

REGIONE DEL VENETO



ULSS8
BERICA

AULSS 8 BERICA

DIREZIONE SANITARIA

RISK MANAGEMENT /DIREZIONE MEDICA

PROCEDURA OPERATIVA

**PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI
DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI
O DENOSUMAB**

Azienda ULSS 8 Berica

Codifica	Risk -PO-009
Preparazione	Coordinatore GdL Dott.ssa M.R. Giannotti- DMO / Risk Management f.to
Verifica	Responsabile UOS Qualità Dott. M.Mezzasalma f.to
Approvazione	Direttore Sanitario Dr.ssa R. Cazzaro f.to Direttore Medico Dr.ssa S. Mondino f.to
Rev.1	13/04/2023
Riconferma	13/04/2023

INDICE

1. Premessa
2. Gruppo Operatorio
3. Scopo
4. Campo di applicazione
5. Terminologia, abbreviazioni
6. Riferimenti
7. Responsabilità
8. Descrizioni delle Attività
 - 6.1 Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati:
 - 6.2 Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati, ma non presentano sintomi
 - 6.3 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati
9. Riferimenti
10. Identificazione delle modifiche
11. Allegati
 - Allegato 1: Espressione e acquisizione del consenso dal/dalla paziente
 - Allegato 2 Diagramma di flusso
 - Allegato 3. Principi attivi presenti in prontuario che agiscono sulla struttura e mineralizzazione Ossea.

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; 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.

Sono farmaci utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie metaboliche ed oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, quali metastasi ossee, ipercalcemia neoplastica, morbo di Paget, osteogenesi imperfetta, nonché in varie forme di osteoporosi e per il trattamento coadiuvante del mieloma multiplo.

Gli effetti positivi derivanti dall'uso di questi farmaci si manifestano con la prevenzione di ulteriori danni ossei, la diminuzione del dolore e quindi della necessità di antidolorifici, la riduzione di fratture patologiche, la riduzione della necessità di eseguire trattamenti radioterapici su segmenti scheletrici e la possibilità di trattamento delle ipercalcemie maligne.

Gli effetti indesiderati si presentano come reazioni gastro-intestinali, ulcerazione delle mucose, anemia, dispnea, astenia, sintomi simil/influenzali, mentre in alcuni pazienti possono provocare lesioni ossee del mascellare e/o della mandibola associate a segni locali e sintomi di diverso tipo e gravità, come ulcerazioni della mucosa orale che investe l'osso.

Nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, i bifosfonati vengono utilizzati prevalentemente in formulazioni per os con dosaggi bassi e protratti nel tempo.

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

L'osteonecrosi della mascella /mandibola (ONM) correlata alla somministrazione di bifosfonati è una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione. Si manifesta con stadi di diversa gravità può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi e venire clinicamente diagnosticata in seguito alla comparsa di osso esposto nel cavo orale. 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.

I pazienti presentano una sintomatologia dolorosa intensa, generalmente resistente alle comuni terapie con farmaci analgesici, con difficoltà nell'alimentazione e spesso anche nella fonazione. In alcuni casi avvertono sensazione di "mandibola pesante", si presentano parestesie cutanee, trisma, fistole, aumento della mobilità dentale e perdita di denti. Le lesioni sono prevalentemente a carico dell'osso mandibolare, a causa del dolore l'igiene orale risulta difficoltosa, pertanto sono più facili le sovrainfezioni.

In particolare si ricorda che il trattamento concomitante con aflibercept (Zaltrap®) o sunitinib (Sutent®) risulta un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo dell'osteonecrosi della mascella in pazienti

oncologici che sono stati trattati precedentemente o contemporaneamente con bifosfonati per via endovenosa.

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.

L'ONM è una problematica associata all'uso anche di un altro farmaco il denosumab (DEN), anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 che agisce formando degli immunocomplessi con RANKL (RANK-ligando) anch'esso utilizzato per il trattamento delle metastasi ossee e dell'osteoporosi. Ciò è evidenziato nella scheda tecnica del farmaco approvata dall'EMA che contiene indicazioni preventive per l'ONM del tutto analoghe a quelle previste per i bifosfonati.

Le attività presentate in questa Procedura sono quindi da applicare anche in pazienti in trattamento con questo farmaco.

2.GRUPPO DI LAVORO

M. Rosaria Giannotti	Direzione Medica /Risk Management
Michela Zorzi	Farmacia Ospedaliera Distretto Est
Anna Radin	Farmacia Ospedaliera Distretto Ovest
Laura Merlini	U.O.C. Oncologia
Marco Olivo	U.O.C. Chirurgia Maxillo Facciale
Giuseppe Orsolon	U.O.C. Medicina Nucleare
Carlo Antonio Zanatta	Poliambulatorio Specialistico S.Lucia
Lia Timillero	U.O.C.Medicina Generale 1

3. SCOPO

- ❖ Fornire un modello organizzativo aziendale per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati e denosumab;
- ❖ Sensibilizzare sulle complicanze possibili derivanti dall'uso dei farmaci riducenti/inibenti il riassorbimento osseo in particolare l'osteonecrosi mandibolare al fine di ridurne l'incidenza;
- ❖ Aumentare la sicurezza dei pazienti, il miglioramento delle condizioni di vita con diminuzione delle complicanze, a volte altamente invalidanti, derivanti dall'uso dei farmaci in oggetto.

4. CAMPO DI APPLICAZIONE

A CHI: a 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'azienda ULSS 8 Berica in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati o denosumab.

PER CHI: per tutti i pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere i bifosfonati o denosumab, specialmente quelli che devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche.

5. TERMINOLOGIA / ABBREVIAZIONI

ONM: osteonecrosi della mascella/mandibola;

OPT: ortopantomografia;

SSN: Servizio Sanitario Nazionale;

E.V.: terapia endovenosa;

OS: uso orale

Bp: Bifosfonati

DEN: denosumab

6. RIFERIMENTI

- *Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali – Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati – Raccomandazione n° 10 – Settembre 2009.*
- *Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) inerente il Denosumab 60mg (Prolia) settembre 2014*
- *Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) inerente il Denosumab 120mg (Xgeva) settembre 2014*
- *Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) inerente il sunitinib (Sutent) dicembre 2010*
- *Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) inerente l'aflibercept (Zaltrap) marzo 2016*
- *Focus Farmacovigilanza 2014; 85(11):3*
- <http://www.quidausofarmaci.it/app>

7. RESPONSABILITÀ

La responsabilità dell'applicazione delle indicazioni descritte nella seguente procedura, viene suddivisa in funzione delle attività svolte dal personale coinvolto nelle cure del paziente, sottoposto

al trattamento per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati o denosumab.

8. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

La procedura per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola si sviluppa in tre diverse modalità di trattamento:

7.1 Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati:

- Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, il Medico specialista (oncologo, o altro specialista che prescrive bifosfonati), deve adeguatamente:
- informare il paziente, sulla terapia che dovrà eseguire, sui rischi e benefici del farmaco, segnalando il rischio di osteonecrosi mascellare/mandibolare e le istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomi (dolore, gonfiore..);
- consegnare l'opuscolo informativo in tempo adeguato per permettergli un'opportuna riflessione e raccogliere il consenso firmato prima dell'inizio della terapia;
- consigliare visita odontoiatrica e OPT presso odontoiatra di fiducia, o predisporre impegnativa con il SSN con indicazione: "I visita odontoiatrica con priorità B" per valutazione della salute orale e impostazione di un adeguato programma di prevenzione e/o eventuale trattamento di patologie locali, e richiesta di OPT. Se il paziente necessita di cure odontoiatriche, l'odontoiatra, procederà alla bonifica del cavo orale mantenendo i pazienti sotto stretto controllo. *Solo a completa guarigione*, si potrà iniziare il trattamento con bifosfonati o denosumab, comunque non prima di un mese dall'intervento endorale.

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

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati, il medico specialista (oncologo o altro specialista che prescrive tali farmaci):

- informa e sensibilizza il paziente, lo invita a mantenere livelli ottimali di igiene orale;
- invita il paziente ad eseguire visita odontoiatrica di controllo.

7.3 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati

Il medico specialista (oncologo o altro specialista che prescrive farmaci bifosfonati) deve:

- sorvegliare la salute del cavo orale del paziente, con particolare riferimento alla componente mucosa orale ed ossea;
- inviare allo specialista chirurgo maxillo-facciale tramite impegnativa SSN con priorità B munito di OPT, 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 dopo attenta valutazione della situazione, imposta un'eventuale terapia ed un programma di follow up.

In presenza di sintomi endorali la terapia con bifosfonati viene prudenzialmente sospesa, la sua ripresa viene decisa in collaborazione tra gli specialisti coinvolti, valutando per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi.

ALLEGATO 1

Prevenzione osteonecrosi a carico della mascella/mandibola

È in terapia con BF?

È sintomatico?

Visita odontostomatologica presso Specialista Odontoiatra

Visita odontostomatologica presso Chirurgo maxillo-facciale

Eventuale OPT

Presenta lesioni?

Valutazione tra Specialisti di eventuale sospensione BF

Terapia (antibiotica/antalgica) e/o eventuale intervento Chirurgico odontoiatrico

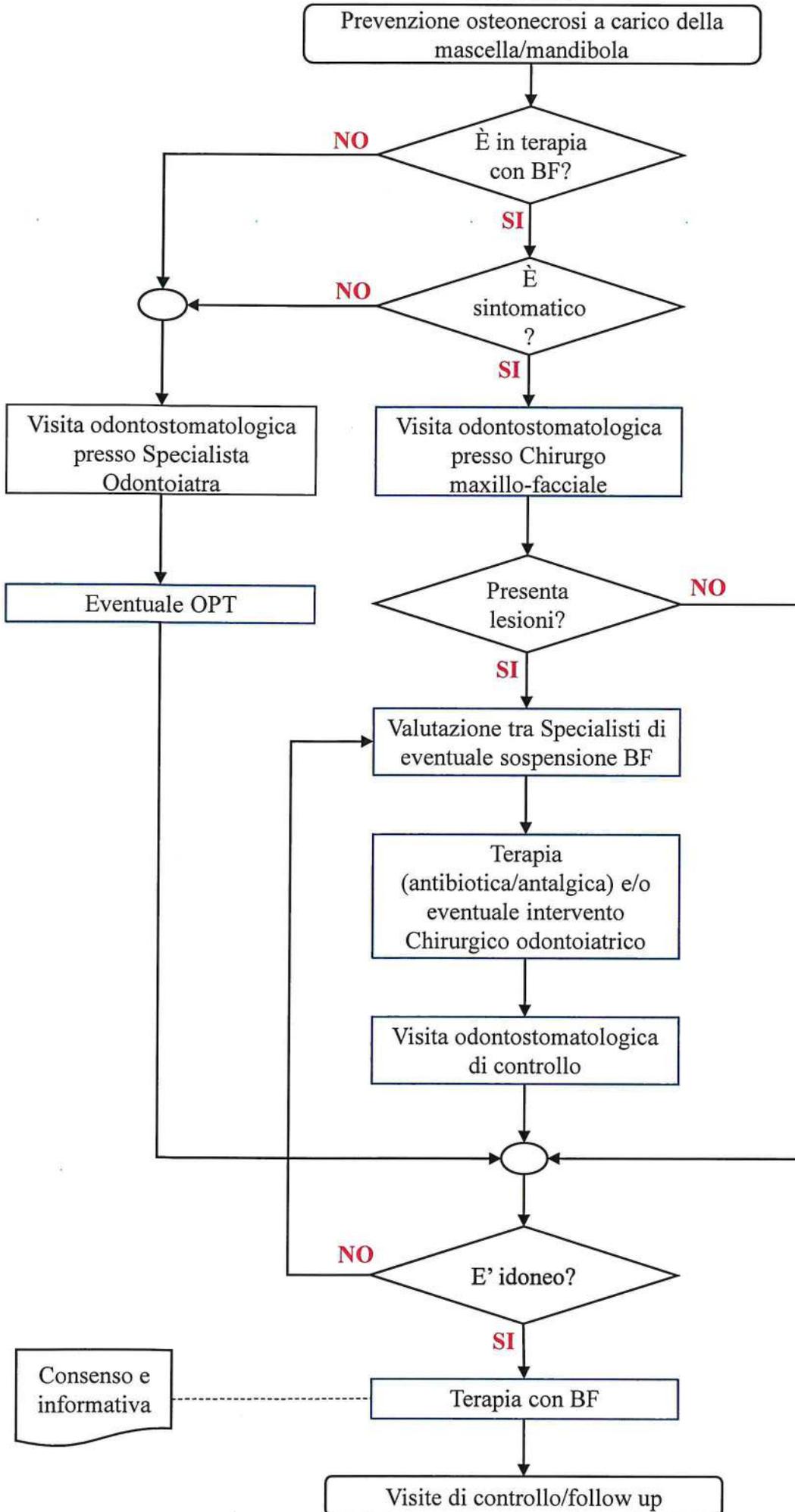
Visita odontostomatologica di controllo

E' idoneo?

Consenso e informativa

Terapia con BF

Visite di controllo/follow up



**DICHIARAZIONE DI RICEVUTA INFORMAZIONE E CONSENSO A INTERVENTI
ODONTOIATRICI IN PAZIENTI CHE ASSUMONO/HANNO ASSUNTO BISFOSFONATI**

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/...../.....

A cicli di

Nome commerciale:

Dosaggio:

Modalità di somministrazione:

- Endovenosa
- Orale
- Intramuscolo

Medico curante Dr., specialista in

Struttura di riferimento:

NOTE INFORMATIVE

I Bisfosfonati (es. Zoledronato, Ibandronato, Risedronato, Alendronato, Pamidronato, Etidronato, ecc) e il denosumab (prolia, Xgeva) 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:

.....

.....

Ulteriori informazioni fornite su richiesta del paziente:

.....

.....

.....

.....

Comportamento a domicilio e prescrizioni terapeutiche:

.....

.....

.....

Controllo tra giorni.

Io sottoscritto/a..... dichiaro che il presente modulo 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 le indicazioni e le prescrizioni terapeutiche e a seguire scrupolosamente a domicilio i consigli terapeutici dell'operatore, consapevole che un comportamento contrario potrebbe nuocere gravemente al mio stato di salute.

Bologna,/...../.....

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

.....

Firma dell'Odontoiatra

.....

Firma del Testimone (eventuale)

.....

ALLEGATO 3

PRINCIPI ATTIVI PRESENTI IN PRONTUARIO CHE AGISCONO SULLA STRUTTURA E MINERALIZZAZIONE OSSEA.

BIFOSFONATI

PRINCIPI ATTIVI	VIA SOMM.	INDICAZIONI
Acido Alendronico	os	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in età postmenopausale Trattamento dell'osteoporosi negli uomini Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi (GIOP) in uomini e donne.
Acido Clodronico	ev/im	<ul style="list-style-type: none"> Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo. Iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento della osteoporosi post-menopausale
Acido Pamidronico	ev	<ul style="list-style-type: none"> Metastasi ossee prevalentemente litiche e mieloma multiplo. Osteolisi neoplastica con ipercalcemia
Acido Zoledronico	ev	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso. Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH)

ALTRI FARMACI CHE AGISCONO SULLA MINERALIZZAZIONE OSSEA

PRINCIPI ATTIVI	VIA SOMM.	INDICAZIONI
Denosumab	sc	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine in pazienti adulti ad aumentato rischio di frattura Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso. Trattamento di 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

I bifosfonati sono farmaci che vengono utilizzati per la cura di diversi tipi di patologie ossee, quali l'osteoporosi, il morbo di Paget, l'osteogenesi imperfetta, nonché per gli effetti di assottigliamento dell'osso dovuti a trattamenti con cortisone.

I bifosfonati si sono dimostrati efficaci nel favorire la calcificazione delle ossa compromesse da malattia oncologica (tumori della mammella, prostata, polmone etc), diminuendo il rischio di possibili complicanze.

Sono dei farmaci che si legano ad alcune cellule dell'osso bloccando la loro capacità di distruggerlo, in genere risultano altamente sicuri.

Questo opuscolo ha l'obiettivo di fornire all'utenza informazioni e consigli utili sull'utilizzo dei bifosfonati.



INFORMATIVA PER I PAZIENTI



Servizio Sanitario Nazionale - Regione Veneto
AZIENDA ULSS N. 8 BERICA



Direzione Sanitaria Risk Management

Aprile 2023

TRA GLI EFFETTI POSITIVI DEI BIFOSFONATI :

- Correggono l'ipercalcemia (livelli di calcio nel sangue più alti del normale);
- riducono le fratture patologiche;
- migliorano la qualità della vita;
- facilitano la ricalcificazione e il recupero di forza dell'osso.

SOMMINISTRAZIONE

I bifosfonati più utilizzati per infusione endovenosa sono Zometa (Zoledronato) di durata variabile dai 30 ai 45 minuti ogni 28 giorni.

Altri bifosfonati possono essere assunti per bocca.

In genere possono essere somministrati in tutta sicurezza in concomitanza con la maggior parte delle altre terapie anche per lunghi periodi.

Durante la loro assunzione è raccomandato un supplemento di vitamina D che Le verrà prescritto dal Medico specialista di riferimento.



QUALI SONO I POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI DEI BIFOSFONATI?

Effetti collaterali potenziali: febbre, dolori in generale, possibile alterazione della funzionalità renale o malattia della mascella/della mandibola.

- Febbre:** La febbre associata alla somministrazione di bifosfonati è in genere compresa tra i 37°C e i 38.5°C e si verifica alcune ore dopo l'infusione endovenosa per durare al massimo qualche ora. Tale stato febbrile può essere facilmente trattato con normali antipiretici (es. Paracetamolo).
- Dolori in generale (muscolari e/o articolari):**Tali effetti possono essere di breve durata, diffusi come da sindrome influenzale e manifestarsi in concomitanza con la febbre.
- Alterazioni funzionalità renale:** Tutti i bifosfonati sono potenzialmente tossici per i reni. Per diminuire al minimo i problemi correlati alla funzione renale, il Medico specialista prescrivente seguirà alcune raccomandazioni come controllare periodicamente con un semplice esame del sangue i livelli di creatinina sierica (parametro di funzionalità renale).
- Osteonecrosi della mascella/mandibola:** Questa complicanza avviene raramente ma può essere molto dolorosa e invalidante. Si tratta di una distruzione dell'osso della mascella o mandibola la cui causa non è ancora completamente nota. Per evitare questo problema, prima di iniziare il trattamento con bifosfonati verrà eseguita una ortopantomografia (radiografia delle arcate dentarie) e una visita da un odontoiatra per escludere patologie a carico della bocca e dei denti, se presenti, vanno curate prima di iniziare. Se in corso di trattamento con bifosfonati compaiono sintomi quali: dolore ai denti, gonfiore, intorpidimento, sensazione di pesantezza della mascella, compromissione della stabilità dei denti, è necessario informare subito il Medico specialista di riferimento.

RACCOMANDAZIONI DA SEGUIRE



- Accurata igiene del cavo orale e della bocca (i denti e le protesi vanno lavate dopo ogni pasto) con l'aiuto di colluttori e uso quotidiano del filo interdentale.
- Controlli odontoiatrici periodici.
- Evitare il fumo e i cibi che possono irritare le mucose (alcool, succo di limone, spezie).
- Esercizio fisico, in particolare passeggiate o nuoto, per aumentare la forza, la flessibilità, e la resistenza delle ossa.
- Evitare attività rischiose (come salire le scale non stabili per lavori di riparazioni o pulizie), rimuovere i tappeti che possono aumentare il rischio di cadute o fratture e utilizzare possibilmente calzature antiscivolo..
- Informare il Medico Curante, il medico specialista se compaiono lesioni delle mucose della bocca.

