AZIENDA SANITARIA LOCALE BENEVENTO
Via Oderisio 1 - 82100 Benevento

Deliberazione N. 488 del 18/10/2024

PROPONENTE: U.O.C. PREVENZIONE E PROTEZIONE

OGGETTO: RISCHIO CLINICO DELIBERAZIONE D.G. N. 346 DEL 02/07/2024 PROCEDURA PREVENZIONE DELL OSTEONECROSI DELLA MASCELLA DA BIFOSFONATI O DENOSUMAB REVISIONE - MODIFICA ALLEGATI N. 1 E N. 3

In pubblicazione dal 18/10/2024 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia - art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi

Atto immediatamente esecutivo

Elenco firmatari

Daniela De Luca - UFFICIO DELIBERE

Apollonia Di Mella - U.O.C. PREVENZIONE E PROTEZIONE

Marco De Fazio - DIREZIONE SANITARIA

Carlo Esposito - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Gennaro Volpe - DIREZIONE GENERALE

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.

REGIONE CAMPANIA

AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BENEVENTO

UOC PROPONENTE: UOC PREVENZIONE E PROTEZIONE E RISK MANAGEMENT

OGGETTO: RISCHIO CLINICO – DELIBERAZIONE D.G. N. 346 DEL 02/07/2024 PROCEDURA "PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA DA BIFOSFONATI O DENOSUMAB" – REVISIONE - MODIFICA ALLEGATI N. 1 E N. 3

LA PRESENTE DELIBERAZIONE SI COMPONE DI n._____ PAGINE CON n._____ ALLEGATI CHE FORMANO PARTE INTEGRANTE E SOSTANZIALE DELLA STESSA

DICHIARAZIONE DEL RESPONSABILE

Si attesta la regolarità giuridico-amministrativa del presente atto e di adeguata istruttoria (artt. 4, 5 e 6 L. 241/90)
Il Responsabile del Procedimento
Dott. ing. Roberto De Toma

Si attesta che il costo di €_____ imputato al conto n._____ (denominazione del conto) del Bilancio _____ ha capienza nel budget assegnato n. _____
Si attesta che il presente atto comporta costi per l'Azienda

Il Dirigente Responsabile UOC

ESECUTIVITA'	RELATA DI NOTIFICA
ORDINARIA □ IMMEDIATA □ Dal_____	Si ATTESTA che la presente delibera è stata affissa in modalità telematica all'Albo Pretorio informatico dell'Ente. Il Responsabile della Pubblicazione Il Funzionario Ufficio Delibere

Il Direttore Responsabile dell'Unità Operativa Complessa Prevenzione e Protezione e Risk Management, in forza della disposizione prot. n. 7508 del 23/01/2023, alla stregua dell'istruttoria compiuta ai sensi degli art. 4, 5 e 6 della Legge 241/90, delle risultanze e degli atti tutti richiamati nelle premesse che seguono, a tutti gli effetti di legge, nonché dell'espressa dichiarazione di regolarità amministrativo – contabile resa a mezzo della sottoscrizione della presente;

Dichiarata altresì espressamente con la sottoscrizione, nella qualità di responsabile del trattamento anche nella fase di pubblicazione, la conformità del presente atto ai principi di cui al D. Lgs 30 giugno 2003, n.196, con consequenziale esclusiva assunzione di responsabilità;

Dichiarata, infine, la conformità del presente atto ai principi di cui alla Legge 6 novembre 2012, n.190

Il Direttore
UOC Prevenzione e Protezione e Risk Management
Dott.ssa Apollonia Di Mella

PREMESSO che:
- con Deliberazione D.G. n. 346 del 02/07/2024 questa ASL ha adottato la procedura di "Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella da bifosfonati o denosumab" recependo la raccomandazione ministeriale n. 10/2009, annullando la Deliberazione D.G. n. 539/2018;
- la medesima procedura è stata rivista entro 5 anni dalla sua emissione in considerazione delle mutate esigenze e necessità organizzative aziendali con Deliberazione D.G. n. 346 del 02/07/2024;

CONSIDERATO che è necessario:
- modificare gli allegati n. 1 e n. 3 della procedura in oggetto al fine di consentire l'utilizzo degli stessi da parte di tutti i medici prescrittori di farmaci MRONJ-Relati (bifosfonati, etc);
- cambiare all'interno della procedura alcuni termini ritenuti non corrispondenti alle attività sanitarie erogate dall'ASL BN;
- sensibilizzare, informare, il personale dell'Azienda, in particolare i medici di base e tutti gli specialisti coinvolti nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento con farmaci associati a MRONJ (Medication-related Osteonecrosis of the Jaw - Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a farmaci);

applicare la procedura in tutte le strutture in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati, farmaci antineoplastici biologici o farmaci potenzialmente alternativi ai bifosfonati

PROPONE

per i motivi suesposti, qui riportati e confermati, di:
- modificare la procedura "Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella da bifosfonati o denosumab" e gli allegati n. 1 e n. 3 della stessa, allegati alla presente per costituirne parte integrante e sostanziale;
- annullare la Deliberazione D.G. n. 346 del 02/07/2024

Il Direttore
UOC Prevenzione e Protezione e Risk Management
Dott.ssa Apollonia Di Mella

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Gennaro Volpe, in virtù dei poteri conferitigli con Delibera della Giunta Regionale della Campania n. 376 del 06.08.2019 e D.P.G.R. n. 109 del 08.08.2019 e dell'atto Deliberativo n. 462/2019 col quale veniva immesso nelle funzioni con decorrenza 30.09.2019;
Visti i pareri del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario che con la sottoscrizione del presente provvedimento si intendono favorevoli:

Il Direttore Amministrativo **Il Direttore Sanitario**
Dott. Carlo Esposito **Dott. Marco De Fazio**

DELIBERA

per i motivi suesposti, qui riportati e confermati, di

1. di modificare la procedura "Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella da bifosfonati o denosumab" e gli allegati n. 1 e n. 3 della stessa, allegati alla presente per costituirne parte integrante e sostanziale;
2. conferire l'esecutività come indicato nel frontespizio, stante l'urgenza;
3. annullare la Deliberazione D.G. n. 346 del 02/07/2024;
4. trasmettere il presente provvedimento a cura dell'Ufficio Delibere:
   - al Collegio Sindacale ai sensi di legge, per quanto di competenza;
   - ai Distretti Sanitari
   - alla UOC Farmaceutica

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Gennaro Volpe

Il Segretario verbalizzante
Dott.ssa Daniela De Luca

PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BISFOFONATI O DENOSUMAB

N. REV	DESCRIZIONE MODIFICHE
01	**Allegato n. 1 e Allegato n. 3**

Status		Data	Firma
Elaborato	**UOC Prevenzione e Protezione - Rischio Clinico**	**27.09.2024**	
Verificato	**Direttore UOC Prevenzione e Protezione**	**04.10.2024**	

Contenuti del Documento

1. Gruppo di Lavoro

2. Informazioni relative al documento
- 2.1 Periodo di validità e revisione
- 2.2 Revisioni
- 2.3 Obiettivi
- 2.4 Ambito di applicazione
- 2.5 Abbreviazioni e Definizioni

3. Contenuti del Documento
- 3.1 Generalità
- 3.2 Modalità operative
  - 3.2.1 Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati
  - 3.2.2 Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati, ma non presentano sintomi
  - 3.2.3 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati
- 3.3 Responsabilità
- 3.4 Bibliografia, Fonti e Riferimenti

4. Strumenti di Gestione del Documento
- 4.1 Segnalazione degli Eventi Sentinella ed Eventi Avversi
- 4.2 Allegati (allegato 1, 2, 3 e 4)

1. Gruppo di Lavoro

UOC Prevenzione e Protezione – Rischio Clinico.

2. Informazioni relative al Documento

2.1 Periodo di validità e revisione

La revisione del presente documento è prevista entro 5 anni dalla data di emissione (la precedente procedura è stata deliberata in data 27.07.2018 - Deliberazione D.G. n. 539 all'esito del recepimento della raccomandazione ministeriale n. 10/2009: "Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati o denosumab"), salvo che mutuate esigenze dell'Azienda o nuove necessità organizzative non ne richiedano la revisione in tempi più brevi. Il presente documento è comunque valido sino alla rimozione dalle aree di pubblicazione informatica.

2.2 Obiettivi

- Fornire un modello organizzativo aziendale per la corretta gestione dei pazienti che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati e denosumab.
- Sensibilizzare sulle complicanze possibili derivanti dall'uso dei farmaci riducenti/inibenti il riassorbimento osseo in particolare l'osteonecrosi mandibolare al fine di ridurne l'incidenza.
- Aumentare la sicurezza dei pazienti, riducendo la probabilità di complicazioni orali.

2.3 Ambito di applicazione

La procedura è rivolta a tutto il personale dell'Azienda, in particolar modo a tutti agli odontoiatri, igienisti dentali, medici di base e a tutti gli specialisti coinvolti nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento con farmaci associati a MRONJ (Medication-related Osteonecrosis of the Jaw - Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a farmaci). La procedura deve essere applicata in tutte le strutture in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati, farmaci antineoplastici biologici o farmaci potenzialmente alternativi ai bifosfonati e che hanno bisogno di ricevere cure odontoiatriche.

2.4 Abbreviazioni e Definizioni

AAOMS: American Association of Oral an Maxillofacial Research.
ADA: American Dental Association.
ADR: Adverse Drug Reaction (reazione avversa a farmaco).
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco.
ASBMR: American Society of Bone and Mineral Research.
BRONJ: Bifosfonate-related Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a bifosfonati).
CBCT: Cone Beam Computed Tomography (Tomografia computerizzata a fascio conico).
EMA: European Medicines Agency (Agenzia Europea dei Farmaci).
MRONJ: Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a farmaci).
NBP: Aminobifosfonati (alendronato, ibandronato, neridronato, pamidronato, risedronato, zoledronato).
nNBP: Non-aminobifosfonati (clodronato, etidronato).
ONJ: Osteonecrosi della mandibola/mascella (Osteonecrosis of the Jaw).
OPT: Ortopantomografia.

TC: Tomografia computerizzata.
Risk Management: funzione aziendale deputata alla gestione del Rischio Clinico.
Evento avverso a farmaci: fatto dannoso che avviene durante l'uso di un farmaco (senza rapporto causale).
Reazione avversa a farmaci: effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale (sospetto di rapporto causale).
Errore terapeutico: ogni evento prevedibile che può causare un uso inappropriato di farmaci o un danno al paziente, in cui il farmaco sia gestito da personale sanitario, dal paziente o dal suo acquirente; tali eventi possono essere correlati alla pratica clinica, al prodotto, o a processi che includono: prescrizione, comunicazione della richiesta, etichettatura, confezionamento, nomenclatura dei prodotti, preparazione, dispensazione, distribuzione, somministrazione, istruzione, monitoraggio e loro utilizzo (National Co-ordinating Committee for Medication Error Reporting Programmes - NCCMERP).
Paziente oncologico: paziente trattato con farmaci antiriassorbitivi per ipercalcemia neoplastica maligna o metastasi ossee di tipo osteolitico oppure trattato con farmaci antiangiogenetici per un'indicazione terapeutica di tipo oncologico.
Paziente osteometabolico: paziente trattato con farmaci antiriassorbitivi per osteoporosi, perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa o a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine; morbo di Paget, osteogenesi imperfetta.

3 Contenuti del Documento

3.1 GENERALITÀ

I bifosfonati (BP) sono farmaci che presentano un'alta affinità per le ossa, di cui hanno la capacità di modulare il turnover e ridurre il rimodellamento in corso di riassorbimento; essi tendono, tuttavia, a depositarsi nel tessuto osseo, dove possono determinare alterazioni persistenti anche dopo l'interruzione della terapia con un effetto prolungato. Il loro meccanismo d'azione si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.
I BP sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale costituito da un atomo di carbonio, a sua volta legato a due catene R1 e R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco per l'idrossiapatite, la seconda responsabile della potenza dello stesso. In base alla presenza o meno nella catena R2 di un gruppo amminico, i bifosfonati vengono distinti in due classi farmacologiche: gli aminobifosfonati (NBP) ed i non aminobifosfonati (nNBP). Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai nNBP e sono, ad oggi, l'unica categoria tra i BP per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ. I BP vengono utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie metaboliche ed oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica, dal morbo di Paget all'osteogenesi imperfetta ed anche alle varie forme di osteoporosi (post-menopausale, maschile e da corticosteroidi). Nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, i BP vengono utilizzati prevalentemente in formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti; in ambito oncologico, per il trattamento delle metastasi ossee, essendo necessarie dosi molto più elevate di farmaco, si ricorre quasi esclusivamente alla somministrazione endovenosa piuttosto ravvicinata nel tempo. In oncologia, quindi, si raggiungono in breve tempo elevate concentrazioni scheletriche. Attualmente, proprio la dose cumulativa del farmaco sembra essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti indesiderati anche particolarmente gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONJ), associato all'uso dei BP. L'osteonecrosi delle ossa mascellari/mandibolari associata a bisfosfonati (BRONJ) è stata definita come "reazione avversa farmacologica, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con amino-bifosfonati, in assenza di un precedente trattamento radiante" (Bedogni, Fusco et al. 2012).
L'ONJ è stata osservata anche in corso di terapie con altri farmaci:

- un anticorpo monoclonale ad attività anti-riassorbitiva (denosumab) indicato nelle varie forme di osteoporosi (post-menopausale, maschile e da corticosteroidi) e, in campo oncologico, per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso;
- alcune categorie di farmaci anti-angiogenetici quali:
    - gli anti-VEGF (vascular endothelial growth factor, fattore di crescita vascolare endoteliale) - es. bevacizumab;

o gli inibitori delle Tirosin-kinasi (TKIs) – es. sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib;
o gli inibitori mTOR (mammalian target of rapamycin, bersaglio della rapamicina nei mammiferi) – es. everolimus, temsirolimus.

Questi farmaci sono utilizzati per il trattamento di differenti neoplasie metastatiche e hanno dimostrato potenzialità eziopatogenetiche nei confronti di ONJ, sia in mono-somministrazione, sia, più di frequente, in associazione o successivamente ai BP o in presenza di altri fattori di rischio per ONJ (es. radioterapia). I farmaci anti-angiogenetici potrebbero sommare la propria azione a quella dei BP, che pure hanno un'azione negativa sulla crescita vasale, e ciò spiegherebbe la maggior incidenza della reazione avversa in chi fa uso di entrambi i farmaci. Oggi viene definita "osteonecrosi della mascella/mandibola farmaco correlata" (MRONJ) la presenza di un'area di esposizione dell'osso nella regione maxillo-facciale che non guarisce entro 8 settimane dal suo riscontro, in un paziente con storia di assunzione di farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici e senza storia di radioterapia della regione cranio-facciale o evidente malattia metastatica alle mascelle. Non tutti gli episodi di MRONJ vengono diagnosticati allo stesso stadio di gravità. L'MRONJ può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi e viene generalmente identificata clinicamente in seguito alla comparsa di osso esposto nel cavo orale. Le lesioni possono diventare sintomatiche con parestesie, dolore, disfagia e alitosi in presenza di lesioni secondarie, infezione o nel caso di trauma ai tessuti molli adiacenti o opposti causato dalla superficie irregolare dell'osso esposto o da protesi dentali incongrue. La fase conclamata si manifesta come un'ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale, con affioramento di osso necrotico sottostante, spesso con presenza di essudato purulento, con possibile sanguinamento spontaneo o provocato e con tendenza all'estensione verso le regioni contigue. Le caratteristiche cliniche dell'MRONJ nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione. Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici arruolati negli studi clinici e assegnati ai gruppi placebo varia dallo 0% allo 0,019% (0-1,9 casi per 10.000 pazienti oncologici). Se ci si limita a studi con evidenza di Livello 1 (revisioni sistematiche o RCT), il rischio di MRONJ in soggetti esposti a zolendronato si avvicina all'1% (100 casi per 10.000 pazienti). *Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici esposti a zolendronato è circa 50-100 volte superiore rispetto ai pazienti oncologici trattati con placebo.* Tra i pazienti oncologici esposti a denosumab il rischio di MRONJ varia dallo 0,7% all'1,9% (70-90 casi per 10.000 pazienti). *Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici esposti a denosumab è paragonabile al rischio di ONJ in pazienti esposti a zolendronato.* Il rischio di ONJ tra i pazienti oncologici esposti a bevacizumab è dello 0,2%. (20 casi per 10.000); il rischio può essere più elevato tra i pazienti esposti sia a bevacizumab che a zolendronato, lo 0,9% (90 casi per 10.000). In uno studio condotto su oltre 13.000 membri di Kaiser Permanente, la prevalenza di BRONJ nei pazienti in terapia con bifosfonati orali a lungo termine è stata dello 0,1% (10 casi per 10.000), aumentata a 0,21 (21 casi per 10.000) tra i pazienti con più di 4 anni di esposizione al farmaco. In uno studio più recente, Malden, et al. hanno derivato un'incidenza dello 0,004% (0,4 casi per 10.000 pazienti-anno di esposizione all'alendronato) da 11 casi di MRONJ riportati in una popolazione di 90.000 persone che vivono nel sud-est della Scozia. Gli studi che hanno osservato i pazienti con osteoporosi esposti a terapia annuale con zolendronato per 3 anni hanno riportato un rischio di MRONJ dello 0,017% (1,7 casi per 10.000 soggetti); un'estensione a 6 anni non ha dimostrato alcuna differenza nella frequenza di MRONJ. In recenti studi su pazienti esposti a denosumab, il rischio di MRONJ è risultato dello 0,04% (4 casi per 10.000 soggetti). Tra i pazienti con osteoporosi esposti a placebo, il rischio di ONJ varia dallo 0% allo 0,02% (0-2 casi per 10.000 soggetti). *Il rischio di ONJ tra i pazienti trattati con zolendronato o denosumab si avvicina al rischio di ONJ nei pazienti arruolati in gruppi placebo*. Per i pazienti sottoposti a terapia orale con bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi, la prevalenza di ONJ aumenta nel tempo da quasi 0 al basale allo 0,21% dopo quattro o più anni di esposizione al farmaco. La durata mediana dell'esposizione ai BP per i pazienti con ONJ è stata di 4,4 anni, mentre per i pazienti senza ONJ, l'esposizione mediana ai BP orali è stata di 3,5 anni. Sulla base di questi dati, *il rischio di sviluppare ONJ i tra pazienti con osteoporosi esposti a BP orali, endovena o denosumab è reale, ma rimane molto basso. Rispetto ai pazienti oncologici, il rischio di ONJ per i pazienti con osteoporosi esposti a farmaci antiriassorbitivi è circa 100 volte più piccolo.* Il fattore di rischio più significativo per MRONJ è la condizione medica di base per la quale il paziente viene posto in terapia, con pazienti trattati per cancro considerati a rischio maggiore rispetto a quelli trattati per l'osteoporosi. Anche i pazienti che hanno avuto un precedente episodio di MRONJ, indipendentemente dalla loro condizione medica di base, sono considerati a maggior rischio. Tra i fattori di rischio sistemici, si annoverano i trattamenti con farmaci chemioterapici e/o steroidei e la presenza di co-morbidità favorenti (es. diabete, anemia, artrite reumatoide); mentre tra i fattori di rischio locali si trovano la presenza di patologia infiammatoria dento-parodontale, le procedure chirurgiche dento-alveolare e l'utilizzo di dispositivi protesici incongrui - ad attività lesiva nei confronti della barriera meccanica mucosale.

3.2. MODALITÀ OPERATIVE

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

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

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, il Medico specialista (oncologo, o altro specialista che prescrive bifosonati), deve adeguatamente:

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

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

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

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

3.2.3 Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati:

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

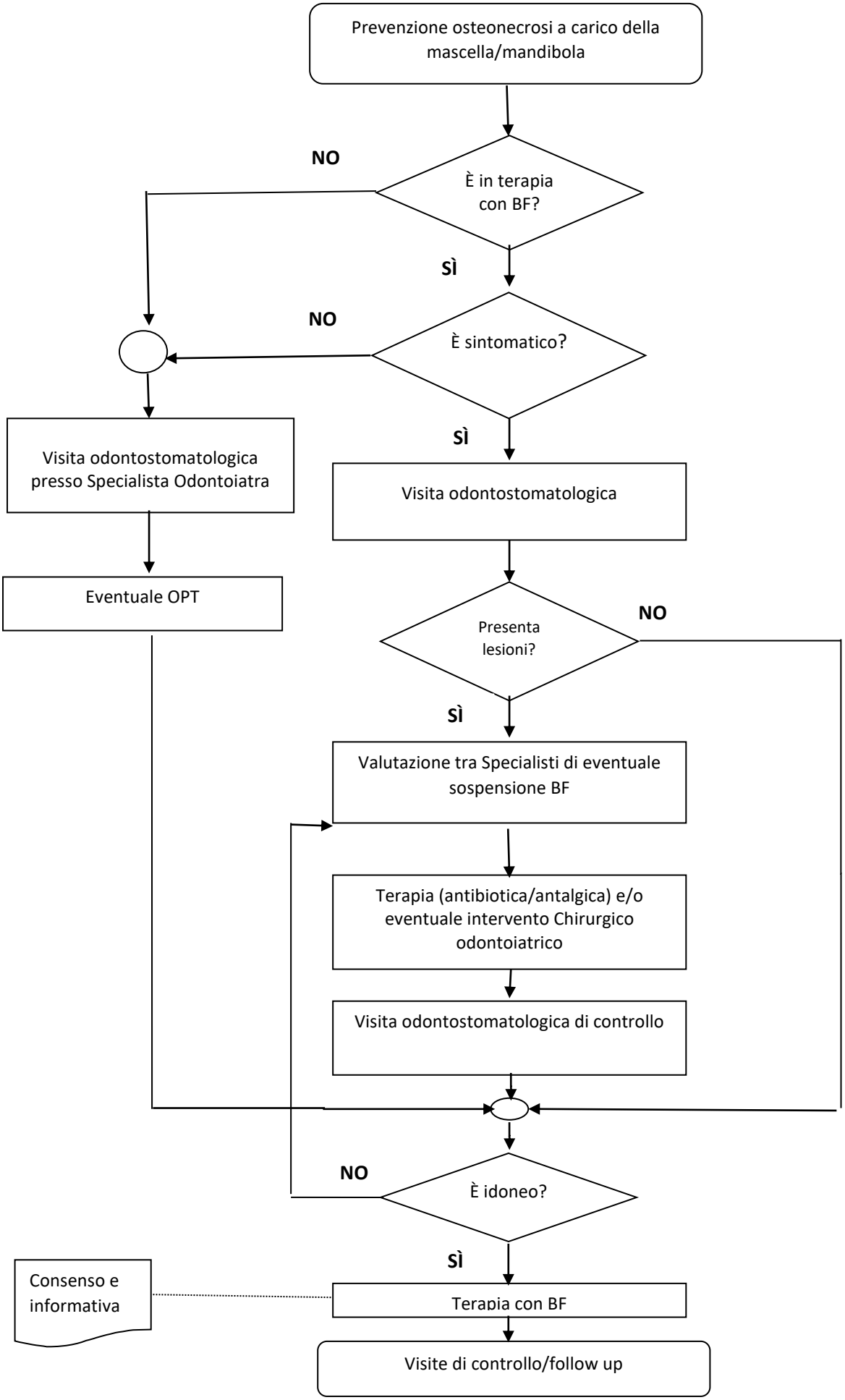
- sorvegliare la salute del cavo orale del paziente, con particolare riferimento alla componente mucosa orale ed ossea;
- inviare all'odontoiatra tramite impegnativa SSN con priorità B munito di OPT, il paziente che presenta segni o sintomi riconducibili all'eventuale insorgenza di ONM, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo della condizione;
- l'odontoiatra dopo attenta valutazione della situazione, imposta un'eventuale terapia ed un programma di follow-up.

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

3.3. RESPONSABILITÀ

FUNZIONE / ATTIVITÀ	Medico Prescrittore Specialista	Odontoiatra	MMG	Altre figure professionali (I.P., Coord. Infermieristico, ecc.)	Paziente
Informazione e Consenso alla terapia con Bifosfonati	**R**			**C**	**I**
Individuazione paziente a rischio	**R**			**C**	**I**
Prevenzione (visita odontoiatrica, Rx Ortopanoramica)	**R**	**R**	**R**	**C**	**I**
Individuazione paziente in terapia con o senza sintomi	**R**	**C**	**R**	**C**	**I**
Trattamento dell'Osteonecrosi del Mascellare		**R**		**C**	**I**

Legenda: R=Responsabile; C=Collaborante; I=Informato


Prevenzione osteonecrosi a carico della mascella/mandibola
È in terapia con BF?
NO
SÌ
È sintomatico?
NO
SÌ
Visita odontostomatologica presso Specialista Odontoiatra
Eventuale OPT
Visita odontostomatologica
Presenta lesioni?
NO
SÌ
Valutazione tra Specialisti di eventuale sospensione BF
Terapia (antibiotica/antalgica) e/o eventuale intervento Chirurgico odontoiatrico
Visita odontostomatologica di controllo
È idoneo?
NO
SÌ
Consenso e informativa
Terapia con BF
Visite di controllo/follow up

3.4 BIBLIOGRAFIA, FONTI E RIFERIMENTI

Ministero della Salute. Raccomandazione n. 10 "La prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da Bifosfonati", 10 settembre 2009.
AIFA – Varie note informative importanti riguardo a svariati farmaci Bevacizumab (Avastin®), Sunitinib (Sutent®), Denosumab 60 mg (Prolia®) e Denosumab (Xgeva®).
Campisi G., Bedogni A. e Fusco F., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. SICMF-SIPMO. 2020
Ministero della Salute, Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione – Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Gennaio 2014.
Protocollo PROMaF (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle Ossa Mascellari da Farmaci). Policlinico Paolo Giaccone di Palermo. Luglio 2023
http://www.policlinico.pa.it/portal/index.php?option=displaypage&Itemid=264&op=page&SubMenu=
EMA - Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati. – 27-3-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_EMA-bifosfonati_0.pdf
EMA - Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati. – 27-3-2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Scheda_promemoria_paziente.pdf

3 STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO

La presente procedura sarà allegata al software di gestione informatizzata del Rischio Clinico – www.talete.net – e poi inviata/trasmessa a tutti i soggetti interessati, con relativo questionario di apprendimento.

4.1 Segnalazione degli Eventi Sentinella ed eventi avversi

Come da precedenti comunicazioni, da Gennaio 2024 questa Azienda ha provveduto all'informatizzazione della gestione del Rischio Clinico ovvero alla segnalazione – tramite piattaforma telematica "Talete Web" – degli eventi sentinella ed eventi avversi in forma appunto telematica.
Segnatamente, per i MMG la segnalazione di evento avverso all'ASL, previa segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci dell'AIFA (Link: https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse), dovrà essere inoltrata mediante la scheda incidente, in allegato (n. 4, già presente nella precedente procedura aziendale n. 539 del 27.7.2018).

4.2. ALLEGATI

Allegato n. 1 - Lettera di accompagnamento del paziente, compilata da MMG o specialista prescrittore di farmaci MRONJ-Relati (Medication-related Osteonecrosis of the Jaw - Osteonecrosi della mandibola/mascella correlata a farmaci).

Alla cortese attenzione dei colleghi prescrittori di farmaci MRONJ-Relati (bifosfonati, etc) dell'ASL Benevento

Benevento ……..

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

SINTESI ANAMNESTICA:

INDICAZIONE DEL FARMACO PER □ Patologia Oncologica □ Patologia Oncometabolica □ Altro (specificare)

VIA DI SOMMINISTRAZIONE: …….

HA GIÀ ASSUNTO
□ ANTIASSORBITIVO
- Bifosfonati (specificare) …….
- Denosumab …….

□ FARMACI A TARGET BIOLOGICO
- TERAPIA IN ATTO? □ SÌ □ NO
- DA QUANTO TEMPO HA INIZIATO LA TERAPIA SOPRAINDICATA? (INDICARE LA DATA DI INIZIO) …….
- SE LA TERAPIA È STATA SOSPESA, DA QUANTO TEMPO? (INDICARE LA DATA DI FINE TERAPIA) …….

DEVE INIZIARE TERAPIA CON
□ ANTIASSORBITIVO
- Bifosfonati (specificare) …….
- Denosumab …….

□ FARMACI A TARGET BIOLOGICO

AL MOMENTO DELLA VISITA, IL PAZIENTE DEVE ESSERE GIÀ IN POSSESSO DI:
- RICHIESTA SSN "VISITA ODONTOSTOMATOLOGICA – PRIMO ACCESSO" – CLASSE DI PRIORITÀ "B"
- RX ARCATA DENTARIE (PELLICOLA/CD CON REFERTO CARTACEO) ESEGUITA DA NON PIÙ DI 30 GIORNI.

In attesa di tuo gradito riscontro, cordiali saluti.

FIRMA DEL MEDICO

Allegato 2 - Dichiarazione di consenso informato al trattamento di interventi odontoiatrici in pazienti che assumono/hanno assunto bifosofonati

Gentile Sig./Sig.ra …….…… (nato/a a …….. il ……..), in questo modulo vengono riassunti i concetti a Lei già oralmente espressi nel corso della visita, precisandolo e definendoli nelle loro linee essenziali, in modo da avere anche per iscritto il Suo assenso all'esecuzione della terapia prescritta e concordata.
La informo che i pazienti che assumono o hanno assunto farmaci relati all'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ), per via endovenosa, intramuscolare, sottocute e per os, hanno un maggiore rischio di insorgenza di focolai osteonecrotici singoli o multipli delle ossa mascellari, che comportano la formazione di sequestri ossei delle ossa mascellari e che sembrano attualmente non giovare di alcun trattamento. Diversi fattori di rischio/scatenanti sono stati riconosciuti dalla letteratura internazionale, come indicato nella tabella che segue.

Possibili Fattori di rischio per l'insorgenza della MRONJ (come riportati nella Letteratura Internazionale)
➢ **FATTORI DI RISCHIO FARMACO-CORRELATI** • Potenza del bifosfonato (zoledronato > pamidronato) • Modalità di trasmissione (*e.v. > per os*) • Durata del trattamento
➢ **FATTORI DI RISCHIO LOCALI** • Trauma diretti e indiretti alle ossa mascellari • Chirurgia dentale (e.g. estrazioni, impianti, chirurgia paradontale, chirurgia periapicale). Scarsa igiene orale • Paradontopatia 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 • Etnia caucasoide • 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 Talassemie • Coagulopatie • Iperlipidemie • Patologie del connettivo • Malattia di *Gaucher* • 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) ……)

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 ad 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 complicanze 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 demolitivi;

di comprendere che non può essere garantito il certo esito dell'intervento, ma solo l'uso di mezzi tecnici adeguati alla 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

_____

Principi attivi presenti in Prontuario che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea.

ATCV	Principio Attivo	Posologia	Nome Commerciale	Nota AIFA
M05BX04	Denosumab	60 mg	Prolia	Nota 79
M05BX04	Denosumab	120 mg	Xgeva	
M05BX04	Acido Alendronico	10 mg	Adronat	
M05BX04	Acido Alendronico	10 mg	Alendros	
M05BX04	Acido Alendronico	100 mg/3,3 ml	Difosfonal	
M05BX04	Acido Alendronico	70 mg	Fosamax	
M05BX04	Bifosfonati	25 mg	Nerixia	
M05BX04	Bifosfonati	100 mg	Nerixia	
M05BX04	Acido Clodronico	100 mg/3,3 ml	Clasteon	
M05BX04	Acido Clodronico	100 mg +33 mg	Niklod	
M05BX04	Acido Clodronico	200 mg + 40 mg	Niklod	

Allegato 3 - Modulo informativo per medico specialista prescrittore.

Il/la paziente …… C.F. ……
affetto/a da ……

□ sarà sottoposto/a terapia con …….
(specificare antiriassorbitivi/farmaci a target biologico)

□ sta assumendo ……
(specificare antiriassorbitivi/farmaci a target biologico)

□ ha assunto …… specificare antiriassorbitivi/farmaci a target biologico)
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 e stato informato/a sui rischi della terapia e sulla necessita 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 ____/____/_____

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

Firma e Timbro del Medico

_____

Allegato 4 – Scheda Incident per MMG

Servizio ……

Paziente ……

Sesso …… Età …… Habitus ……

Farmaco utilizzato ……

Paziente in pre-terapia □

Paziente in terapia □

Paziente in follow-up □

Descrizione di quanto osservato ……

……

……

……

……

……

……

……

Ipotesi su causa (perché l'evento si è verificato?) paziente ……

……

……

personale ……

……

……

organizzazione ……

……

……

comunicazione ……

……

……

ambiente/struttura ……

……

……

attrezzature/presidi ……

……

……

altro ……

……

……

Intervento che sono stati necessari dopo l'evento □ esami di laboratorio □ medicazioni

□ esami strument. (r x, TC) □ intervento chirurgico

□ consulenza specialistiche

□ ospedalizzazione/trasferimento ad altra struttura

altro ……

Situazioni che potrebbero evitare il ripetersi di eventi simili (specificare se già intraprese) ……

……

……

……

L'evento è riportato in cartella/scheda paziente? □ Sì □ No Data osservazione evento ……

Data segnalazione ……/……../……

Firma specialista ……