



P.R.O.Ma.F.

Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Farmaci

(già percorso PROMaB- Prevenzione e Ricerca dell'Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Bisfosfonati, patrocinato dall'Assessorato alla Sanità -Regione Sicilia- Prot. n. 2779 del 12/04/2007))

Documento informativo ad ampia divulgazione per l'approfondimento dell'**osteonecrosi dei mascellari relata all'uso di farmaci** (bisfosfonati, antiriassorbitivi e farmaci a target biologico)

Proposta e redatta da	U.O.S. DI MEDICINA ORALE (35.01.04) [U.O.C. DI ODONTOSTOMATOLOGIA (35.01.0) del Dipartimento Scienze Specialistiche Medico-Chirurgiche e Riabilitative] <i>Prof. G. Campisi – Professore Straordinario - Dirigente Medico I Livello</i> <i>Dott. O. Di Fede - Ricercatore- Odontoiatra frequentatore</i> per il percorso preferenziale dell' AOUP "P. Giaccone" Palermo denominato PROMaF Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei Mascellari da Farmaci (già percorso PROMaB) <i>Prof. G. Campisi – Professore Straordinario - Dirigente Medico I Livello</i> <i>Prof. N. D'Alessandro– Professore Ordinario - Dirigente Medico II Livello</i> <i>Prof. A. Argo – Professore Associato - Dirigente Medico I Livello</i>
Validata da	Direzione Sanitaria AOUP "P. Giaccone" Palermo
Ultima revisione	Dicembre 2014
Documento n. pag.	40

INDICE

1.L'Osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata	pag. 3
2.Background e profilo sicurezza dei farmaci relati all'ONJ I bisfosfonati Altri antiassorbitivi e farmaci a target biologico	pag. 3
3. Introduzione al gruppo PROMaF (già PROMaB)	pag. 9
4. Link utili	pag. 10
5. Destinatari	pag. 10
6. Scopo	pag. 10
7. Responsabilità	pag. 10
8. Procedure operative	pag. 10
9. Avvio della procedura e monitoraggio	pag. 12
10. Revisione	pag. 12

ALLEGATI

<i>Allegato 1</i> - Tabella delle responsabilità	pag. 13
<i>Allegato 2</i> - Format lettera compilata dal MMG o specialista	pag. 14
<i>Allegato 3</i> - Questionario ad uso del medico prescrittore per la valutazione dello status dentale	pag. 15
<i>Allegato 4</i> - Flow chart- percorso preliminare del paziente candidato alla terapia e a rischio di ONJ	pag. 16
<i>All. 4a</i> - Flow chart per il paziente con patologia oncologica	pag. 17
<i>All. 4b</i> - Flow chart per il paziente con patologia osteometabolica	pag. 18
<i>Allegato 5</i> - Management odontoiatrico del paziente -candidato alla terapia con NBP, antiassorbitivi e farmaci a target biologico a rischio di ONJ.	pag. 19
<i>Allegato 6</i> - Flow chart- percorso preliminare del paziente in terapia pregressa o in atto con NBP, antiassorbitivi e farmaci a target biologico.	pag. 20
<i>All. 6a</i> Flow chart per il paziente con patologia oncologica in terapia pregressa o in atto	pag. 21
<i>All. 6b</i> - Flow chart per il paziente con patologia osteometabolica in terapia pregressa o in atto	pag. 22
<i>Allegato 7</i> - Management odontoiatrico del paziente già sottoposto a terapia con NBP, antiassorbitivi e farmaci a target biologico per os* -IN ASSENZA DI LESIONI CLINICHE/RADIOLOGICHE DI ONJ	pag. 23
<i>Allegato 8</i> - Management odontoiatrico del paziente già' sottoposto a terapia con NBP, antiassorbitivi e farmaci a target biologico per os* - IN ASSENZA DI LESIONI CLINICHE/RADIOLOGICHE DI ONJ	pag. 24
<i>Allegato 9</i> - Management odontoiatrico del paziente già' sottoposto a terapia con NBP/farmaci a target biologico /antiassorbitivi per e.v. - IN ASSENZA DI LESIONI CLINICHE/RADIOLOGICHE DI ONJ	pag. 25
<i>Allegato 10</i> - Scheda cartacea di segnalazione di sospetta reazione avversa	pag. 26
<i>Allegato 11</i> - Stadiazione clinica e radiologica di ONJ	pag. 27
<i>Allegato 12</i> - Procedure odontoiatriche nei pazienti con ONJ	pag. 28
<i>Allegato 13</i> - <i>Management</i> della ONJ	pag. 29
<i>Allegato 14</i> - Dichiarazione di ricevuta informazione e consenso al trattamento	pag. 33
<i>Allegato 15</i> - <i>Reply</i> al medico prescrittore	pag. 35
<i>Allegato 16</i> - Modulo informativo per l'odontoiatra	pag. 36
<i>Allegato 17</i> - Possibili fattori di rischio per l'insorgenza della ONJ	pag. 37
<i>Allegato 18</i> - Protocollo per estrazioni dentarie e/o interventi di chirurgia minore	pag. 37
<i>Allegato 19</i> - Brochure per l'utenza- PROMaF	pag. 38
<i>Allegato 20</i> - Raccomandazioni per prevenzione e cura della osteonecrosi delle ossa mascellari	

1. L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO-RELATA

L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) associata a bisfosfonati è una reazione avversa farmaco-relata, che colpisce l'osso mandibolare e/o mascellare di pazienti esposti al trattamento con amino-bisfosfonati (pregresso o in atto), in assenza di altre cause riconoscibili (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 Sep;18(6):621-3). Tale definizione è stata estesa ad altri farmaci, a seguito delle sempre più svariate segnalazioni di osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti oncologici in trattamento con farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib), in associazione o meno con NBP o anche con altri antiassorbitivi (i.e. denosumab) [http://www.aaoms.org/docs/position_papers/mronj_position_paper.pdf?pdf=MRONJ-Position-Paper; Fedele S, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct 1. pii: S0266-4356(14)00585-3]. A supporto della letteratura internazionale, l'AIFA ha confermato la necessità di estendere le procedure di prevenzione anche nei pazienti dove fosse necessaria la somministrazione di sunitinib, denosumab e bevacizumab (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-sunitinib-sutent-30112010>; <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-prolia-e-xgeva-04092014>; <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-30112010>)

Le raccomandazioni del management odontoiatrico proposte (*Allegati 4, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9*) nel presente documento sono tratte da Bedogni A *et al.* (Raccomandazioni per prevenzione e cura della osteonecrosi delle ossa mascellari- *Allegato 20*), ed estese agli farmaci suindicati, per il principio di cautela.

2. BACKGROUND e PROFILO SICUREZZA dei FARMACI RELATI ALL'ONJ

I BISFOSFONATI

I bisfosfonati (BP) figurano attualmente tra i farmaci più prescritti al mondo (*Tabelle 1.1 e 1.2*) e rappresentano la terapia d'elezione nel trattamento e/o nella prevenzione del mieloma multiplo, delle metastasi ossee, dell'ipercalcemia maligna (*tumor-induced*), di alcuni tumori solidi (e.g. Ca prostatico, Ca mammario), nonché dell'osteoporosi e di alcuni disordini ossei quali il morbo di Paget e l'osteogenesi imperfetta.

In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i bisfosfonati vengono distinti in due classi farmacologiche, gli aminobisfosfonati (NBP- *Tabella 1.1*), i.e. zoledronato, pamidronato, alendronato,

risedronato, ibandronato, neridronato, e i **non aminobisfosfonati** (non NBP- Tabella 1.2), i.e. clodronato, tiludronato ed etidronato. Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai non NBP.

Lo sviluppo di osteonecrosi delle ossa mascellari (OsteoNecrosis of the Jaw- ONJ) è frequentemente associato con gli NBP (Migliorati, Epstein et al. 2011); nei pazienti in terapia con bisfosfonati privi di gruppo ammincio (non NBP), è un evento non riscontrato, ad eccezione di case reports dopo assunzione **acido clodronico** (Montazeri, Erskine et al. 2007; Crepin, Laroche et al. 2010; Morgan, Davies et al. 2010).

Tabella 1.1. Specialità medicinali a base di Aminobisfosfonati in commercio in Italia.

MOLECOLA/E	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
ACIDO ALENDRONICO (SALE SODICO) (ALENDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi post-menopausale • Osteoporosi negli uomini • Osteoporosi indotta dai glicocorticoidi 	ACIDO ALENDRONICO FG (FG), ACIDO ALENDRONICO FIDIA (FIDIA), ACIDO ALENDRONICO SIGMA TAU (WELCOME), ACIDO ALENDRONICO GERMED (GERMED), ADRONAT (NEOPHARMED), ALENDRONATO ALTER (ALTER), ALENDRONATO ARROW (ARROW), ALENDRONATO AHCL (ACCORD HEALTHCARE), ALENDRONATO ALMUS (ALMUS), ALENDRONATO DOC (DOC GENERICI), ALENDRONATO EG (EG), ALENDRONATO MYLAN (MYLAN GENERICS) ALENDRONATO PENZA (PENSA), ALENDRONATO RANBAXY (RANBAXY), ALENDRONATO RATIOPHARM (RATIOPHARM GMBH-D), ALENDRONATO SANDOZ(SANDOZ), ALENDRONATO TEVA(TEVA PHARMA), ALENDROS (ABIOGEN), ALENIC (EG), ASTON(BIOHEALTH PHARMACEUTICALS), DORYX (BIOETHICAL), DRALENOS(CABER), DRONAL (SIGMA-TAU), FOSAMAX (MERCK SHARP DOHME), GENALEN (GENTILI), GLAMOR (AGIPS), LOSS (SO.SE.PHARM), NOFRATTIL (SF GROUP), PORODRON (BENEDETTI), REALEN (RENDE)
ACIDO ALENDRONICO (ALENDRONATO) + COLECALCIFEROLO (VIT D)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi post-menopausale in pazienti che sono carenti di vitamina D e non assumono già terapia specifica 	FOSAVANCE (MERCK SHARP DOHME), ADROVANCE (SIGMA TAU), VANTAVO (NEOPHARMED)
ACIDO IBANDRONICO (IBANDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee • Ipercalcemia maligna 	DIDROCAL; DIDRONEL; ETIDRON
ACIDO IBANDRONICO (IBANDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi post-menopausale in soggetti ad elevato rischio di frattura 	BONVIVA (ROCHE)
ACIDO NERIDRONICO (NERIDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteogenesi imperfetta • Malattia ossea di Paget 	NERIXIA (ABIOGEN PHARMA)

ACIDO PAMIDRONICO (PAMIDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee, o mieloma multiplo con lesioni ossee • Ipercalcemia maligna. 	ARELIA (NOVARTIS FARMA), PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA (BIOINDUSTRIA), PAMIDRONATO DISODICO HIKMA (EBEWE), PAMIDRONATO DISODICO HOSPIRA (HOSPIRA), PAMIDRONATO RATIOPHARM (RATIOPHARM), PAMIDRONATO TEVA (TEVA), TEXPAMI (PHARMATEX)
ACIDO RISEDRONICO (RISEDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione degli eventi scheletrici nell'osteoporosi post-menopausale • Osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture • Mantenimento o aumento della massa ossea in terapia cortico-steroidica prolungata sistemica post-menopausale 	ACTONEL (PROCTER GAMBLE), AVESTRA (SANOFI AVENTIS), OPTINATE (SANOFI AVENTIS)
ACIDO ZOLEDRONICO (ZOLEDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori con metastasi ossee • Ipercalcemia neoplastica 	ZOMETA (NOVARTIS)
ACIDO ZOLEDRONICO (ZOLEDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi post-menopausale • Osteoporosi negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve • Morbo di Paget osseo 	ACLASTA (NOVARTIS)

Tabella 1.2 Non Aminobisfosfonati

MOLECOLA/E	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
ACIDO CLODRONICO (CLODRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteolisi tumorale • Mieloma multiplo • Iperparatiroidismo primario. • Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. 	ACIDO CLODRONICO (SANDOZ-EG-UNION); CLASTEON; CLIMACLOD; CLODEOSTON; CLODRON; CLODRONATO (ABC-TEVA); CLODY; DIFOSFONAL; DISODIO CLODRONATO; MOTICLOD; NIKLOD; OSTEONORM; OSTEOSTAB; OSSITEN; SOCLONAT
ACIDO TILUDRONICO (TILUDRONATO)	Morbo di Paget	SKELID
ACIDO ETIDRONICO (ETIDRONATO)	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi post-menopausale. Prevenzione e trattamento della perdita ossea, allo scopo di ridurre il rischio di fratture osteoporotiche. • Morbo di Paget 	DIDROCAL; DIDRONEL; ETIDRON

Sebbene in termini di efficacia ed emivita del farmaco, vi siano delle differenze tra le varie tipologie di BP, essi presentano indistintamente una grande affinità per il fosfato di calcio ed agiscono esclusivamente nei tessuti calcificati: si legano stabilmente alla componente minerale del tessuto osseo (i.e. idrossiapatite), bloccano il rilascio del calcio dall'osso (indotto da alcuni fattori prodotti dalle cellule tumorali) ed inibiscono il riassorbimento osseo bloccando l'attività degli osteoclasti (inducendo anche apoptosi di tali cellule).

Gli aminobisfosfonati (NBP), più potenti e maggiormente selettivi rispetto agli altri BP, sono anche in grado di inibire l'angiogenesi e la proliferazione delle cellule tumorali. Il risedronato e lo zoledronato vengono considerati tra i più potenti NBP grazie alla presenza, in una catena laterale, dell'anello eterociclico contenente l'atomo di azoto.

L'alendronato, il risedronato e l'ibandronato vengono comunemente somministrati *per os* nelle donne in post-menopausa per il trattamento dell'osteoporosi e dell'osteopenia, al fine di diminuire la perdita ossea, incrementare la densità ossea e ridurre il rischio di fratture ossee. Il pamidronato e lo zoledronato hanno specifica indicazione nella prevenzione delle complicanze ossee e nel trattamento dell'ipercalcemia maligna associata a mieloma multiplo o a metastasi ossee.

PROFILO DI SICUREZZA DEGLI NBP. Lo studio degli effetti della terapia, in relazione alle dosi e alla durata della somministrazione, e la comparsa di eventuali eventi indesiderati costituisce il profilo di sicurezza degli NBP, che valuta la tollerabilità alla terapia da parte dei singoli organi. Gli eventi avversi noti associati agli NBP orali/intravenosi sono: esofagiti, tossicità renale, reazioni di fase acuta simil-influenzali, congiuntiviti, fibrillazione atriale, e **osteonecrosi delle ossa mascellari**.

Sono stati recentemente documentati altri effetti collaterali del trattamento prolungato (>5 aa) con NBP orali, in relazione all'eccessiva soppressione del metabolismo osseo (*SSBT- Severe Suppression of Bone Turnover*), che può indebolire il tessuto osseo attraverso due meccanismi: l'inibizione della fisiologica rimozione dei microdanni alle trabecole ossee e l'incremento della mineralizzazione. SSBT comporta il verificarsi di nuovi eventi fratturativi presumibilmente per l'accumulo di microdanni ultrastrutturali delle trabecole ossee "invecchiate" da soppressione dei processi di neoformazione ossea da trattamento con NBP.

Inoltre, possono manifestarsi stomatiti da contatto ed ulcerazioni, dovute all'abitudine di alcuni pazienti di assumere NBP senza l'acqua, aspettando lo scioglimento della compressa in bocca.

ALTRI ANTIRIASSORBITIVI E FARMACI A TARGET BIOLOGICO

Il denosumab è un anticorpo monoclonale umano che agisce complessando il RANK-L (RANK Ligand), proteina che opera come segnale primario nella promozione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, legandosi al recettore RANK. E' indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (PMO) ad aumentato rischio di fratture, della perdita ossea nell'artrite reumatoide (AR) e dell'aumentato rischio di fratture nella terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata. In numerose condizioni nelle quali si ha perdita di massa ossea vi è uno squilibrio tra il RANK-L (attivatore osteoclastico) e l'osteoprotegerina (inibitore osteoclastico).

Il denosumab possiede un profilo di sicurezza paragonabile a quello dei BP e si è dimostrato ugualmente o maggiormente efficace rispetto ai bisfosfonati nella cura di PMO, di AR o dell'osteopenia indotta da trattamenti antitumorali. I vantaggi del denosumab 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.

Per quanto riguarda il rischio di **ONJ**, l'AIFA ha recentemente convalidato l'urgenza di estendere le procedure di prevenzione anche nei pazienti in terapia con denosumab (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-prolia-e-xgeva-04092014>).

Già nel biennio 2009-2010 l'AIFA, supportata dalla EMEA (ora *European Medicines Agency*, EMA), e a seguito della segnalazione ai sistemi di farmacovigilanza di alcuni casi di ONJ, ha emanato due alert relativi alla somministrazione di farmaci anti-angiogenetici, quali il bevacizumab e il sunitinib. Il bevacizumab, autorizzato dalla UE nel 2005, è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con tumore metastatico del colon o del retto, per il trattamento del carcinoma mammario metastatico, del tumore polmonare non a piccole cellule non resecabile avanzato e metastatico o recidivante, del tumore a cellule renali avanzato e/o metastatico e del glioblastoma multiforme; il sunitinib, autorizzato dalla UE nel 2006, viene prescritto per il trattamento del tumore gastrointestinale stromale non operabile e/o metastatico maligno dopo fallimento del trattamento con imatinib, nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico e dei tumori pancreatici neuroendocrini ben differenziati non-resecabili o metastatici con progressione della malattia negli adulti.

La fonte AIFA rivela che il bevacizumab, somministrato a più di 800.000 pazienti oncologici in tutto il mondo fino al 2010, sono stati segnalati, dalla casa produttrice, 55 casi di ONJ. Per il sunitinib, il numero di pazienti trattati in tutto il mondo, fino al 2010, è stato stimato in 100.000 unità e, tra questi, sono state registrate

27 segnalazioni di evento avverso di ONJ. Nella maggior parte dei casi segnalati di ONJ da bevacizumab o sunitinib è stato riportato il concomitante o precedente trattamento con BP, oltre alla presenza di altri fattori di rischio per ONJ (per esempio radioterapia, glucocorticoidi, procedure chirurgiche dento-alveolari, scarsa igiene orale, fumo).

La letteratura nazionale e internazionale, negli ultimi mesi, ha iniziato a fornire la raccolta di dati condotta in centri di riferimento, anche italiani, relativi a numerosi casi di ONJ in pazienti trattati con anti-angiogenetici (per esempio bevacizumab, sunitinib) in combinazione con NBP o (in rari casi) senza NBP; in particolare, sembrano in aumento i casi di ONJ tra i pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee, risultati inizialmente rari nelle prime casistiche.

Tabella 1.3. Altri farmaci associati all' ONJ

FARMACO	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
DENOSUMAB	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi postmenopausale • Osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture per terapia ormonale ablativa • Prevenzione di complicazioni a carico dell'apparato scheletrico in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa 	PROLIA, XGEVA
SUNITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasi ossee del Carcinoma a cellule renali (RCC) • Tumori stromali gastrointestinali (GIST) • Tumore primitivo ectodermale (pNET) 	SUTENT
SORAFENIB	<ul style="list-style-type: none"> • Epatocarcinoma (HCC) • Carcinoma a cellule renali (RCC) 	NEXAVAR
BEVACIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mammario metastatico • Carcinoma colon-rettale metastatico (mCRC) • Carcinoma polmonare a piccole cellule (NSCLC) • Glioblastoma (Glio) • Carcinoma renale metastatico (mRCC) 	AVASTIN



3. INTRODUZIONE al gruppo PROMaF (già PROMaB)

Nel 2007 un gruppo, denominato **PROMaB** (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei **M**ascellari da **B**isfosfonati) e costituito da diversi specialisti della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo, ha costituito, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico (AOUP) "P. Giaccone" di Palermo, una *task force* per curare e prevenire l'osteonecrosi dei mascellari (ONJ- *Bisphosphonates Related OsteoNecrosis of the Jaw*, dall'acronimo inglese più utilizzato in letteratura) associata all'assunzione di alcuni farmaci, principalmente gli aminobisfosfonati. Le attività del gruppo PROMaB sono state riconosciute e autorizzate dalla Direzione Generale dell'AOUP nel 2007 e patrocinate dall'Assessorato alla Sanità -Regione Sicilia- (Prot. n. 2779 del 12/04/2007), con l'obiettivo di svolgere attività di prevenzione (primaria, secondaria e terziaria) per ONJ da NBP, applicando criteri clinici e protocolli in accordo con le Raccomandazioni della Letteratura Internazionale e validati *in progress* dalla stessa *task force*.

Recentemente, sono stati considerati responsabili dell'evento anche altri farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib), o farmaci potenzialmente alternativi agli aminobisfosfonati (i.e. denosumab). Nel secondo semestre del 2014, viste le note AIFA relative al possibile rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari a seguito dell'assunzione anche di altri farmaci (i.e. antiirassorbitivi e farmaci a cosiddetto target biologico), la denominazione del gruppo e del percorso assistenziale è stata estesa e modificata in **PROMaF - Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Farmaci**.

PROMaF fornisce utili indicazioni per il management preventivo, diagnostico e terapeutico dei pazienti con ONJ o a rischio di tale complicanza, e costantemente cerca di ottimizzare i percorsi assistenziali e la qualità dei servizi erogati.

L'obiettivo di PROMaF è "la collaborazione attiva di coloro che sono coinvolti nella gestione dei pazienti a rischio di ONJ e/o ne sono affetti, tale che possa contribuire a minimizzare il fenomeno e a mantenere un ottimale rapporto costo-benefici nell'utilizzo dei farmaci relati all'ONJ, nelle patologie (oncologiche e non) in cui si sono dimostrati utili". Si sottolinea, infine, l'esiguità sul territorio nazionale e siciliano di Centri di II livello con tali competenze e coordinazione; PROMaF rappresenta una piattaforma di ricerca clinica e di divulgazione/formazione per gli operatori dell'AOUP e del SSN della Sicilia Occidentale.

4. LINK UTILI

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

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

www.farmacovigilanza.it

www.fda.gov

www.aaom.com

www.afssaps.fr

www.reteoncologica.it

www.sipmo.it

www.sicmf.org/

http://www.aaoms.org/docs/position_papers/mronj_position_paper.pdf?pdf=MRONJ-Position-Paper

5. DESTINATARI

Questo documento è diretto ai medici di base, agli specialisti coinvolti nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento con aminobisfosfonati e gli farmaci suindicati, e agli odontoiatri.

Ogni operatore sanitario avrà cura di dare ampia diffusione ai pazienti mediante gli stampati informativi (*Allegato 19*).

6. SCOPO

Questo documento intende standardizzare l'applicazione dei protocolli di prevenzione al fine di ridurre l'incidenza di ONJ in pazienti sottoposti a terapia con i farmaci citati, quali i bisfosfonati, i farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib), gli antiassorbitivi (i.e. denosumab).

7. RESPONSABILITÀ

La gestione responsabile dei protocolli di prevenzione di ONJ nei pazienti in terapia con i farmaci citati, quali i bisfosfonati, i farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib), gli antiassorbitivi (i.e. denosumab), da parte di ogni singolo operatore sanitario è descritta in *Allegato 1*.

8. PROCEDURE OPERATIVE

Qualora un medico di medicina generale (MMG) o altro specialista riscontri la necessità di prescrivere una terapia con NBP e/o con farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib), o con altro antiassorbitivo (i.e. denosumab), fermo restando il principio di libera scelta del cittadino, quest'ultimo deve



essere informato della possibilità di un percorso assistenziale di tipo preferenziale all'interno di codesta Azienda.

Per potere accedere all' U.O.S. di Medicina Orale (35.01.04) dell'AOUP dall'esterno, il paziente, che deve iniziare o è già in terapia pregressa con i farmaci implicati, dovrà rivolgersi al CUP (telefonando ai seguenti numeri telefonici 800894372/ 0916553333 oppure collegandosi al link <http://www.policlinicogiaccone.it/index.vm>) e dovrà essere in possesso di una richiesta SSN di "visita odontoiatrica", di una RX arcate dentarie superiore e inferiore -eseguita da non più di 30 giorni- e del modulo compilato dal MMG o dallo specialista (*Allegato 2*).

L'accesso all' U.O.S. di Medicina Orale (35.01.04) dell'AOUP da parte di pazienti già in regime di ricovero ordinario o DH o DS presso codesta Azienda avverrà in regime di consulenza, previa prenotazione via intranet o al seguente numero telefonico 0916552221 o via mail medicinaorale@odonto.unipa.it: il paziente dovrà essere in possesso di una RX arcate dentarie superiore e inferiore -eseguita da non più di 30 giorni- e del modulo compilato dallo specialista che lo invia (*Allegato 2*).

Presso la UOS, verranno adottate le procedure di management previste dal gruppo PROMaF per la prevenzione di ONJ in soggetti candidati o già sottoposti al trattamento con questi farmaci (prevenzione primaria- *Allegati 4, 4a, 4b, 5* e secondaria - *Allegati 6, 6a, 6b, 7 e 8, 9*), previo consenso informato (*Allegato 14*). Qualora, dopo la valutazione effettuata presso l' U.O.S. di Medicina Orale (35.01.04), il paziente volesse proseguire il management odontoiatrico presso una struttura esterna all'Azienda, gli verrà fornito un modulo compilato con le indicazioni del caso (*Allegato 16*), da presentare allo specialista di fiducia.

Nel caso in cui, il paziente, già trattato da epoca pregressa con qualche farmaco implicato, riveli all'atto della prima visita la presenza di un quadro compatibile con ONJ, esclusa la possibilità che si tratti di localizzazione metastatica (in soggetto oncologico), si dovrà procedere con il protocollo di prevenzione terziaria (*Allegati 10, 11, 12, 13*); tale procedura è indispensabile al fine di evitare ogni possibile complicanza, che determinerebbe una notevole riduzione della qualità della vita per la comparsa di dolore, fino alla frattura dell'osso mascellare coinvolto.

Al termine della valutazione odontostomatologica, il paziente verrà reinviato al medico prescrittore accompagnato da una lettera di *Reply* al fine di fornire il nulla osta alla terapia con i farmaci ONJ relati (*Allegato 15*).

E' necessario ribadire la giusta cautela che il medico prescrittore dovrebbe adottare nel trattare i pazienti con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi, sempre perseguendo il beneficio del paziente stesso al quale dovranno essere ampiamente chiariti i possibili effetti collaterali e reazioni avverse derivanti dalla terapia.

9. AVVIO DELLA PROCEDURA E MONITORAGGIO

Lo start up della procedura è stata avviata dal Direttore Generale e dal Direttore Sanitario, i quali hanno provveduto e provvedono ad informare il personale sanitario interessato operante all'interno dell'azienda e a sottolineare che ogni operatore/prescrittore di NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi è responsabile della segnalazione dell'evento avverso all'U.O.C. di Farmacologia Clinica (86.01.0) e dell'invio del paziente all'U.O.S. di Medicina Orale (35.01.04). L'AOUP è responsabile del monitoraggio della presente procedura.

10. REVISIONE

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

Allegato 1. Tabella delle responsabilità

ATTORI	RESPONSABILITÀ ATTRIBUITE
<p>Specialista in</p> <p>ONCOLOGIA EMATOLOGIA GERIATRIA MEDICINA INTERNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Informazione/formazione del paziente sui rischi derivanti dalla terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi - Acquisizione del consenso informato prima dell'impostazione della terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi - Invio del paziente che deve iniziare o che ha già iniziato con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi all'UOS di Medicina Orale (<i>Allegato 2</i>), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Invio del paziente con sospetta o confermata ONJ all'UOS di Medicina Orale (<i>Allegato 2</i>), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Collaborazione multidisciplinare - <i>Reply</i> al medico prescrittore (<i>Allegato 15</i>) - Invio del modulo informativo per l'odontoiatra (<i>Allegato 16</i>) - Produzione di report annuali sui pazienti seguiti presso la UO - <i>Recall</i> dei pazienti a seguito del monitoraggio
<p>Medico di MEDICINA GENERALE (MMG)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Motivazione e sensibilizzazione del paziente - Questionario status dentale (<i>Allegato 3</i>) - Informazione/formazione del paziente - Collaborazione multidisciplinare con i professionisti sanitari coinvolti - <i>Reply</i> al medico prescrittore (<i>Allegato 15</i>) - Invio del paziente che deve iniziare o che ha già iniziato con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi all'UOS di Medicina Orale (<i>Allegato 2</i>), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Invio del paziente con sospetta o confermata ONJ all'UOS di Medicina Orale (<i>Allegato 2</i>), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8
<p>Odontoiatra</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inserimento dei pazienti (es. paziente oncologico vs osteometabolico) nei programmi di prevenzione primaria e secondaria di ONJ da con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi - Invio del paziente con sospetta o confermata ONJ all'UOS di Medicina Orale (<i>Allegato 2</i>), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Applicazione del "Management Odontoiatrico" previsto nelle tabelle PROMaF (<i>Allegati 5, 7, 8,9</i>) - Motivazione e sensibilizzazione del paziente- informazione/formazione del paziente in merito alla corretta igiene orale ed alla necessità di comunicare immediatamente ogni segno/sintomo del cavo orale in caso di terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi - Collaborazione multidisciplinare -<i>Reply</i> al medico prescrittore (<i>Allegato 15</i>) - Produzione di report annuali sui pazienti seguiti presso la UO - Monitoraggio della procedura - Eventuale procedura di segnalazione al referente AIFA in caso di evento avverso (i.e. ONJ) (<i>Allegato 10</i>)
<p>Farmacologo clinico (referente AIFA)</p>	<p>In caso di evento avverso (i.e. ONJ), avviare la procedura di segnalazione all' AIFA, al Direttore Sanitario e al referente RM.</p>
<p>Direttore Sanitario Direttore di Presidio</p>	<p>Informare e diffondere la procedura a tutto il personale delle UU.OO.</p>
<p>Referente RM</p>	<p>Monitoraggio della procedura</p>

azienda ospedaliera universitaria policlinico paolo giaccone di palermo



policlinico . pa.it



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO**

Allegato 2. Lettera di accompagnamento del paziente, compilata da MMG o specialista prescrittore di NBP/antiangiogenetico/ antiriassorbitivo.



Patrocinio Regione Sicilia



Università degli Studi di Palermo



Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico (AOUP)
"Paolo Giaccone"



U.O.S. DI MEDICINA ORALE

Alla cortese attenzione dei colleghi dell' U.O.S. di Medicina Orale

U.O.C. DI ODONTOSTOMATOLOGIA

DIP. DI SCIENZE SPECIALISTICHE MEDICO CHIRURGICHE E RIABILITATIVE

AOUP "P. GIACCONI" Palermo

Palermo.....

Gentile Collega, si invia per consulenza specialistica odontostomatologica il/la paziente nato/a a il

SINTESI ANAMNESTICA

INDICAZIONE DEL FARMACO PER

PATOLOGIA ONCOLOGICA

PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA

VIA DI SOMMINISTRAZIONE.....

HA GIÀ ASSUNTO

BISFOSFONATO.....

ANTIANGIOGENETICO

ANTIRIASSORBITIVO.....

TERAPIA IN ATTO? Si/No

DA QUANTO TEMPO HA INIZIATO LA TERAPIA SOPRAINDICATA? (INDICARE LA DATA DI INIZIO).....

SE LA TERAPIA E' STATA SOSPESA, DA QUANTO TEMPO? (INDICARE LA DATA DI FINE TERAPIA)

DEVE INIZIARE TERAPIA CON

BISFOSFONATO.....

ANTIANGIOGENETICO.....

ANTIRIASSORBITIVO.....

AL MOMENTO DELLA VISITA, IL PAZIENTE DEVE ESSERE GIÀ IN POSSESSO DI

- RICHIESTA SSN "VISITA ODONTOSTOMATOLOGICA"- CLASSE DI PRIORITÀ U
- RX ARCADE DENTARIE (PELLICOLA/CD CON REFERTO CARTACEO) ESEGUITA DA NON PIÙ DI 30 GIORNI.

In attesa di tuo gradito riscontro,

Cordiali saluti

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO
RICHIEDENTE LA CONSULENZA

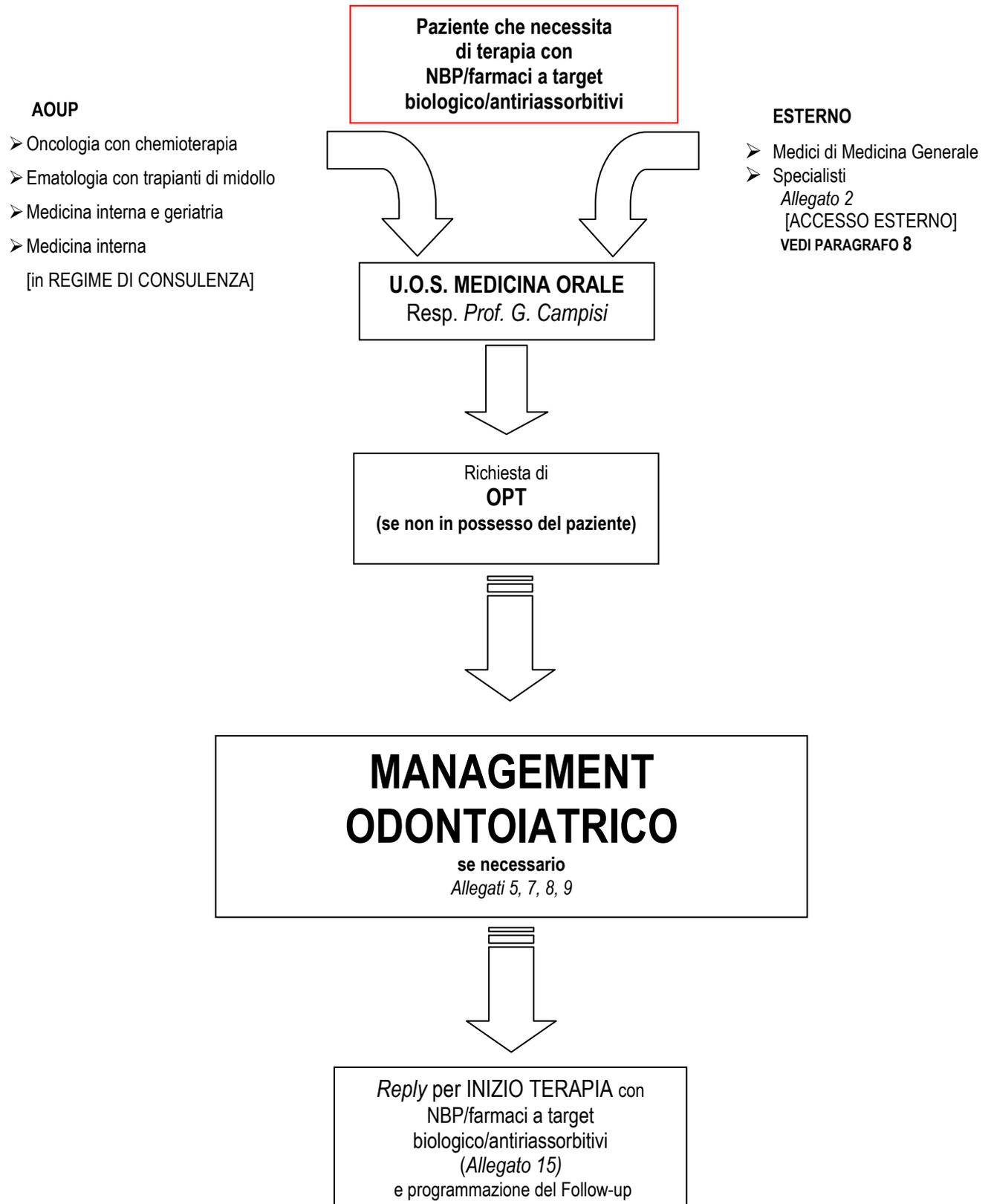
Allegato 3. Questionario ad uso del medico prescrittore (MMG o specialista) per la valutazione dello status dentale e la necessità di visita/cure odontoiatriche*.

	SI	NO
Si sottopone a visita odontoiatrica almeno 2 volte all'anno?		
Esegue con regolarità sedute di igiene orale professionale?		
Lava i denti con lo spazzolino almeno 3 volte al giorno?		
Usa altri presidi per l'igiene orale? (e.g. collutori, gel)		
Utilizza il filo interdentale?		
Le sue gengive sanguinano spesso spontaneamente e/o al minimo traumatismo?		
Ha mai avuto gonfiore o dolore in sede gengivale? (e.g. ascesso parodontale, ascesso periapicale)		
Ha mai sofferto di infezioni dei denti? (e.g. faccia gonfia, pus)		
Ha mai avuto ulcere orali? (ricorrenti o associate a patologie sistemiche)		
Ha mai sofferto di mal di denti?		
Ha mai osservato un'alterazione del colore di qualche dente?		
Ha mai avuto dei trauma dentali o alle ossa mascellari?		
Dovrà sottoporsi ad estrazioni dentarie o interventi di chirurgia orale (e.g. impianti endossei, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) nei prossimi mesi?		
Porta protesi dentarie?		
Se sì, di che tipo? Specificare (fisso o rimovibile, totale o parziale)		
.....		
.....		
Soffre di qualche malattia?		
Se sì, quale/i? Specificare (e.g. diabete, insufficienza renale, coagulopatie, osteoporosi, tumori, malattie cardiovascolari)		
.....		
Assume cortisone in modo continuativo ?		
Se sì, che tipo? Specificare tipo e dose		
.....		
Assume cortisone o farmaci antiangiogenetici?		
Se sì, di che tipo? Specificare tipo e dose		
.....		
Fuma?		
Se sì, specificare numero di sigarette/die		
.....		
Beve alcolici?		
Se sì, specificare numero di bicchieri/die		
.....		

*In **grassetto**, le domande chiave: in presenza di almeno una risposta che fa sospettare uno scarso status oro-dentale, il/la paziente dovrebbe essere riferito all'odontoiatra.

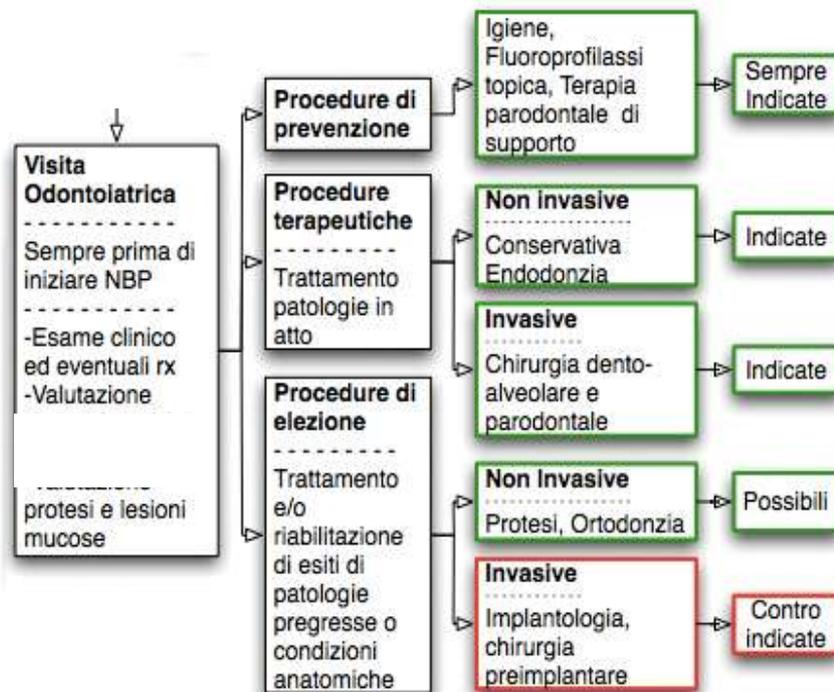


Allegato 4. Flow chart- percorso preliminare del **PAZIENTE** candidato alla terapia e a rischio di ONJ



Allegato 4a. Flow chart per il **paziente con patologia oncologica**- candidato alla terapia con NBP /farmaci a target biologico/ antiriassorbitivi- a rischio di ONJ.

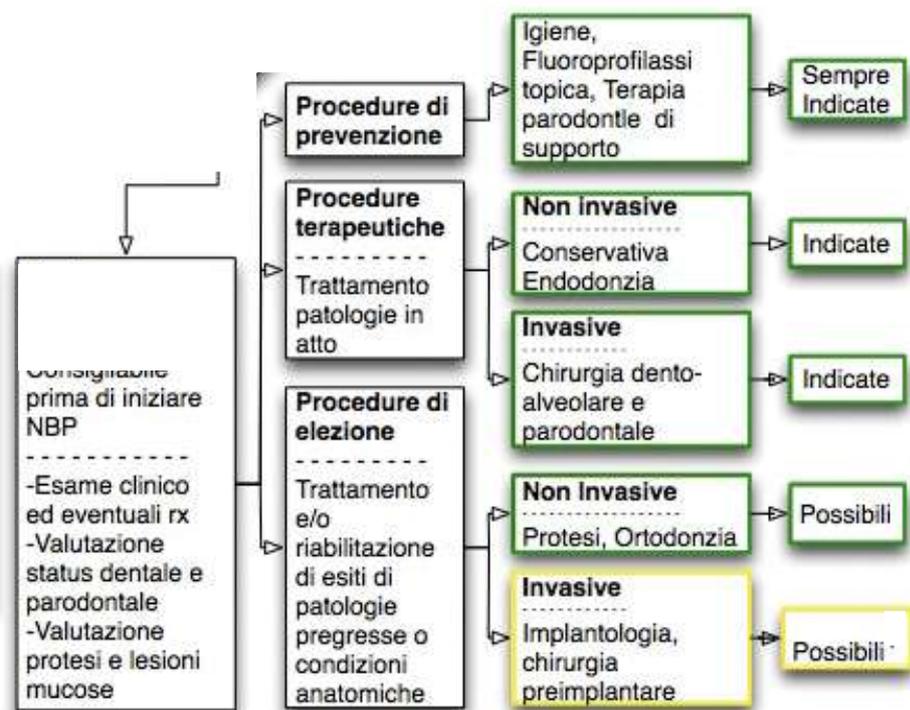
Nel **paziente ONCOLOGICO**, la visita odontoiatrica di prevenzione del rischio ONJ va richiesta sempre prima di iniziare la terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi.



PERCORSI TERAPEUTICI RACCOMANDABILI PRIMA L'INIZIO DEL TRATTAMENTO CON NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi IN CASO DI PATOLOGIA ONCOLOGICA

Allegato 4b. Flow chart per il **paziente con patologia osteometabolica**- candidato alla terapia con NBP /farmaci a target biologico /antiriassorbitivi- **a rischio di ONJ**.

Nel **paziente OSTEOMETABOLICO**, la visita odontoiatrica di prevenzione del rischio ONJ è consigliata prima, soprattutto per i soggetti che presentano altri fattori di rischio ONJ relati (*Allegato 16*), oppure- in assenza di fattori di rischio noti- non oltre i 180 giorni dopo dell'inizio della terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi.



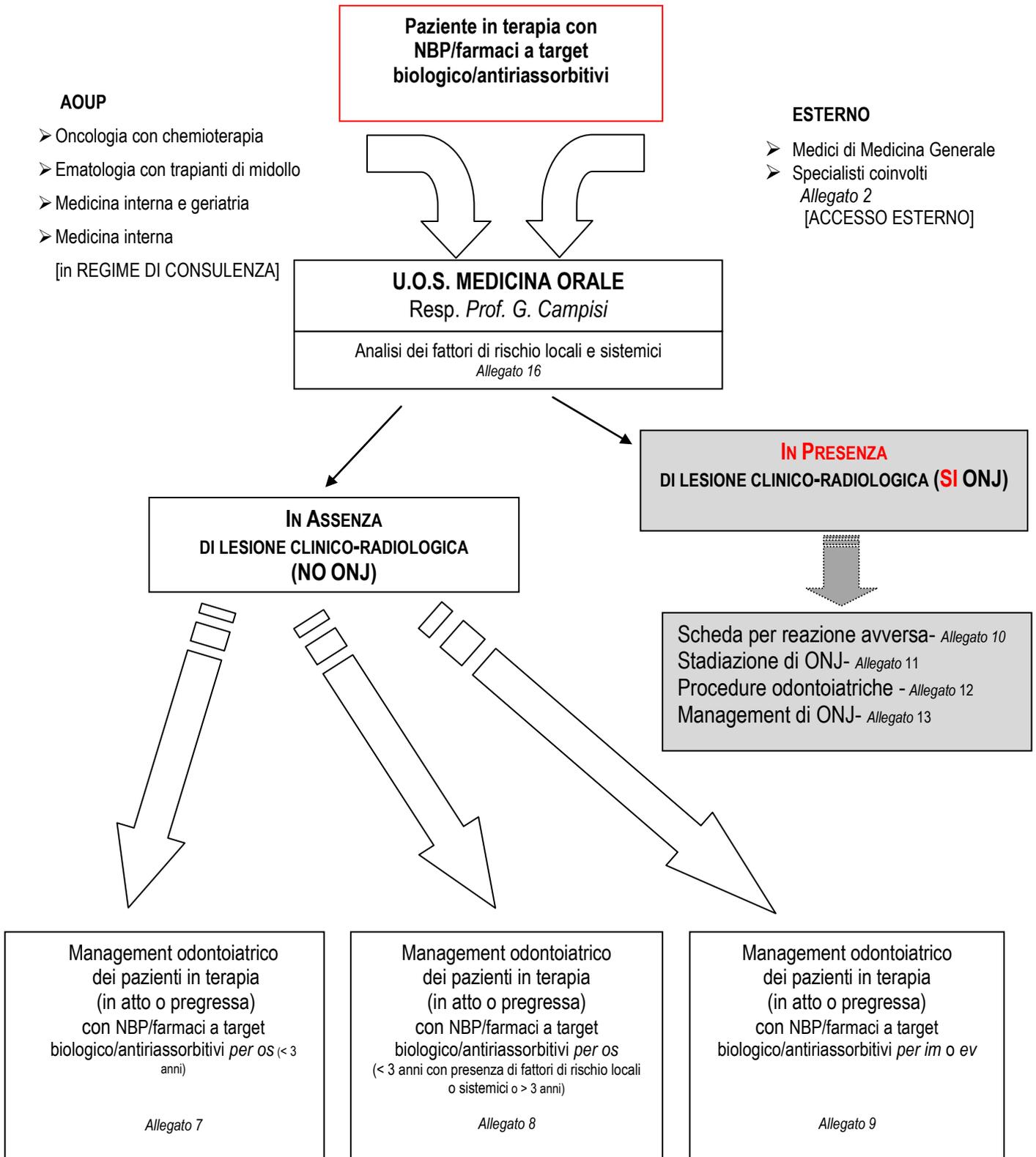
PERCORSI TERAPEUTICI RACCOMANDABILI PRIMA L'INIZIO DEL TRATTAMENTO CON NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi IN CASO DI MALATTIA OSTEOMETABOLICA

* http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC-Prolia_final.pdf

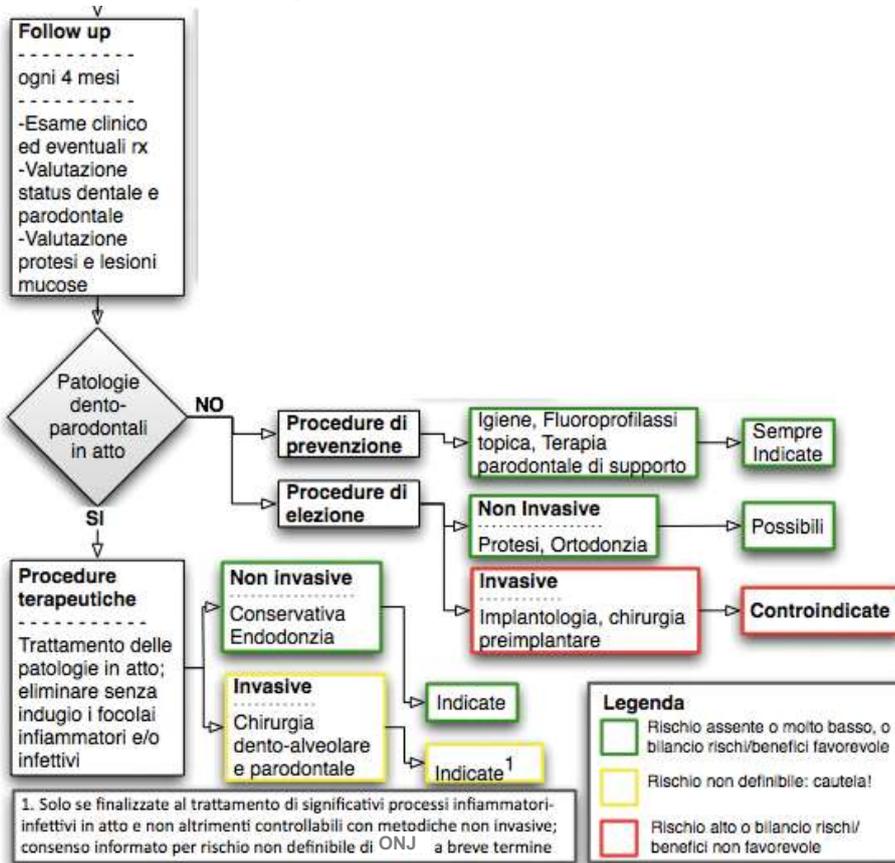
Allegato 5. Management odontoiatrico del paziente -candidato alla terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi- - a rischio di ONJ.

ATTENTA VALUTAZIONE DEL CAVO ORALE	<p>Visita odontostomatologica</p> <p>Ortopantomografia</p> <p>Compilazione della cartella clinica e foto</p>		
PROCEDURE ODONTOIATRICHE FINALIZZATE AL RAGGIUNGIMENTO E AL MANTENIMENTO DI UN OTTIMO STATO DI SALUTE DENTO- PARODONTALE	<p>Estrazione di denti in inclusione parziale (e.g. inclusione mucosa)* o di denti con scarsa prognosi (e.g. denti con malattia parodontale severa -mobilità 3) o non recuperabili con procedure protesiche o conservative.</p> <p>* I denti inclusi, completamente ricoperti da tessuto osseo, non rappresentano siti "a rischio" e non necessitano di rimozione chirurgica.</p> <p>Rimozione di tori mandibolari/mascellari, soprattutto se multilobati e/o di grandi dimensioni</p> <p>Estrazione, nei bambini, di denti decidui, se mobili</p> <p>Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, se si ottiene una buona compliance all'igiene orale; in caso contrario, è auspicabile l'estrazione dentaria</p> <p>Terapia endodontica delle lesioni periapicali croniche, se con buona prognosi</p> <p>Terapie conservative e/o protesiche, se necessarie</p> <p>Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura della protesi rimovibile allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari</p> <p>Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui)</p> <p>Sedute di igiene orale professionale (<i>scaling e root planning</i>)</p> <p>Sedute di fisioterapia orale</p> <p>Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12% senza alcol (7gg/mese)</p> <p>Eventuali applicazioni topiche di fluoro</p> <p>Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px; vertical-align: top;">IMPLANTOLOGIA</td> <td style="padding: 5px;"> <p>Gli impianti dentali possono essere posizionati solo se è possibile posticipare l'inizio della terapia con i farmaci relati al rischio di ONJ, fino ad osteointegrazione avvenuta</p> <p>– La terapia implantare è <u>sconsigliata</u> quando il paziente deve sottoporsi alla terapia <i>per ev</i> a causa di patologie oncologiche.</p> </td> </tr> </table>	IMPLANTOLOGIA	<p>Gli impianti dentali possono essere posizionati solo se è possibile posticipare l'inizio della terapia con i farmaci relati al rischio di ONJ, fino ad osteointegrazione avvenuta</p> <p>– La terapia implantare è <u>sconsigliata</u> quando il paziente deve sottoporsi alla terapia <i>per ev</i> a causa di patologie oncologiche.</p>
IMPLANTOLOGIA	<p>Gli impianti dentali possono essere posizionati solo se è possibile posticipare l'inizio della terapia con i farmaci relati al rischio di ONJ, fino ad osteointegrazione avvenuta</p> <p>– La terapia implantare è <u>sconsigliata</u> quando il paziente deve sottoporsi alla terapia <i>per ev</i> a causa di patologie oncologiche.</p>		
VALUTARE I RISCHI-BENEFICI DI POSTICIPARE L'INIZIO DELLA TERAPIA CON NBP/FARMACI A TARGET BIOLOGICO/ANTIRIASSORBITIVI	<p>L'inizio della terapia con i farmaci relati al rischio di ONJ dovrebbe essere posticipata, quando possibile, fino al raggiungimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale. Per garantire una completa guarigione clinica e radiografica dei tessuti, tutte le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere completate almeno 3-4 settimane prima dell'inizio della terapia.</p> <p>Stretta collaborazione tra oncologo o medico internista e medico orale/odontostomatologo o altro specialista coinvolto nella cura del paziente.</p>		
SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA	<p>Consegna di materiale informativo (e.g. lettera per l'odontoiatra, informazioni per il paziente – <i>Allegato 18</i>)</p> <p>Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti delle ossa mascellari durante il trattamento con i farmaci a rischio e per almeno i primi 5 anni successivi al termine della terapia con gli stessi farmaci.</p> <p>Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore).</p> <p>Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base alla via di somministrazione del NBP/antiangiogenetico/antiriassorbitivo (os vs e.v.), al numero di fattori di rischio concomitanti, e allo stato di salute del cavo orale.</p>		

Allegato 6. Flow chart- percorso preliminare del paziente in **terapia progressa** o **in atto** con NBP/farmaci a target biologico/ antiriassorbitivi.

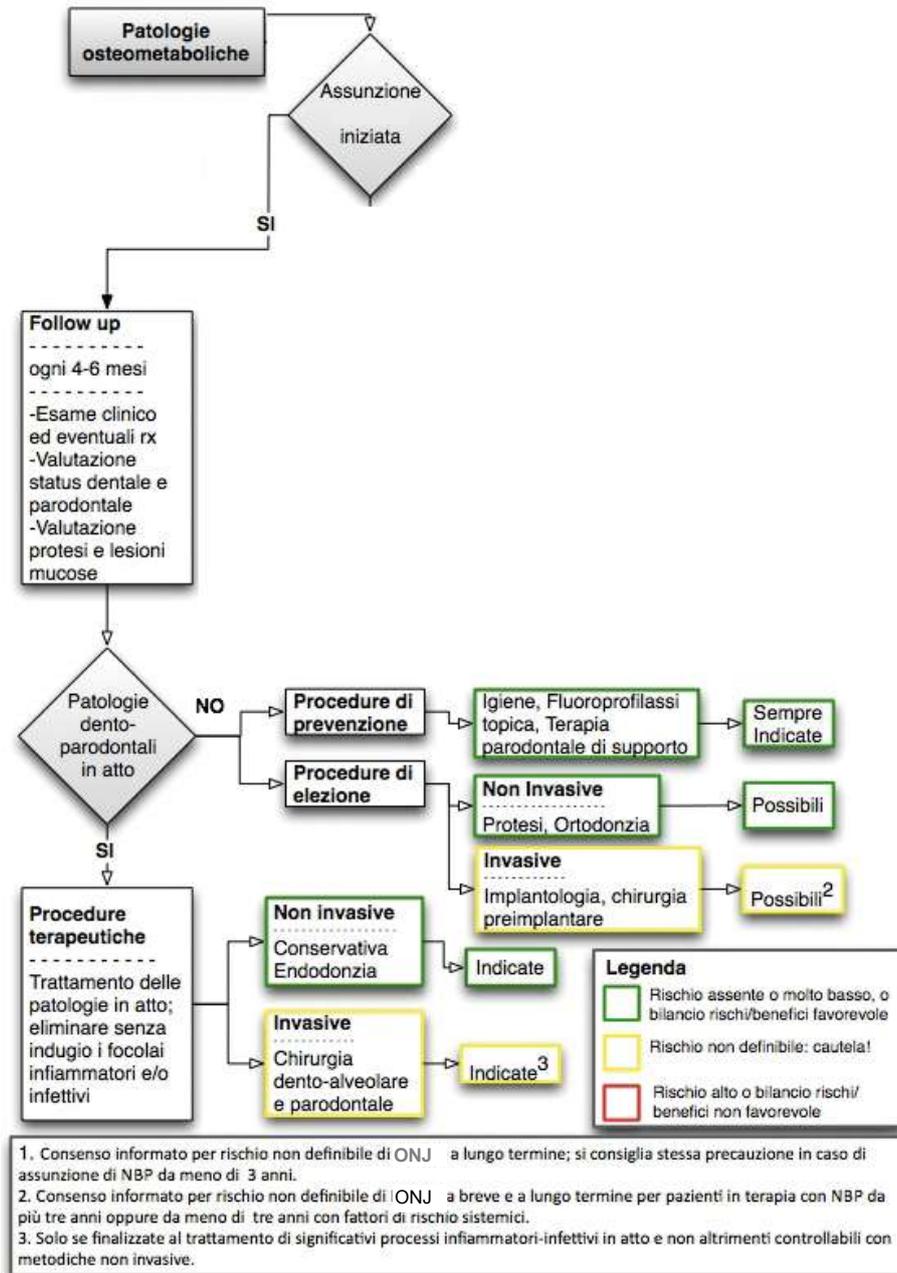


Allegato 6a. Flow chart per il paziente con **patologia oncologica in terapia pregressa o in atto** con NBP/farmaci a target biologico/ antiriassorbitivi.



PERCORSI TERAPEUTICI RACCOMANDABILI DOPO L'INIZIO DEL TRATTAMENTO CON NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi IN CASO DI PATOLOGIA ONCOLOGICA

Allegato 6b. Flow chart per il paziente con patologia **osteometabolica** in terapia **pregressa** o **in atto** con NBP/farmaci a target biologico/ antiriassorbitivi.



PERCORSI TERAPEUTICI RACCOMANDABILI DOPO L'INIZIO DEL TRATTAMENTO CON NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi IN CASO DI PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA



Allegato 7. Management odontoiatrico del paziente **già sottoposto a terapia** con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi **per os** * -IN ASSENZA DI LESIONI CLINICHE/RADIOLOGICHE DI ONJ

*se la durata della terapia per os è < 3 anni e in assenza di fattori di rischio LOCALI-SISTEMICI

DIAGNOSI PRECOCE E TEMPESTIVA DI "EARLY STAGE" ONJ		Programma di follow-up con visite odontoiatriche periodiche (6 mesi) Ortopantomografia (OPT) di controllo solo in presenza di segni/sintomi di ONJ TC del massiccio-facciale o Cone beam, o TC spirale se OPT genera sospetti diagnostici Compilazione della cartella clinica
Esame Obiettivo	Segni	Esposizione ossea e/o delle forcazioni dentali Fistole orali/cutanee Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intraorali Mobilità dentaria accentuata o perdita precoce di elementi dentali stabili al precedente controllo
	Sintomi	Dolore Disestesia/parestesia (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)
RAGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN ADEGUATO STATO DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI IGIENE ORALE		
Conservativa Endonzia Protesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12% (sciacqui di 1 min 2 volte/die per 1 settimana/mese) ▪ Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale ▪ Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici, restauri conservativi incongrui) ▪ Eventuali applicazioni topiche di fluoro ▪ Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche ▪ Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso peri-apicale/peri-radicolare ▪ Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura delle protesi rimovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari. 	
Parodontologia Implantologia Chirurgia minore	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sedute di igiene orale professionale (<i>scaling e root planning</i>) ▪ Sedute di fisioterapia orale ▪ Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, se si ottiene una buona compliance all'igiene orale; in caso contrario, è auspicabile l'estrazione dentaria. ▪ Estrazione dei denti con grado di mobilità 3 e/o con lesioni acute endo-parodontali. ▪ Se la patologia parodontale non regredisce o non si stabilizza, valutare la necessità di un trattamento parodontale chirurgico per ottenere un adeguato accesso alle superfici radicolari (effettuando il minimo rimodellamento dei contorni ossei, se ritenuto necessario) ▪ Considerare attentamente la necessità di GBR o GTR a causa dell'effetto anti-angiogenetico posseduto dagli NBP che potrebbe determinare una cattiva guarigione degli innesti tissutali ▪ Gli interventi di piccola chirurgia (e.g. chirurgia parodontale, estrazione dentaria, chirurgia endodontica) vanno preferibilmente eseguiti cercando sempre di provocare il minor stress all'osso. ▪ In caso di implantologia, occorre informare il paziente (con firma del consenso informato) del potenziale <u>rischio a lungo termine</u> di ONJ (legato al rischio di perimplantite) 	
PROFILASSI ANTIBIOTICA PER LE PROCEDURE CHIRURGICHE: non necessaria		
SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA		
Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale		
Consegna di materiale informativo (<i>Allegato 18</i>)		
Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore)		
Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base al numero di fattori di rischio concomitanti e allo stato di salute del cavo orale		
Prima di essere sottoposti a procedure invasive (i.e. implantologia) che comportano la manipolazione dell'osso e del periostio, i pazienti dovrebbero essere informati circa le possibili complicazioni della terapia con i farmaci relati e il rischio a lungo termine di ONJ		
Ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente, dopo la comunicazione del potenziale rischio di sviluppo a lungo termine di ONJ a seguito di terapia implantologica e somministrazione continuativa dei farmaci relati.		

Allegato 8. Management odontoiatrico del paziente **già' sottoposto a terapia** con NBP/farmaci a target biologico/antirassorbitivi **per os*** - **IN ASSENZA DI LESIONI CLINICHE/RADIOLOGICHE DI ONJ**

*se la durata della terapia > 3 anni oppure < 3 anni e con fattori di rischio LOCALI-SISTEMICI)

DIAGNOSI PRECOCE E TEMPESTIVA DI "EARLY STAGE" ONJ		Programma di follow-up con visite odontoiatriche periodiche (4-6 mesi) Ortopantomografia (OPT) in presenza di segni/sintomi di ONJ Prescrizione di TC del massiccio-facciale o Cone beam o TC spirale, se OPT dubbia Compilazione della cartella clinica
Esame Obiettivo	Segni	Esposizione ossea e/o delle forcazioni dentali Fistole orali/cutanee Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intraorali Mobilità dentaria accentuata o perdita precoce di elementi dentali stabili al precedente controllo
	Sintomi	Dolore Disestesia/parestesia (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)
RAGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN CORRETTO STATO DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI IGIENE ORALE		
Conservativa Endodonzia Protesi		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12% (1 min 2 volte/die per 1 settimana/mese) ▪ Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale (non implantologica) ▪ Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche ▪ Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso peri-apicale/peri-radicolare. ▪ Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici, restauri conservativi incongrui) ▪ Eventuali applicazioni topiche di fluoro ▪ Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura delle protesi rimovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta milioideale) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari ▪ In caso di protesi fissa, è necessario il rispetto dell'ampiezza biologica (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopragengivale)
Parodontologia Implantologia Chirurgia minore		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sedute di igiene orale professionale e scaling sovra-gengivale ▪ Sedute di fisioterapia orale ▪ Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, in assenza di lesione dento/parodontale ▪ Le procedure di chirurgia parodontale sono indicate, solo se finalizzate al trattamento di processi infiammatori/infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive. ▪ Estrazione dei denti con grado di mobilità 3 e/o con lesioni acute endo-parodontali è indicata, da eseguire con minimo stress dell'osso in campo sterile e con rimozione del tessuto di granulazione all'interno dell'alveolo e chiusura primaria del sito chirurgico mediante lembo muco periosteale, dopo prescrizione della profilassi antibiotica di prevenzione ONJ. ▪ L'implantologia è possibile, previo consenso informato per il potenziale rischio a breve e a lungo termine. ▪ Nel caso di perimplantite, è indicata la terapia chirurgica, da eseguire dopo prescrizione della profilassi antibiotica di prevenzione ONJ, previo consenso informato per il potenziale rischio a breve e a lungo termine. <p>N.B. Prima di ogni procedura chirurgica, in caso di parere favorevole del medico prescrittore, e' auspicabile una sospensione del farmaco a partire dal giorno dell'intervento chirurgico programmato e fino al completamento del processo biologico (clinico e radiologico) di guarigione dei tessuti</p> <p>PROFILASSI ANTIBIOTICA PER LE PROCEDURE CHIRURGICHE: necessaria (Allegato 17)</p>
Evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale (principio di cautela, in assenza di evidenza scientifica)		
SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA		
Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale		
Consegna di materiale informativo (Allegato 18)		
Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura chirurgica invasiva nei confronti dell'osso durante e/o dopo il trattamento con i farmaci ONJ relati.		
Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore)		
Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, da proseguire almeno 5 anni dopo il termine della terapia con i farmaci ONJ relati e la cui frequenza sarà stabilita in base al numero di fattori di rischio concomitanti ed allo stato di salute del cavo orale		
Ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente, dopo la comunicazione del potenziale rischio di sviluppo a breve e a lungo termine di ONJ a seguito di terapia chirurgica.		

Allegato 9. Management odontoiatrico del paziente già' sottoposto a terapia con NBP/farmaci a target biologico/antiriassorbitivi per e.v. - IN ASSENZA DI LESIONI CLINICHE/RADIOLOGICHE DI ONJ

DIAGNOSI PRECOCE E TEMPESTIVA DI "EARLY STAGE" ONJ		Programma di follow-up con visite periodiche (4-6 mesi) Ortopantomografia di controllo ogni 6-12 mesi Prescrizione di TC arcate dentarie o Cone beam o spirale, se OPT dubbia Compilazione della cartella clinica
Esame Obiettivo	Segni	Esposizione ossea e/o delle forcazioni dentali Fistole orali/cutanee Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intraorali Mobilità dentaria accentuata o perdita precoce di elementi dentari stabili al precedente controllo
	Sintomi	Dolore Disestesia/parestesia (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)- Segno di Vincent
RAGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN CORRETTO STATO DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI IGIENE ORALE		
Conservativa Endodonzia Protesi		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prescrizione di sciacqui con collutori a base di clorexidina 0,12% (1 min 2 volte/die per 1 settimana/mese) ▪ Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale (non implantologica) ▪ Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche (solo se il successo terapeutico è certo) ▪ Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso peri-apicale/peri-radicolare. ▪ Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui) ▪ Eventuali applicazioni topiche di fluoro ▪ Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura delle protesi rimovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari ▪ In caso di protesi fissa, è necessario il rispetto dell'ampiezza biologica (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopragengivale)
Parodontologia Implantologia Chirurgia minore		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sedute di igiene orale professionale e scaling sovra-gengivale ▪ Sedute di fisioterapia orale ▪ Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, solo se in assenza di lesione dento/parodontale ▪ Le procedure di chirurgia parodontale sono indicate, solo se finalizzate al trattamento di processi infiammatori/infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive. ▪ L'estrazione dei denti con grado di mobilità 3 e/o con lesioni acute endo-parodontali è indicata: da eseguire con minimo stress dell'osso in campo sterile e con rimozione del tessuto di granulazione all'interno dell'alveolo e chiusura primaria del sito chirurgico mediante lembo muco periosteale, dopo prescrizione della profilassi antibiotica di prevenzione ONJ. ▪ L'implantologia è controindicata <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">N.B. Prima di ogni procedura chirurgica, in caso di parere favorevole del medico prescrittore, e' auspicabile una sospensione del farmaco a partire dal giorno dell'intervento chirurgico programmato e fino al completamento del processo biologico (clinico e radiologico) di guarigione dei tessuti</p> <p style="color: red; font-weight: bold; font-size: small; margin-top: 5px;">PROFILASSI ANTIBIOTICA PER LE PROCEDURE CHIRURGICHE: necessaria (Allegato 17)</p>
Evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale (principio di cautela, in assenza di evidenza scientifica)		
SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA		
Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale		
Consegna di materiale informativo (Allegato 18)		
Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti dell'osso durante e/o dopo il trattamento con NBP		
Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore)		
Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, da proseguire almeno 5 anni dopo il termine della terapia con NBP e la cui frequenza sarà stabilita in base al numero di fattori di rischio concomitanti ed allo stato di salute del cavo orale		
Prima di essere sottoposto a qualsiasi procedura odontoiatrica che comporti manipolazione delle ossa mascellari, il paziente dovrebbe essere informato circa le possibili complicazioni della terapia con NBP e il potenziale rischio sia a breve che a lungo termine di ONJ.		

azienda ospedaliera universitaria policlinico paolo giaccone di palermo



policlinico . pa.it



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO**

Ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente, dopo la comunicazione del potenziale rischio di sviluppo a breve e a lungo termine di ONJ a seguito di terapia chirurgica.



Allegato 10. Scheda cartacea di segnalazione di sospetta [reazione avversa](#)

(La scheda può essere scaricata e stampata cliccando su http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf)

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) <small>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</small>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESSE: <small>specificare</small>					
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(S) SOSPETTO (o nome della sostanza marcatrice)*					
A) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
B) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
C) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	A: si / no	B: si / no	C: si / no		
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	A: si / no	B: si / no	C: si / no		
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	A: si / no	B: si / no	C: si / no		
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?	A: si / no	B: si / no	C: si / no		
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, E'CC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME			
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO			
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL. E FAX		E-MAIL	
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

Dopo la compilazione, la scheda va inviata al Responsabile di [farmacovigilanza](#) della propria struttura di appartenenza.
Resp. Farmacovigilanza AOUP "P. Giaccone Prof. N. D'Alessandro tel 0916553258; 6553253

Allegato 11. Stadiazione clinica- radiologica di ONJ

STADIAZIONE CLINICO-RADIOLOGICA ONJ*	
<p>Stadio 1</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (dolore e/o suppurazione)</p>	<p>ONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <u>addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare</u> della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.</p> <p>Segni clinici minori e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e osseo, esposizione ossea, fistola mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.</p> <p>Segni TC: <u>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</u>, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale</p>
<p>Stadio 2</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (dolore e/o suppurazione)</p>	<p>ONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <u>addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale</u> della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.</p> <p>Segni clinici minori e sintomi: come per stadio 1.</p> <p>Segni TC: <u>osteosclerosi diffusa</u>, con o senza fistola oro-antrale e oronasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.</p>
<p>Stadio 3</p>	<p>ONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:</p> <p>Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.</p> <p>Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</p>

*modificata da 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 Sep;18(6):621-3

Allegato 12. Procedure odontoiatriche nei pazienti con ONJ

RAGGIUNGIMENTO E/O MANTENIMENTO DI UN OTTIMO STATO DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI UN CORRETTO STATO DI IGIENE ORALE PUR IN PRESENZA DI ONJ	
Conservativa Endodonzia Protesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prescrizione di clorexidina senza alcol 0,2% - 0,12% (sciacqui di 1 min 2 volte/die per 1 settimana/mese) ▪ Possono essere eseguite tutte le procedure routinarie di odontoiatria conservatrice e protesi convenzionale (non implantologica) ▪ Le terapie endodontiche dovrebbero sempre preferirsi alle manovre chirurgiche (solo se il successo della terapia è certo) ▪ Le terapie endodontiche (non chirurgiche) devono essere eseguite secondo le tecniche routinarie, evitando qualsiasi manipolazione dell'osso peri-apicale/peri-radicolare. ▪ Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui) ▪ Eventuali applicazioni topiche di fluoro ▪ Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura delle protesi rimovibili allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari. ▪ Utilizzo di <i>trays</i> individuali per la copertura delle aree di osso esposto, per la protezione delle deiscenze mucose e per il mantenimento di sostanze medicamentose in loco
Parodontologia Implantologia Chirurgia minore	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sedute di igiene orale professionale e scaling sovra-gengivale ▪ Sedute di fisioterapia orale ▪ Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, solo se in assenza di lesioni dento/parodontali ▪ Le procedure di chirurgia parodontale sono indicate, solo se finalizzate al trattamento di processi infiammatori/infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive. ▪ L'estrazione dei denti con grado di mobilità 3 e/o con lesioni endo-parodontali è indicata: da eseguire con minimo stress dell'osso in campo sterile e con rimozione del tessuto di granulazione all'interno dell'alveolo e chiusura primaria del sito chirurgico mediante lembo muco periosteo, dopo prescrizione della profilassi antibiotica di prevenzione ONJ. ▪ L'implantologia è controindicata <p>N.B. Prima di ogni procedura chirurgica, in caso di parere favorevole del medico prescrittore, e' auspicabile una sospensione del farmaco a partire dal giorno dell'intervento chirurgico programmato e fino al completamento del processo biologico (clinico e radiologico) di guarigione dei tessuti</p> <p style="color: red;">PROFILASSI ANTIBIOTICA PER LE PROCEDURE CHIRURGICHE: necessaria (Allegato 17)</p>
Evitare l'utilizzo di vasocostrittore associato all'anestetico locale (principio di cautela, in assenza di evidenza scientifica)	

Allegato 13. Management della ONJ

Compilazione nota AIFA	
VALUTAZIONE DI ONJ	<p>Follow-up clinico con visite periodiche ravvicinate (2-3 mesi) TC spirale senza mdc di controllo ogni 12 mesi Radiografie intraorali per valutare le minime alterazioni della trabecolatura ossea Registrazioni fotografiche ad ogni visita di controllo</p>
ESAME OBIETTIVO Valutazione dei segni/sintomi	<p>Grado di esposizione ossea Fistole orali/cutanee Tumefazioni localizzate o generalizzate dei tessuti molli intra-orali Grado di mobilità dentale Dolore Anestesia/disestesia (e.g. intorpidimento, alterata sensibilità)</p>
INDAGINI SPECIALISTICHE	<p>Esami microbiologici per ricerca batteri e miceti con relativi antibiogramma e antimicogramma Valutazione dell'alitosi (e.g. con Halimeter®, OralChroma®), solo se necessaria o richiesta</p>
TERAPIE FARMACOLOGICA E/O CHIRURGICA DELLA ONJ*	
Stadio1 ONJ focale	<p>PROTOCOLLO STANDARD: TERAPIA MEDICA-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHIRURGIA DENTO-ALVEOLARE • TERAPIA ANTISETTICA TOPICA • TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA per os • SOSPENSIONE PERIOPERATORIA NBP <p><u>Chirurgia dento-alveolare:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistulectomia (anestesia locale/loco regionale) con utilizzo di lembi muco-periosteali per la chiusura primaria del sito chirurgico, in assenza di tensione; 2. chirurgia resettiva marginale (anestesia locale/loco regionale): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periosteali, in assenza di tensione. <p><i>Indicazione:</i> recidiva di ONJ dopo curettage osseo. <i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo</p> <p><u>Terapia antisettica topica:</u> STADIO 1A (ASSENZA DI SUPPURAZIONE): clorexidina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento STADIO 1B (PRESENZA DI SUPPURAZIONE): clorexidina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione.</p> <p><u>Terapia antibiotica sistemica per os:</u> STADIO 1A (ASSENZA DI SUPPURAZIONE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Molecola:</i> amoxicillina/acido clavulanico [1gr x 3/die] o sultamicillina [750mg x 3/die]. Possibile associazione con metronidazolo [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina. • <i>Via di somministrazione:</i> per os • <i>Durata:</i> dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico. <p>STADIO 1B (PRESENZA DI SUPPURAZIONE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Molecola:</i> amoxicillina/acido clavulanico [1gr x 3/die] o sultamicillina [750mg x 3/die] associata a metronidazolo [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina. • <i>Via di somministrazione:</i> per os • <i>Durata:</i> da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico
	31

	<p><u>Sospensione perioperatoria di NBP</u> : è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore.</p> <p>MONITORAGGIO POST-OPERATORIO: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC spirale a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p>PROTOCOLLI ALTERNATIVI: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica topica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica sistemica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi: - biostimolazione (ozonoterapia, laser) - ossigenoterapia iperbarica - teriparatide (solo in paziente osteoporotico e non oncologico)</p>
<p>Stadio 2 ONJ diffusa</p>	<p>PROTOCOLLO STANDARD: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHIRURGIA RESETTIVA • TERAPIA ANTISETTICA TOPICA • TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA PERIO-PERATORIA • SOSPENSIONE PERI-OPERATORIA DI NBP/FARMACI A TARGET BIOLOGICO/ ANTIRIASSORBITIVI <p>CHIRURGIA RESETTIVA</p> <p>1. marginale (anestesia loco-regionale o narcosi): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periosteali in assenza di tensione. <i>Indicazione:</i> per localizzazione mandibolare di ONJ; consigliabile in prima istanza in pazienti in trattamento con NBP per patologia osteometabolica</p> <p>2. segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra ed extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole). Ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e RM. Esame istologico separato dei margini di resezione. <i>Indicazione:</i> per localizzazione mascellare di ONJ, per recidiva ONJ dopo resezione marginale della mandibola. <i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo.</p> <p>TERAPIA ANTISETTICA TOPICA Stadio 2a: clorexidina 0.2% senza alcol (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento; Stadio 2b: clorexidina 0.2% senza alcol (2 sciacqui/die) iniziata 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento.</p> <p>TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA Stadio 2a</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Molecola:</i> sulbactam/ampicillina [1gr x 3/die] o ceftriaxone associata a metronidazolo [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata alle penicilline, sono consigliabili eritromicina, clindamicina



	<p>o ciprofloxacina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Via di somministrazione: sistemica e.v.</i> • <i>Durata:</i> dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>Stadio 2b</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Molecola</i> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <i>pre-operatorio:</i> amoxicillina/acido clavulanico [1gr x 3/die], o sultamicillina [750mg x 2/die] associata a metronidazolo [500mgx 3/die]. ➢ <i>peri-postoperatorio:</i> sulbactam/ampicillina [1gr x 3/die] o ceftriaxone associata a metronidazolo [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina. • <i>Via di somministrazione</i> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <i>pre-operatorio: per os</i> ➢ <i>peri-postoperatorio sistemica ev</i> • <i>Durata:</i> da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>SOSPENSIONE PERI-OPERATORIA DI NBP/FARMACI A TARGET BIOLOGICO/ ANTIRIASSORBITIVI: è consigliabile la sospensione dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia e.v. mensile, previo parere del medico prescrittore.</p> <p>MONITORAGGIO POST-OPERATORIO: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC spirale di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p>PROTOCOLLI ALTERNATIVI: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica topica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica sistemica con sulbactam/ampicillina [1gr x 3/die] o ceftriaxone associata a metronidazolo [500mgx 3/die] per 7- 10 gg. Utile associare i seguenti presidi: - biostimolazione (ozonoterapia, laser) - ossigenoterapia iperbarica - teriparatide (solo in paziente osteoporotico e non oncologico)</p>
<p>Stadio 3 ONJ complicata</p>	<p>PROTOCOLLO STANDARD: TERAPIA MEDICA-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHIRURGIA RESETTIVA SEGMENTALE • TERAPIA ANTISETTICA TOPICA • TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA PERIO-PERATORIA <p>SOSPENSIONE PERIO-PERATORIA DI NBP/FARMACI A TARGET BIOLOGICO/ ANTIRIASSORBITIVI</p> <p>CHIRURGIA RESETTIVA SEGMENTALE In anestesia generale, asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra ed extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole). Ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotala. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR Esame istologico separato dei margini di resezione. <i>Indicazione:</i> pazienti in terapia con NBP/FARMACI A TARGET BIOLOGICO/ ANTIRIASSORBITIVI per malattie oncologiche, ovvero recidiva ONJ dopo resezione marginale, in pazienti con malattia di base giudicata stabile dal curante. <i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo.</p>

	<p>TERAPIA ANTISETTICA TOPICA Clorexidina 0.2% senza alcol (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento. In presenza di importante secrezione purulenta, terapia antiseptica pre-operatoria come per Stadio 2b .</p> <p>TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Molecola:</i> sulbactam/ampicillina [1gr x 3/die] o ceftriaxone associata a metronidazolo [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata alle penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina. • <i>Via di somministrazione:</i> sistemica e.v. • <i>Durata:</i> dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p><i>Indicazione:</i> in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica pre-peratoria come per Stadio 2b.</p> <p>SOSPENSIONE PERI-OPERATORIA DI NBP/FARMACI A TARGET BIOLOGICO/ ANTIRIASSORBITIVI : è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore.</p> <p>MONITORAGGIO POST-OPERATORIO: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC spirale di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della ONJ.</p> <p>PROTOCOLLI ALTERNATIVI: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antiseptica topica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica sistemica sistemica con sulbactam/ampicillina [1gr x 3/die] o ceftriaxone associata a metronidazolo [500mgx 3/die] per 7- 10 gg. Utile associare i seguenti presidi: - biostimolazione (ozonoterapia, laser) - ossigenoterapia iperbarica - teriparatide (solo in paziente osteoporotico e non oncologico)</p>
<p>SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA</p>	<p>Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale. Consegna di materiale informativo (<i>Allegato 18</i>). Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura dentale o chirurgica invasiva per non aggravare il quadro osteonecrotico già presente e/o non provocare nuove aree di esposizione ossea. Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base alla severità di ONJ. Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi nuovo segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore, sanguinamento). Ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente, per il potenziale rischio di insorgenza di nuove lesioni ONJ associato all'eventuale terapia chirurgica.</p>

*modificata da 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 Sep;18(6):621-3

Allegato 14

Dichiarazione di ricevuta informazione e consenso al trattamento

Palermo / /

Sig./Sig.ra..... nato ail

Gentile paziente, in questo modulo vengono riassunti i concetti a Lei già oralmente espressi nel corso della visita, precisandoli e definendoli nelle loro linee essenziali, in modo da avere anche per iscritto il suo assenso alla esecuzione della terapia prescritta e concordata.

La informo che i pazienti che assumono o hanno assunto aminobisfosfonati (per os - ev) e/o antiangiogenetico e/o antiriassorbitivo hanno un maggiore rischio di insorgenza di focolai osteonecrotici singoli o multipli delle ossa mascellari, che comportano l'esposizione dell'osso necrotico nel cavo orale e che sembrano attualmente non giovare di alcun trattamento.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) riconosce vari fattori di rischio/scatenanti (tabella sotto).

Possibili Fattori di rischio per l'insorgenza della ONJ (come riportati dalla Letteratura internazionale)	
>	FATTORI DI RISCHIO FARMACO-CORRELATI <ul style="list-style-type: none"> • Potenza del bisfosfonato (zoledronato > pamidronato) • Modalità di somministrazione (e.v. > per os) • Durata del trattamento
>	FATTORI DI RISCHIO LOCALI <ul style="list-style-type: none"> • Traumi diretti e indiretti alle ossa mascellari • Chirurgia dentale (e.g. estrazioni, impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) • Scarsa igiene orale • Parodontopatia • Infezioni odontogene • Tori mandibolari e/o mascellari • Esostosi ossee, spine ossee, cresta milioidea eccessivamente rappresentata • Eccessivo consumo di alcolici e sigarette • Precedenti episodi di osteonecrosi/osteomielite
>	FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI <ul style="list-style-type: none"> • Età avanzata (>65 anni) • Sesso femminile (?) • Razza caucasica (?) • Assunzione cronica di corticosteroidi • Assunzione di chemioterapici o thalidomide • Assunzione di estrogeni • Eccessivo consumo di alcolici e sigarette • Diagnosi di cancro (rischio maggiore: mieloma multiplo > Ca mammario > Ca altre sedi) • Diagnosi di osteopenia/osteoporosi concomitante alla diagnosi di cancro • Malnutrizione • Diabete metabolicamente scompensato • Immunosoppressione (e.g. infezione positiva HIV, trapiantati) • Anemie e talassemia • Coagulopatie • Iperlipidemie • Patologie del connettivo • Malattia di <i>Gaucher</i> • Lupus Eritematoso Sistemico • Ipotiroidismo

A seguito di quanto sopra espresso, il sottoscritto..... informato dal/la Dott./ssa.....

DICHIARA

di aver compreso lo scopo e la natura dell'intervento (specificare tipo di intervento
.....)



Allegato 14 (continua)

e di avere altresì consapevolezza dei rischi e delle complicazioni che potrebbero derivare od essere connesse al predetto intervento;

di volersi sottoporre all'intervento chirurgico e/o altra procedura diagnostica proposto/a dai sanitari, reso edotto dei motivi che ne consigliano l'esecuzione in rapporto alla patologia da cui sono presumibilmente affetto/a;

di essere al corrente dei rischi e delle complicità connesse con le procedure chirurgiche tra cui: **osteonecrosi delle ossa mascellari**, infezione, emorragie, danno neurologico transitorio o permanente, reazione allergica, trombo-embolia, arresto cardiaco, danno estetico da anomala cicatrizzazione tessutale;

di autorizzare i chirurghi-operatori a trattare eventuali condizioni patologiche che dovessero evidenziarsi al momento dell'intervento, compiendo gli **atti necessari** alla riuscita dell'intervento stesso e a tutela della mia salute, anche se a carattere demolitivo;

di comprendere che non può essere garantito il certo esito dell'intervento, ma solo l'uso di mezzi tecnici adeguati per la sicurezza e la tutela della propria salute;

di aver preso visione di questo documento nella sua interezza e di averne compreso significato prima di avere firmato

PRESTA PERTANTO IL SUO ASSENSO ALL'INTERVENTO ED ALLE TERAPIE CHE GLI SONO STATE ILLUSTRATE E SPIEGATE

(firma del paziente o del legale rappresentante)

(firma del medico)



Allegato 15. Reply al medico prescrittore



DEPARTAMENTO DI SCIENZE SPECIALISTICHE MEDICO CHIRURGICHE E RIABILITATIVE
U.O.C. DI ODONTOSTOMATOLOGIA (35.01.02)
U.O.S. DI MEDICINA ORALE (35.01.04)
Resp. Prof. G. Campisi



A.O.U.P. PAOLO GIACCONI
U.O.C. DI ODONTOSTOMATOLOGIA (35.01.02)
U.O.S. DI MEDICINA ORALE (35.01.04)

Resp. Prof. Giuseppina Campisi, DDS, MS
Dirigente Medico I Livello

Dr. Giuseppe Pizzo, DDS
Dirigente Medico I Livello

Dr. Vera Panzarella, DDS, PhD
Borsista ADUP

Dr. Nicoletta Termini, DDS, PhD
Borsista ADUP



SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIP. DICHIRONI
SETT. MEDICINA ORALE
"V. MARGIOTTA"

Resp. di ricerca Prof. Giuseppina Campisi
Dir. Corso Perfezionamento Medicina Orale

Dr. Olga Di Fele, DDS, MS, PhD
Ricerca

Dr. Antonino Albanese, DDS, PhD
Frequentatore

Dr. Maria Ester Licata, DDS, MS, PhD
Assegnista di ricerca

Dr. Francesco Giancola, DDS
PhD Int student

Via del Vespro, 129
90127 PALERMO
telefono: 091.5552221
telefax: 091.5552236
medicinaorale@odontologia.unipa.it

Oggetto: PARERE ODONTOIATRICO PER INIZIO CON FARMACI RELATI ALL'EVENTO AVVERSO DENOMINATO OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

Si certifica che il/la paziente

.....

non necessita di alcuna terapia odontoiatrica.

necessita di igiene orale professionale.

necessita di terapia/e di chirurgia dento/alveolare indispensabili e improcrastinabili (indicazioni fornite a mezzo lettera al paziente per suo odontoiatra), finalizzata/e alla risoluzione di patologia/e endoparodontale/i. Pertanto, l'inizio della terapia con il/i farmaci relati ad eventi ONJ è subordinato al parere dello specialista prescrittore

Si ricorda l'importanza di una adeguata igiene orale domiciliare e della rivalutazione periodica (max ogni 4 mesi), dopo l'inizio della terapia farmacologica di cui all'oggetto, presso la nostra struttura (da concordare previo appuntamento allo 0916552221) o presso il

data __/__/__

Firma e timbro del Medico

Allegato 16

MODULO INFORMATIVO PER L'ODONTOIATRA

Il/La pazienteaffetto/a da
.....

- sarà sottoposto/a a terapia con
(specificare se aminobisfosfonato/antiangiogenetico/antiriassorbitivo)
- sta assumendo.....
(specificare se aminobisfosfonato/antiangiogenetico/antiriassorbitivo) dal
- ha assunto(specificare se aminobisfosfonato/antiangiogenetico/antiriassorbitivo)
dal al

Pertanto, è necessario che venga inserito nel nostro protocollo di prevenzione dell'osteonecrosi mascellare/mandibolare come raccomandato dalla letteratura nazionale, internazionale o dal Ministero della Salute.

Egli/Ella è stato informato/a sui rischi della terapia e sulla necessità di impostare il programma odontoiatrico più adeguato al caso, tuttavia necessita di alcuni trattamenti odontoiatrici di seguito consigliati al fine di ridurre il rischio di insorgenza di osteonecrosi dei mascellari.

Procedure odontoiatriche necessarie e consigliate:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Tempi/date previsti per ulteriori controlli/trattamenti:

.....
.....
.....
.....

Porgendo cordiali saluti, resto a disposizione per ogni ulteriore chiarimento

data ___/___/___

Firma e timbro del Medico

N.B. Il paziente è invitato a portare con sé questo foglio ad ogni controllo.



Allegato 17. Possibili fattori di rischio per l'insorgenza della ONJ (come riportati dalla letteratura internazionale).

➤ **FATTORI DI RISCHIO FARMACO-CORRELATI**

- Potenza del bisfosfonato (zoledronato > pamidronato)
- Modalità di somministrazione (e.v. > os)
- Durata del trattamento

➤ **FATTORI DI RISCHIO LOCALI**

- Traumi diretti e indiretti alle ossa mascellari
- Chirurgia dentale (e.g. **estrazioni dentarie**, impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale)
- Scarsa igiene orale
- Parodontopatia
- Infezioni odontogene
- Tori mandibolari e/o mascellari
- Esostosi ossee, spine ossee, cresta miloioidea eccessivamente rappresentata
- Eccessivo consumo di alcolici e sigarette
- Precedenti episodi di osteonecrosi/osteomielite

➤ **FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI**

- Età avanzata (>65 anni)
- Sesso femminile (?)
- Razza caucasica (?)
- Assunzione cronica di corticosteroidi
- Assunzione di farmaci a target biologici
- Assunzione di antiriassorbitivi
- Assunzione di altri chemioterapici o thalidomide
- Assunzione di estrogeni
- Eccessivo consumo di alcolici e sigarette
- Diagnosi di cancro (rischio maggiore: mieloma multiplo > Ca mammario > Ca altre sedi)
- Diagnosi di osteopenia/osteoporosi concomitante alla diagnosi di cancro
- Malnutrizione
- Diabete metabolicamente scompensato
- Immunosoppressione (e.g. infezione positiva HIV. trapiantati)
- Anemie e talassemia
- Coagulopatie
- Iperlipidemie
- Patologie del connettivo
- Malattia di *Gaucher*
- Lupus Eritematoso Sistemico
- Ipotiroidismo

Allegato 18

PROTOCOLLO PER ESTRAZIONI DENTARIE E/O INTERVENTI DI CHIRURGIA MINORE

E' consigliato per le categorie di pazienti a rischio:

- pazienti con diagnosi di ONJ
- pazienti con assunzione in atto di antiassorbitivi/farmaci a target biologico
- pazienti con assunzione pregressa o in atto di NBP *per ev*
- pazienti con assunzione pregressa o in atto di NBP *per os* da > 3 anni
- pazienti con assunzione pregressa o in atto di NBP *per os* da < 3 e con fattori di rischio locali/sistemici

N.B. I pazienti con assunzione pregressa o in atto di farmaci sopraindicati *per os* da < 3 anni e in assenza di fattori di rischio locali/sistemici non necessitano di questo protocollo.

FASE PRELIMINARE

1. Anamnesi e valutazione del rischio di ONJ

Registrare: - il tipo di farmaco assunto

- la via di somministrazione (orale vs e.v. vs intramuscolare)

- il periodo di assunzione e la posologia del farmaco ONJ-relato

- se la terapia è in atto o pregressa e, in quest'ultimo caso, da quanto tempo è stato sospeso e per quale ragione

- le eventuali terapie farmacologiche e non concomitanti

- eventuali patologie sistemiche di cui il pz è affetto

2. Richiedere OPT e eventualmente RX endorali. Se OPT dubbia, richiedere TC arcate dentarie o Cone Beam o spirale

3. In caso di placca e tartaro, pianificare sedute di AT e FO da 2 a 3 settimane prima dell'estrazione programmata

[continua]

[continua]

4. Prescrivere:

- ✓ **collutorio a base di clorexidina 0,12% senza alcol** - sciacqui non diluiti , 3 volte al giorno, da 10 gg. prima dell'estrazione programmata, fino ai 15 gg successivi.
- ✓ **antibiotico terapia sistemica a largo spettro** - da iniziare 1 gg prima dell'estrazione fino a 6 gg dopo l'intervento, per 3 volte al dì
 - **nei soggetti con assunzione pregressa o in atto di farmaci relati all'ONJ (indicazione osteoporosi) < 3 anni, in presenza di fattori di rischio loc-sist oppure con assunzione pregressa o in atto da > 3 anni:**

Pr./Amoxicillina+ ac. clavulanico- 1 gr cpr (se pazienti allergici, Clindamicina, Eritromicina, Azitromicina) *per os*
 Pr./ Metronidazolo - 500 mg cpr *per os*
 S./ 1 cpr 3 volte al dì; iniziare 1 gg prima fino a 6 gg dopo l'intervento. programmato.
 - **nei sogg. con ONJ oppure con assunzione pregressa o in atto di farmaci relati all'ONJ *per ev*, in assenza di segni clinici e/o rx di ONJ:**

Pr./Piperacillina+tazobactam o Ampicillina+sulbactam *per i.m.* o Lincomicina cloridrato *per i.m*
 S./ 2 volte/die; iniziare 1 gg prima fino a 6 gg dopo l'intervento. programmato.
 Pr./Metronidazolo - 500 mg cpr *per os*;
 S./ 1 cpr 3 volte al dì; iniziare 1 gg prima fino a 6 gg dopo l'intervento. programmato.
- ✓ **probiotici gastro-intestinali** (1 bustina al dì durante il periodo di antibioticoterapia, lontano dalla somministrazione dell'antibiotico, se *per os*)

[continua]

[continua]

FASE OPERATIVA

1. Lettura, approvazione e firma del consenso informato del rischio a breve o lungo termine di ONJ.
2. Procedere in campo operatorio sterile
3. Anestesia locale senza vasocostrittore
4. Lembo muco periosteale con incisioni di scarico
5. Estrazione del dente e toelette alveolare con manipolazione ossea minima (rimozione di detriti e tessuto di granulazione, alveoloplastica), mediante piezosurgery o pinza ossivora. (Se necessaria più di una estrazione, procedere una volta per volta, soprattutto nel caso in cui il NBP non venga sospeso).
6. Irrigazioni intralveolari con antibatterico (i.e. Rifamicina sodica, uso locale)
7. Adattamento della mucosa o del lembo e sutura per favorire guarigione per prima intenzione (cercando di evitare eccessive trazioni ai tessuti molli)
8. Biostimolazione laser, se disponibile o ritenuta opportuna
9. Prescrivere terapia antisettica locale (clorexidina gel) e ricostituiva (i.e. acido ialuronico + aminoacidi essenziali) 3 volte/die a distanza di 15 min l'una dall'altra, per 15 gg (fino a guarigione clinica dell'alveolo).

FASE POST OPERATORIA – controlli da eseguire dopo la precedente

- 1 settimana dopo – controllo, foto e biostimolazione laser, quest'ultima se disponibile
- 2 settimane dopo – controllo, foto, rimozione sutura, biostimolazione laser, se disponibile
- 1 mese dopo – controllo, foto, rx endorale
- 3 mesi dopo – controllo, foto
- 6 mesi dopo – controllo, foto, rx endorale
- 1 anno dopo – controllo, foto, rx endorale