



*Ministero del Lavoro, della Salute e
delle Politiche sociali*

**DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI
ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA
UFFICIO III**

**RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE
DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA
BIFOSFONATI**

**I bifosfonati possono essere causa di osteonecrosi a carico della
mascella/mandibola**

L'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati è una patologia ancora in fase di approfondimento. I dati riportati dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale indicano un incremento dei casi nell'ultimo decennio. E' necessario, pertanto, adottare tutte le misure idonee per prevenire e minimizzare tale effetto indesiderato. La presente Raccomandazione, rivolta a tutti gli operatori sanitari, si pone come supporto alla corretta gestione dei pazienti che necessitano di cure odontoiatriche e che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati in ambito oncologico.

Raccomandazione n. 10, settembre 2009

INDICE

1. Premessa.....	3
2. Obiettivo	6
3. Ambiti di applicazione	7
4. Azioni	7
4.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati.....	7
4.2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati ma non presentano sintomi ...	8
4.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati.....	9
5. Informazione e formazione.....	9
6. Implementazione della Raccomandazione a livello aziendale.....	9
7. Aggiornamento della Raccomandazione.....	10
8. Suggerimenti per il miglioramento dell'efficacia della Raccomandazione	10
9. Riferimenti bibliografici	11

1. Premessa

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

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

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, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola, 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'osteonecrosi della mascella/mandibola: quadro clinico e dati epidemiologici

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

Attualmente, l'esatto meccanismo che porta all'induzione della ONM non è noto e non è ancora definito il quadro completo dei fattori di rischio che possono determinare tale lesione.

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

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

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

molliti adiacenti o opposti causato dalla superficie irregolare dell'osso esposto o da protesi dentali incongrue.

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

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

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

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 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: impatto sulla qualità di vita

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

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 è stata recentemente dimostrata in diversi studi dimostrando l'importanza sia della visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia, sia dei controlli periodici durante la terapia stessa.

2. Obiettivo

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

3. Ambiti di applicazione

A CHI - La Raccomandazione è rivolta a:

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

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

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

4. Azioni

Le Aziende sanitarie devono elaborare una procedura/protocollo per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola in ambito oncologico, che preveda tre diverse modalità di intervento.

4.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, i pazienti, adeguatamente informati, devono effettuare una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali; a tal fine, il medico specialista (ad esempio, l'oncologo,

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

L'odontoiatra prende in carico il paziente ed, in accordo con il medico specialista, identifica il trattamento terapeutico di cui necessita: se il paziente deve subire interventi chirurgici endorali, è opportuno che la terapia con bifosfonati venga posticipata di almeno un mese e, comunque, fino al completo ristabilimento della continuità della mucosa gengivale sovrastante la breccia chirurgica; sono comunque sconsigliati interventi di implantologia orale; è necessario, inoltre, rendere meno traumatici i manufatti protesici rimovibili.

L'odontoiatra informa e sensibilizza il paziente nei confronti della problematica, anche attraverso materiale illustrativo ed istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (dolore, gonfiore); il professionista provvede, inoltre, ad un programma di follow up clinico e radiografico periodico.

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

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

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

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

4.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati

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

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

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

5. Informazione e formazione

L'opera di informazione, formazione e di aggiornamento svolta dalle Aziende sanitarie, dagli Ordini e Collegi professionali, dalle Associazioni di categoria e dalle Società scientifiche riguardo la problematica specifica è di fondamentale importanza.

6. Implementazione della Raccomandazione a livello aziendale

Le Direzioni aziendali e tutte le Strutture sanitarie pubbliche e private sono invitate all'implementazione della Raccomandazione ovvero a predisporre una loro

procedura/protocollo per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola in pazienti oncologici che necessitano di terapia con bifosfonati.

7. Aggiornamento della Raccomandazione

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

8. Suggerimenti per il miglioramento dell'efficacia della Raccomandazione

Al fine di migliorare la Raccomandazione nella pratica clinica, le Strutture sanitarie sono invitate a fornire suggerimenti e commenti rispondendo alle domande del questionario accluso.

9. Riferimenti bibliografici

- 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.

- 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.
- 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.

La presente Raccomandazione è stata elaborata dall'Ufficio III – Qualità delle attività e dei servizi - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema (dott. Alessandro Ghirardini, dott.ssa Roberta Andrioli Stagno, dott. Giandomenico Cannizzaro, dott.ssa Rosetta Cardone, dott. Guerino Carnevale, dott.ssa Susanna Ciampalini, dott.ssa Antonietta Colonna, dott.ssa Angela De Feo, dott.ssa Daniela Furlan, dott. Giorgio Leomporra, dott.ssa Carmela Matera, dott.ssa Gaia Mirandola, dott.ssa Maria Concetta Patisso, dott. Claudio Seraschi) con il supporto tecnico del “Gruppo di lavoro per la sicurezza dei pazienti”, in particolare del Dott. Cesare Brugiapaglia.

La Raccomandazione è stata, quindi, sottoposta ad un processo di consultazione con le seguenti Associazioni, Società Scientifiche, Federazioni ed Esperti: AIOM, ANMDO, ANDI, FIASO, FIMMG, FNOMCeO, FOFI, IPASVI, SICMF, SIFO, SIF, l'Istituto di Ricerche Mario Negri (Milano), il Consorzio Mario Negri Sud (Santa Maria Imbaro - Chieti), dott. F. Bellomo (Direttore sanitario ASL 4 Prato), dott.ssa A. Allocca (Direttore sanitario IFO, Roma), dott. S. Michelini (Direttore generale IEO, Milano), prof. P. Bollero (Policlinico Tor Vergata, Roma), dott. G. Gucciardo (AO S. Camillo-Forlanini, Roma), dott.ssa A. M. Parisi (AO S. Camillo-Forlanini, Roma).

Si ringraziano, in particolare, per l'attenta lettura e i suggerimenti forniti, il prof. E. Gherlone (Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano), il dott. D. Santini (Università Campus Biomedico, Roma) e l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La Raccomandazione è stata condivisa con il *Coordinamento delle Regioni e Province Autonome per la Sicurezza dei pazienti*.