



Università di Foggia

Scuola di Dottorato in Scienze Mediche, Cliniche e  
Sperimentali

Dottorato di ricerca in

***“Immunoreumatologia e Oncologia Clinica e  
Sperimentale, Bioetica ed Epidemiologia dei tumori”***

*XXVIII ciclo*

---

*Titolo della tesi*

**“IMPLEMENTAZIONE DEI PROTOCOLLI DI PREVENZIONE  
PRIMARIA E SECONDARIA DELL’OSTEONECROSI DEI MASCELLARI  
DA BISFOSFONATI SOMMINISTRATI PER VIA ENDOVENOSA IN  
PAZIENTI ONCOLOGICI”**

***Tutor***

*Prof. Giuseppe Guglielmi*

***Dottorando***

*Dott. Giovanni Pepe*

---

*Esame finale Anno Accademico 2015-2016*

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	pag.	5
1.1 Definizioni	pag.	5
1.1.1 <i>Bifosfonati e metastasi ossee</i>	pag.	6
1.1.2 <i>Osteoporosi e ONM</i>	pag.	7
1.2 Epidemiologia dell'ONM	pag.	8
1.3 Quadro clinico dell'ONM	pag.	9
1.4 Meccanismi patogenetici	pag.	13
1.5 Decorso clinico e prognosi	pag.	15
1.6 Terapia	pag.	15
1.7 Cofattori eziologici nello sviluppo dell'ONM da farmaci	pag.	17

STUDIO OSSERVAZIONALE
-----------------------

<b>2. RAZIONALE E SCOPI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE</b>	pag.	17
2.1 Razionale dello studio	pag.	19
2.2 Obiettivi dello studio	pag.	19
2.3 Disegno dello studio	pag.	19
<b>3. MATERIALI E METODI</b>	pag.	20
3.1 Modalità operative per la conduzione dello studio	pag.	20
3.2 Criteri di inclusione e di esclusione	pag.	20
3.4 Analisi statistica	pag.	21
<b>4. RISULTATI</b>	pag.	21

<b>5. DISCUSSIONE</b>	pag.	25
5.1 Dati relativi ai pazienti oncologici in trattamento con bifosfonati per via E.V.	pag.	25
5.2 Dati relativi ai pazienti in trattamento con bifosfonati per via orale per osteoporosi	pag.	26
5.3 Esito dei trattamenti nei 25 pazienti con ONM	pag.	30

<b>PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE</b>
---

<b>6. INTRODUZIONE</b>	pag.	32
<b>7. RAZIONALE ED OBIETTIVI SPECIFICI DEL PDTA</b>	pag.	33
<b>8. MATERIALI E METODI</b>	pag.	34
<b>8.1 RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DA FARMACI</b>	pag.	34
8.1.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati e/o altri farmaci che possono provocare ONM	pag.	34
8.1.2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM ma non presentano sintomi	pag.	35
8.1.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM	pag.	36
<b>9. MODALITA' OPERATIVE</b>	pag.	37
<b>10. VERIFICA ED INDICATORI PER IL MONITORAGGIO</b>	pag.	38
<b>11. RISULTATI</b>	pag.	39

<b>12. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE</b>	pag. 39
<b>13. BIBLIOGRAFIA</b>	pag. 40
<b>14. Allegato ELENCO DEI FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE ONM</b>	pag. 42

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 DEFINIZIONI**

L'attenzione dei clinici e della comunità scientifica sugli effetti collaterali delle terapie croniche a base di bifosfonati è cresciuta sensibilmente negli ultimi anni. L'impiego terapeutico sempre più diffuso di bifosfonati somministrati per via endovenosa per il trattamento di diverse patologie oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica, ha portato, infatti, al considerevole aumento di una delle più conosciute reazioni avverse: l'osteonecrosi dei mascellari (di seguito ONM).

La definizione di osteonecrosi da bifosfonati è stata formulata per la prima volta nel 2007 dall'American Association for Oral & Maxillofacial Surgery come "presenza di osso necrotico esposto in cavo orale per più di 8 settimane in un paziente in terapia con bifosfonati e mai sottoposto a radioterapia dei mascellari (testa-collo)".

I bifosfonati sono composti farmacologici analoghi sintetici del pirofosfato, un regolatore endogeno della mineralizzazione ossea con affinità per i siti attivi di ricambio osseo. A differenza del pirofosfato i bifosfonati sono completamente resistenti alla scissione idrolitica, cui consegue il loro accumulo nel tessuto osseo e la loro emivita estremamente lunga.

L'alendronato ed il risedronato (usati in formulazione per via orale nel trattamento dell'osteoporosi) hanno una emivita superiore ai 10 anni. Il pamidronato e lo zoledronato, che sono utilizzati per via endovenosa nel trattamento di pazienti neoplastici, hanno entrambi un'emivita superiore ai 10 anni e probabilmente persistono indefinitamente nell'osso.

L'azione farmacologica fondamentale di tutti i bifosfonati è l'inibizione del riassorbimento osseo e quindi del turnover e del rinnovamento del tessuto osseo.

L'azione biologica è determinata dall'effetto di inibizione sugli osteoclasti, dei quali i bifosfonati provocano verosimilmente la morte cellulare irreversibile. Dopo la somministrazione il farmaco si lega rapidamente ai cristalli minerali del tessuto osseo.

Durante il normale rimodellamento osseo, gli osteoclasti in risposta allo stimolo dell'ormone paratiroideo riassorbono il tessuto osseo mineralizzato ed il bifosfonato viene introdotto nella cellula.

Gli osteoclasti perdono il loro consueto orletto increspato nelle sedi di riassorbimento osseo (le cosiddette lacune di Howship), si retraggono dalla superficie ossea e vanno incontro a necrosi. Senza il riassorbimento osseo ed il conseguente rilascio di proteine induttrici dell'osteogenesi come le proteine morfogenetiche ossee (BMP) ed i fattori di crescita insulino simili 1 e 2 (ILG1 e ILG2) proteine che promuovono la differenziazione in osteoblasti di cellule staminali locali e circolanti: l'osso preesistente non viene rimosso e non viene formata nuova sostanza osteoide. Il vecchio osso quindi rimane presente ben oltre la sua vitalità programmata ed andrà incontro a necrosi (1).

Le dosi ripetute di bifosfonati si accumulano nella matrice ossea e possono esserne rimosse solo con il riassorbimento mediato dagli osteoclasti.

Dal momento che i bifosfonati sono tossici per gli osteoclasti ed ostacolano il turn-over osseo si crea una situazione biologica senza via d'uscita.

In definitiva, l'accumulo dei bifosfonati nell'osso, in particolare nelle ossa mascellari, non è reversibile per il loro effetto tossico sugli osteoclasti, che aumenta con ogni dose somministrata. Quindi, la tossicità ossea dei bifosfonati è dipendente sia dalla dose somministrata, sia dalla durata della terapia.

### **1.1.1 Bifosfonati e metastasi ossee.**

La maggior parte dei tumori maligni non sono in grado di riassorbire autonomamente il tessuto osseo. Essi sono in grado però, mediante la secrezione di citochine osteoattive, di reclutare gli osteoclasti per questo compito (stimolandoli al riassorbimento dell'osso in cui poi il tumore può proliferare). L'osteoclasta non è in grado di riconoscere che la sua attivazione è frutto di un processo patologico e non fisiologico. Questo riassorbimento indotto dal cancro prevale su tutti i tentativi di neoformazione ossea e conseguentemente aumenta la massa tumorale esitando in perdita dell'integrità ossea, dolore, fratture patologiche. Il tumore maligno può inoltre provocare una sindrome paraneoplastica e agire con meccanismo sistemico attraverso la secrezione di un peptide paratormone-correlato che induce riassorbimento osseo e quindi ipercalcemia.

La strategia terapeutica sviluppata per inibire l'attivazione al riassorbimento degli osteoclasti che rispondono a questi messaggi chimici è molto solida e saggia: i bifosfonati diminuiscono la popolazione degli osteoclasti, in modo che ce ne siano il minor numero possibile disponibili per rispondere ai segnali di attivazione secreti dal tessuto neoplastico. Dal momento

che non si sviluppano cavità di riassorbimento, il tumore viene confinato e limitato nel suo accrescimento.

In definitiva, sebbene non siano quindi farmaci con azione diretta antineoplastica i bifosfonati per via endovenosa hanno consentito di estendere la sopravvivenza dei malati con metastasi ossee e migliorare la loro qualità di vita. La loro efficacia, quindi, ha benefici più vantaggiosi delle eventuali complicanze di osteonecrosi mascellare, in particolare se queste possono essere trattate e controllate (1, 2)

Anche il Denosumab è usato per la prevenzione di complicazioni a carico dell'apparato scheletrico in adulti con patologie oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico ed agisce, come sopra già evidenziato, riducendo la formazione e l'attività degli osteoclasti, con conseguente riduzione della perdita di sostanza ossea.

### **1.1.2 Osteoporosi e ONM**

Le caratteristiche cliniche dell'ONM indotta da terapia per via orale nei pazienti con patologie metaboliche (es. osteoporosi) sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione, come riportato nella letteratura più recente.

In generale i casi di osteonecrosi associati a bifosfonati per via orale, in confronto a quelli per somministrazione endovenosa, differiscono in tre modalità principali. In primo luogo sarebbe necessario un periodo temporale maggiore perché si sviluppi l'esposizione ossea. Nel caso in cui il bifosfonato per via orale venisse assunto regolarmente per un periodo fino ai tre anni questo rappresenterebbe un rischio minimo o trascurabile. Nel caso in cui l'assunzione fosse protratta per un periodo superiore ai tre anni avremmo un rischio che cresce in rapporto diretto con il protrarsi dell'assunzione. Ciò in quanto i bifosfonati con assunzione orale risultano scarsamente assorbiti a livello intestinale e si depositano a livello osseo con maggior lentezza degli analoghi somministrati per endovena. Ne consegue il fatto che il rischio di presentare esposizioni ossee non diventa significativo prima che siano trascorsi tre anni di terapia continua.

In secondo luogo, sarebbe inferiore la quantità di casi di esposizione ossea e i sintomi associati a esse risulterebbero meno severi. Infine, la sospensione della somministrazione orale può condurre a graduale

miglioramento e persino a guarigione spontanea delle esposizioni ossee associate al farmaco; la stessa condizione risulta essere maggiormente sensibile al trattamento chirurgico locale dopo un periodo compreso tra circa sei mesi ed un anno. Va sottolineato, infine, che il precedente o contemporaneo utilizzo di prednisone aumenta il rischio di insorgenza di osteonecrosi per la sua proprietà di favorire la lisi del collagene (1).

## **1.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'ONM**

Dal 2003 ad oggi sono stati riportati nella letteratura internazionale circa 1000 casi di ONM associata prevalentemente al trattamento con aminobisfosfonati in pazienti oncologici. I dati della letteratura internazionale indicano anche un incremento dei casi nell'ultimo decennio, anche se la reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONM e della incompleta descrizione dei casi. Negli ultimi anni anche nel nostro Paese si sono moltiplicate le segnalazioni spontanee di osteonecrosi da bisfosfonati (3).

Più della metà di tutte le ADRs gravi sono state identificate dopo oltre 7 anni dal momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio data dalla FDA. Nel 2002, dopo nove mesi dalla commercializzazione, la FDA ricevette la segnalazione di nove pazienti con patologie oncologiche ed in trattamento con acido zoledronico che avevano inaspettatamente sviluppato osteonecrosi della mandibola. Nei successivi due anni, tre odontoiatri hanno descritto 104 casi di pazienti con osteonecrosi della mandibola ed hanno rilevato come elemento comune a tutti i pazienti la terapia con bisfosfonati. Studi epidemiologici successivi condotti dai clinici e dalla Fondazione internazionale Mieloma ha stimato l'incidenza della ADR tra il 5 ed il 10%. Tra il 2003 ed il 2005 comunicazioni ed alert sono stati diramati dalle autorità regolatorie nazionali, dalle ditte produttrici e dalla Fondazione internazionale mieloma.

Il Ministero della Salute ha adottato la Raccomandazione n. 10 del settembre 2009 relativa alla "PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BISFOSFONATI". Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONM associata prevalentemente al trattamento con aminobisfosfonati in pazienti oncologici. Sebbene il numero dei casi riportati aumenti progressivamente, la

reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONM e della incompleta descrizione dei casi.

La European Medicines Agency (EMA) ha adottato alcuni provvedimenti regolatori consistenti nella modifica del *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci* (RCP) a base di bisfosfonati somministrati per via parenterale e per via orale con l'inserimento di informazioni sul rischio di osteonecrosi.

L'osteonecrosi da bifosfonati somministrati per via endovenosa è un effetto collaterale importante dei farmaci pamidronato o zoledronato, utilizzati per il controllo delle lesioni metastatiche da cancro della mammella o mieloma multiplo o, meno frequentemente, cancro alla prostata, cancro del rene e cancro dei polmoni. L'insorgenza dell'osteonecrosi dipende dalla potenza e dall'emivita del tipo di farmaco in uso. Il più potente, lo zoledronato, quando somministrato alla dose raccomandata di 4 mg al mese, può provocare esposizione ossea entro 6-12 mesi. Una dose equipotente di Pamidronato (90 mg mese), se somministrata regolarmente, può provocare esposizione ossea in 10-16 mesi. Per avere un termine di paragone, l'alendronato per utilizzo orale, quando somministrato alla dose raccomandata di 70 mg alla settimana, impiega almeno 3 anni per indurre esposizione ossea, a causa del fatto che l'assorbimento per via orale è significativamente inferiore. Tutti i pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati subiscono una certa tossicità ossea. L'osteonecrosi è stata osservata nel 5-10% dei pazienti solo a livello dei mascellari. In realtà, in forma subclinica esiste indubbiamente anche in altri siti dello scheletro, così come in zone dei mascellari in cui non si osserva esposizione ossea.

### **1.3 QUADRO CLINICO DELL'ONM**

I bifosfonati per via endovenosa, come sopra specificato, vengono utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica. Nonostante tali farmaci forniscano ottimi risultati, il loro sempre più largo impiego ha portato all'aumento dei casi di osteonecrosi dei mascellari, una patologia necrotizzante dell'osso complicata da sovrainfezioni batteriche, con scarsa tendenza alla guarigione.

L'ONM può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi e clinicamente si presenta come un'esposizione dell'osso alveolare con arrossamento e leggera tumefazione della mucosa circostante (**FOTO 1**) che insorge spontaneamente o, più spesso, diviene evidente in seguito ad una procedura chirurgica invasiva come un'avulsione dentale (**FOTO2**), un intervento di chirurgia parodontale o il posizionamento di un impianto dentale.



FOTO N. 1



FOTO n. 2

Inevitabilmente l'osso esposto (soprattutto un alveolo post estrattivo) viene colonizzato da microrganismi, si svilupperà quindi un'infezione secondaria, accompagnata da essudato purulento (**FOTO N. 3**) e dolore non facilmente dominabile.



FOTO n. 3

Pertanto, nella fase conclamata i pazienti presentano una sintomatologia dolorosa assai intensa, generalmente resistente alle comuni terapie con farmaci analgici, con conseguente notevole difficoltà nell'alimentazione e spesso anche nella fonazione; in alcuni casi, i pazienti avvertono la sensazione di “mandibola pesante” e presentano parestesie cutanee.

Il focolaio osteomielitico, singolo o multiplo, tende ad ampliarsi nelle sedi circostanti creando un'area sempre più vasta di necrosi ossea.

A causa del dolore, l'igiene orale è resa più difficoltosa e, pertanto, sono più facili le sovrainfezioni con il conseguente aggravamento della sintomatologia e la comparsa di alitosi, tumefazioni, ascessi che solo parzialmente beneficiano della terapia antibiotica e tendono a cronicizzare.

In rari casi si deve ricorrere ad interventi chirurgici con resezioni mascellari o mandibolari più o meno estese e non sempre risolutive.

All'esame obiettivo si evidenzia una ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale con affioramento di osso necrotico sottostante, spesso con presenza di essudato purulento, con possibile sanguinamento spontaneo o provocato e con tendenza all'estensione verso le regioni contigue come la cute (con fistole cutanee secernenti), il canale mandibolare, i seni mascellari, la fossa pterigo-palatina, il pavimento orale e le regioni sottomandibolari (**FOTO n. 4**).



FOTO n. 4

Da un punto di vista anatomopatologico appare come un quadro di osteomielite periferica che si diffonde concentricamente intorno a zone di osso necrotico di varia estensione. Sono stati isolati numerosi tipi di batteri generalmente appartenenti alla flora residente del cavo orale e germi comunemente isolati nella malattie parodontali e negli ascessi dentali. Tra questi quello più comunemente isolato è l'Actinomyces .

Il quadro radiologico può essere negativo nelle forme iniziali o simulare un quadro di infezione parodontale cronica, soprattutto nelle OPT (ortopantomografie) che sottostimano di oltre il 50% l'estensione della malattia; tipico l'aspetto di alveolo vuoto nei casi postestrattivi.

Nei casi conclamati la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area con margini mal definiti di osteorarefazione disomogenea, talvolta con aree radioopache corrispondenti a sequestri ossei (**FOTO n. 5**). La TAC e la RMN possono essere utilmente utilizzate per la diagnosi e soprattutto per una corretta definizione dell'estensione dimensionale della ONM. Occasionalmente sono stati osservati segni radiografici subclinici precoci, che comprendono sclerosi della lamina dura, perdita della lamina dura e/o ampliamento dello spazio parodontale (4).



FOTO n.5

La malattia, caratteristicamente, si manifesta solo nei mascellari e ad oggi non ne è stata riportata l'insorgenza in altri segmenti scheletrici. Ha sempre origine nell'osso alveolare, da cui può successivamente estendersi all'osso basale.

L'osteonecrosi secondaria all'uso dei bifosfonati, caratteristicamente, si evidenzia solo a livello dei mascellari, che vanno incontro a ricambio e rinnovamento osseo più velocemente di ogni altro segmento scheletrico, come evidenziato da Dixon e coll. (5) che hanno studiato la velocità di rimodellamento dell'osso in diverse sedi ed hanno scoperto che la cresta alveolare viene rimodellata con velocità 10 volte superiore a quella della tibia. Le ossa alveolari dei mascellari hanno quindi un più elevato uptake dei bifosfonati che qui si concentrano più rapidamente ed in maggior quantità. Questo studio ha inoltre dimostrato che il mantenimento della struttura dell'osso alveolare dipende molto più di ogni altro segmento osseo dai processi osteoclastici di riassorbimento – rimodellamento e rinnovamento.

#### **1.4 Meccanismi patogenetici**

Attualmente, l'esatto meccanismo che porta all'induzione della ONM non è noto e non è ancora definito il quadro completo dei fattori di rischio che possono determinare tale lesione. Riguardo l'uso dei bifosfonati, la letteratura internazionale riporta, come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONM, l'alterata capacità di rimodellamento osseo e riparazione indotta da questi farmaci nonché l'ipovascolarizzazione ad essi associata.

La concomitante chirurgia dento - alveolare e le patologie del cavo orale rappresentano importanti fattori di rischio.

Uno dei possibili meccanismi eziopatogenetici ipotizzati per la osteonecrosi della mandibola è la mancata o ridotta vascolarizzazione del tessuto osseo che condurrebbe a una necrosi avascolare: tale ipotesi ha a suo sostegno gli effetti antiangiogenetici dimostrati dai bifosfonati di ultima generazione (aminobifosfonati) in modelli sperimentali e in vivo (6).

Inoltre, la maggiore attenzione dei clinici e degli odontoiatri nella rilevazione dell'Osteonecrosi dei mascellari ha consentito di evidenziare anche che tale patologia può insorgere anche dopo trattamenti con farmaci antineoplastici biologici (per es. bevacizumab, sunitinib) (7, 8) in associazione o meno con bisfosfonati o anche con farmaci potenzialmente alternativi ai bisfosfonati (per es. denosumab) (9, 10, 11, 12, 13).

E' stato ipotizzato che i biologici (per le loro proprietà e modalità di azione) possano aumentare il rischio di osteonecrosi della mandibola associato alla somministrazione di bifosfonati.

In tal senso, ormai vi sono numerosi e documentati articoli in letteratura e le evidenze hanno indotto anche gli organismi regolatori internazionali e le stesse Ditte farmaceutiche ad inserire la specifica informazione in merito alla possibilità di insorgenza di ONM anche nei foglietti illustrativi delle specialità medicinali a base dei principi attivi sopra citati.

Il Denosumab è usato per la prevenzione di complicazioni a carico dell'apparato scheletrico in adulti con patologie oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico. Si tratta di un anticorpo monoclonale che si lega ad una struttura specifica (l'antigene) denominato RANKL e riduce la formazione e l'attività degli osteoclasti, limitando, in tal modo, la perdita di sostanza ossea e rendendo meno probabili gli episodi di fratture e altre gravi complicazioni a carico dell'apparato scheletrico.

I farmaci Sunitinib e Bevacizumab sono farmaci sono utilizzati per il trattamento di diversi tipi di processi espansivi di natura neoplastica. Il Sunitinib agisce bloccando alcuni enzimi specifici noti come proteine chinasi che sono implicati nella crescita neoplastica e dei vasi sanguigni che irrorano i tumori. Bloccando questi enzimi, può ridurre la crescita e la diffusione del tumore e frenare l'afflusso di sangue che fa crescere le cellule tumorali. Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), una proteina che circola nel sangue e induce lo sviluppo dei vasi sanguigni. Legandosi a tale proteina, il bevacizumab ne impedisce l'effetto e le cellule tumorali non sono quindi più in grado di sviluppare la propria irrorazione sanguigna e muoiono per mancanza di ossigeno e nutrienti, con un conseguente rallentamento della crescita dei tumori. Il rischio di osteonecrosi della mandibola in pazienti con patologie tumorali e in trattamento con bifosfonati può quindi essere aumentato dall'uso concomitante di farmaci biologici (in particolare sunitinib e bevacizumab) che hanno proprietà antiangiogenetiche. Un forte impulso all'ipotesi antiangiogenetica viene da recenti segnalazioni di casi di osteonecrosi della mandibola in pazienti trattati con bevacizumab ma non con bifosfonati.

I pazienti in trattamento con bifosfonati e farmaci biologici con proprietà antiangiogenetiche dovrebbero essere attentamente monitorati per quanto riguarda il rischio di osteonecrosi della mandibola e la terapia andrebbe sospesa alla comparsa dei primi segni o sintomi. L'evenienza di osteonecrosi

della mandibola impone stretti controlli anche in assenza di fattori di rischio locali.

Si raccomanda, pertanto, un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'uso dei farmaci biologici con proprietà antiangiogenetiche in pazienti in terapia con bifosfonati (6).

Le caratteristiche cliniche dell'ONM nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione riportate nella letteratura più recente.

### **1.5 Decorso clinico e prognosi**

Una volta che l'osso è esposto, è probabile che questo rimanga esposto permanentemente e senza possibilità di risoluzione, anche nel caso in cui il farmaco somministrato per via endovenosa venga sospeso e/o si provveda a eseguire la toeletta chirurgica locale della lesione. Solo raramente si è assistito alla risoluzione del caso attraverso la sospensione del farmaco e l'intervento chirurgico di toeletta chirurgica della lesione. In realtà, la maggior parte dei casi in cui si è intervenuto chirurgicamente ha determinato un aumento dell'esposizione ossea ed il peggioramento dei sintomi (1, 2).

### **1.6 Terapia**

L'osso esposto asintomatico non richiede terapia se non sciacqui con collutorio alla clorexidina 0,12% tre volte al giorno per abbattere la carica microbica. Spesso l'osso necrotico può essere colonizzato da microrganismi. Si hanno quindi quadri clinici più o meno gravi di infiammazione dei tessuti gengivali spesso associati a fuoriuscita di pus e dolore.

La terapia antibiotica, a dosaggi adeguati e per lunghi periodi riduce la sintomatologia e spesso nei casi più fortunati si ha l'espulsione spontanea del frammento osseo necrotico con grande beneficio, anche psicologico dei pazienti.

A volte è opportuno intervenire chirurgicamente con una resezione dell'osso alveolare: se si hanno frequenti reinfezioni che richiedono continui cicli di terapia antibiotica ovvero per ridurre l'inestetismo e l'imbarazzo dei pazienti che presentano (soprattutto in zone estetiche) aree di osso necrotico,

maleodorante, che non permette una riabilitazione protesica (**FOTO n. 6A, 6B e 6C**). Resezioni che naturalmente possono essere anche molto estese.

L'obiettivo dell'odontoiatra è pertanto:

- a) prevenire l'insorgenza di osteonecrosi eliminando i fattori scatenanti;
- b) controllare il dolore e l'infezione che spesso accompagnano le lesioni affinché il paziente possa continuare a beneficiare dei vantaggi della terapia per il controllo delle metastasi ossee (**1, 2**).



FOTO n. 6A

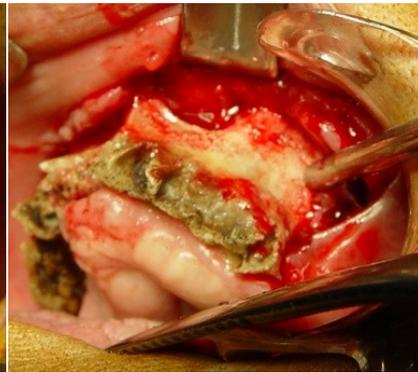


FOTO n. 6B



FOTO n. 6C

### **1.7 Cofattori eziologici nello sviluppo dell'osteonecrosi dei mascellari da farmaci**

Le condizioni sistemiche dei pazienti oncologici, gli effetti citotossici della chemioterapia tanto più se associata a farmaci steroidei rappresentano sicuramente dei cofattori sistemici nel produrre l'osteonecrosi mascellare.

I cofattori orali giocano un ruolo estremamente importante. Molte strategie preventive nei confronti dell'osteonecrosi mascellare si basano sulla conoscenza di questi cofattori.

Nell'80% dei casi, il fattore comune è rappresentato dal trauma chirurgico o dal danno infiammatorio dell'osso alveolare.

La risposta ossea ad un danno, sia di tipo chirurgico sia infiammatorio, è caratterizzata, infatti, da riassorbimento e rimodellamento.

Poiché il 75% dei casi insorge in seguito ad un trauma chirurgico odontoiatrico o ad una infiammazione orale non controllata, la migliore strategia per prevenire l'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati è:

- 1) limitare la necessità di chirurgia orale invasiva una volta che sia stata iniziata la terapia;
- 2) il rigido controllo del fattore di comorbidità odontoiatrico più comune: la parodontite attiva.

## **2. RAZIONALE E SCOPO DELLO STUDIO**

### **Premessa**

Il progetto di ricerca si articola su uno studio osservazionale condotto presso l'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" e l'implementazione del Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale adottato dalla ASL di Foggia e si propone di implementare modalità/protocolli di prevenzione primaria, secondaria e terziaria di ONM nei pazienti sottoposti a trattamenti con Bifosfonati per ev e per os ed altri farmaci che possono provocare l'ONM, al fine di ridurre il numero di casi incidenti di ONM e migliorare nel complesso l'assistenza sanitaria fornita ai pazienti, in particolare quelli oncologici.

L'impatto positivo e l'efficacia della prevenzione odontoiatrica e dei controlli periodici nel ridurre significativamente l'incidenza di ONM nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati sono stati dimostrati in diversi studi (14).

Anche sulla base delle indicazioni della Raccomandazione n. 10 del Ministero della Salute del Settembre 2009, relativa alla "Prevenzione

dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati", l'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" ha avviato un protocollo di studio osservazionale, approvato dal Comitato Etico, per verificarne l'applicazione.

Anche la ASL di Foggia ha predisposto un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale PDTA per la prevenzione ed il trattamento di tale patologia.

Nell'ambito dello studio osservazionale sono stati arruolati 88 pazienti e nell'ambito del PDTA sono stati analizzati i dati relativi a n. 35 pazienti.

Dall'analisi dei dati dello studio osservazionale e di quelli del monitoraggio del PDTA sono emerse nuove ed interessanti indicazioni riguardo alla frequenza dell'ONM in pazienti in trattamento con bifosfonati somministrati per via orale.

I dati dei due progetti si completano a vicenda in quanto sono essenzialmente complementari e la loro analisi comparata consente di definire più compiutamente i risultati ottenuti.

Si riportano di seguito prima i risultati dell'analisi dei dati dello studio osservazionale e subito dopo quelli relativi ai dati del monitoraggio del PDTA.

#### STUDIO OSSERVAZIONALE

Lo studio osservazionale monocentrico (IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"), proposto dallo scrivente, approvato dal Comitato Etico e condotto sotto la Responsabilità del Prof. Giuseppe Guglielmi (emendamento n. 3 approvato dal CE in data 24-11-2011), Professore di Radiologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Foggia e Responsabile dell'Unità Operativa di Radiologia Muscolo-Scheletrica dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (lo studio coinvolge anche l'Odontoiatria Universitaria della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Foggia Diretta dal Prof. Lo Muzio). Nello studio era previsto l'arruolamento di n. 100 pazienti affetti da patologia oncologica che devono iniziare o che hanno già iniziato il trattamento con NBP somministrati per via endovenosa. Sono state analizzate alcune variabili quali età, sesso, malattia per cui è stato indicato il trattamento con Bifosfonati (neoplasia solida vs. MM), tipo di amino-bisfosfonato (NBP), dose cumulativa e durata della terapia con NBP, assunzione pregressa o concomitante di cortisone e farmaci antiangiogenetici, presenza diabete, fumo, pregressi interventi di chirurgia dento-alveolare, stato di salute orale.

## **2.1 Razionale dello studio**

Considerata l'importanza di adottare una procedura condivisa dai diversi professionisti coinvolti e sulla scorta delle indicazioni del Ministero della Salute, che ha adottato la Raccomandazione n. 10 del settembre 2009 relativa alla "Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati", le Strutture Complesse di Risk Management e Qualità, Odontostomatologia, Oncologia, Ematologia e Radiologia muscolo-scheletrica dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" hanno predisposto una ed avviato uno studio clinico osservazionale, anche con lo scopo di acquisire più approfondite conoscenze sui trattamenti (odontoiatrici e farmacologici) attualmente utilizzati.

## **2.2. Obiettivi dello studio**

### Obiettivi dello studio:

#### *Obiettivo primario:*

Attuare i protocolli di prevenzione primaria, secondaria e terziaria di ONM nei pazienti sottoposti a NBP per ev e ridurre il numero di casi incidenti di ONM.

#### *Obiettivi secondari:*

- Ridurre il numero di casi incidenti di ONM
- Sensibilizzare il paziente che necessita di una terapia con bisfosfonati.
- Favorire una maggiore collaborazione da parte dei diversi specialisti impegnati.

## **2.3 Disegno dello studio**

Disegno dello studio: studio osservazionale su pazienti affetti da patologia oncologica che devono iniziare o che hanno già iniziato il trattamento con NBP somministrati per via endovenosa. Verranno analizzate alcune variabili quali età, sesso, malattia per cui è stato indicato il trattamento con NBP, tipo di amino-bisfosfonato (NBP), durata della terapia con NBP.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Modalità operative per la conduzione dello studio**

Il protocollo prevede la rilevazione prospettica di tutti i dati relativi ai casi di ONM in pazienti di età superiore a 18 anni trattati o che devono iniziare un trattamento con farmaci della classe dei bifosfonati somministrati per via endovenosa che vengono visitati presso l'ambulatorio della S.C. di Odontostomatologia dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo. Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di buona pratica clinica ed è stato sottoposto all'approvazione del locale Comitato Etico (seduta del 8-7-2010, n. prot. 8547/08 del 6-8-2010). E' stato regolarmente acquisito il consenso informato dai pazienti prima della partecipazione allo studio.

#### Suddivisione in gruppi

Al termine della prima visita (valutazione clinica) i pazienti sono stati suddivisi per gruppi: gruppo 1- pazienti affetti da patologia oncologica che devono iniziare il trattamento con NBP somministrati per via endovenosa; gruppo 2- pazienti affetti da patologia oncologica che sono già in trattamento con NBP per ev; gruppo 3- pazienti con lesioni compatibili con un quadro di ONM.

In accordo alla suddivisione in gruppi, i pazienti appartenenti al gruppo 1 hanno iniziato il percorso di prevenzione primaria, quelli inseriti nel gruppo 2 il percorso di prevenzione secondaria e quelli assegnati al gruppo 3 il percorso di prevenzione terziaria.

#### **3.2 Criteri di inclusione e di esclusione**

##### Criteri di inclusione

- Età superiore o uguale a 18 anni
- Pazienti affetti da patologia oncologica che devono iniziare il trattamento con NBP somministrati per via endovenosa
- Pazienti affetti da patologia oncologica che sono già in trattamento con NBP per ev
- Pazienti con lesioni compatibili con un quadro di osteonecrosi delle ossa mascellari, diagnosticato secondo i criteri attualmente accettati (Ruggiero SL et al 2009) (15)

- Accettazione e sottoscrizione del consenso per la procedura sperimentale

Criteri di esclusione:

- Mancata autorizzazione scritta del paziente (consenso allo studio).
- Radioterapia (pregressa o in atto) della testa o del collo, che abbia interessato le ossa mascellari direttamente o indirettamente
- Concomitante neoplasia a carico delle ossa mascellari
- Supplementazione di Calcio e Vitamina D al momento dell'arruolamento ed in corso di terapia con NBP
- Soggetti HIV+
- Soggetti HCV+

### **3.4 Analisi statistica**

I dati relativi agli 88 pazienti arruolati nello studio sono stati analizzati mediante statistica descrittiva. Non è stato previsto il calcolo della numerosità campionaria.

## **4. RISULTATI**

Lo studio osservazionale monocentrico è stato condotto presso l'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" e coordinato dal Prof. Giuseppe Guglielmi (emendamento n. 3 approvato dal CE in data 24-11-2011), Professore di Radiologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Foggia e Responsabile dell'Unità Operativa di Radiologia Muscolo-Scheletrica dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo.

Sono stati arruolati 88 pazienti. Con la presente analisi si riportano i dati ed i risultati dello studio.

L'analisi dei dati è stata anticipata, ritenendo sufficiente il campione di 88 pazienti, rispetto ai 100 previsti, in quanto nel corso dello studio sono emersi dati interessanti ed innovativi, sotto il profilo epidemiologico e clinico, in particolare per quanto riguarda l'ONM in pazienti in trattamento con bifosfonati

per via orale. Si riportano di seguito i dati ed i risultati dello studio osservazionale.

### **Suddivisione in gruppi**

I pazienti arruolati sono stati 88.

Al termine della prima visita (valutazione clinica) i partecipanti sono stati assegnati ai tre gruppi previsti:

- **gruppo A** (pazienti affetti da patologia oncologica che devono iniziare il trattamento con NBP somministrati per via endovenosa)
- **gruppo B** (pazienti affetti da patologia oncologica che sono già in trattamento con NBP per ev)
- **gruppo C** (pazienti con lesioni compatibili con un quadro di ONM)

### ***NUMERO DI PAZIENTI PER CIASCUN GRUPPO:***

*gruppo A:* 45

(primo arruolamento: 12-11-2012 – ultimo arruolamento: 16-6-2014)

*gruppo B:* 18

(primo arruolamento: 21-1-2013 – ultimo arruolamento: 7-4-2014)

*gruppo C:* 25

(primo arruolamento: 29-11-2011 – ultimo arruolamento: 14-4-2014)

### **Età**

L'età media degli 88 pazienti è pari a 67 anni. In particolare è pari a 63 anni nel gruppo A, a 68 anni nel gruppo B e 74 anni nel gruppo C.

### **Sesso**

In totale sono stati arruolati n. 60 pazienti femmine e n. 28 pazienti maschi, suddivisi per gruppo come di seguito riportato:

GRUPPO A: maschi n. 12;                      femmine n. 33

GRUPPO B: maschi n. 5;                      femmine n. 13

GRUPPO C: maschi n. 12;                      femmine n. 13

**Numero di visite odontoiatriche effettuate**

gruppo A: 57 (per 45 pz)

gruppo B: 28 (per 18 pz)

gruppo C: 58 (per 25 pz)

**Numero di esami radiologici effettuati (OPT, TC massiccio faciale, TAC dentalscan) i cui referti sono stati acquisiti agli atti**

gruppo A: 29 (per 45 pz)

gruppo B: 18 (per 18 pz)

gruppo C: 18 (per 25 pz)

**Dati relativi ai pazienti del gruppo C**

Nel gruppo C, in particolare, il numero totale di visite per i 25 pazienti è stato di 58 (pari ad una media di 2,3 visite/paziente). In media ciascun paziente è stato seguito per 3,7 mesi ed ha ricevuto una visita ogni 1,4 mesi.

La data della visita del primo paziente nel gruppo c è stata il 29-11-2011 e quella dell'ultima visita considerata il 15-10-2014 (durata dello studio: 34 mesi)

L'insorgenza di ONM si è verificata dopo una estrazione dentaria nel 28% dei pazienti (n=7) e con un tempo medio tra estrazione e insorgenza pari a 6,5 mesi.

Nel restante 72% (n=18) dei pazienti con ONM non risulta in anamnesi una pregressa estrazione dentaria in concomitanza con il periodo di somministrazione del farmaco.

Tra i 25 pazienti del Gruppo C, affetti da ONM, il 28% (n=7) non sono pazienti oncologici e non sono stati trattati con Bifosfonati per via endovenosa, ma con formulazioni per via orale. Il restante 72% (n=18) sono pazienti oncologici trattati con Bifosfonati per via endovenosa ed affetti dalle patologie riportate nella seguente tabella:

DIAGNOSI IN PAZIENTI AFFETTI DA ONM TRATTATI CON BIFOSFONATI PER E.V.	
mieloma multiplo	5
Carcinoma della prostata metastatico	3
non nota	7
Carcinoma della mammella metastatico	1
Carcinoma del rene metastatico	1
Carcinoma del polmone	1

La durata media della terapia EV con Zoledronato nei 18 pazienti trattati è risultata pari a 28,5 mesi.

La durata media della terapia per OS con bifosfonati nei 7 pazienti trattati è risultata pari a 69,7 mesi. I farmaci utilizzati dai 7 pazienti sono riportati nella seguente tabella:

<b>farmaci per os utilizzati:</b>	<b>n. pazienti</b>
bonviva® - acido ibandronico	1
bonviva® acido ibandronico e poi vantavo® acido alendronico	1
Alendronato – farmaco equivalente/generico	2
fosavance® - acido alendronico	3

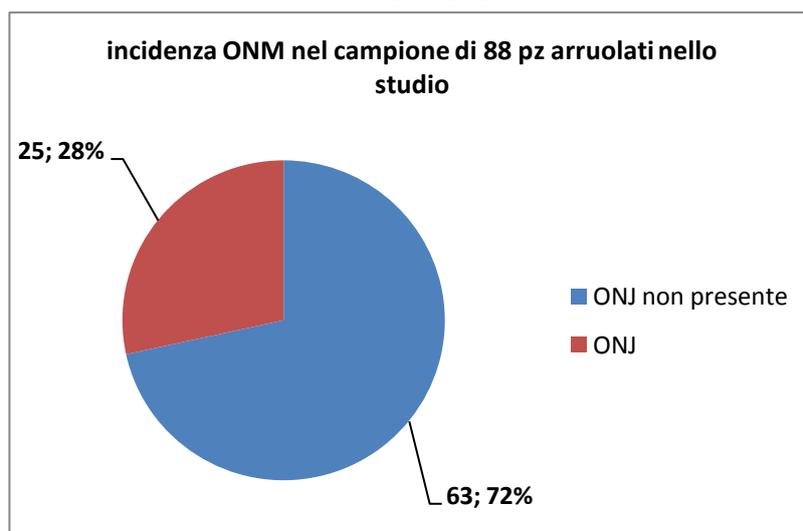
L'84% dei pazienti (n=21) del gruppo C è stato trattato con terapia medica, mentre il 16% (n=4) ha avuto necessità di sottoporsi anche ad interventi di sequestrectomia/courettage chirurgico da parte del Chirurgo Maxillo-Facciale.

Infine, non sembra esservi alcuna differenza nel rischio di sviluppare ONM in base al sesso, in quanto nel gruppo C sono stati arruolati n. 12 pazienti maschi e n. 13 femmine.

## 5. DISCUSSIONE

Si riportano e si analizzano di seguito alcuni dati interessanti che sono emersi dallo studio, in particolare per quanto riguarda l'ONM da bifosfonati per via orale. Nel campione di pazienti preso in esame nel nostro studio (n=88 pz), la frequenza di ONM è pari al 28% (**grafico n. 1**).

**Grafico n. 1**



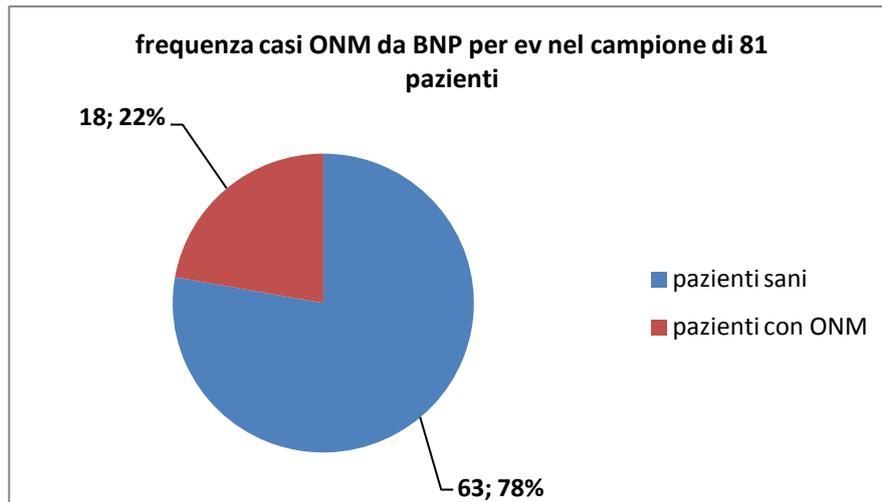
Nel campione di pazienti risultano inseriti anche **n. 7 pazienti in trattamento con bifosfonati per via orale** per la terapia dell'osteoporosi, che hanno sviluppato ONM e sono stati indirizzati al Centro di CSS da altri Odontoiatri, allo scopo di assicurare loro una più accurata definizione diagnostica e la terapia del caso.

### 5.1 Dati relativi ai pazienti in trattamento con Bifosfonati (NBP) per via E.V. per patologie oncologiche

Premesso che con riferimento ai pazienti oncologici non risultano al momento disponibili stime d'incidenza di ONM e che sebbene il numero dei casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONM e della incompleta descrizione dei casi, dai dati del nostro studio, come evidenziato nel **grafico n. 2**, emerge una frequenza reale di ONM nel campione complessivo di pazienti oncologici in trattamento con NBP per via ev (n=81)

pari al 22%, che è praticamente il doppio rispetto ai dati rilevabili nei diversi articoli pubblicati (studi di coorte, serie di casi) nei quali è stata stimata una frequenza di ONM che varia dall'1% al 12%, come riportato da *Bedogni e coll. (16, 17)*. Altri autori rilevano come l'incidenza di ONM da NBP per e.v. varia nei diversi Studi da 0 al 27,5%, con una incidenza media pari al 7% **(18)**.

**Grafico n . 2**



Il nostro dato sembra confermare che la reale incidenza di ONM nella popolazione generale di pazienti oncologici sottoposti a trattamento con BPN per endovenosa sia più elevata di quanto riportato finora nella gran parte degli studi pubblicati. Le principali patologie oncologiche per le quali i pazienti sono in trattamento sono principalmente il mieloma multiplo ed il carcinoma della prostata, ma anche alcuni casi di carcinoma della mammella, del rene e del polmone.

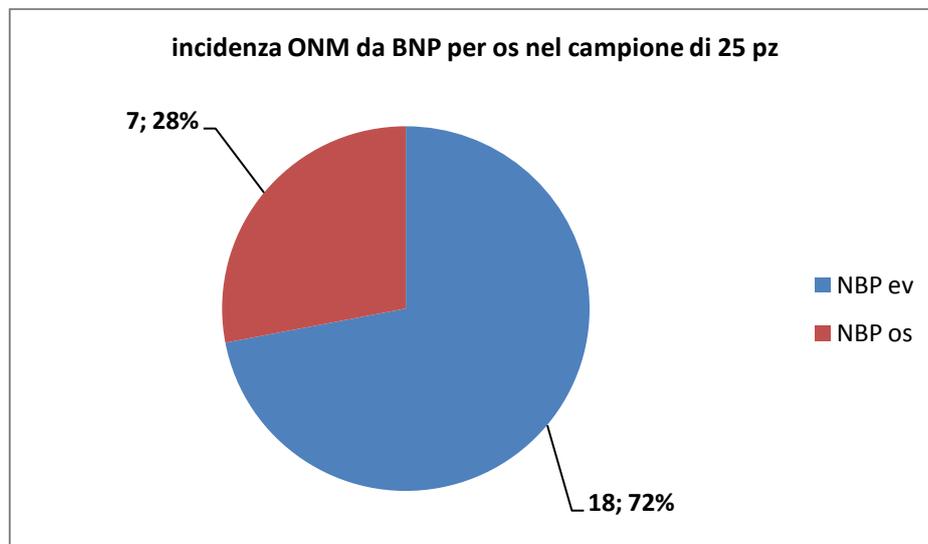
## **5.2 Dati relativi ai pazienti in trattamento con NBP per via orale per osteoporosi**

Per quanto riguarda poi i casi di ONM da BPN per via orale, va sottolineato come i dati epidemiologici dei pazienti non oncologici trattati con NBP per patologie osteometaboliche (principalmente osteoporosi) sono quanto mai carenti (in Italia ancor più che in altri Paesi) innanzitutto per la difficoltà di risalire al numero complessivo di pazienti in trattamento (a causa della molteplicità dei prescrittori di BP orali, di mancanza dei registri dei pazienti e

delle loro patologie, della scarsa compliance nell'assunzione regolare dei farmaci). Non di meno il numero di nuovi casi di ONM in pazienti che assumono NPB orali per malattia osteometabolica potrebbe esser in parte sottostimato (mancato o difficile riconoscimento dei casi di ONM, spesso meno severi e paucisintomatici/asintomatici, ridotto accesso a centri di riferimento odontoiatrico di 2° livello, come peraltro è quello di Casa Sollievo della Sofferenza). La prevalenza stimata di ONM nei pazienti non oncologici varia tra 0,02% e 1%. Peraltro, i dati di frequenza nei pazienti osteometabolici non sono spesso direttamente fruibili proprio in quanto la maggior parte delle casistiche sono miste con pazienti oncologici (come nel caso del nostro Studio).

Nel nostro Studio, considerando il gruppo C (pazienti con ONM), possiamo evidenziare (**grafico n. 3**), comunque che il 28% dei casi di ONM in trattamento presso un Centro odontoiatrico di 2° livello come quello di CSS risulta causalmente correlato all'assunzione di NBP per via orale.

**Grafico n . 3**



Questo dato sembra indicare che, a differenza di quanto riportato nella letteratura internazionale e nei database della Rete elettronica di Farmacovigilanza italiana, la reale incidenza di ONM da NBP orali sia ampiamente sottostimata.

Inoltre, il dato rilevato evidenzia la sottovalutazione del problema da parte degli stessi medici specialisti che prescrivono NPB per il trattamento di patologie osteometaboliche. Essi, infatti, pur in presenza di espresse avvertenze in tutti i foglietti illustrativi dei Bifosfonati per via orale (Acido Alendronico, Acido Clodronico, Acido Risedronico, Acido Ibandronico), che per prima di iniziare un trattamento con bifosfonati orali deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive<sup>1</sup>, spesso non inviano i pazienti per la visita preventiva odontoiatrica, ma soltanto quando il problema si è manifestato, riducendo in tal modo la possibilità di prevenirne l'insorgenza. A tale proposito i dati preliminari dello studio evidenziano che nessun paziente in trattamento con NBP per via orale è giunto all'osservazione dell'odontoiatra ed è stato incluso nel Gruppo A, mentre, soltanto quando il problema si è manifestato, i pazienti vengono indirizzati all'odontoiatra, riducendo in tal modo la possibilità di prevenirne l'insorgenza. Peraltro, gli specialisti in Oncologia ed in Ematologia come rilevato nello Studio Osservazionale in corso presso CSS ed anche nell'analisi delle cartelle cliniche del DH di oncologia della ASL di Foggia nell'ambito del monitoraggio del PDTA implementato presso la ASL.

L'atteggiamento di sottovalutazione deriva anche dal fatto che in generale i casi di osteonecrosi associati a bifosfonati per via orale, in confronto a quelli per somministrazione endovenosa, differiscono in tre modalità principali. In primo luogo sarebbe necessario un periodo temporale maggiore perché si sviluppi l'esposizione ossea. In secondo luogo, sarebbe inferiore la quantità di casi di esposizione ossea e i sintomi associati a esse risulterebbero meno severi. Infine, la sospensione della somministrazione orale può condurre a graduale miglioramento e persino a guarigione spontanea delle esposizioni

---

<sup>1</sup> *"L' osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali. Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) **deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.** Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio".*

ossee associate al farmaco; la stessa condizione risulta essere maggiormente sensibile al trattamento chirurgico locale dopo un periodo compreso tra circa sei mesi ed un anno.

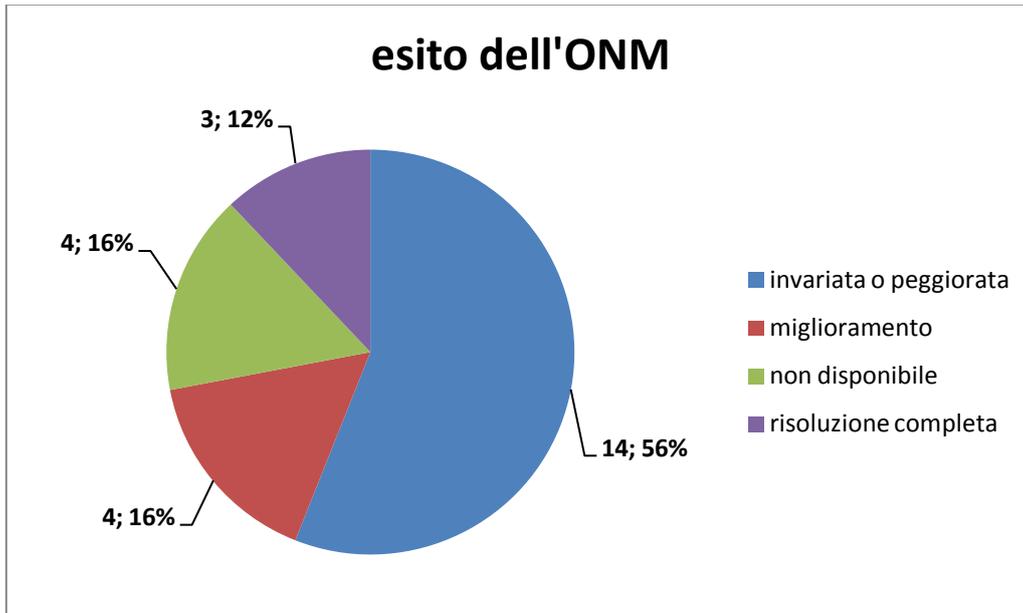
Peraltro, nonostante il minor rischio relativo, legato alla tipologia del farmaco ed alla modalità di assunzione, la diffusione e soprattutto la durata pluriennale delle terapie con bifosfonati orali per il trattamento dell'osteoporosi, giustifica l'allarme sociale per l'aumento prevedibile nei prossimi anni delle lesioni dei mascellari da bifosfonati, conseguente all'utilizzazione di formulazioni per os. Infatti, non riveste importanza il fatto che l'assunzione sia quotidiana, settimanale o mensile, dal momento che tutte le molecole di bifosfonato (sia quando usate per via ev che per via orale) presentano **un'emivita superiore ai dieci anni** e tutti presentano fenomeni di accumulo nel tessuto osseo (alcuni autori ritengono che il legame con le strutture ossee sia irreversibile e si protragga per tutta la vita).

In definitiva, nonostante il minor rischio relativo, legato alla tipologia del farmaco ed alla modalità di assunzione, la notevole diffusione dell'uso di farmaci per os ed il tempo di latenza più protratto per determinare l'insorgenza della ONM (mediana di tre anni per i NBP per ev vs mediana di 6 anni per i NBP per os) comporta che ci si possa attendere un aumento esponenziale dell'incidenza di ONM in tale setting assistenziale **(19)**.

### 5.3 Esito dei trattamenti nei 25 pazienti con ONM

Nel grafico (**grafico n. 4**) e nelle due tabelle successive si riportano i numeri e le percentuali dell'esito del trattamento dei 25 casi di ONM.

**Grafico n . 4**



Soltanto il 12% dei casi di ONM (n=3) è andato incontro a guarigione completa (un caso di ONM da NBP per OS e due casi da NBP per EV (Tabella n. 1). Nel 16% (n=4) vi è stato solo un miglioramento clinico. In un altro 16% (n=4) non è stato possibile verificare l'esito in quanto il paziente non è ancora tornato a visita. Infine, in oltre la metà dei casi (56% - n=14), il quadro clinico è rimasto invariato o è peggiorato (Tabella n. 1).

Tabella n. 1 – esito dei casi di ONM

ESITO	n. pz	% pz		n. pz	%	Tipo di bifosfonato
INVARIATA O PEGGIORATA	14	56 %	di cui	5	35,7%	NBP per OS
				9	64,3%	NBP per EV
MIGLIORAMENTO:	4	16 %	di cui	1	25%	NBP per OS
				3	75%	NBP per EV
NON DISPONIBILE:	4	16 %	di cui	1	25%	NBP per OS
				3	75%	NBP per EV
RISOLUZIONE COMPLETA:	3	12 %	di cui	1	33,3%	NBP per OS
				2	67,7%	NBP per EV

Nei tre casi di risoluzione completa, il tempo medio per ottenere la risoluzione completa dell'ONM è stato pari ad 11 mesi.

In particolare è risultato di 3 mesi per la risoluzione del caso da NBP per OS, mentre pari in media a 15 mesi per la risoluzione degli altri due casi di ONM in pazienti trattati con NBP per EV (Tabella n. 2).

Tabella n. 2 – tempo medio per la risoluzione completa

tempo medio per la risoluzione completa delle tre ONM	11 mesi
tempo per la risoluzione completa della ONM da NBP per OS	3 mesi
tempo medio per la risoluzione completa delle due ONM da NBP per EV	15 mesi

In conclusione, i nostri dati confermano quanto riportato in letteratura in relazione al fatto che nessun trattamento si è rivelato ad oggi realmente efficace nella cura della ONM, ed il dolore e le infezioni associate vengono difficilmente controllate. Infatti, una volta che l'osso è esposto, è probabile che questo rimanga esposto permanentemente e senza possibilità di risoluzione, anche nel caso in cui il farmaco somministrato per via endovenosa/orale venga sospeso e/o si provveda a eseguire la toeletta chirurgica locale della lesione.

Solo raramente si è assistito alla risoluzione del caso attraverso la sospensione del farmaco e l'intervento chirurgico di toeletta chirurgica della lesione. Il decorso dell'ONM è estremamente variabile e piuttosto imprevedibile nel singolo paziente.

## PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE

### 6. INTRODUZIONE

L'implementazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale – PDTA nella ASL di Foggia ha coinvolto la rete assistenziale di Medici ed Odontoiatri diffusa nella Provincia di Foggia, compresi i gli Odontoiatri liberi professionisti presenti nel territorio provinciale e gli specialisti ambulatoriali convenzionati della ASL di Foggia.

A tal fine, la ASL di Foggia, con Deliberazione del Direttore Generale n. 1350 dell' 11-9-2013, ha adottato il documento aziendale dal titolo: "Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la prevenzione ed il trattamento dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da farmaci" (codice ONM-2013 – vers. 1 del 29-8-2013) che è stato predisposto dallo scrivente.

L'importante novità del PDTA della ASL di Foggia sta nel fatto che esso coinvolge non soltanto le strutture aziendali (Unità Operative e Ambulatori specialistici di Oncologia, di Ematologia e di Odontoiatria), ma è esteso alla rete degli Odontoiatri liberi professionisti del territorio provinciale in quanto è stato anche approvato dalla Commissione dell'Albo degli Odontoiatri (in data 21-10-2013) della Provincia di Foggia che, dimostrando sensibilità per il problema ed attenzione al paziente, ha offerto la massima collaborazione, consentendo, in tal modo, di sfruttare le sinergie per offrire la migliore assistenza possibile ai pazienti. Con mail del 18-11-2013 (prot. n. 139/D.SAN), il Presidente della Commissione dell'Albo degli Odontoiatri di Foggia ha comunicato i nominativi dei 27 Odontoiatri liberi-professionisti con studi in 9 Comuni della Provincia di Foggia che hanno aderito al progetto. L'avvio dell'implementazione del PDTA è stato notificato ai Direttori di Distretto, ai Direttori di Presidio Ospedaliero, ai Medici Oncologi, Ematologi, Odontoiatri e Radiologi (ospedalieri e specialisti ambulatoriali) della ASL di Foggia con nota del Direttore Sanitario (prot. 269/D.SAN del 2-12-2013).

## **7. RAZIONALE ED OBIETTIVI SPECIFICI DEL PDTA**

L'osteonecrosi dei mascellari è definita come una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione. Studi recenti riportano come l'incidenza dell'osteonecrosi da bifosfonati somministrati per via endovenosa sia di circa l'1-2% in assenza di fattori di rischio locali fino ad arrivare al 10% qualora siano state effettuate estrazioni dentarie in corso o al termine della terapia con il farmaco. E' stato dimostrato come un dosaggio di 4 mg al mese di zoledronato, possa causare esposizione ossea entro 6-12 mesi.

Più recentemente, sono stati segnalati casi di osteonecrosi dei mascellari anche in pazienti in trattamento con bifosfonati orali per la cura e/o prevenzione dell'osteoporosi.

Nonostante il minor rischio relativo, legato alla tipologia del farmaco ed alla modalità di assunzione, la diffusione e soprattutto la durata delle terapie con bifosfonati orali per il trattamento dell'osteoporosi, giustifica l'allarme sociale per le lesioni dei mascellari da bifosfonati.

### **OBIETTIVI DEL PDTA:**

1. Favorire l'integrazione tra le Strutture Sanitarie pubbliche e gli Odontoiatri liberi professionisti consentendo, in tal modo, di sfruttare le sinergie e di creare una ampia rete di professionisti in grado di offrire la migliore assistenza possibile ai pazienti.
2. Ridurre l'incidenza di nuovi casi di Osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati in pazienti oncologici.
3. Migliorare la comunicazione e la collaborazione tra gli operatori sanitari e tra questi ed i pazienti.
4. Aumentare il grado di fiducia dei pazienti nella Struttura Sanitaria che è in grado di assicurare loro un'assistenza integrata plurispecialistica.
5. Migliorare l'attitudine degli operatori sanitari di diverse discipline al lavoro di gruppo.

## **8. MATERIALI E METODI**

### **8.1 RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DA FARMACI**

#### **8.1.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati e/o altri farmaci che possono provocare ONM**

Poiché il 75% dei casi insorge in seguito ad un trauma chirurgico odontoiatrico o ad infiammazione orale non controllata, la migliore strategia per prevenire l'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati è quella di limitare la necessità di chirurgia orale invasiva una volta che sia stata iniziata la terapia.

Gli ematologi e gli oncologi devono, pertanto, inviare tutti i pazienti, candidati alla terapia con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM, a consulenza specialistica odontoiatrica. Sarà quindi compito dell'Odontoiatra spiegare al paziente i rischi di osteonecrosi e soprattutto come questi possano essere sensibilmente ridotti se prima di iniziare la terapia si effettua una attenta bonifica del cavo orale: avulsione degli elementi dentali non recuperabili e terapie conservative e parodontali opportune. Il paziente sarà quindi istruito e motivato ad un regime di igiene orale domiciliare ottimale ed infine inserito in un programma di controlli periodici per cogliere precocemente qualunque manifestazione avversa.

Queste attenzioni consentono di ridurre sensibilmente la percentuale di osteonecrosi, ma soprattutto queste appaiono meno gravi e più controllabili.

Pertanto,

- 1) Se l'Odontoiatra curante non evidenzierà lesioni dento-parodontali che possano determinare fenomeni flogistici, instruirà e motiverà il paziente ad una corretta igiene orale domiciliare, rilascerà il nulla osta all'inizio della terapia con bifosfonati ed inserirà infine il paziente in un programma di controlli periodici di cui informerà costantemente l'oncologo/ematologo curante.
- 2) Se, invece, il paziente deve subire interventi chirurgici endorali, è opportuno che la terapia con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM venga posticipata per il minore tempo possibile e compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e con i tempi di intervento terapeutico richiesti dalla patologia onco-ematologica. Prima dell'inizio della terapia con i bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM è necessario che si sia

ristabilita la continuità della mucosa gengivale sovrastante la breccia chirurgica. Sono comunque sconsigliati interventi di implantologia orale.

Come regola generale, nei pazienti che devono essere sottoposti solo a cure odontoiatriche non invasive come la detartrasi, restauri conservativi o interventi protesici, la terapia con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM non deve essere differita.

E' quindi compito dell'Odontoiatra informare e sensibilizzare il paziente nei confronti della problematica e provvedere, quindi, a predisporre un programma di follow up clinico e radiografico periodico.

### **8.1.2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM ma non presentano sintomi**

Si sottolinea le necessità, da parte di oncologi ed ematologi, di inviare i pazienti in terapia con bifosfonati a consulenza odontoiatrica. L'Odontoiatra valuterà clinicamente e radiologicamente lo stato di salute del cavo orale alla ricerca di aree di esposizione ossea, evidenziando eventuali lesioni cariose, endodontiche e parodontali. Prospetterà un piano terapeutico per quanto possibile conservativo: Terapia endodontica degli elementi dentali severamente compromessi da processi cariosi, terapia parodontale non chirurgica e splintaggio dei denti mobili.

Evitando quindi, se possibile, le avulsioni dentali, l'Odontoiatra sensibilizzerà ed istruirà il paziente ad una accurata igiene orale domiciliare ed a controlli periodici. Nel caso si debba necessariamente effettuare un'avulsione dentaria, occorre innanzitutto informare il paziente sul rischio di sviluppare osteonecrosi a livello del sito chirurgico ed ottenerne il consenso informato alle procedure. L'Oncologo/Ematologo, opportunamente informato deciderà l'eventuale sospensione del farmaco per 3-4 mesi prima dell'intervento chirurgico odontoiatrico che dovrà essere minimamente invasivo e preceduto da adeguata e prolungata terapia antibiotica ed antisettica.

Sebbene la chirurgia elettiva sia fortemente sconsigliata, i pazienti devono regolarmente essere sottoposti a cure preventive di routine come la detartrasi e lo scaling sopragengivale o di tipo restaurativo (corone, ponti, protesi parziali rimovibili e protesi totali escluse quelle su impianti). Le protesi totali dovrebbero essere costantemente controllate per evidenziare potenziali aree di pressione che possano causare ulcere e modificate o ribasate secondo il

giudizio dell'odontoiatra curante. L'osteonecrosi è una condizione prevenibile se vi è una costante collaborazione tra medico curante ed odontoiatra. I dati recenti dell'Istituto Nazionale Tumori confermano che l'applicazione di misure preventive può significativamente ridurre l'incidenza di osteonecrosi in pazienti oncologici in trattamento con bifosfonati<sup>4</sup>.

### **8.1.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM**

Il medico specialista deve inviare all'odontoiatra il paziente che presenta segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo ed aspecifico della patologia.

L'odontoiatra effettuerà una valutazione clinica e radiografica della situazione patologica intraorale.

L'osso esposto asintomatico non richiede terapia se non sciacqui con collutorio alla clorexidina 0,2% tre volte al giorno per abbattere la carica microbica.

Spesso l'osso necrotico può essere colonizzato da microrganismi. Si hanno quindi quadri clinici più o meno gravi di infiammazione dei tessuti gengivali spesso associata ad essudato purulento e dolore.

La terapia antibiotica, a dosaggi adeguati e per lunghi periodi riduce la sintomatologia e spesso, nei casi più fortunati si ha l'espulsione spontanea del frammento osseo necrotico con grande beneficio, anche psicologico, del paziente.

Nel 5-10% dei casi di osteonecrosi, il dolore e l'infezione non risultano controllabili con clorexidina e terapia antibiotica. In questi casi è necessario ricorrere ad un intervento chirurgico più o meno invasivo: una resezione dell'osso alveolare o resezioni più invasive spesso non risolutive.

La decisione di sospendere i bifosfonati e/o gli altri farmaci che possono provocare ONM spetta solo all'oncologo/ematologo, che valuta per ogni paziente i rischi ed i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione della terapia.

E' ampiamente documentato in letteratura che i bifosfonati hanno consentito di estendere la sopravvivenza dei malati con metastasi ossee e migliorare la loro qualità di vita.

La loro efficacia, quindi, ha benefici di gran lunga più vantaggiosi delle eventuali complicanze di osteonecrosi mascellare, in particolare se queste possono essere trattate e controllate.

La collaborazione fra oncologo-ematologo ed odontoiatra permette di:

- Prevenire l'insorgenza dell'osteonecrosi, eliminando i fattori di rischio;
- Controllare il dolore e l'infezione che spesso accompagnano le lesioni, affinché il paziente possa continuare a beneficiare dei vantaggi della terapia con bifosfonati.

## **9. MODALITA' OPERATIVE**

In particolare il documento prevede anche una specifica modulistica comprendente, oltre al modulo informativo per il paziente, alla lettera per il Medico curante, al modulo di farmacovigilanza, anche una "scheda di assistenza odontoiatrica per paziente da sottoporre a terapia con bifosfonati/già in trattamento con bifosfonati" che consente al Medico specialista oncologo/ematologo ed all'Odontoiatra (sia specialista ambulatoriale convenzionato con la ASL che libero professionista) di "dialogare" e di seguire il paziente in maniera collaborativa.

Il PDTA si propone lo scopo di consentire ai Medici ed agli Odontoiatri di adottare decisioni clinicoterapeutiche condivise nell'interesse prioritario del paziente. Nel Documento sono riportate le modalità operative suggerite per la corretta implementazione del PDTA e le raccomandazioni per la prevenzione/trattamento dell'osteonecrosi da farmaci, sia per Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati e/o altri farmaci che possono provocare ONM, sia per quelli che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM ma non presentano sintomi, sia per i pazienti Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati e/o con altri farmaci che possono provocare ONM.

Inoltre, è stata predisposta una scheda di assistenza odontoiatrica che prevede non solo la sezione per la richiesta di valutazione odontoiatrica da parte del Medico specialista e quella per il referto/piano di trattamento dell'Odontoiatra, ma anche ulteriori due sezioni, una dedicata alle annotazioni/osservazioni del Medico che vengono inviate all'Odontoiatra ed un'ultima sezione dedicata alle annotazioni/osservazioni dell'Odontoiatra. Al fine di rendere più agevole l'acquisizione dei dati clinico-anamnestici, sono state predisposte due schede di monitoraggio, una per lo specialista oncologo-ematologo e l'altra per l'odontoiatra. Risulta, infine, molto importante anche fornire una corretta ed adeguata informazione al paziente. A tal fine è stato

predisposto uno specifico modulo informativo per il paziente che va sottoscritto dal paziente ed archiviato nella documentazione sanitaria ambulatoriale. Peraltro, lo specialista oncologo/ematologo invierà al collega odontoiatra anche un modulo informativo specificamente predisposto. La scheda di assistenza odontoiatrica, quella di monitoraggio ed il modulo informativo per il paziente andranno archiviati in originale nella cartella clinica/ambulatoriale del paziente. L'odontoiatra, inoltre, in caso di interventi di chirurgia orale, dovrà comunque acquisire il consenso informato del paziente. In allegato al documento è riportato un elenco dei principi attivi/specialità medicinali per le quali è segnalato in scheda tecnica il rischio di provocare ONM. Infine, viene descritta la procedura per la segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaco (farmacovigilanza).

## **10. VERIFICA ED INDICATORI PER IL MONITORAGGIO**

Sono state effettuate verifiche periodiche annuali sulla documentazione sanitaria conservata agli atti presso le Strutture di Oncologia e presso gli specialisti Oncologi ed Ematologi della ASL, al fine di monitorare il grado di aderenza al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

Si riporta di seguito l'indicatore usato per il monitoraggio:

**Indicatore:** aderenza al PDTA.

**Definizione:** L'indicatore vuole esprimere il livello di compliance del Personale Medico ed Odontoiatrico al PDTA.

**Formula matematica:** Numero di pazienti sottoposti alla visita specialistica odontoiatrica / numero di pazienti con patologie oncologiche ed oncoematologiche sottoposti a trattamento con bifosfonati.

**Fonti:** dati ricavabili dalle verifiche periodiche sulle cartelle cliniche/ambulatoriali e schede di monitoraggio.

**Parametri di riferimento:** effettuazione della visita odontoiatrica preventiva per ogni paziente da sottoporre a trattamento con bifosfonati per via endovenosa.

**Valori di riferimento:**

- Indicatore tra 0,90 e 1,0 = adesione totale
- Indicatore tra 0,50 e 0,89 = buona adesione
- Indicatore tra 0,10 e 0,49 = scarsa adesione
- Indicatore tra 0,0 e 0,09 = mancata adesione

**Valore atteso:** > 0,90

## **11. RISULTATI**

I Referenti locali per la gestione del Rischio Clinico della Direzione Medica di Presidio hanno effettuato le verifiche annuali ed è emerso che tutti i pazienti che sono stati sottoposti a trattamento con farmaci che possono provocare Osteonecrosi dei mascellari somministrati per via endovenosa presso i Day Hospital di Oncologia del P.O. di Lucera (n=35) e del P.O. di San Severo (n=10), sono stati sottoposti nel corso del 2014 e del 2015 regolarmente alle visite odontoiatriche preventive ed in corso di trattamento, con le modalità, i tempi e la modulistica specifica previsti nel PDTA. Pertanto, il valore osservato per l'indicatore n. 1 è pari al 1,0 (adesione totale).

## **12. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE**

L'analisi dei dati dello studio osservazionale in corso presso Casa Sollievo della Sofferenza ed il PDTA attivato nella ASL di Foggia, oltre a raccogliere informazioni ulteriori su una patologia, l'ONM, ancora priva di una definizione patogenetica, clinica e terapeutica condivisa e soprattutto scientificamente validata, hanno consentito, finora, di raggiungere anche ulteriori importanti risultati. In primo luogo, hanno permesso di raccogliere più adeguate informazioni epidemiologiche relative all'ONM, in particolare per le forme dovute a bifosfonati per via orale ed hanno consentito di migliorare la comunicazione e l'integrazione/collaborazione nello svolgimento dell'attività professionale ed assistenziale dei diversi specialisti coinvolti nell'assistenza ai pazienti oncologici.

Peraltro, l'adozione del PDTA e l'avvio e conduzione dello Studio osservazionale si sono rivelati interventi con un favorevolissimo rapporto costo/efficacia, in quanto a fronte di un costo complessivo praticamente pari a zero, hanno consentito di ottenere un miglioramento della qualità della vita dei pazienti, che vengono seguiti da una equipe multidisciplinare e altamente specializzata sia nel campo della diagnostica che della terapia medica, odontoiatrica ed anche chirurgica.

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Robert E. Marx: L'osteonecrosi dei Mascellari da bifosfonati. Quintessenza edizioni – Milano, 2009
2. Pacilli L, Minenna P, Maiello E, Cascavilla N, Cassano L, Pepe G. Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la prevenzione ed il trattamento dell'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati. Gazzetta Sanitaria della Daunia – 2010 vol. 60 n. 2 pag. 7-13
3. Raccomandazione del Ministero della Salute n. 10 del settembre 2009 relativa alla “Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati”.
4. Raccomandazioni relative all'osteonecrosi della mascella/mandibola associata a terapia con bifosfonati in pazienti con osteoporosi: Documento di consenso. Associazione Nazionale Dentisti Italiani – ANDI e Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro – 6 maggio 2009.
5. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone Turnover in elderly canine mandibole and tibia. Abstract 2579 - J Dent Res 1997;76:336.
6. Sottosanti Laura: Osteonecrosi della mandibola e farmaci biologici. Reazioni – bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA n. 14 – Settembre 2009
7. AIFA - nota informativa importante su Avastin (bevacizumab) del 30/11/2010. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-del-30112010>
8. AIFA - nota informativa importante sul Sunitinib (Sutent) del 30/11/2010. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sul-sunitinib-sutent-del-30112010>.
9. Stopeck, A. T., A. Lipton, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28(35): 5132-9.
10. Saad F, Brown JE et al.: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012 May;23(5):1341-7

11. Smith MR, Saad F. et al: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 7;379(9810):39-46
12. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc*. 2012;78:c85.
13. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C: Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.2012 Jul;16(7):952-7.
14. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with biphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009 Jan;20(1):137-45.
15. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws e 2009 update. *J Oral MaxillofacSurg* 2009;67:2-12
16. Bedogni A et al. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for ONM. *Oral Dis* (2012) 18, 621–623)
17. A. Bedogni, G. Campisi, V. Fusco, A. Agrillo: Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bifosfonati e sua prevenzione. Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale SICMF – Società Italiana di Patologia e Medicina Orale – SIPMO – CLEUP Editore Padova – prima edizione Marzo 2013
18. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—a review. *Oral Oncol*2012;48:938–47).
19. Fleisher KE, Jolly A, Venkata UD, Norman RG, Saxena D, Glickman RS: Osteonecrosis of the Jaw Onset Times Are Based on the Route of BisphosphonateTherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Sep 18. pii: S0278-2391(12)01090-7

Allegato

## ELENCO DEI FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE ONM

Nota: Per ciascun farmaco si riportano le indicazioni approvate e i riferimenti all'ONM riportati nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" dei riassunti delle caratteristiche del prodotto riportati nella pubblicazione "Repertorio Farmaceutico Italiano (REFI)" – 21<sup>a</sup> edizione 2012-2013 - Elsevier editore e nella documentazione pubblicata sul sito dell'Agenzie europea dei medicinali (EMA).

### ACIDO PAMIDRONICO – per infusione e.v. (varie specialità generiche)

#### Indicazioni terapeutiche

Metastasi ossee prevalentemente litiche e mieloma multiplo.

Osteolisi neoplastica con ipercalcemia.

#### Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### **Osteonecrosi** della mascella

L'**osteonecrosi** della mascella è stata riportata principalmente in pazienti con cancro trattati con bifosfonati, pamidronato compreso. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. La maggioranza delle segnalazioni è stata associata a procedure di chirurgia dentale come estrazione dentaria. Molti hanno presentato segni di infezione locale inclusa osteomielite.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale), sarebbe opportuno prendere in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può

esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mascella. Il giudizio clinico del medico guiderà la necessità di trattamento di ciascun paziente, sulla base del rischio/beneficio individuale.

## **ACIDO ZOLEDRONICO – ZOMETA® - per infusione e.v.**

### **Indicazioni terapeutiche**

- Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.
- Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Osteonecrosi** della mascella

L'**osteonecrosi** della mascella è stata riportata in pazienti, soprattutto in quelli con cancro, in trattamento con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo come Zometa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. La maggioranza delle segnalazioni è stata associata a procedure di chirurgia dentale come estrazione dentaria. Molti hanno presentato segni di infezione locale inclusa osteomielite.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) sarebbe opportuno prendere in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mascella. Il giudizio clinico

del medico guiderà la necessità di trattamento di ciascun paziente, sulla base del rischio/beneficio

**ACIDO ZOLEDRONICO – ACLASTA® - scheda tecnica da REFI – ed. 2012-2013**

### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi

- nelle donne in post-menopausa
- negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve.

Trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi

- in donne in post-menopausa
- in uomini ad aumentato rischio di frattura.

Trattamento del morbo di Paget osseo in adulti.

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### ***Osteonecrosi della mandibola***

È stata riportata **osteonecrosi** della mandibola principalmente in pazienti oncologici in regimi di trattamento che comprendevano bisfosfonati e l'acido zoledronico. Molti di questi pazienti erano in trattamento anche con chemioterapici e con corticosteroidi. La maggioranza dei casi segnalati è stata associata a procedure dentarie come estrazioni dentarie. Molti mostravano segni di infezioni localizzate comprendenti osteomielite. Prima di iniziare il trattamento con bisfosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti (ad esempio diagnosi di cancro, chemioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) si deve considerare di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive. Nel corso del trattamento, questi pazienti devono evitare, se possibile, procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano **osteonecrosi** della mandibola durante il trattamento con

bisfosfonati, interventi di chirurgia dentale possono esacerbare questa condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili che suggeriscano che l'interruzione del trattamento con bisfosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mandibola. Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il programma di gestione di ogni singolo paziente sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

## **SUNITINIB – SUTENT® – scheda tecnica da REFI – ed. 2012-2013**

### **Indicazioni terapeutiche**

#### *Tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST)*

**SUTENT** è indicato per il trattamento del tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST) non operabile e/o metastatico negli adulti dopo fallimento di un trattamento con imatinib mesilato dovuto a resistenza o intolleranza.

#### *Carcinoma renale metastatico (MRCC)*

**SUTENT** è indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico (MRCC) negli adulti.

#### *Tumori neuroendocrini pancreatici (pNET)*

**SUTENT** è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.

L'esperienza con **SUTENT** come farmaco di prima linea è limitata (vedere paragrafo 5.1).

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati segnalati in pazienti trattati con **SUTENT**. Nella maggioranza dei casi segnalati i pazienti avevano

ricevuto un precedente o concomitante trattamento con bifosfonati per via endovenosa, con i quali l'osteonecrosi della mandibola/mascella è un rischio identificato. Pertanto deve essere prestata attenzione quando **SUTENT** e i bifosfonati endovena sono somministrati contemporaneamente od in modo sequenziale.

Anche gli interventi dentali di tipo invasivo sono stati identificati come fattore di rischio. Prima del trattamento con **SUTENT** si devono considerare una visita odontoiatrica ed appropriate cure odontoiatriche preventive. Se possibile, interventi dentali di tipo invasivo devono essere evitati nei pazienti che hanno assunto in precedenza o stanno assumendo bifosfonati per via endovenosa.

#### **BEVACIZUMAB – AVASTIN® – scheda tecnica da REFI – ed. 2012-2013**

#### **indicazioni terapeutiche**

**Avastin** (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

**Avastin** in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico. Per ulteriori informazioni relative allo stato di HER2 fare riferimento al paragrafo 5.1.

**Avastin** in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento con **Avastin** in combinazione con capecitabina. Per ulteriori informazioni relative allo stato di HER2, fare riferimento al paragrafo 5.1.

**Avastin**, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

**Avastin** in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

**Avastin**, in combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la classificazione FIGO).

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati segnalati in pazienti oncologici trattati con **Avastin**, la maggior parte dei quali aveva ricevuto precedentemente o contemporaneamente una terapia endovenosa con bifosfonati, per i quali l'osteonecrosi della mandibola/mascella è un rischio noto.

Si deve usare cautela quando si somministrano **Avastin** e bifosfonati e.v. in maniera simultanea o sequenziale.

Le procedure odontoiatriche invasive sono state identificate come un ulteriore fattore di rischio. Prima del trattamento con **Avastin** devono essere considerati il ricorso a una valutazione odontoiatrica e un'appropriata prevenzione odontoiatrica. Se possibile, le procedure odontoiatriche invasive devono essere evitate in pazienti che hanno ricevuto precedentemente o che sono in trattamento con bifosfonati e.v..

**DENOSUMAB – PROLIA® (REFI 2012-2013) - soluzione iniettabile**

### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture.

Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Osteonecrosi della mandibola

Nei pazienti trattati con denosumab o con bisfosfonati, un'altra classe di agenti anti-riassorbitivi, sono stati riportati casi di **osteonecrosi** della mandibola (ONM). La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti oncologici; tuttavia, alcuni casi sono stati riportati anche in pazienti con osteoporosi.

L'ONM è stata riportata raramente negli studi clinici in pazienti trattati con denosumab ad una dose di 60 mg ogni 6 mesi per il trattamento dell'osteoporosi.

Sono stati riportati casi di ONM negli studi clinici in pazienti con cancro in stadio avanzato trattati con denosumab alla dose studiata di 120 mg, somministrati una volta al mese. I fattori di rischio noti per l'ONM includono una diagnosi di cancro con lesioni ossee, terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, farmaci biologici antiangiogenici, corticosteroidi, radioterapia della regione testa-collo), scarsa igiene orale, estrazioni dentali e patologie concomitanti (ad es. malattie dentali pre-esistenti, anemia, coagulopatie, infezioni) e pregressi trattamenti con bisfosfonati.

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'adeguata profilassi dentale prima del trattamento con Prolia in pazienti con fattori di rischio concomitanti. Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive.

Durante il trattamento con Prolia deve essere mantenuta una buona igiene orale. Nei pazienti che sviluppano l'ONM durante il trattamento con Prolia, la chirurgia dentale può peggiorare la condizione. Se durante il trattamento con Prolia si sviluppasse una ONM, il piano di gestione di ciascun paziente dovrà

essere basato sul giudizio clinico del medico e sulla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

**DENOSUMAB – XGEVA® (RCP – Agenzia europea dei farmaci - EMA) -  
soluzione iniettabile**

**Indicazioni terapeutiche**

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi.

**Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

**Osteonecrosi della mandibola**

Nei pazienti trattati con denosumab, in particolare nei soggetti affetti da tumore in stadio avanzato con interessamento dell'osso, sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola (ONM).

Negli studi clinici, i pazienti che hanno sviluppato ONM erano generalmente a conoscenza dei fattori di rischio per ONM, includendo interventi dentistici invasivi (ad es. estrazione dentale, impianti, interventi della cavità orale), scarsa igiene orale o altre malattie dentali pre-esistenti, tumori in stato avanzato, infezioni o terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo). In pazienti con flogosi dentale e mandibolare attiva (come descritto sopra), deve essere presa in considerazione una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale, prima del trattamento con XGEVA. Durante il trattamento, i pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive. Durante il trattamento con XGEVA deve essere mantenuta una buona igiene orale. I pazienti che sospettano di avere o che sviluppano l'ONM durante il trattamento con XGEVA devono ricevere cure da un odontoiatra o da un chirurgo orale. In

questi pazienti, la chirurgia dentale estesa per trattare l'ONM può peggiorare la condizione.

Deve essere effettuata una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio per ogni paziente, prima della prescrizione di XGEVA, nei pazienti con inevitabili fattori di rischio per l'ONM e in pazienti che hanno sviluppato l'ONM durante il trattamento con XGEVA.

**ACIDO ALENDRONICO – formulazioni orali – (varie specialità medicinali anche generiche)**

### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. ACIDO ALENDRONICO riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'**osteonecrosi** della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'**osteonecrosi** della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della

mandibola e/o mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

**ACIDO CLODRONICO – formulazioni orali e soluzione iniettabile –  
(varie specialità medicinali anche generiche)**

**indicazioni terapeutiche**

Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario. Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.

**Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'**Osteonecrosi** della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'**osteonecrosi** della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della mascella durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono

dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

## **ACIDO RISEDRONICO – formulazioni orali (varie specialità medicinali anche generiche)**

### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad alto rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'**osteonecrosi** della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'**osteonecrosi** della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di

chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

### **ACIDO IBANDRONICO – formulazioni orali (varie specialità medicinali anche generiche)**

#### **Indicazioni terapeutiche**

Bondronat è indicato negli adulti per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.

#### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### ***Osteonecrosi della mandibola***

L'**osteonecrosi** della mandibola, generalmente associata a estrazioni dentarie e/o infezioni locali (compresa l'osteomielite), è stata segnalata in pazienti con tumore trattati principalmente con bifosfonati somministrati per via endovenosa. La maggior parte di questi pazienti era anche in trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'**osteonecrosi** della mandibola è stata riportata anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati orali.

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (ad es. tumore, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale).

Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che sviluppano l'**osteonecrosi** della mandibola durante il trattamento con bifosfonati, la chirurgia dentale può peggiorare la condizione. Per i pazienti che necessitano di cure dentistiche, non vi sono dati disponibili che indichino se la sospensione del trattamento con

bifosfonati riduce il rischio di **osteonecrosi** della mandibola. Il giudizio clinico del medico curante deve essere alla base della gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

## ACIDO NERIDRONICO – NERIXIA® - soluzione iniettabile

### Indicazioni terapeutiche

#### Adulti

Osteogenesi imperfetta.

Malattia ossea di Paget.

#### Bambini (al di sotto di 18 anni di età)

Osteogenesi imperfetta.

### Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### **Osteonecrosi** della mandibola e/o mascella

L'**Osteonecrosi** della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'**osteonecrosi** della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato **osteonecrosi** della

mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di **osteonecrosi** della mandibola e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.