

Procedura per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati e denosumab

(ricepimento della Raccomandazione n.10 del 10.9.2009 del
Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali)

Redazione	Approvazione	Verifica	Emissione
Dott. Castiglione F. Dott.ssa Destefanis M. CPSE Grasso B. Dott. Vero L.	Dott.ssa MC Frigeri Dott. Castiglione F. Dott.ssa Nuzzi A.M.	Servizio Qualità –Risk Management -URP	Servizio Qualità –Risk Management -URP

1. Premessa.....	pag	3
2. Scopo e Obiettivi.....	pag	4
2.1 Scopo	pag	4
2.2 Obiettivo	pag	4
3. Campo di applicazione.....	pag	5
4. Modifiche alle revisioni precedenti	pag	5
5. Definizioni	pag	5
5.1 Glossario	pag	5
5.2 Siglario	pag	5
6. Descrizione delle Attività	pag	6
6.1 Gestione dei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati per via endovenosa o denosumab (per lo più ambito oncologico)	pag	6
6.2 Gestione dei pazienti sottoposti a terapia orale	pag	7
7. Flow – chart	pag	8
8. Segnalazione complicanze.....	pag	11
9. Matrice delle responsabilità	pag	11
10. Verifiche/ Indicatori	pag	12
11. Lista di distribuzione.....	pag	12
12. Riferimenti	pag	12

1. Premessa

La presente procedura nasce da specifiche esigenze della S.O.C. Oncologia, anche per rispondere al meglio a quanto richiesto dalla Raccomandazione Ministeriale n. 10 "Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati".

Analogamente, la Commissione Oncologica Regionale, unitamente alla Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta ed al Centro Prevenzione Oncologica di Torino, nel dicembre 2012 hanno emanato analoghe raccomandazioni.

Dato che l'utilizzo di questi farmaci si sta estendendo anche ad altre specialità e diversi possono essere i sanitari interessati, dopo l'avvenuta condivisione con i rappresentanti MMG e Odontoiatri nella seduta UCAD del 25 giugno 2015, si è ritenuto opportuno emettere il presente documento come procedura generale dell'ASL CN 2.

I Bifosfonati (BF) sono farmaci che agiscono sul turnover osseo, principalmente attraverso un'inibizione del riassorbimento osteoclastico.

L'utilizzo di questi farmaci è attualmente molto diffuso nel trattamento dell'osteoporosi, del morbo di Paget, dell'ipercalcemia e per la prevenzione di eventi scheletrici nei pazienti oncologici con localizzazioni ossee di malattia.

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONM) da bifosfonati è una patologia associata al trattamento con questa classe di farmaci, di frequenza relativamente contenuta, ma di potenziale impatto sulla qualità di vita del paziente. I dati riportati dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale indicano un incremento dei casi.

L'incidenza complessiva dell'osteonecrosi durante il trattamento con bifosfonati endovenosi varia nelle diverse casistiche da 1,6 % fino al 12 % dei casi.

L'incidenza di ONM con l'utilizzo dei bifosfonati orali (indicati nell'osteoporosi) è nettamente inferiore, attestandosi intorno a 0,01- 0,06 %.

La mandibola è più frequentemente interessata rispetto alla mascella (70 % vs 30 %).

Poiché si tratta di patologia estremamente infrequente prima dell'uso dei BF, essa può essere misconosciuta, diagnosticata tardivamente e quindi trattata in modo poco efficace.

I fattori che si associano ad un maggiore rischio di osteonecrosi da bifosfonati sono le procedure chirurgiche invasive del cavo orale come l'estrazione dentale, il posizionamento di impianti, la chirurgia periapicale e la chirurgia periodontale a carico di lesioni ossee.

L'impatto della prevenzione nel ridurre significativamente l'incidenza di ONM nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati è essenziale ed è stata dimostrata l'importanza sia della visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia, sia di una specifica sorveglianza durante il trattamento con tali farmaci.

L'ONM è problematica comune con una nuova tipologia di farmaci anch'essi impiegati per il trattamento delle metastasi ossee e dell'osteoporosi, rappresentata dal denosumab (DEN), anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 che agisce formando degli immunocomplessi con RANKL (RANK-ligando). Ciò è evidenziato dalla scheda tecnica del farmaco approvata dall'EMA che contiene indicazioni preventive per l'ONM del tutto analoghe a quelle previste per i BF.

Le attività presentate in questa procedura saranno pertanto applicate anche ai pazienti in trattamento con questo farmaco.

Aspetti clinici

L'osteonecrosi può rimanere asintomatica per lungo tempo e manifestarsi solo come un'esposizione ossea, così come può verificarsi dopo mesi dall'interruzione del trattamento con bifosfonati. Tipicamente i pazienti all'inizio presentano un dolore oro-facciale, descritto come mal di denti o protesi dolente, o trisma (contrattura spastica dei masseteri, muscoli della mandibola, con difficoltà o impossibilità ad aprire la bocca); in alcuni casi può essere descritto un senso di intorpidimento della mandibola o della mascella; raramente vi può essere una sinusite cronica dovuta ad una fistola oro-antrale o fuoriuscita di materiale maleodorante da fistole cutanee.

Obiettivamente vi può essere all'inizio un dente con maggiore mobilità nell'alveolo non altrimenti spiegato da un processo periodontale cronico (stadio 0); lo stadio I è caratterizzato da un'esposizione dell'osso necrotico mandibolare o mascellare senza evidenza di infezione; se a quest'ultima condizione si aggiunge la comparsa di dolore e di infezione siamo di fronte ad uno stadio II; mentre l'ultimo stadio (stadio III) si configura per la presenza di un'ampia area necrotica oltre la regione dell'osso alveolare, di un'eventuale frattura patologica o di fistole.

L'aspetto radiografico iniziale è quello di una perdita o di un riassorbimento dell'osso alveolare non attribuibile ad una malattia periodontale cronica; successivamente si realizza un quadro di un'osteomielite batterica o di una osteoradionecrosi.

Recentemente è stato dimostrato che un programma di implementazione per prevenire tale complicanza, è in grado di ridurre l'incidenza di ONM; la possibilità, inoltre, che tale programma possa condurre ad una diagnosi precoce ha incrementato i casi risolvibili e aumentando il tasso di guarigione.

2. Scopo e obiettivi

2.1 Scopo

Scopo di questa procedura è:

- sensibilizzare sulle complicanze possibili derivanti dall'uso dei farmaci riducenti/inibenti il riassorbimento osseo in particolare l'osteonecrosi mandibolare;
- aumentare la sicurezza dei pazienti, migliorare le condizioni di vita diminuendo le complicanze, a volte altamente invalidanti, derivanti dall'uso dei farmaci in oggetto.

2.2 Obiettivo

Definire e uniformare i comportamenti nella gestione del paziente che deve iniziare o che è già in terapia con bifosfonati o denosumab.

In particolare:

- fornire indicazioni per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o che hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati per via endovenosa o denosumab;
- fornire indicazioni per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati per via orale.

3. Campo di applicazione

La presente procedura è rivolta a tutti gli operatori sanitari intra ed extra ospedalieri della ASL CN2 di Alba – Bra che possono a vario titolo essere coinvolti nel processo di cura dei pazienti sottoposti a terapie con bifosfonati o denosumab.

4. Modifiche alle revisioni precedenti

Revisione	Data	Motivo dell'aggiornamento
0	Marzo 2016	Prima emissione.

Questa procedura verrà revisionata con periodicità triennale, salvo emanazione precedente di nuove norme o evidenze segnalate.


5. Definizioni

5.1 Glossario

Termine	Significato
Bifosfonati	Farmaci derivati del pirofosfato, atti ad inibire il riassorbimento osseo
Osteonecrosi della mascella/mandibola	Patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione
Denosumab	Anticorpo monoclonale capace di creare immunocomplessi con RANKL (RANK Ligand), atto ad inibire il rimaneggiamento con perdita di massa ossea
Ortopantomografia	Tecnica radiografica che fornisce un'immagine dei denti, delle arcate dentarie, delle ossa mandibolari e mascellari e dei seni mascellari in un'unica pellicola radiografica

5.2 Siglarario

BF	Bifosfonati
DEN	Denosumab
ONM	Osteonecrosi della Mascella/Mandibola
M.Sp.	Medico Specialista (Oncologo o altro Specialista)
Odont.	Odontoiatra Pubblico o Privato
QRMU	Servizio Qualità Risk Management ASL CN2
UCAD	Ufficio di Coordinamento della Attività Distrettuali
MMG	Medici di Medicina Generale
EMA	European Medicines Agency (Agenzia Europea per i Medicinali)
ADR	Adverse Drug Reaction (Reazione avversa a farmaci)
S.O.C.	Struttura Organizzativa Complessa
SS.OO.CC.	Strutture Organizzative Complesse

	Prevenzione dell'osteonecrosi della Mascella/Mandibola da bifosfonati/denosumab	Codice: PGSGQ96
		Data: 18/03/2016
		Revisione: 0
		Pagina 6 di 12

6. Descrizione delle Attività

6.1 Gestione dei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati per via endovenosa o denosumab (per lo più ambito oncologico)

La procedura per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola distingue tre diverse modalità di intervento, in accordo con quanto previsto dalla Raccomandazione Ministeriale.

6.1.1 Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, nella fattispecie acido zoledronico ed acido ibandronico, i pazienti, adeguatamente informati, devono effettuare una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali; a tal fine, il medico specialista oncologo gestisce l'iter del consenso informato (informa adeguatamente il paziente, gli consegna l'informativa scritta in tempo adeguato a permettergli adeguata riflessione, personalmente o tramite il personale infermieristico raccoglie il documento firmato prima dell'inizio della terapia) e indirizza tutti i malati che devono iniziare la terapia farmacologica ad una visita odontoiatrica, preceduta ordinariamente da ortopantomografia, nell'ASL CN2 presso la sede ospedaliera di Bra.

Lo specialista odontoiatra del SSN (o eventualmente l'odontoiatra di fiducia del paziente) prende in carico il malato ed, in accordo con il medico specialista oncologo, identifica il trattamento terapeutico di cui necessita: se il paziente deve subire interventi chirurgici endorali, è opportuno che la terapia con bifosfonati venga posticipata di almeno un mese e, comunque fino al completo ristabilimento della continuità della mucosa gengivale sovrastante la breccia chirurgica.

Sono comunque sconsigliati interventi di implantologia orale; è necessario, inoltre, rendere meno traumatici i manufatti protesici rimovibili.


L'odontoiatra sensibilizza il paziente nei confronti del potenziale effetto collaterale specifico, invitandolo anche a segnalare precocemente qualsiasi segno clinico o sintomo.

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

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati, il medico specialista non dovrebbe far sospendere tale terapia ma, previa richiesta di ortopantomografia, indirizzare il paziente all'odontoiatra, che effettuerà un'attenta valutazione clinica evidenziando e trattando i problemi di salute orale. Egli potrà ricorrere a metodiche non invasive, prevedendo un monitoraggio con i controlli del caso.

Nel caso di interventi chirurgici orali indispensabili per il trattamento dell'infezione e del dolore, l'odontoiatra valuta, in accordo con il medico specialista, il possibile rischio di osteonecrosi, adotta protocolli di trattamento specifici, con la massima cura e diligenza in considerazione dei potenziali rischi iatrogeni.

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

	Prevenzione dell'osteonecrosi della Mascella/Mandibola da bifosfonati/denosumab	Codice: PGSGQ96
		Data: 18/03/2016
		Revisione: 0
		Pagina 7 di 12

6.1.3 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati

Il medico specialista oncologo deve sorvegliare la salute del cavo orale del paziente, con particolare riferimento alla componente mucosale ed ossea, ed inviare all'odontoiatra il paziente che presenta segni o sintomi riconducibili all'eventuale insorgenza di ONM, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo della condizione.

L'odontoiatra effettuerà una valutazione dettagliata della situazione, provvederà ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate e non invasive, imposterà un'eventuale terapia antibiotica ed un programma di controlli frequenti.

La sospensione della terapia con BF dovrebbe essere decisa in collaborazione tra gli specialisti coinvolti, valutando per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione del trattamento.

6.2 Gestione dei pazienti sottoposti a terapia orale

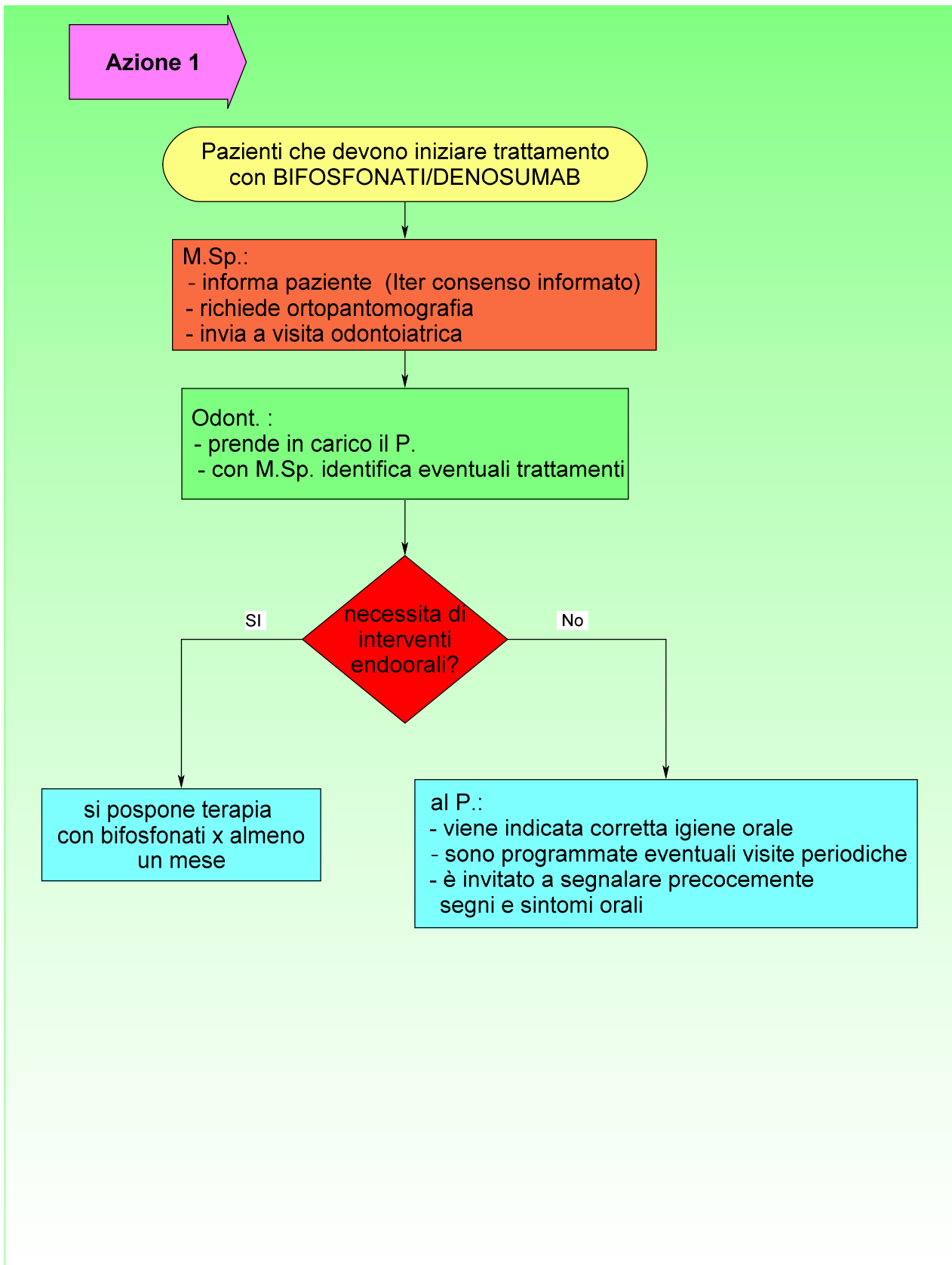
Tutti i pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati per via orale devono essere adeguatamente informati dei possibili effetti collaterali di tale terapia.

In particolare devono essere adeguatamente informati i pazienti che devono sottoporsi a manovre chirurgiche odontoiatriche.

Rimane a giudizio del medico che prescrive la terapia la richiesta di un'eventuale consulenza odontoiatrica a seconda del dosaggio prescritto e delle condizioni cliniche del paziente.

Si ritiene opportuno che al paziente, a sostegno dell'avvenuta informazione, venga consegnata informativa scritta con richiesta di firma per ricevuta da apporre su documentazione clinica.

7. Flow - chart per terapia con BF per via endovenosa / denosumab



Azione 2

Terapia con bifosfonati/denosumab già iniziata
SENZA SINTOMI

M.Sp.

- non sospende terapia
- richiede ortopantomografia
- invia a odontoiatra x valutazione clinica

Odont.

- valutazione clinica orale
- tratta eventuali patologie con metodiche non invasive

SI

necessita di
interventi chirurgici
endoorali ?

No

Odont. e M.Sp. valutano
rischio osteonecrosi

adozione congiunta
trattamenti specifici

Odont.

- sensibilizza su corretta igiene orale
- programma visite periodiche di controllo

Azione 3

P. in trattamento con Bifosfonati/Denosumab
SINTOMATICI


M.Sp.

- invia il P. a visita odontoiatrica
- segnala complicità a QRMU

Odont.

- cerca di alleviare sintomi evitando terapie invasive
- eventuale terapia antibiotica
- programma controlli frequenti

M.Sp. e Odont
valutano rischi e benefici
di eventuale sospensione
trattamento bifosfonati

	Prevenzione dell'osteonecrosi della Mascella/Mandibola da bifosfonati/denosumab	Codice: PGSGQ96
		Data: 18/03/2016
		Revisione: 0
		Pagina 11 di 12

8. Segnalazione complicanze

In linea a quanto previsto per la segnalazione degli eventi avversi, il medico specialista che riscontra o viene a conoscenza della comparsa di ONM da uso di farmaci summenzionati ne deve dare comunicazione scritta al Servizio Qualità, Risk Management dell'ASL CN2 (via cartacea o via mail: urp.alba@aslcn2.it).

Tutte le reazioni avverse a farmaci (ADR) vanno segnalate dallo specialista al Responsabile della Farmacovigilanza dell'ASL CN2 (dott.ssa Avataneo Maria – S.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale) utilizzando l'apposita scheda AIFA, via mail all'indirizzo mavataneo@aslcn2.it o via fax al numero 0172/420267.


9. Matrice delle responsabilità

Le responsabilità dell'applicazione delle indicazioni descritte nella presente procedura, viene suddivisa in funzione delle attività svolte dal personale coinvolto nelle cure del paziente.

Attività	Medico Specialista	Infermiere	Odontoiatra di riferimento
Visita in Day Hospital / Day Service, counseling specifico, informazione al MMG del paziente o recepimento evento acuto	R	C	
Gestione immediata (eventuale) in Day Hospital / Day Service	R	C	
Richiesta consulenza di altro medico Specialista	R		
Informazione - iter consenso informato	R	C	
Segnalazione Complicanza	R		
Visita specialistica odontoiatrica			R
Follow-up specifico sulle problematiche del cavo orale	R	C	

R = responsabile; C = collaboratore

Nota: Per quanto riguarda la responsabilità si rimanda all'approfondimento: M. Aversa "Osteonecrosi mandibolare da bifosfonati: profili di responsabilità medico-legale" Tagete – Archives of Legal Medicine and Dentistry, 4- 2010.

	Prevenzione dell'osteonecrosi della Mascella/Mandibola da bifosfonati/denosumab	Codice: PGSGQ96
		Data: 18/03/2016
		Revisione: 0
		Pagina 12 di 12

10. Verifiche/ Indicatori

Il Servizio Qualità, Risk Management a cadenza annuale procederà alla verifica a campione su documentazione sanitaria dei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati o denosumab della presenza del consenso informato/informativa.

Atteso 100% sul consenso informato.

11. Lista di distribuzione

La presente procedura verrà inviata tramite protocollo informatico per la pubblica amministrazione (DOCSPA) a:

- S.O.C. Oncologia
- S.O.C. Radiodiagnostica
- S.S.D. Diabetologia e Malattie Metaboliche
- Direttori SS.OO.CC.
- Direttori di Distretto
- UCAD
- Direzione Sanitaria di Presidio Ospedaliero
- S.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale
- Specialisti Odontoiatri Convenzionati ASL CN2
- S.O.C. Farmacia Ospedaliera
- Servizio Qualità, Risk Management e Relazione con gli Utenti

12. Riferimenti

- Raccomandazione n.10 del 10.9.2009 del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf
- Raccomandazioni per l'utilizzo dei bifosfonati nei pazienti oncologici (della Commissione Oncologica Regionale, Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e del Centro
 Prevenzione Oncologica di Torino)
http://www.reteoncologica.it/images/stories/Linee_guida_raccomandazioni_RETE/LG_raccomandazioni_utilizzo_bifosfonati_dicembre_2012.pdf