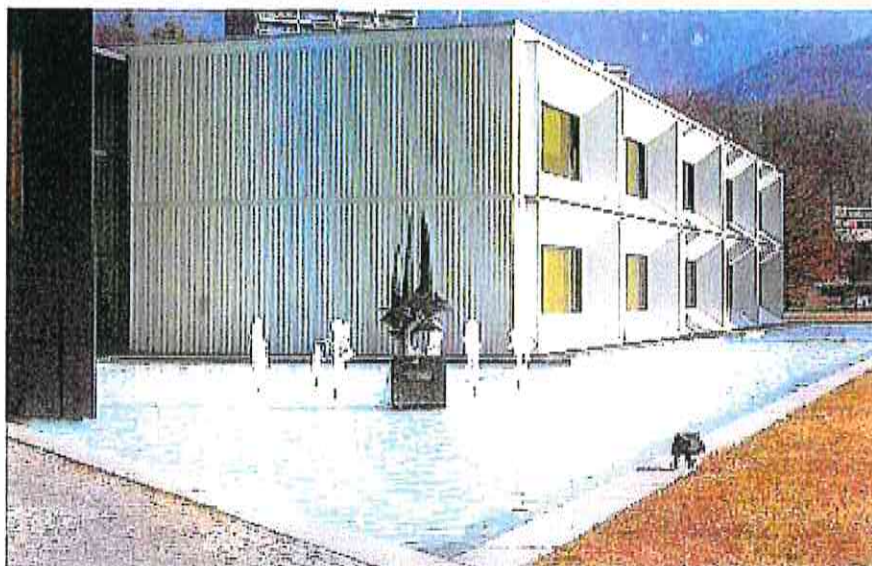


 <b>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari</b> Provincia Autonoma di Trento	<b>RACCOMANDAZIONI AZIENDALI PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA A FARMACI (MRONJ)</b>	Revisione 00
		31 dicembre 2021
		Pagina 1 di 16



## RACCOMANDAZIONI AZIENDALI PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA A FARMACI (MRONJ)

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	Repertorio Interno
Elenco nominativi	Direttore Dipartimento di Governance Dr. Giuliano Marfotti Responsabile Rete Odontoiatrica Dr. Luca Del Dot	Il delegato del Direttore Sanitario Dr. Giuliano Brunori	N: 1923 Data: 02.02.2022
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
REPERIBILITÀ DEL DOCUMENTO		PAROLE CHIAVE	
Intranet: Rischio Clinico → Osteonecrosi dei mascellari		Osteonecrosi dei mascellari, bifosfonati, farmaci associati a osteonecrosi, tumori, osteoporosi, prevenzione	



**RACCOMANDAZIONI AZIENDALI PER LA  
PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DEI  
MASCELLARI ASSOCIATA A FARMACI  
(MRONJ)**

Revisione 00

31 dicembre 2021

Pagina 2 di 16

Hanno lavorato alla stesura del documento:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Francesco Antonucci	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia - Ospedale di Borgo Valsugana
Roberto Bortolotti	Direttore	U.O. di Reumatologia – Ospedale di Trento
Orazio Caffo	Direttore	U.O. di Oncologia Medica – Ospedale di Trento
Marco Coser	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Tommaso Daiprà	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Martina Dandrea	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Walter Decaminada	Direttore f.f,	U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale – Ospedale di Trento
Luca Del Dot	Direttore	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Fabio De Risio	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Marina Ferri	Farmacista Responsabile	Centro provinciale di farmacovigilanza – Serv. Politiche del Farmaco e Assistenza Farmaceutica – Dip. Di Governance
Luca Giroto	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Marco Giroto	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Andrea Lorefice	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana
Camilla Mattiuzzi	Medico Responsabile	S.S. Prevenzione e gestione del rischio clinico – Servizio Governance Clinica – Dip. Di Governance
Alessandro Motta	Odontoiatra	U.O. di Chirurgia orale per disabili e Odontostomatologia – Ospedale di Borgo Valsugana

Verifica e controllo a cura di:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Giuliano Mariotti	Direttore	Dipartimento di Governance
Luca Del Dot	Responsabile	Rete Odontoiatrica



## INDICE

1	INTRODUZIONE.....	4
2	SCOPO.....	4
3	AMBITO DI APPLICAZIONE.....	4
4	TERMINI, DEFINIZIONI E ACRONIMI .....	4
5	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ .....	6
5.1	FARMACI ASSOCIATI AD AUMENTATO RISCHIO DI MRONJ .....	6
5.2	EPIDEMIOLOGIA ED EZIOPATOGENESI DELLA MRONJ .....	7
5.3	PREVENZIONE DELLA MRONJ .....	7
5.4	DIAGNOSI DI MRONJ .....	9
5.5	TRATTAMENTO DELLA ONJ FARMACO CORRELATA.....	13
5.6	SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI .....	14
6	ALLEGATI.....	14
7	DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE.....	15
8	ELENCO DESTINATARI.....	15
9	RIFERIMENTI .....	15



## 1 INTRODUZIONE

L'osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci (Medication-Related Osteonecrosis of Jaws - MRONJ) si definisce come un evento farmaco-correlato caratterizzato dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti a trattamento con farmaci, per i quali si sia accertato un aumentato rischio di malattia in assenza di un pregresso trattamento radiante.

Oltre ai già noti bifosfonati (BP) sono stati associati ad un aumentato rischio di insorgenza di osteonecrosi altre classi di farmaci, quali gli anticorpi monoclonali ad attività antiriassorbitiva (denosumab) gli antiangiogenetici (bevacizumab), gli inibitori della tirosin-chinasi (sunitinib) gli inibitori di m-TOR (everolimus).

I pazienti oncologici ed ematologici trattati con somministrazioni mensili di Bifosfonati endovena per lesioni secondarie scheletriche risultano essere il gruppo più colpito dalla osteonecrosi; tuttavia si osservano casi di MRONJ anche in soggetti con patologia osteo metabolica trattata con Bifosfonati orali per periodi prolungati oppure con bifosfonati endovena.

La moltitudine di fattori di rischio legati all'insorgenza delle MRONJ ne rende difficile la prevenzione primaria. Le condizioni farmaco-correlate cioè il tipo di molecola, la via di somministrazione, la dose cumulativa e la durata del trattamento, assieme alle condizioni sistemiche quali neoplasie solide, mieloma multiplo, chemioterapia, farmaci corticosteroidi, diabete, osteoporosi e ipovitaminosi D hanno quasi sempre un ruolo di priorità assoluta dal punto di vista medico con un'inevitabile ripercussione negativa sugli effetti a carico delle ossa mascellari. Quindi il **raggiungimento** di un adeguato **stato di salute dento-parodontale** diventa **l'obiettivo primario** da perseguire attraverso una **sinergia tra pazienti e specialisti** da attuare **nel periodo che precede l'inizio del trattamento e durante la terapia**.

## 2 SCOPO

Questo documento intende fornire indicazioni uniformi per la prevenzione dell'osteonecrosi mandibolare/mascellare in pazienti sottoposti o che devono essere sottoposti a terapia con BP o altre classi di farmaci associate all'insorgenza di tale reazione avversa, la diagnosi precoce e il trattamento, a garanzia della sicurezza dei pazienti.

Tali raccomandazioni contenenti buone pratiche vogliono essere uno strumento di orientamento nel percorso di prevenzione-diagnosi-terapia della ONJ farmaco-relata.

## 3 AMBITO DI APPLICAZIONE

Le presenti raccomandazioni sono dirette agli specialisti coinvolti nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento con farmaci che possono causare MRONJ, agli odontoiatri e ai medici di medicina generale.

## 4 TERMINI, DEFINIZIONI E ACRONIMI

**OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA A FARMACI:** si definisce come un evento farmaco-correlato caratterizzato dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o



mascellare di soggetti esposti a trattamento con farmaci, per i quali si sia accertato un aumentato rischio di malattia in assenza di un pregresso trattamento radiante o comunque di altre cause riconoscibili.

- APSS:** Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento
- BP:** Bifosfonati
- BRONJ:** Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws (osteonecrosi dei mascellari associata ai bisfosfonati)
- CBCT:** Cone Beam Computed Tomography (tomografia computerizzata a fascio conico)
- MRNOJ:** Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci)
- NBP:** Nitrogen-containing Bisphosphonate - aminobifosfonati
- ONJ:** Osteonecrosis of the Jaw (osteonecrosi dei mascellari)
- OPT:** Ortopantomografia
- OTI:** Ossigenoterapia Iperbarica
- RM:** Risonanza Magnetica
- RX:** Radiografia
- TC:** Tomografia Computerizzata
- TC 99:** Tecnezio-99m
- TKI:** Inibitori delle tirosin-chinasi
- VEGF:** Vascular-Endothelial Growth Factor (fattore di crescita endoteliale vascolare)



## 5 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

### 5.1 FARMACI ASSOCIATI AD AUMENTATO RISCHIO DI MRONJ

#### **Bifosfonati**

I bifosfonati (BP) rappresentano la terapia d'elezione nel trattamento e/o nella prevenzione delle complicanze relative all'apparato scheletrico (ad esempio, metastasi ossee, fratture patologiche, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da mieloma multiplo e da alcuni tumori solidi (ad esempio, carcinomi della prostata, della mammella, del polmone, ...), nonché nell'osteoporosi e in alcuni disordini ossei quali il morbo di Paget, l'osteogenesi imperfetta e l'algodistrofia.

In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i bifosfonati vengono distinti in due classi farmacologiche:

1. *Aminobifosfonati (NBP)*: Zoledronato, Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Neridronato
2. *Non aminobifosfonati (non NBP)*: Clodronato, Tiludronato ed Etidronato.

Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso e una potenza da 10 a 1000 volte superiore rispetto ai non NBP e meccanismo d'azione diverso.

Lo sviluppo di BRONJ è frequentemente associato agli NBP, mentre per i non NBP sono presenti solo alcuni case report.

#### **Altri farmaci antiriassorbitivi**

Il *denosumab* può essere utilizzato in alternativa all'uso dei bifosfonati in diversi tipi di neoplasie (mammella, prostata) e in patologie osteometaboliche (osteoporosi).

Diversamente dagli ormai ben noti BP, vi è una differenza sostanziale che ne caratterizza, in positivo, il profilo di sicurezza: il ridotto accumulo nel tessuto osseo, mancando l'effetto coda del farmaco.

#### **Farmaci antineoplastici**

L'uso delle seguenti classi di farmaci antineoplastici è stato messo in correlazione ad aumentato rischio di osteonecrosi dei mascellari (MRONJ):

1. *Antiangiogenetici* (VEGF mediati: bevacizumab, aflibercept)
2. *Inibitori delle tirosin chinasi* (TKI: sunitinib, sorafenib, cabozantinib, axitinib)
3. *Inibitori del target della rapamicina nei mammiferi* (mTORI: temsirolimus, everolimus)

Queste molecole trovano impiego in svariate patologie oncologiche (mammella, polmone, prostata, mieloma multiplo, rene, tratto gastrointestinale, melanoma).

#### **Terapie di combinazione**

Recentemente è stato osservato che l'associazione di farmaci antiriassorbitivi (NBP-Den) con farmaci appartenenti alle categorie di farmaci antineoplastici sopra citate può significativamente ridurre il tempo di insorgenza di MRONJ con notevole riduzione del tempo di esposizione ai farmaci a rischio. Il rischio di insorgenza di MRONJ in caso di terapia combinata può essere di 5/10 volte maggiore che con la sola terapia antiriassorbitiva.

Inoltre, il rischio di sviluppare MRONJ è aumentato anche dalla contemporanea terapia con corticosteroidi.

Per ulteriori informazioni sui farmaci associati ad aumentato rischio di osteonecrosi dei mascellari, si rimanda all'allegato n. 1.

## 5.2 EPIDEMIOLOGIA ED EZIOPATOGENESI DELLA MRONJ

Un elemento sostanziale che differenzia la MRONJ in corso di osteoporosi e in corso di tumore è la sua frequenza. La condizione nei pazienti con osteoporosi è meno frequente con una incidenza tra 0,01% e 0,15% pazienti per anno di esposizione e appare solo leggermente superiore a quella rilevata nella popolazione generale.

Per quanto riguarda l'incidenza della MRONJ nei pazienti oncologici è di circa 100 volte superiore a quella nei soggetti trattati per osteoporosi.

I recenti dati italiani di farmacovigilanza evidenziano come tra i casi di ONJ con l'acido zoledronico la frequenza sia dello 0,9% nei pazienti con osteoporosi rispetto a 43% nei pazienti oncologici.

Inoltre, la gran parte dei casi di MRONJ nei pazienti con osteoporosi è collocabile allo stadio 1, mentre i casi di MRONJ nei pazienti oncologici sono generalmente di stadio 2-3 (vedi tabella n. 3)

In estrema sintesi, la ONJ è riconducibile ad una osteomielite cronica generalmente sostenuta da batteri della flora microbica orale (*Actinomyces*, *Stafilococchi*, *Streptococchi*, *Candida*), che porta a necrosi del tessuto osseo e di conseguenza alla sua esposizione. La patogenesi è, quindi, complessa e multifattoriale. I deficit immunitari, congeniti o acquisiti, e gli interventi odontoiatrici invasivi espongono all'infezione.

## 5.3 PREVENZIONE DELLA MRONJ

A oggi la prevenzione rappresenta la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto farmaci associati a rischio ONJ.

L'obiettivo della **prevenzione primaria** è il controllo dei fattori di rischio (vedi tabella n. 1), mentre la finalità della **prevenzione secondaria** è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia che risulta più facilmente curabile.

Il medico prescrittore di un farmaco correlato ad aumentato rischio di ONJ (oncologo, reumatologo, ortopedico, MMG, ...) deve informare adeguatamente il paziente sulle possibilità e i rischi di sviluppare la malattia. L'odontoiatra / chirurgo maxillo-facciale ha il compito di pianificare ed eseguire le misure preventive primarie, atte a ridurre il rischio di malattia, e quelle secondarie, per effettuare la diagnosi precoce della malattia. Il paziente, da parte sua, una volta opportunamente istruito, deve aderire al programma di prevenzione e di follow-up per il mantenimento della salute orale e la diagnosi precoce della ONJ farmaco-relata.

**Tabella 1: Condizioni predisponenti l'insorgenza di MRONJ**

Fattori di rischio locali	Fattori farmaco-correlati	Fattori sistemici
Condizioni dentali quali: - parodontopatia cronica - infezioni odontogene - lesioni apicali - residui radicolari - perimplantiti	- BP - Denosumab - anti-VEGF - inibitori TK - inibitori m-TOR	Patologia di base: - tumori solidi - mieloma multiplo - osteoporosi
Scarsa igiene orale	Via di somministrazione (endovena vs. orale)	Terapie coesistenti in particolare chemioterapia, corticosteroidi
Chirurgia orale in generale e nello specifico: - estrazioni dentali - chirurgia ossea - chirurgia endodontica - chirurgia parodontale	Dose cumulativa	Comorbidità quali: - diabete - artrite reumatoide - insufficienza renale cronica - ipovitaminosi D - fumo
Implantologia	Durata del trattamento	
Protesi mobili e scheletrate incongrue		

Ai fini della prevenzione della MRONJ è, pertanto, necessario sottoporre il paziente ad una visita di screening con le seguenti tempistiche in base alla patologia di base del paziente:

- **pazienti affetti da patologia oncologica:** la visita di screening è indicata prima dell'inizio della terapia, seguita da regolari controlli odontoiatrici non superiori ai 4 mesi;
- **pazienti affetti da patologie osteometaboliche:** la visita di screening può essere effettuata a terapia avviata, seguita poi da regolari controlli odontoiatrici non superiori ai 6 mesi.

Nel corso del colloquio iniziale con l'odontoiatria / chirurgo maxillo-facciale, il paziente va informato circa i fattori di rischio (vedi tabella n. 1), le manovre di igiene orale da effettuare a domicilio e gli eventuali **segni clinici precoci** di malattia riconoscibili autonomamente. Da studi recenti è infatti emerso che l'80% dei pazienti che assumono bifosfonati non è a conoscenza della patologia.

Il paziente va quindi sottoposto ad un programma di follow up periodico che preveda, sedute di igiene orale professionale, controllo di eventuali decubiti di protesi mobili, individuazione di lesioni parodontali e perimplantari. Nei soggetti asintomatici il controllo di follow up è indicato ogni 6 mesi.

**Il paziente viene inquadrato secondo un gradiente di rischio** in base a:

1. *modalità di somministrazione del farmaco;*
2. *durata del trattamento;*
3. *presenza di comorbidità.*

L'odontoiatra / chirurgo maxillo-facciale, in accordo con lo specialista, identifica il trattamento di cui il paziente ha bisogno: se necessita di essere sottoposto a interventi chirurgici endorali, è opportuno che la terapia con bifosfonati per via endovenosa venga posticipata alla completa





guarigione dei tessuti (in genere un mese), prescrivere antibiotici e antisettici locali prima e dopo le procedure e assicurarsi che il paziente sia in grado di mantenere una buona igiene orale.

Per quanto riguarda gli interventi di implantologia orale, i bifosfonati non rappresentano una controindicazione assoluta, in quanto sono stati documentati casi di osteointegrazione di successo anche in pazienti oncologici (gli impianti più a rischio sono quelli posizionati nella porzione posteriore della mandibola). Per il denosumab, in considerazione del ridotto accumulo nel tessuto osseo, il rischio è ancora minore. Si rimarca, comunque, la necessità di una attenta valutazione per ogni singolo caso.

Altra strategia preventiva che può essere considerata, soprattutto in caso di somministrazione di bifosfonati, è la Drug Holiday, cioè la sospensione della somministrazione prima di una procedura terapeutica o elettiva invasiva, la cui durata è basata sull'emivita della molecola. La scelta di questo approccio, tuttavia, deve essere concordato con lo specialista prescrittore, unica figura autorizzata a variare lo schema terapeutico del farmaco a rischio, alla luce di un'attenta valutazione rischio-beneficio.

Nei pazienti con patologie osteometaboliche, eventuali interventi odontoiatrici in pazienti che assumono denosumab vanno effettuati durante i 6 mesi che intercorrono fra la somministrazione di una dose e quella successiva, nel periodo libero da farmaco.

#### **5.4 DIAGNOSI DI MRONJ**

I **cardini clinici per la diagnosi di MRONJ** sono rappresentati da:

- *esposizione di osso necrotico nel cavo orale per più di 8 settimane;*
- *presenza di segni clinici minori;*
- *assenza di pregressa terapia radiante in regione cranio-facciale e assenza di lesioni neoplastiche primarie o secondarie mandibolari/mascellari*

L'osteonecrosi, generalmente, viene individuata clinicamente per la comparsa di osso esposto nel cavo orale, tuttavia è da evidenziare che può rimanere asintomatica anche per mesi. Durante la fase conclamata si evidenzia un'ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale, con affioramento di osso necrotico sottostante, presenza di essudato purulento, possibile sanguinamento e tendenza all'estensione delle lesioni alle zone attigue (vedi allegato n. 2).

A causa del dolore, l'igiene orale quotidiana è resa più difficoltosa e, di conseguenza, è molto facile che compaiano infezioni, alitosi, tumefazioni, ascessi che solo in parte rispondono alla terapia antibiotica e che tendono a cronicizzare.

I pazienti affetti da osteoporosi mostrano quadri clinici della patologia necrotica in genere meno gravi e alte percentuali di guarigione rispetto ai pazienti oncologici.

L'accertamento radiologico è di fondamentale importanza per la conferma diagnostica in caso di sospetta ONJ farmaco-correlata. Tuttavia, poiché non ci sono segni radiologici specifici di MRONJ, per tutte le metodiche radiologiche volte alla diagnosi e alla stadiazione della malattia va sempre associato il corrispettivo quadro clinico.

Le **indagini di diagnostica strumentale** utilizzate per la diagnosi di ONJ sono:

- Indagini di I° livello:

- o *ortopantomografia (OPT)*
- o *radiografia endorale*

Si tratta di metodiche utili soprattutto per identificare eventuali sequestri ossei e aree osteolitiche combinate con aree di osteosclerosi.

- Indagini di II° livello:

- o *TC spirale*
- o *TC Cone Beam (CBCT)*: espone a minor dosi radiogene rispetto alla TC spirale. Ha un'alta risoluzione spaziale e consente di avere un'informazione dettagliata circa la densità dell'osso (cioè sottigliezza, interessamento o integrità della corticale). Permette di individuare precocemente gli stadi iniziali di malattia MRONJ.

Nell'allegato n. 3 sono riportate alcune immagini diagnostiche riferite a dei casi esemplificativi.

- Indagini ulteriori:

- o *RM*: è indicata per lo studio dell'estensione della necrosi ed in particolare dell'interessamento dei tessuti molli adiacenti come ascessi, flemmoni e fistole mucocutanee.
- o *Scintigrafia ossea total body con TC-99*: è un esame utilizzato per la diagnosi di localizzazioni scheletriche di neoplasie solide. Non rientra fra gli esami indicati per fare diagnosi di MRONJ. Tuttavia se già fatta per altre ragioni, come ad esempio nei pazienti oncologici con metastasi ossee o con mieloma multiplo, può fornire informazioni utili per la formulazione del sospetto diagnostico.

**L'OPT e la TC (spirale o CBCT) sono da considerarsi le tecniche di indagine rispettivamente di I° e di II° livello più utili per la definizione di un percorso diagnostico routinario nel sospetto di ONJ farmaco-relata.** Nella tabella n. 2 sono riportati i criteri radiologici di ONJ farmaco-relata per l'OPT e la TC.



**Tabella 2: Segni radiologici non specifici di ONJ farmaco-relata (in ordine alfabetico)**

INDAGINE	SEGNI PRECOCI	SEGNI TARDIVI
<b>OPT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allargamento spazio parodontale</li> <li>• Persistenza alveolo post-estrattivo</li> <li>• Sequestro osseo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frattura patologica</li> <li>• ispessimento canale del nervo alveolare inferiore</li> <li>• Osteosclerosi diffusa</li> <li>• Radiopacità seno mascellare</li> <li>• Reazione periostale</li> </ul>
<b>TC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allargamento spazio parodontale</li> <li>• Erosione corticale</li> <li>• Ispessimento trabecolare</li> <li>• Osteosclerosi midollare focale (*)</li> <li>• Persistenza alveolo post-estrattivo</li> <li>• Sequestro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fistola oro-antrale, oro-nasale, muco-cutanea</li> <li>• Frattura patologica</li> <li>• Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore</li> <li>• Osteolisi estesa al seno mascellare</li> <li>• Osteosclerosi diffusa</li> <li>• Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</li> <li>• Reazione periostale</li> <li>• Sinusite</li> </ul>
	(*) Sclerosi midollare focale con disorganizzazione trabecolare e scarsa differenziazione cortico-midollare	

In fase diagnostica, la **biopsia ossea** è indicata solamente in caso di **sospetto di metastasi mandibolari e mascellari da tumori solidi o sospetta localizzazione di mieloma multiplo o lesioni primitive ossee dei mascellari**, in quanto per la MRONJ il quadro istologico non sembra aggiungere nulla a quello clinico.



**Tabella 3: Stadiazione della MRONJ**

<b>STADIO</b>	<b>CRITERI</b>	<b>DESCRIZIONE/CARATTERISTICHE</b>
<b>STADIO 1</b> <b>Focale</b>	Presenza di: <ul style="list-style-type: none"><li>• almeno 1 segno clinico minore</li><li>• addensamento osseo alla TC limitato al processo alveolare con o senza segni radiologici precoci</li></ul>	<u>Segni clinici minori:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• accesso odontogeno</li><li>• esposizione ossea</li><li>• fistola mucosa</li><li>• mobilità dentale a rapida insorgenza</li><li>• mancata guarigione mucosa post-estrattiva</li><li>• parestesia/disestesia labbra</li><li>• trisma</li><li>• tumefazione tessuti molli</li></ul> <u>Sintomi:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• assenti</li><li>• dolore e suppurazione</li></ul> <u>Segni radiologici:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• ispessimento trabecolare</li><li>• osteosclerosi midollare focale</li><li>• persistenza alveolo post-estrattivo</li><li>• allargamento spazio parodontale</li></ul>
<b>STADIO 2</b> <b>Diffuso</b>	Presenza di: <ul style="list-style-type: none"><li>• almeno 1 segno clinico minore</li><li>• addensamento osseo alla TC esteso al processo alveolare con o senza segni radiologici tardivi</li></ul>	<u>Segni clinici minori e Sintomi</u> come Stadio 1 <u>Segni radiologici:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• osteosclerosi diffusa con o senza fistola oro-antrale o oro-nasale</li><li>• ispessimento canale alveolare</li><li>• reazione periostale</li><li>• sequestro</li><li>• sinusite</li></ul>
<b>STADIO 3</b> <b>Complicato</b>	Come Stadio 2	<u>Segni clinici:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• fistola extraorale</li><li>• fuoriuscita di liquidi dal naso</li><li>• pretermobilità mandibola (frattura)</li></ul> <u>Segni radiologici:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• frattura patologica</li><li>• osteolisi estesa al seno mascellare</li><li>• osteosclerosi zigomo o palato duro</li></ul>

## 5.5 TRATTAMENTO DELLA ONJ FARMACO CORRELATA

Il trattamento delle lesioni mascellari da bifosfonati o monoclonali, non ottiene un uniforme conforto scientifico e sia la terapia medica che quella chirurgica risentono dell'esperienza clinica dei professionisti.

In considerazione del comportamento dei farmaci che possono determinare ONJ dei mascellari, possiamo distinguere dei trattamenti indicati in caso di assunzione di bifosfonati e trattamenti in caso di farmaci non bifosfonati (anti-riassorbitivi, antiangiogenetici, ...).

### **Trattamento della osteonecrosi dei mascellari (ONJ) associata a bifosfonati**

Nel caso di ONJ in seguito all'assunzione di bifosfonati, la terapia più accreditata è una combinazione di terapia medica e chirurgica.

La terapia medica di supporto prevede l'utilizzo topico di clorexidina e l'assunzione per via orale di terapia antibiotica preoperatoria con, come prima scelta, amoxicillina e acido clavulanico (attive contro gram positivi e gram negativi) e metronidazolo (attivo contro anaerobi e cocchi gram positivi) per 7-14 giorni a dosaggio pieno. Molecole alternative da utilizzarsi in caso di allergia a penicilline/cefalosporine sono l'eritromicina, la clindamicina e la ciprofloxacide.

In virtù della lunga emivita scheletrica e del relativo accumulo del NBP, l'eventuale sospensione del farmaco per almeno tre mesi sembra poter determinare una neoangiogenesi ma, ad oggi, non trova indicazione contrariamente alle altre classi di farmaci.

La biostimolazione laser, l'ozonoterapia e l'ossigenoterapia iperbarica (OTI) possono essere utilizzate come complemento al trattamento farmacologico migliorando il controllo delle infezioni e migliorando i processi riparativi tissutali.

Le tecniche chirurgiche variano in base alla stadiazione della MRONJ. L'osteoplastica di superficie, da considerarsi un trattamento palliativo, per eliminare asperità di osso esposto risulta essere l'intervento meno invasivo. Viene riservato ai casi giudicati inoperabili in associazione alle terapie mediche per il controllo del dolore e dell'infezione. Nel caso di lesioni più profonde la tecnica consigliata è un curettage dell'osso necrotico fino ad avere una superficie sanguinante e chiusura con lembo mucoperiosteo. La sequestrectomia, in anestesia locale o generale, prevede la rimozione di un sequestro osseo. La presenza di sequestri ossei nel contesto di MRONJ ha assunto un significato prognostico positivo poiché testimonia una naturale reazione immunitaria dell'organismo.

Nel caso di lesioni estese, la chirurgia resettiva marginale (asportazione a cassetto) e quella segmentale (senza o con interruzione della continuità anatomica del segmento scheletrico) rimangono le tecniche più indicate.

Queste tecniche devono essere accompagnate da osteoplastica dei margini di resezione o da ricostruzione con lembi, osso vascolarizzato o placche protesiche per poter dare al paziente una buona qualità anatomica e funzionale. L'obiettivo del chirurgo dovrebbe essere una chirurgia sostenibile i cui limiti sono dettati dal tipo di paziente, dalla malattia neoplastica e dalla estensione dell'osteonecrosi. Non esiste un intervento per la cura della BRONJ migliore degli altri in assoluto, ma una serie di terapie mediche e chirurgiche progressivamente più invasive, che devono essere adottate in base allo stadio della malattia e alle condizioni generali del paziente, in funzione di un reale miglioramento della qualità di vita prevedibile.

Oltre ad una chirurgia tradizionale con sistemi rotanti si è fatta strada la chirurgia piezoelettrica.

Anche l'impiego di concentrati piastrinici autogeni si è dimostrato vantaggioso nella guarigione dei tessuti.

La comparsa di una lesione all'interno di un sito trattato da meno di un anno rappresenta una recidiva.

#### **Trattamento della osteonecrosi dei mascellari (ONJ) associata a farmaci non bifosfonati**

Il trattamento delle ONJ associate a denosumab e a farmaci a prevalente azione antiangiogenetica, considerato il non accumulo del farmaco a livello osseo, prevede, in accordo con lo specialista prescrittore alla luce di una attenta valutazione rischi-benefici e della patologia di base del paziente, la sospensione del farmaco stesso per sei mesi e un maggior ricorso alla terapia medica alla quale si associa la chirurgia in genere dentoalveolare con o senza sequestrectomie.

Alla terapia medica può essere affiancata una biostimolazione con ozono, con laser, una terapia con teriparatide (solo in pazienti con osteoporosi) e la camera iperbarica (Ossigenoterapia Iperbarica - OTI).

#### **5.6 SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI**

Si raccomanda di segnalare tutti gli eventi avversi, compresi i near miss, riguardanti la gestione dei farmaci attraverso il sistema aziendale di Incident Reporting. Lo scopo delle segnalazioni è quello di evidenziare eventuali "punti critici" nel processo di lavoro, sui quali è necessario agire nell'ottica della prevenzione degli errori e del miglioramento continuo.

Si ricorda che gli eventi avversi/errori connessi alla gestione dei farmaci che causano un grave danno al paziente **si configurano come eventi sentinella**, per i quali risulta obbligatoria la segnalazione con le modalità descritte nella "Procedura aziendale per la gestione degli eventi sentinella". In tali casi è necessario che l'U.O. si attivi per **analizzare l'evento ed individuare le azioni di miglioramento**, facendo riferimento alla propria Direzione.

È di rilevante importanza segnalare, tramite il sistema nazionale di Farmacovigilanza, tutti i casi di MRONJ che dovessero verificarsi al momento della somministrazione o successivamente.

Le segnalazioni devono essere effettuate direttamente on line sul sito VigiFarmaco (<https://www.vigifarmaco.it>) oppure compilando la scheda di segnalazione cartacea (disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>) ed inviandola a: [farmacovigilanza@apss.tn.it](mailto:farmacovigilanza@apss.tn.it).

## **6 ALLEGATI**

- Allegato n. 1: *Classi farmaceutiche correlate all'insorgenza di MRONJ*
- Allegato n. 2: *Casi di osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci (MRONJ)*
- Allegato n. 3: *Imaging di osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci (MRONJ)*

## 7 DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE

- Nota informativa a tutti i destinatari delle Raccomandazioni
- Pubblicazione delle Raccomandazioni nel sito internet ed intranet di APSS
- Incontri informativo/formativi sui contenuti delle presenti Raccomandazioni

## 8 ELENCO DESTINATARI

### PER COMPETENZA:

- Personale medico e delle professioni sanitarie delle Unità Operative ospedaliere e territoriali
- Medici di Medicina Generale, specialisti ambulatoriali interni
- Direzioni Mediche Ospedaliere
- Servizio delle professioni sanitarie – Servizio Ospedaliero Provinciale
- Area Cure Primarie
- Servizio delle professioni sanitarie – Area Cure Primarie
- Studi e ambulatori odontoiatrici

### PER CONOSCENZA

- Direzione Generale
- Direzione Sanitaria
- Direzione Amministrativa
- Direzione per l'Integrazione Socio-Sanitaria
- Servizi Dipartimento di Governance
- Dipartimento di Prevenzione
- Servizio Ospedaliero Provinciale
- Servizio Territoriale

## 9 RIFERIMENTI

### DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- *Raccomandazione n. 10 per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati*. Ministero della Salute, settembre 2009
- Bagan J, et al. *Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with biphosphonates and denosumab in osteoporosis*. Oral Dis. 2016 May;22(4): 324-9
- Campisi G, Bedogni A, Fusco V. *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione*. Versione 2.0/2020. SICMF-SIPMO
- Corso Nazionale. *Prevenzione e cura di osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci (ONJ)*. Modulo 9. *Management Odontoiatrico versione 2.0/2015 aggiornato maggio 2018*. <http://www.sipmo.it/materiale-corso-nazionale/>
- Di Fede O, Panzarell V, Mauceri R, Et Al. *The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention*. Biomed Res Int. 2018 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306086>
- Diniz-Freitas M, Limeres J. *Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to tooth extractions. A systematic review*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Mar



1;21(2): 250-9

- Karna H, et al. *Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients:A systematic review with meta-analyses*. Oral Oncol. 2018 Oct; 85: 15-23
- Manuale di odontoiatria speciale SIOH EDRA edizioni. www.edizioniedra.it, 2019
- Ministero della Salute. *Raccomandazioni per la prevenzione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica*. 2014.www.salute.gov.it
- Uyanne J. Calhoun CC,Le Ad. *Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw*. Dent Clin N Am. 2014; 58: 369-84
- Van Cann T,Loyson T, Verbiest A, et. Al. *Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*. Support Care Cancer .2018; 26(3): 869-78
- Focus Farmacovigilanza 2014; 85 (11): 3

#### DOCUMENTI COLLEGATI

- Procedura aziendale per la gestione degli eventi sentinella (Intranet: cartella "Rischio Clinico" → cartella "Eventi Sentinella")
- Procedura aziendale per l'utilizzo dell'incident reporting (Intranet: cartella "Rischio Clinico" → cartella "Incident Reporting")
- Procedura aziendale per la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci (Intranet: cartella "Rischio Clinico" → cartella "Gestione farmaci")
- Procedura aziendale per la gestione dei farmaci (Intranet: cartella "Rischio Clinico" → cartella "Gestione farmaci")