa Annamaria Ambrosi

Data di emissione

Rev. 01

Pagina 1 di 20

Revisione 01

Procedura Aziendale

**"PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI
ASSOCIATA ALL'USO DEI FARMACI
ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO"**

REDAZIONE/REVISIONE

Nominativo	Qualifica	Struttura di appartenenza	Firma
Dott.ssa Maria Teresa Petricca	Odontoiatra	U.O.S. Odontoiatria Territoriale	

VERIFICA

Nominativo	Qualifica	Struttura di appartenenza	Firma
Dott. Gianfranco Ricci	Dirigente medico responsabile	U.O.S. Odontoiatria Territoriale	
Dott.ssa Annamaria Ambrosi	Dirigente medico Responsabile	U.O.S. Risk Management	
Dott. Giordano Beretta	Direttore medico	U.O.C. Oncologia Medica	
Dott. Vincenzo Di Egidio	Direttore medico	U.O.C. Radiologia Medica	
Dott. Raffaele Zicoella	Direttore medico f.f.	U.O.C. Reumatologia	
Dott. Mauro Di Ianni	Direttore medico	U.O.C. Ematologia Clinica	

APPROVAZIONE

Nominativo	Qualifica	Struttura di appartenenza	Firma
Dott. Valterio Fortunato	Direttore medico	U.O.C. Direzione Medica di P.O.	

*“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI
ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”*

INDICE

1. PREMESSA	3
2. FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (BISFOSFONATI E DENOSUMAB)	3
2.1 BIFOSFONATI (BP)	3
2.2 DENOSUMAB.....	4
3. FARMACI A TARGET BIOLOGICO	5
4. SEGNI E SINTOMI DI MRONJ	6
5. SCOPO	7
6. CAMPO DI APPLICAZIONE	7
7. ACRONIMI	7
8. MODALITA’ OPERATIVE	8
8.1 PAZIENTI CHE DEVONO INIZIARE LA TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI/FARMACI A TARGET BIOLOGICO.....	8
8.2 PAZIENTI CHE HANNO GIA’ INIZIATO LA TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI/FARMACI A TARGET BIOLOGICO.....	8
A. PAZIENTE ASINTOMATICO (NO MRONJ):	8
B. PAZIENTE SINTOMATICO (SI O SOSPETTA MRONJ):	9
9. SEGNALAZIONE DELL’EVENTO AVVERSO	9
10. DIFFUSIONE E ARCHIVIAZIONE.....	9
11. REVISIONE	10
12. ALLEGATI	10
– Allegato 1-Flow chart: Pazienti che devono iniziare la terapia con farmaci antirassorbitivi/farmaci a target biologico;	
– Allegato 2-Flow chart: Pazienti che hanno già iniziato la terapia con farmaci antirassorbitivi /farmaci a target biologico;	
– Allegato 3: Management odontoiatrico dei pazienti a rischio di MRONJ;	
– Allegato 4: Parere odontoiatrico/nulla osta per inizio terapia con farmaci associati all’evento avverso denominato osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ);	
– Allegato 5: Sospensione del farmaco in pazienti a rischio di MRONJ in previsione di procedure chirurgiche odontoiatriche	
– Allegato 6: Dichiarazione di ricevuta informazione e consenso a trattamenti odontoiatrici in pazienti che assumono/hanno assunto farmaci antirassorbitivi/target biologico	
– Allegato 7: Volantino informativo per i pazienti a rischio MRONJ	
13. LINK UTILI	10
14. BIBLIOGRAFIA	10

“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSIS DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”

1. PREMESSA

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) associata a bifosfonati e/o ad altri farmaci (MRONJ) una “reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell’osso mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio, in assenza di un pregresso trattamento radiante”.

Alla luce della recente letteratura internazionale, l’ONJ farmaco-relata può essere suddivisa in due categorie:

- A. **BRONJ** (Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw), riferita alla ONJ associata ai bisfosfonati (comunemente indicati anche come bifosfonati, o difosfonati);
- B. **NON-BRONJ** (non Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw), che includono tutte le forme di ONJ associate a farmaci diversi dai bisfosfonati.

I farmaci coinvolti nell’etiopatogenesi della ONJ farmaco-relata sono:

- Farmaci antiriassorbitivi: bisfosfonati e denosumab
- Farmaci a target biologico: anti-angiogenetici, immunomodulatori

2. FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (BISFOSFONATI E DENOSUMAB)


2.1 BIFOSFONATI (BP)

I **Bifosfonati** (BP) sono farmaci che presentano un’alta affinità per le ossa, di cui hanno la capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti; essi tendono a depositarsi nel tessuto osseo e possono determinare alterazioni persistenti anche dopo l’interruzione della terapia con un effetto prolungato.

In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i BP vengono distinti in due classi farmacologiche, gli **aminobisfosfonati (NBP)**, tra cui segnaliamo Zoledronato, Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Neridronato, ed i **non amino-bisfosfonati (nNBP)**, come Clodronato Ed Etidronato (Tabella 1).

Gli NBP hanno maggiore affinità per l’osso, ed una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai nNBP e ad oggi sono la categoria principale tra i BP per cui sia stata identificata un’associazione con lo sviluppo di BRONJ; lo stesso non può essere affermato per i Bisfosfonati non contenenti gruppi amminici, ad eccezione di sporadici case reports e dell’uso del Clodronato orale ad alte dosi nel mieloma multiplo.

Secondo le indicazioni dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ad oggi la prescrizione di **aminobisfosfonati NBP** è autorizzata, con riferimento al solo uso prolungato, per la cura dei pazienti affetti da:

	<p style="text-align: center;">AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA U.O.S. RISK MANAGEMENT Dirigente medico Dr.ssa Annamaria Ambrosi</p>	<p style="text-align: right;">Novembre 2024 Rev. 01</p>
<p>Procedura Aziendale</p> <p>“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”</p>		

- **Patologie oncologiche o ematologiche** (con metastasi scheletriche da neoplasie solide o mieloma multiplo):

- per via endovenosa: Pamidronato; Ibandronato; Zoledronato ;
- per via orale: Ibandronato;

Questi pazienti oncologici sono da considerarsi a alto rischio di MRONJ; l’incidenza/prevalenza in questi soggetti oscilla tra l’1% e il 20% o più (con rischio elevato fino al 30% tra i pazienti lungo-sopravvissuti).

Pazienti con tumori dell’osso a cellule giganti (Giant Cell Tumor of Bone), comunemente trattati per anni con alte dosi mensili di Denosumab, sono considerati a rischio moderato/elevato di MRONJ.

- **Pazienti affetti da patologia oncologica senza metastasi ossee** che ricevono farmaci antirassorbitivi (AR) a basso dosaggio per ridurre il rischio di fratture ossee non metastatiche causate dalla perdita ossea indotta dal trattamento del cancro (CTIBL) e/o per migliorare la prognosi (trattamento adiuvante dei pazienti affetti da cancro alla prostata e al seno):

- per via orale: Alendronato; Risedronato; Ibandronato
- per via endovenosa: Zoledronato

Questa popolazione di pazienti oncologici va considerata assimilabile a quella dei pazienti osteoporotici (pertanto a basso rischio di MRONJ): la dose cumulativa del farmaco sembra essere l’elemento più attendibile per definire il rischio di BRONJ.

- **Patologie osteometaboliche** (osteoporosi e altre malattie dell’osso non oncologiche):

- per via orale: Alendronato; Risedronato; Ibandronato;
- per via endovenosa o intramuscolare: Neridronato;
- per via endovenosa: Zoledronato, Ibandronato.

Questi pazienti devono essere considerati a basso rischio di MRONJ: infatti il rischio di MRONJ tra i pazienti con osteoporosi è largamente sotto l’1%, con qualche eccezione (per esempio, pazienti con malattie autoimmuni o reumatologiche).

2.2 DENOSUMAB

Il Denosumab (DNB) è un anticorpo monoclonale che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor kB-Ligand) e inibendo il reclutamento e l’attivazione degli osteoclasti in maniera temporanea e reversibile, con conseguente riduzione del turnover osseo (Tabella1).

Il DNB possiede un profilo di sicurezza paragonabile a quello dei BP e si è dimostrato ugualmente o maggiormente efficace rispetto ai BP. I vantaggi del DNB rispetto ai BP per i pazienti oncologici includono la via di somministrazione sottocutanea e la minore nefrotossicità, a fronte di un costo economico più elevato.

Il DNB ha due diversi nomi commerciali e due diverse modalità d’uso:

“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”

- A. Xgeva® per il trattamento delle metastasi ossee e per i tumori gigantocellulari; allo stato attuale, per il trattamento del mieloma multiplo vi è l’autorizzazione di EMA ed è stata richiesta quella di AIFA;
- B. Prolia® per trattare l’osteoporosi (primaria e secondaria), per aumentare la massa ossea in donne che ricevono ormonoterapia adiuvante per il tumore della mammella non metastatico e in uomini sottoposti ad ormonoterapia per carcinoma prostatici.

Tabella 1. Farmaci anti-riassorbitivi MRONJ relati

	Principio attivo	Via di somministrazione
Amino-bisfosfonati	Acido alendronico (alendronato)	os
	Acidoalendronico (alendronato) + colecalciferolo	os
	Acidoibandronico (ibandronato)	os/ev
	Acido neridronico (neridronato)	ev/im
	Acido pamidronico (pamidronato)	ev
	Acido risedronico (risedronato)	os
	Acido zoledronico (zoledronato)	ev
Non amino-bisfosfonati	Acido etidronico	os
	Acido clodronico	os/im/ev
Inibitore di RANK-L	Denosumab	sc
Inibitore della Sclerostina	Romozosumab	sc

OS= via orale; EV= via endovenosa; IM= via intramuscolare; SC= via sottocutanea

3. FARMACI A TARGET BIOLOGICO

Questi farmaci sono utilizzati per il trattamento di differenti **neoplasie metastatiche** e hanno dimostrato potenzialità eziopatogenetiche nei confronti di ONJ, sia in mono-somministrazione, sia, più di frequente, in associazione o successivamente ai BP o in presenza di altri fattori di rischio per MRONJ (es. radioterapia, glucocorticoidi, procedure chirurgiche dento-alveolari, scarsa igiene orale, fumo). I farmaci anti-angiogenetici potrebbero sommare la propria azione a quella dei BP, che pure hanno un’azione negativa sulla crescita vasale, e ciò spiegherebbe la maggior incidenza della reazione avversa in chi fa uso di entrambi i farmaci.

	<p style="text-align: center;"><u>AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA</u> U.O.S. RISK MANAGEMENT Dirigente medico Dr.ssa Annamaria Ambrosi</p>	<p style="text-align: right;">Novembre 2024 Rev. 01</p>
<p><u>Procedura Aziendale</u></p> <p>“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”</p>		

Tabella 2. Farmaci a target biologico MRONJ relati

Principio attivo	Via di somministrazione
Sunitinib	os
Sorafenib	os
Cabozantinib	os
Bevacizumab	ev
Aflibercept	ev
Everolimus	os
Temsirrolimus	ev

OS= via orale; EV= via endovenosa; IM= via intramuscolare; SC= via sottocutanea

4. SEGNI E SINTOMI DELLA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO CORRELATA (MRONJ)

- Ascesso
- Esposizione ossea
- Fistola cutanea
- Rinorrea
- Alitosi
- Fistola intraorale
- Dolore mandibolare di origine ossea
- Frattura della mandibola
- Deformazione mandibolare
- Infiammazione delle mucose
- Alveolo post-estrattivo che non guarisce
- Disestesia/parestesia (Intorpidimento delle labbra)
- Secrezione purulenta
- Gonfio Perdita spontanea di frammenti ossei
- Improvvisa mobilità dentale/implantare
- Mal di denti
- Trisma

“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”

5. SCOPO

Lo scopo della presente procedura è fornire indicazioni per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o che hanno già iniziato la terapia con i farmaci citati, quali anti riassorbitivi e i farmaci a cosiddetto target biologico al fine di eliminare e/o ridurre l’incidenza di osteonecrosi delle ossa mascellari.

6. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura aziendale si applica in tutte le Strutture della ASL di Pescara che assistono i pazienti che devono o che hanno già iniziato la terapia con farmaci anti riassorbitivi e a target biologico. La procedura è rivolta a tutti gli operatori sanitari, odontoiatri, igienisti dentali, medici di base e tutti gli specialisti coinvolti nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento.

7. ACRONIMI

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AR: Antiriassorbitivi

BP: Bifosfonati

BRONJ: Osteonecrosi delle ossa mascellari correlata ai bifosfonati

CTIBL: Trattamento ormonale del cancro

DNB : Denosunab

MMG: Medico di Medicina Generale

MRONJ: Osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco correlata

NBP: Aminobifosfonati

nNBP: Non ammino-bifosfonati

NON-BRONJ: Osteonecrosi delle ossa mascellari non correlata a bifosfonati

ONJ: Osteonecrosi delle ossa mascellari

OPT: Ortopantomografia

U.O.S.: Unità Operativa Semplice

U.O.C.: Unità Operativa Complessa

“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”

8. MODALITA' OPERATIVE

La procedura per la prevenzione dell’ONJ prevede due modalità di intervento in relazione ai:

- A. Pazienti che devono iniziare la terapia con farmaci anti-riassorbitivi/farmaci a target biologico (Allegato 1).
- B. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con farmaci anti-riassorbitivi/farmaci a target biologico (Allegato 2).

8.1 PAZIENTI CHE DEVONO INIZIARE LA TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI/FARMACI A TARGET BIOLOGICO


Prima di iniziare il trattamento con farmaci anti-riassorbitivi/farmaci a target biologico

- **Il Medico Specialista (Oncologo/altro specialista) o MMG:**
 - Informa il paziente sulla terapia che dovrà eseguire, sui rischi e i benefici del farmaco e istruisce il paziente a segnalare precocemente qualsiasi segno clinico o sintomo (dolore, gonfiore, difficoltà di alimentazione, fonazione etc)
 - Acquisisce il consenso informato
 - Invia il paziente alla U.O.S. Odontoiatria Territoriale:
 - Pazienti in regime di ricovero: richiede la consulenza odontoiatrica tramite “Areas”;
 - Paziente esterni: impegnativa del MMG di “**Visita Odontostomatologica per inizio terapia con farmaci anti-riassorbitivi/farmaci a target biologico**” e di OPT, se non in possesso o eseguita oltre 30 giorni dalla visita, recante la dicitura “**Rx OPT**” con **quesito clinico: “Osteonecrosi mascellari”**. Prenotazione di visita odontoiatrica al n. tel. 085/4252746 (UOS Odontoiatria Territoriale); prenotazione Rx OPT al n. tel. 0872226 (CUP aziendale).
- L’**Odontoiatra** della U.O.S. Odontoiatria Territoriale sottopone il paziente a visita e, se necessario, procede alla cura del cavo orale (ablazione tartaro, estrazione dentaria, cura delle carie ecc.) programmando controlli semestrali per la verifica del mantenimento delle condizioni orali ottimali. Il trattamento con farmaci anti-riassorbitivi/farmaci a target biologico inizierà dopo che l’odontoiatra avrà rilasciato parere positivo (nulla osta-Allegato 4).

8.2 PAZIENTI CHE HANNO GIA' INIZIATO LA TERAPIA CON FARMACI ANTIASSORBITIVI/FARMACI A TARGET BIOLOGICO

A. PAZIENTE ASINTOMATICO (NO MRONJ):

- L’**Oncologo/altro specialista**:
 - Informa il paziente circa i possibili rischi della terapia e lo invita a mantenere livelli ottimali di

	<p style="text-align: center;">AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA U.O.S. RISK MANAGEMENT Dirigente medico Dr.ssa Annamaria Ambrosi</p>	<p style="text-align: right;">Novembre 2024 Rev. 01</p>
<p><u>Procedura Aziendale</u></p> <p>“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”</p>		

igiene orale.

- Prescrive una visita odontoiatrica di controllo c/o la U.O.S. Odontoiatria Territoriale, tramite “Areas” se paziente interno o tramite impegnativa del SSN e Rx OPT tramite Areas se paziente interno o tramite impegnativa del SSN se paziente esterno.
- L’**Odontoiatra** valuta la situazione clinica e decide circa l’eventuale prosieguo della terapia. Informa e sensibilizza il paziente, lo istruisce per la segnalazione precoce di ogni segno clinico o sintomo (dolore, gonfiore, ecc) e pianifica un programma di follow-up clinico e radiologico.

B. PAZIENTE SINTOMATICO (SI O SOSPETTA MRONJ):

- L’**Oncologo/altro specialista**:
- Invia il paziente alla U.O.S. Odontoiatria Territoriale per visita odontoiatrica (tramite “Areas” se paziente interno o tramite impegnativa del SSN con priorità B, se paziente esterno), munito di Rx OPT se in possesso. In caso contrario prescrive Rx OPT con impegnativa del SSN con la dicitura “Rx OPT”, quesito clinico: “Osteonecrosi Mascellari”.
- L’**Odontoiatra** dopo una attenta valutazione della situazione clinica, imposta eventuale terapia e programma il follow up. In presenza di sintomi endorali, la terapia con farmaci antiassorbitivi/farmaci a target biologico viene prudenzialmente sospesa. La sua ripresa viene decisa in collaborazione tra gli specialisti coinvolti, al termine della cura e al completamento della guarigione della mucosa orale, valutando per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi. (Allegato 7).


9. SEGNALAZIONE DELL’EVENTO AVVERSO

In caso di (MRONJ), l’evento deve essere segnalato a:

- **U.O.S. Risk Management:** segnalazione di evento avverso attraverso il sistema gestionale informatizzato Talete Web-Rischio Clinico (Homepage-Area interna- Talete Web- Rischio Clinico).
- **Farmacovigilanza:** direttamente on line sul sito AIFA- www.vigifarmaco.it o attraverso il modulo di segnalazione (Homepage Asl Pescara- Per i Professionisti- Farmacovigilanza) compilato in ogni sua parte e inviato tramite email alla responsabile aziendale della Farmacovigilanza, Dott.ssa Francesca Sanità francesca.sanita@asl.pe.it

10. DIFFUSIONE E ARCHIVIAZIONE

La presente procedura è consultabile e scaricabile nel sito aziendale U.O.S. Odontoiatria territoriale, U.O.S. Risk Management (Procedure Aziendale) e nel sistema Gestionale Talete Web-Rischio clinico- Albero dei

	<p style="text-align: center;">AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA U.O.S. RISK MANAGEMENT Dirigente medico Dr.ssa Annamaria Ambrosi</p>	<p style="text-align: right;">Novembre 2024 Rev. 01</p>
<p><u>Procedura Aziendale</u></p> <p>“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”</p>		

documenti-Procedure aziendali.

11. REVISIONE

La presente procedura potrebbe essere sottoposta a rettifica o aggiornamento a cura del gruppo redattore, qualora si rendesse necessario.

12. ALLEGATI

- **Allegato 1**-Flow chart: Pazienti che devono iniziare la terapia con farmaci antiriassorbitivi/farmaci a target biologico;
- **Allegato 2**-Flow chart: Pazienti che hanno già iniziato la terapia con farmaci antiriassorbitivi /farmaci a target biologico;
- **Allegato 3**: Management odontoiatrico dei pazienti a rischio di MRONJ;
- **Allegato 4**: Parere odontoiatrico per inizio terapia con farmaci associati all’evento avverso denominato osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ);
- **Allegato 5**: Sospensione del farmaco in pazienti a rischio di MRONJ in previsione di procedure chirurgicheodontoiatriche ONJ
- **Allegato 6**: Dichiarazione di ricevuta informazione e consenso a trattamenti odontoiatrici in pazienti che assumono/hanno assunto farmaci antiriassorbitivi/target biologico
- **Allegato 7**: Volantino informativo per i pazienti a rischio MRONJ

13. LINK UTILI

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.df

www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf


www.fda.gov

www.reteoncologica.itwww.sipmo.it

www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf

14. BIBLIOGRAFIA

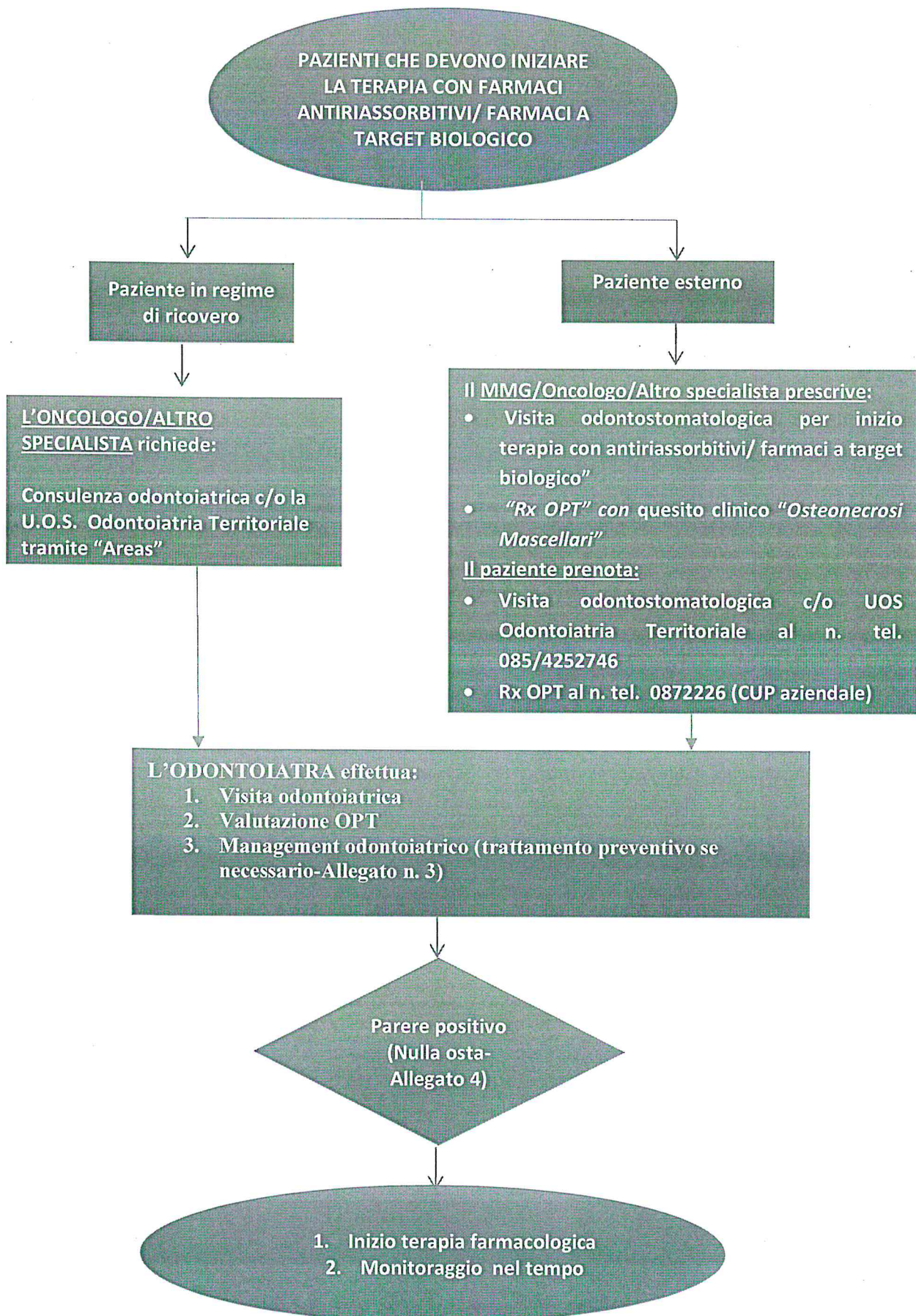
- Bedogni, A.; Fusco, V.; Agrillo, A.; Campisi, G. Learning from Experience. Proposal of a Refined Definition and Staging System for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw(BRONJ). *Oral Dis* **2012**, *18*, 621, doi:10.1111/J.1601-0825.2012.01903.X.
- Bedogni, A.; Campisi, G.; Fusco, V. GUIDA PRATICA PER OPERATORI SANITARI.

	<p style="text-align: center;"><u>AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA</u> U.O.S. RISK MANAGEMENT Dirigente medico Dr.ssa Annamaria Ambrosi</p>	<p style="text-align: right;">Novembre 2024 Rev. 01</p>
<p><u>Procedura Aziendale</u></p> <p>“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”</p>		

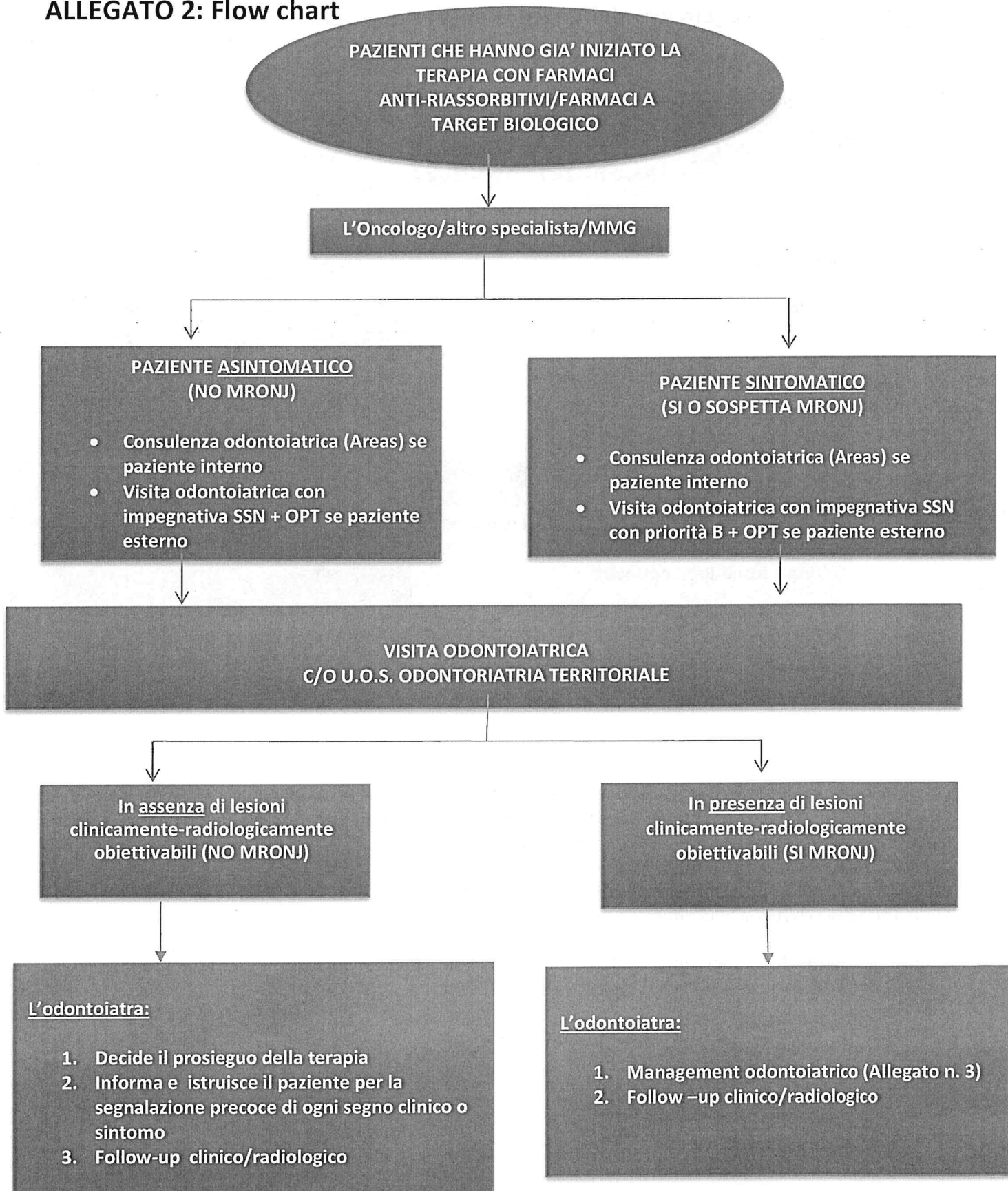
- Campisi, G.; Bedogni, A.; Fusco, V. *Raccomandazioni Clinico-Terapeutiche Sull’osteonecrosi delle Ossa Mascellari (ONJ) Farmaco-Relata e Sua Prevenzione*; ISBN 9788855091473.
- Di Fede, O.; Panzarella, V.; Mauceri, R.; Fusco, V.; Bedogni, A.; Lo Muzio, L.; Sipmo Onj Board; Campisi, G. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* **2018**, 2018, doi:10.1155/2018/2684924.
- Ruggiero, S.L.; Dodson, T.B.; Aghaloo, T.; Carlson, E.R.; Ward, B.B.; Kademani, D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons’ Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **2022**, 80, 920–943, doi:10.1016/J.JOMS.2022.02.008.
- Nicolatou-Galitis, O.; Kouri, M.; Papadopoulou, E.; Vardas, E.; Galiti, D.; Epstein, J.B.; Elad, S.; Campisi, G.; Tsoukalas, N.; Bektas-Kayhan, K.; et al. Osteonecrosis of the Jaw Related to Non-Antiresorptive Medications: A Systematic Review. *Supportive Care in Cancer* **2019**, 27, 383–394, doi:10.1007/S00520-018-4501-X/TABLES/4.
- Giseppina Campisi ed altri . A joint report af SIMPO and SIOMMS on MRONJ in patients under BMA therapy for CTIBL prevention . Dental Cadmos Febbraio 2024 ;92(“): 98-117
- Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-relata e sua prevenzione - https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf
- <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-sunitinib-sutent-30-11-2010>;
- <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-denosumab-xgeva-03-08-2015>;
- <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-prolia-denosumab-20-02-2013>;
- <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-15-05-2013>;


"PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL'USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO"

ALLEGATO 1: Flow chart



ALLEGATO 2: Flow chart



	<p style="text-align: center;">AZIENDA SANITARIA LOCALE DI PESCARA U.O.S. RISK MANAGEMENT Dirigente medico Dr.ssa Annamaria Ambrosi</p>	<p style="text-align: right;">Novembre 2024 Rev. 01</p>
<p><u>Procedura Aziendale</u></p> <p>“PREVENZIONE DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL’USO DEI FARMACI ANTIASSORBITIVI E A TARGET BIOLOGICO”</p>		

ALLEGATO 3. Management odontoiatrico dei pazienti a rischio di MRONJ

Procedure <u>non chirurgiche</u>	Pazienti Oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti Osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata	Indicata
Protesi	Possibile	Possibile
Procedure <u>chirurgiche</u>*		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata	Indicata
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata	Possibile
Implantologia	Controindicata	Possibile**
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata	Indicata

*È necessario garantire una guarigione di prima intenzione dei tessuti molli. Ad eccezione dei pazienti in trattamento con basse dosi di Denosumab che non richiedono la sospensione dei farmaci prima dell'intervento chirurgico, le terapie con bisfosfonati dovrebbero essere riprese una volta raggiunta la guarigione della ferita (4-6 settimane).

** È consigliabile informare il paziente del rischio a lungo termine di una osteonecrosi delle ossa mascellari indotta dalla chirurgia implantare.

(Modificata da A. Bedogni et al. (2023). Italian Position Paper (SIPMO-SICMF) on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Qeios. doi:10.32388/PBUJ



AZIENDA SANITARIA LOCALE PESCARA
Ospedale Civile Spirito Santo
U.O.S. di ODONTOIATRIA TERRITORIALE

Allegato 4: PARERE ODONTOIATRICO/NULLA OSTA PER INIZIO TERAPIA CON FARMACI ASSOCIATI ALL'EVENTO AVVERSO DENOMINATO OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (MRONJ)

Si certifica che il/la paziente.....

- non necessita di alcuna terapia odontoiatrica
- necessita di igiene orale professionale
- necessita di cure odontoiatriche non invasive, eseguibili anche dopo l'inizio del farmaco e comunque non oltre i sei mesi (indicazioni fornite a mezzo lettera al paziente per suo odontoiatra).
- necessita di terapie di chirurgia dento/alveolare indispensabili e improcrastinabili, finalizzate alla risoluzione di patologie endo-parodontali.
- data prossimo appuntamento a 4 mesi 6 mesi

Nulla-osta ad assumere del/i farmaco/i antiassorbitivo e/o antiangiogenetico

CONCESSO **NON CONCESSO**

In caso di mancata concessione, il paziente sarà rivalutato per il nulla-osta al termine delle terapie indicate dall'odontoiatra; si rammenta che è consigliato posticipare l'inizio della terapia con farmaci associati al rischio di MRONJ 45 giorni dopo l'ultima terapia chirurgica effettuata e previo controllo clinico-radiologico atto a valutare l'assenza di processo infettivo in corso.

Si precisa che l'inizio della somministrazione del farmaco associato a MRONJ è a discrezione dell'oncologo prescrittore, compatibilmente con le condizioni relative alla patologia primaria.

Secondo protocollo, il/la paziente è stato/a incluso/ain un programma di prevenzione di MRONJ, che prevede l'esecuzione di controlli clinici periodici presso il nostro ambulatorio

Pescara, _____

Firma e timbro del Dirigente Medico

ALLEGATO 5. SOSPENSIONE DEL FARMACO IN PAZIENTI A RISCHIO DI MRONJ IN PREVISIONE DI PROCEDURE CHIRURGICHE ODONTOIATRICHE

Paziente che assume AR/AA ad alto dosaggio (patologia oncologica e MTS ossee o MM)		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica°
Denosumab (AR)	Dopo almeno 3 settimane da ultima somministrazione	
Bevacizumab (AA)	Dopo 5-8 settimane da ultima somministrazione	
Sunitinib (AA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	

Paziente che assume AR a basso dosaggio (patologia osteometabolica o CTIBL)		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato* (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica°

*Solo se somministrato da più di tre anni oppure da meno di tre anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici (e.g. assunzione cronica di corticosteroidi sistemici, artrite reumatoide), negli altri casi non si consiglia la sospensione

Denosumab (AR)	Nessuna sospensione della terapia**	
----------------	-------------------------------------	--

** Se le procedure sono ritenute procrastinabili, previo accordo con il prescrittore, le stesse verranno seguite durante il 5°- 6° mese dall'ultima assunzione e si programmerà lo slittamento di un mese della nuova somministrazione del farmaco. Nel caso in cui la procedura invasiva è valutata urgente e non procrastinabile, si consiglia l'esecuzione dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione e non oltre 6 settimane prima della nuova somministrazione, in modo da assicurare un adeguato periodo per la guarigione prima della somministrazione successiva.

°In ogni caso non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.



**ALLEGATO 6: DICHIARAZIONE DI RICEVUTA INFORMAZIONE E CONSENSO A TRATTAMENTI ODONTOIATRICI
IN PAZIENTI CHE ASSUMONO/HANNO ASSUNTO FARMACI ANTIRIASSORBITIVI/A TARGET BIOLOGICO**

Sig./Sig.ra..... nato/a a.....
il residente a
Via/Piazza.....

Assume/ ha assunto bisfosfonati per (barrare la casella corretta):

- Patologia neoplastica
- Prevenzione/cura dell'osteoporosi

Da (indicare il numero):

- Mesi
- Anni
- Con continuità a partire dalla data/...../.....

Modalità di somministrazione:

- Endovenosa
- Orale
- Intramuscolo

NOTE INFORMATIVE

I Bisfosfonati (es. Zoledronato, Ibandronato, Risedronato, Alendronato, Pamidronato, Etidronato, ecc) ,il Denosumab (Prolia, Xgeva) e farmaci a target biologico (anti-angiogenetici e immunomodulatori) sono comunemente utilizzati in medicina per curare varie patologie, come per esempio alcuni tipi di neoplasia e l'osteoporosi.

Recenti rilievi clinici fanno ritenere che, in alcuni casi, l'utilizzo di questi farmaci sia responsabile, attraverso meccanismi ancora non chiari, di problemi di guarigione da parte delle ossa, in particolar modo delle ossa mascellari. Queste ultime, in una piccola percentuale di casi, in modo spontaneo o, più spesso, in seguito a traumi di vario genere (come in caso di interventi di chirurgia orale), possono non raggiungere la completa guarigione o andare incontro a osteonecrosi. Tali eventi, al momento imprevedibili, comportano disagi per il paziente e possono risultare di difficile risoluzione.

Questo rischio, nei pazienti sottoposti terapia con Bisfosfonati, si può sovrapporre al comune rischio legato all'intervento odontoiatrico (come illustrato verbalmente). Allo stato attuale è possibile effettuare solo trattamenti di monitoraggio e copertura antibiotica, come da allegato protocollo e prescrizione specifica, che il paziente si impegna a seguire scrupolosamente.

INTERVENTO ODONTOIATRICO

Intervento: estrazione, ablazione, otturazione, terapia canalare e inserzione di protesi mobile.

Io sottoscritto/a..... dichiaro che il presente consenso fa seguito ad esauriente processo informativo verbale, durante il quale sono stato dettagliatamente informato dal dott. sullo scopo, la natura, i rischi, le complicanze e le alternative terapeutiche al predetto intervento. Avendo compreso pienamente quanto illustratomi, presto consenso all'esecuzione dell'intervento in oggetto, dichiarandomi altresì disposto a seguire a domicilio le indicazioni e le prescrizioni terapeutiche (come da foglio consegnatomi), consapevole che un comportamento contrario potrebbe nuocere gravemente al mio stato di salute.

Pescara,/...../..... Ore:

Firma del Paziente (o del Tutore /Legale Rappresentante/Amministratore di sostegno)

.....

Firma dell'Odontoiatra

.....

[Digitare qui]



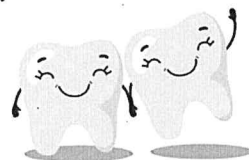
ALLEGATO 7. VOLANTINO INFORMATIVO PER I PAZIENTI A RISCHIO MRONJ

MRONJ per i pazienti

Cos'è MRONJ?

Si intende una "necrosi delle mascelle correlata all'uso di farmaci. Il rischio di MRONJ è più alto nei pazienti con scarsa igiene orale e con processi cariosi/infettivi in atto.

Consigli pratici



È fondamentale sottoporsi almeno semestralmente alle visite di controllo Odontoiatriche e/o ablazione tartaro. Sarà l'Odontoiatra curante a indicarvi il timing delle visite.

Informare l'Odontoiatra di TUTTI i farmaci che si stanno assumendo, da quanto e per quale via (parenterale, orale, etc)



Avere un' **OTTIMA** igiene domiciliare: Spazzolare i denti 3 volte al giorno, preferibilmente con lo spazzolino elettrico con setole morbide; passare il filo interdentale almeno 1 volta al dì.

Se possibile eseguire tutte le cure dentarie prima di iniziare la terapia farmacologica



Il Dirigente Amministrativo, con la presente sottoscrizione, attesta la regolarità tecnica e amministrativa nonché la legittimità del provvedimento

Il Dirigente Amministrativo

Federico De Nicola

firmato digitalmente

Il Direttore dell'UOC Controllo di Gestione attesta che la spesa risulta corrispondente al bilancio di previsione dell'anno corrente.

Il Direttore

firmato digitalmente

Il Direttore dell'UOC Bilancio e Gestione Economica Finanziaria attesta che la spesa risulta imputata sulla voce di conto del Bilancio n.

Anno

Il Direttore

firmato digitalmente

Ai sensi del D. Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, i sottoscritti esprimono il seguente parere sul presente provvedimento:

Parere favorevole

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dott. Francesca Rancitelli

firmato digitalmente

Parere favorevole

IL DIRETTORE SANITARIO

Dott. Rossano Di Luzio

firmato digitalmente

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Vero Michitelli

firmato digitalmente