



P.R.O.Ma.F.

Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Farmaci

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

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

Proposta e redatta da	U.O.S.D. DI MEDICINA ORALE CON ODONTOIATRIA PER PAZIENTI FRAGILI (35.02) Dipartimento di Riabilitazione, fragilità e continuità assistenziale <i>Prof. G. Campisi</i> – Professore Ordinario – Dirigente Medico I Livello <i>Prof. G. Pizzo</i> – Professore Ordinario – Dirigente Medico I Livello <i>Dott. R. Mauceri</i> – Ricercatore RTD-B – Dirigente Medico I Livello <i>Dott. G. La Mantia</i> – PhDst – Ospedalizzato <i>Dott. F. Buttacavoli</i> – PhDst – Ospedalizzato <i>Dott. M. Coppini</i> – PhDst – Ospedalizzato Percorso assistenziale dell'AOUP "P. Giaccone" Palermo PROMaF - Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei Mascellari da Farmaci (già percorso PROMaB)
Validata da	Direzione Sanitaria AOUP "P. Giaccone" Palermo
Ultima revisione	10/07/2023
Documento n. pag.	39



INDICE

1. L'osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata (MRONJ)	pag. 3
2. Background e profilo sicurezza dei farmaci MRONJ relati	pag. 3
- Antiriassorbitivi (bisfosfonati e denosumab)	
- Farmaci a target biologico	
3. Introduzione al gruppo PROMaF (già PROMaB)	pag. 9
4. Destinatari	pag. 9
5. Scopo	pag. 9
6. Responsabilità	pag. 9
7. Procedure operative	pag. 10
8. Avvio della procedura e monitoraggio	pag. 10
9. Revisione	pag. 11
10. Link utili	pag. 11

ALLEGATI

<i>All. 1 - Flowchart del percorso del paziente candidato a terapia con farmaci MRONJ-relati</i>	pag. 12
<i>All. 2 - Flowchart del percorso paziente in terapia pregressa o in atto con farmaci MRONJ-relati</i>	pag. 13
<i>All. 3 - Management odontoiatrico del paziente candidato alla terapia con farmaci MRONJ-relati</i>	pag. 14
<i>All. 4 - Management odontoiatrico del paziente in terapia pregressa o in atto con farmaci MRONJ-relati</i>	pag. 15
<i>All. 5 - Management odontoiatrico dei pazienti a rischio di MRONJ</i>	pag. 17
<i>All. 6 - Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco relata e sua prevenzione (2020)</i>	pag. 18
<i>All. 7- Volantino informativo per pazienti oncologici</i>	pag. 19
<i>All. 8 - Tabella dei ruoli</i>	pag. 20
<i>All. 9 - Lettera di accompagnamento del paziente, compilata da MMG o specialista prescrittore di farmaci MRONJ-relati</i>	pag. 21
<i>All. 10 - Dichiarazione di ricevuta informazione e consenso al trattamento di chirurgia in pazienti a rischio di MRONJ</i>	pag. 22
<i>All. 11 - Modello informativa per l'odontoiatra</i>	pag. 24
<i>All. 12 - Modello per segnalazione reazione avversa a farmaco (ADR)</i>	pag. 25
<i>All. 13 - Stadiazione clinica-radiologica di MRONJ secondo SICMF-SIPMO (Campisi et al. 2020)</i>	pag. 30
<i>All. 14 - Management della MRONJ secondo SICMF-SIPMO (Campisi et al. 2020)</i>	pag. 31
<i>All. 15 - Modello di Nulla Osta per pazienti candidati a terapia con farmaci MRONJ-relati</i>	pag. 35
<i>All. 16 - Sospensione del farmaco in pazienti a rischio di MRONJ in previsione di procedure chirurgiche odontoiatriche</i>	pag. 36
<i>All. 17 - Questionario compilata da MMG o specialista medico prescrittore per la valutazione dello status dentale e la necessità di visita/cure odontoiatriche per pazienti con che assumono AR a basso dosaggio</i>	pag. 37
<i>All. 18 - Protocollo per estrazioni dentarie e/o interventi di chirurgia minore in pazienti in terapia in atto o pregressa di farmaci a rischio di MRONJ</i>	pag. 38



1. L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO-RELATA (MRONJ)

L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore associata al trattamento con farmaci (definita nella letteratura più recente MRONJ, Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw) è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. Alla luce della recente letteratura internazionale, l'ONJ farmaco-relata può essere suddivisa in due categorie:

a) BRONJ (Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw), dall'acronimo inglese più utilizzato in letteratura, riferita alla MRONJ associata ai bisfosfonati (BP, comunemente indicati anche come bifosfonati o difosfonati);

b) non-BRONJ (non Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw), che includono tutte le forme di MRONJ associate a farmaci diversi dai bisfosfonati (BP).

Tale definizione è stata estesa ad altri farmaci, a seguito delle sempre più svariate segnalazioni di osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti oncologici in trattamento con farmaci a cosiddetto target biologico (i.e., bevacizumab, sunitinib, sorafenib), in associazione o meno ai farmaci antiriassorbitivi.

A supporto della letteratura internazionale, l'AIFA ha confermato la necessità di estendere le procedure di prevenzione anche nei pazienti dove fosse necessaria la somministrazione di sunitinib, denosumab e bevacizumab. (<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-sunitinib-sutent-30-11-2010>; <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-denosumab-xgeva-03-08-2015>; <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-prolia-denosumab-20-02-2013>; <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-15-05-2013>);

Le raccomandazioni del management odontoiatrico proposte (Allegati 1, 2, 3, 4, 5) nel presente documento sono tratte da Campisi et al. 2020 (Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-relata e sua prevenzione - https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf - Allegato 6), ed estese ai farmaci suindicati, per il principio di cautela.

A partire da Gennaio 2022, l'AOUP "Paolo Giaccone" ha assunto il ruolo di capofila in un progetto multiregionale (Sicilia, Campania e Piemonte), finanziato dall'AIFA, dal titolo: "Adr in Odontoiatria nell'era informatica: dalla segnalazione alla visita specialistica con un click".

2. BACKGROUND e PROFILO SICUREZZA dei FARMACI MRONJ RELATI

2.1 Antiriassorbitivi (bisfosfonati e denosumab)

I bisfosfonati (BP) sono analoghi dei pirofosfati e legano fortemente la componente minerale dell'osso, l'idrossiapatite.

I BP sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale costituito da un atomo di carbonio a sua volta legato a due catene R1 e R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco per l'idrossiapatite, la seconda responsabile della potenza dello stesso.

In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i BP vengono distinti in due classi farmacologiche, gli aminobisfosfonati (NBP), tra cui segnaliamo zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, neridronato, ed i non amino-bisfosfonati, come clodronato, tiludronato ed etidronato (Tabella 1). Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso, ed una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai BP non contenenti gruppi amminici.

Gli NBP sono ad oggi la categoria principale tra i BP per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ; lo stesso non può essere affermato per i bisfosfonati non contenenti gruppi amminici, ad eccezione di sporadiche case reports e dell'uso del clodronato orale ad alte dosi nel mieloma multiplo.

In commercio esistono formulazioni orali (e.g. alendronato, risedronato, ibandronato) e parenterali per via endovenosa (e.g. pamidronato, ibandronato, zoledronato, neridronato). L'iniezione intramuscolare di bisfosfonati è limitata in Italia principalmente al clodronato, che non è un NBP, e in limitati casi al neridronato.



Secondo le indicazioni dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a oggi la prescrizione di NBP è autorizzata in Italia – con riferimento al solo uso prolungato e non per il trattamento dell’ipercalcemia acuta – per la cura dei pazienti affetti da:

- **Patologie oncologiche o ematologiche** (metastasi scheletriche da neoplasie solide o mieloma multiplo):
 - per via endovenosa: pamidronato; ibandronato (fl 6 mg/ogni 4 settimane); zoledronato (fl 4 mg, ogni 3-4 settimane);
 - per via orale: ibandronato (cp 50mg, 1 cp/die);
- **Patologie osteometaboliche**
 - per via orale: alendronato; risedronato; ibandronato (cp 150mg/ ogni 4 settimane);
 - per via endovenosa o intramuscolare: neridronato (2 mg/kg ogni 3 mesi);
 - per via endovenosa: zoledronato (fl 5 mg/ ogni 12 mesi), ibandronato (fl 3 mg/ ogni 3 mesi).
- **Pazienti affetti da patologia oncologica senza metastasi ossee che ricevono farmaci AR a basso dosaggio per ridurre il rischio di fratture ossee non metastatiche causate dalla perdita ossea indotta dal trattamento del cancro (CTIBL) e/o per migliorare la prognosi (trattamento "adiuvante" dei pazienti affetti da cancro alla prostata e al seno)**
 - per via orale: alendronato; risedronato; (cp 150mg/ ogni 4 settimane);
 - per via endovenosa: zoledronato 5 mg ogni 12 mesi.

L’utilizzo di NBP al di fuori delle indicazioni ministeriali (off-label), quali l’infusione di pamidronato (fl 15-30-60-90 mg) o zoledronato (fl 4 mg) in pazienti con patologia osteometabolica, è stato segnalato in letteratura e vi sono conferme indirette di tale pratica anche in Italia.

Il denosumab (DNB) è un anticorpo monoclonale che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor kB-Ligand) e inibendo il reclutamento e l’attivazione degli osteoclasti in maniera temporanea e reversibile, con conseguente riduzione del turnover osseo (Tabella 1).

Il DNB possiede un profilo di sicurezza paragonabile a quello dei BP e si è dimostrato ugualmente o maggiormente efficace rispetto ai BP nella cura di picco di massa ossea, di AR o dell’osteopenia indotta da trattamenti antitumorali. I vantaggi del DNB rispetto ai BP per i pazienti oncologici includono la via di somministrazione sottocutanea e la minore nefrotossicità, a fronte di un costo economico più elevato.

Il DNB ha due diversi nomi commerciali e due diverse modalità d’uso:

- a. **Xgeva®** (f 120 mg, iniezioni sottocutanee ogni 28 giorni) per il trattamento delle metastasi ossee e per i tumori gigantomucinosi; allo stato attuale, per il trattamento del mieloma multiplo vi è l’autorizzazione di EMA ed è stata richiesta quella di AIFA;
- b. **Prolia®** (f 60 mg, iniezioni sottocutanee ogni sei mesi) per trattare l’osteoporosi (primaria e secondaria), per aumentare la massa ossea in donne che ricevono ormonoterapia adiuvante per il tumore della mammella non metastatico e in uomini sottoposti ad ormonoterapia per carcinoma prostatico.

Tabella 1. Farmaci anti-riassorbitivi MRONJ relati (OS= via orale; EV=via endovenosa; IM=via intramuscolare, SC=sottocutanea) (modificata da Campisi et al. 2020...)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	INDICAZIONI E POSOLOGIA*	FORMULAZIONE	VIA SOMMINISTRAZIONE
Acido alendronico (alendronato)	A. ALENDRONICO ALTER;	✓	Trattamento	cpr OS
	A. ALENDRONICO FG; A. ALENDRONICO GERMED;	A. dell’osteoporosi post-menopausale	70mg	
	A. ALENDRONICO TECNIGEN;	✓	Trattamento	10mg
	A. ALENDRONICO ZENTIVA; ADRONAT; ALENDRONATO AHCL; ALENDRONATO ALMUS; ALENDRONATO DOC GENERICI;	dell’osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture		
	ALENDRONATO EG;	✓	Trattamento e prevenzione	cpr
	ALENDRONATO MYLAN	dell’osteoporosi indotta dai glucocorticoidi		
	GENERICS; ALENDRONATO			



	(RANBAXY-RATIO); ALENDROS; BINOSTO; BONASOL; DORYX; ALENIC; ASTON; DRALENOS; DRONAL; FOSAMAX; GENALEN; GLAMOR, LOSS, NEADRALE, TEVABONE; DRANELOS; OSTEUM; NOFRATTIL, PORODRON, REALEN				
			*70 mg / settimana		
Acido alendronico (alendronato) + colecalciferolo (Vit D)	ADROVANCE, FOSAVANCE, VANTAVO, ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO EG-MYLAN-TEVA-ZENTIVA	✓	Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in pazienti che sono carenti di vitamina D e non assumono già terapia specifica	▪ cpr 70mg	OS
			*70 mg / settimana		
Acido ibandronico (ibandronato)	A. IBANDRONICO ACCORD; A. IBANDRONICO AUROBINDO PHARMA ITALIA; A. IBANDRONICO EG; A. IBANDRONICO SANDOZ; A. IBANDRONICO TEVA; BONDRONAT	✓	Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee Trattamento dell' ipercalcemia maligna	▪ cpr 50mg ▪ fl mg/6 ml	OS EV
			*50 mg /die (OS) oppure 6 mg/mese (ogni 21-28 gg) (EV)		
Acido ibandronico (ibandronato)	A. IBANDRONICO ALTER; A. IBANDRONICO AUROBINDO; A. IBANDRONICO DOC GENERICI; A. IBANDRONICO GERMED; A. IBANDRONICO MYLAN; A. IBANDRONICO PENSA; A. IBANDRONICO TECNIGEN; A. IBANDRONICO ZENTIVA; BONVIVA; IBOSTOFAR; BAXOGAR	✓	Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in soggetti ad elevato rischio di frattura	▪ cpr 150mg ▪ fl mg/3 ml	OS EV
			*150 mg/mese (OS) o 3 mg ogni 3 mesi (EV)		
Acido neridronico (neridronato)	NERIXIA	✓	Trattamento dell'osteogenesi imperfetta	▪ fl 25mg/2ml	EV/IM EV
		✓	Trattamento del morbo di Paget osseo	▪ fl 100mg/8ml	
		✓	Trattamento della algodistrofia		
			*varia a seconda dei protocolli di terapia		
Acido pamidronico (pamidronato)	PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA LIM; PAMIDRONATO DISODICO HIKMA; PAMIDRONATO DISODICO PFIZER; TEXPAMI; AREDIA	✓	Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee / mieloma multiplo con lesioni ossee	▪ fl 15 mg/5 ml ▪ fl 30 mg/10 ml	EV
		✓	Trattamento dell' ipercalcemia maligna	▪ fl 60 mg/10 ml	
			*60-90 mg/mese (ogni 21-28 gg)	▪ fl 90 mg/10 ml	



		✓	Trattamento del morbo di Paget osseo		
			*5 mg/anno (una sola infusione ogni 12 mesi)		
Acido clodronico	ACIDO CLODRONICO (DOC GENERICI-EG); CLASTEON; CLIMACLOD; CLODEOSTEN; DRONICIT; CLODRON; CLODRONATO ABC; CLODY; DIFOSFONAL; LICLORACT; MOTICLOD; NIKLOD; OSTEONORM	✓	Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale	▪	fl 300 mg/10 ml EV/IM OS
		✓	Trattamento del mieloma multiplo	▪	fl da 100m g/3,3 ml
		✓	Trattamento dell'osteolisi neoplastica	▪	fl 200 mg/4 ml
		✓	Trattamento dell'iperparatiroidismo primario	▪	cps 400 mg
			*varia in relazione a patologia		
Denosumab	PROLIA	✓	Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture.	▪	fl 60 mg/ml SC
		✓	Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture		
			*60 mg ogni 6 mesi (2 somministrazioni/anno)		
Denosumab	XGEVA	✓	Prevenzione di complicazioni scheletriche in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa	▪	fl 120 mg 1.7 ml SC
			*120 mg/mese (ogni 28 gg)		

2.2 Farmaci a target biologico

Già nel biennio 2009-2010 l'AIFA, supportata dalla EMEA (ora European Medicines Agency, EMA), e a seguito della segnalazione ai sistemi di farmacovigilanza di alcuni casi di MRONJ, ha emanato due alert relativi alla somministrazione di farmaci anti-angiogenetici (Tabella 2), quali il bevacizumab e il sunitinib. Il bevacizumab, autorizzato dalla UE nel 2005, è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con tumore metastatico del colon o del retto, per il trattamento del carcinoma mammario metastatico, del tumore polmonare non a piccole cellule non resecabile avanzato e metastatico o recidivante, del tumore a cellule renali avanzato e/o metastatico e del glioblastoma multiforme; il sunitinib, autorizzato dalla UE nel 2006, viene prescritto per il trattamento del tumore gastrointestinale stromale non operabile e/o metastatico maligno dopo fallimento del trattamento con imatinib, nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico e dei tumori pancreatici neuroendocrini ben differenziati non-resecabili o metastatici con progressione della malattia negli adulti.

La fonte AIFA rivela che il bevacizumab, somministrato a più di 800.000 pazienti oncologici in tutto il mondo fino al 2010, sono stati segnalati, dalla casa produttrice, 55 casi di MRONJ. Per il sunitinib, il numero di pazienti trattati in tutto il mondo, fino al 2010, è stato stimato in 100.000 unità e, tra questi, sono state registrate 27 segnalazioni di evento avverso di MRONJ. Nella maggior parte dei casi segnalati di MRONJ da bevacizumab o sunitinib è stato riportato il concomitante o precedente trattamento con BP, oltre alla presenza



di altri fattori di rischio per MRONJ (per esempio radioterapia, glucocorticoidi, procedure chirurgiche dento-alveolari, scarsa igiene orale, fumo).

Tabella 2. Farmaci a target biologico MRONJ relati (OS= via orale; EV=via endovenosa; IM=via intramuscolare, SC=sottocutanea)

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	INDICAZIONI	FORMULAZIONE	VIA SOMMINISTRAZIONE
INIBITORI di TIROSIN KINASI (TKI)				
Sunitinib	SUNITINIB TEVA, SUTENT	Trattamento del carcinoma renale metastatico (MRCC) Trattamento dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) Trattamento del tumore neuroendocrino pancreatico (pNET)	cps 12,5 mg cps 25 mg cps 37,5 mg cps 50 mg	OS
Sorafenib	NEXAVAR	Trattamento dell'epatocarcinoma (HCC) Trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) Trattamento del carcinoma differenziato della tiroide	cps 200 mg	OS
Cabozantinib	CABOMETYX, COMETRIQ	Trattamento del carcinoma midollare della tiroide Trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC)	cps 20mg cps 40mg cps 60mg cps 80mg	OS
INIBITORI di VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)				
Bevacizumab	AVASTIN, MVASI	Trattamento del carcinoma mammario metastatico Trattamento del carcinoma colon-rettale metastatico (mCRC) Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) Trattamento del carcinoma ovarico epiteliale Trattamento del carcinoma renale metastatico (mRCC)	fl 25 mg/ml	EV
Aflibercept	ZALTRAP	Trattamento del carcinoma colo-rettale metastatico (MCRC)	fl 25mg/ml	EV
INIBITORI di mammalian TARGET OF RAPAMYCIN (mTOR)				
Everolimus	AFINITOR, EVEROLIMUS EG, VOTUBIA, CERTICAN	Trattamento del carcinoma mammario metastatico Trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC) Trattamento di tumori neuroendocrini che originano da stomaco, intestino, polmone o pancreas	cps 0,1 mg cps 0,25 mg cps 0,5 mg cps 0,75 mg cps 1 mg cps 2 mg cps 2,5 mg cps 5 mg	OS



cps 10 mg

Temsirolimus	TORISEL	Trattamento del carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) Trattamento del linfoma a cellule mantellari	fl 30 mg/1,8 ml	EV
---------------------	---------	---	-----------------	-----------

3. INTRODUZIONE al gruppo PROMaF (già PROMaB)

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

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

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

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

4. DESTINATARI

Questo documento è diretto agli odontoiatri, igienisti dentali, medici di base e a tutti gli specialisti coinvolti nel percorso di cura dei pazienti in trattamento o in previsione di trattamento con farmaci associati a MRONJ. Ogni operatore sanitario avrà cura di dare ampia diffusione ai pazienti mediante gli stampati informativi (Allegato 7).

5. SCOPO

Questo documento intende standardizzare l'applicazione dei protocolli di prevenzione al fine di ridurre l'incidenza di MRONJ in pazienti sottoposti a terapia con i farmaci citati, quali anti-riassorbitivi (i.e. BP, DNB) e i farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib).

6. RESPONSABILITÀ



La gestione responsabile dei protocolli di prevenzione di MRONJ nei pazienti in terapia con i farmaci citati, quali anti-riassorbitivi (i.e. BP, DNB) e i farmaci a cosiddetto target biologico (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib) da parte di ogni singolo operatore sanitario è descritta in Allegato 8.

7. PROCEDURE OPERATIVE

Qualora un medico di medicina generale (MMG) o altro specialista riscontri la necessità di prescrivere una terapia con farmaci MRONJ-relati, fermo restando il principio di libera scelta del cittadino, quest'ultimo dovrebbe essere informato della possibilità di un percorso assistenziale dedicato all'interno di codesta Azienda. Per potere accedere all' U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02) dell'AOUP dall'esterno, il paziente, che deve iniziare o è già in terapia pregressa con i farmaci implicati, dovrà rivolgersi al CUP (telefonando al seguente numero telefonico 091 2776161 oppure collegandosi al link <https://cup.policlinico.pa.it/index.vm>), e dovrà essere in possesso di una richiesta SSN di "visita odontoiatrica – primo accesso", di una RX arcate dentarie superiore e inferiore -eseguita da non più di 30 giorni- e del modulo compilato dal MMG o dallo specialista (Allegato 9).

L'accesso all' U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02) dell'AOUP da parte di pazienti già in regime di ricovero ordinario DS presso codesta Azienda avverrà in regime di consulenza, previa prenotazione via intranet o via mail: medicinaorale@odonto.unipa.it: il paziente dovrà essere in possesso di una RX arcate dentarie superiore e inferiore -eseguita da non più di 30 giorni- e del modulo compilato dallo specialista che lo invia (Allegato 9).

Presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02), verranno adottate le procedure di management previste dal gruppo PROMaF per la prevenzione di MRONJ in soggetti candidati o già sottoposti al trattamento con questi farmaci (Allegati 1,2,3,4,5) previo consenso informato (Allegato 10). Qualora, dopo la valutazione effettuata presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02) il paziente volesse proseguire il management odontoiatrico presso una struttura esterna all'Azienda, gli verrà fornito un modulo compilato con le indicazioni del caso (Allegato 11), da presentare allo specialista di fiducia.

Nel caso in cui, il paziente, già trattato da epoca pregressa con qualche farmaco implicato, riveli all'atto della prima visita la presenza di un quadro compatibile con MRONJ, escluse le patologie che vanno in diagnosi differenziale con la MRONJ, si dovrà procedere con il protocollo di prevenzione secondaria o terziaria (Allegati 12, 13, 14); tale procedura è indispensabile al fine favorire una diagnosi precoce del paziente, una rapida terapia e per evitare lo sviluppo di complicanze, che determinerebbero una notevole riduzione della qualità della vita dei pazienti (e.g. frattura della mandibola).

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

È necessario ribadire la giusta cautela che il medico prescrittore dovrebbe adottare nel trattare i pazienti che assumono farmaci antiassorbitivi (i.e. BP, DNB) e farmaci a target biologico, sempre perseguendo il beneficio del paziente stesso al quale dovranno essere ampiamente chiariti i possibili effetti collaterali e reazioni avverse derivanti dalla terapia.

8. AVVIO DELLA PROCEDURA E MONITORAGGIO

L'inizio della procedura è stata avviata dal Direzione Sanitaria, la quale ha provveduto e provvede ad informare il personale sanitario interessato operante all'interno dell'azienda e a sottolineare che ogni operatore/prescrittore di farmaci a antiassorbitivi/target biologico è responsabile della segnalazione dell'evento avverso all'U.O.C. di Farmacologia Clinica (86.01.0) e dell'invio del paziente all'U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02). L'AOUP è responsabile del monitoraggio della presente procedura.



9. REVISIONE

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

10. LINK UTILI

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

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

www.fda.gov

www.reteoncologica.it

www.sipmo.it

www.sicmf.org/

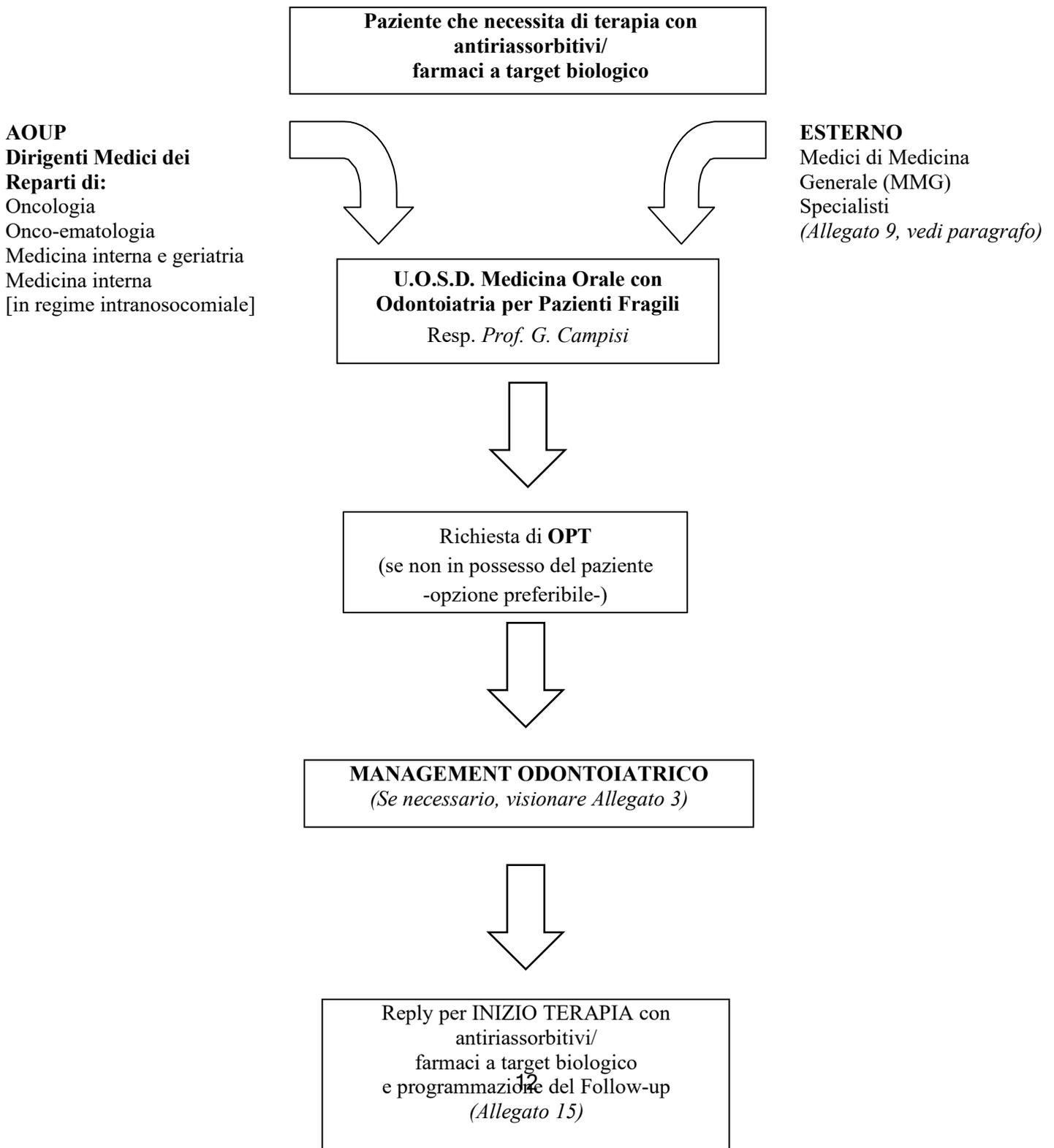
https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf

Bibliografia

- Bedogni, A.; Fusco, V.; Agrillo, A.; Campisi, G. Learning from Experience. Proposal of a Refined Definition and Staging System for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Oral Dis* **2012**, *18*, 621, doi:10.1111/J.1601-0825.2012.01903.X.
- Bedogni, A.; Campisi, G.; Fusco, V. GUIDA PRATICA PER OPERATORI SANITARI.
- Campisi, G.; Bedogni, A.; Fusco, V. *Raccomandazioni Clinico-Terapeutiche Sull'osteonecrosi Delle Ossa Mascellari (ONJ) Farmaco-Relata e Sua Prevenzione*; ISBN 9788855091473.
- Di Fede, O.; Panzarella, V.; Mauceri, R.; Fusco, V.; Bedogni, A.; Lo Muzio, L.; Sipmo Onj Board; Campisi, G. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int* **2018**, *2018*, doi:10.1155/2018/2684924.
- Ruggiero, S.L.; Dodson, T.B.; Aghaloo, T.; Carlson, E.R.; Ward, B.B.; Kademani, D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **2022**, *80*, 920–943, doi:10.1016/J.JOMS.2022.02.008.
- Nicolatou-Galitis, O.; Kouri, M.; Papadopoulou, E.; Vardas, E.; Galiti, D.; Epstein, J.B.; Elad, S.; Campisi, G.; Tsoukalas, N.; Bektas-Kayhan, K.; et al. Osteonecrosis of the Jaw Related to Non-Antiresorptive Medications: A Systematic Review. *Supportive Care in Cancer* **2019**, *27*, 383–394, doi:10.1007/S00520-018-4501-X/TABLES/4.

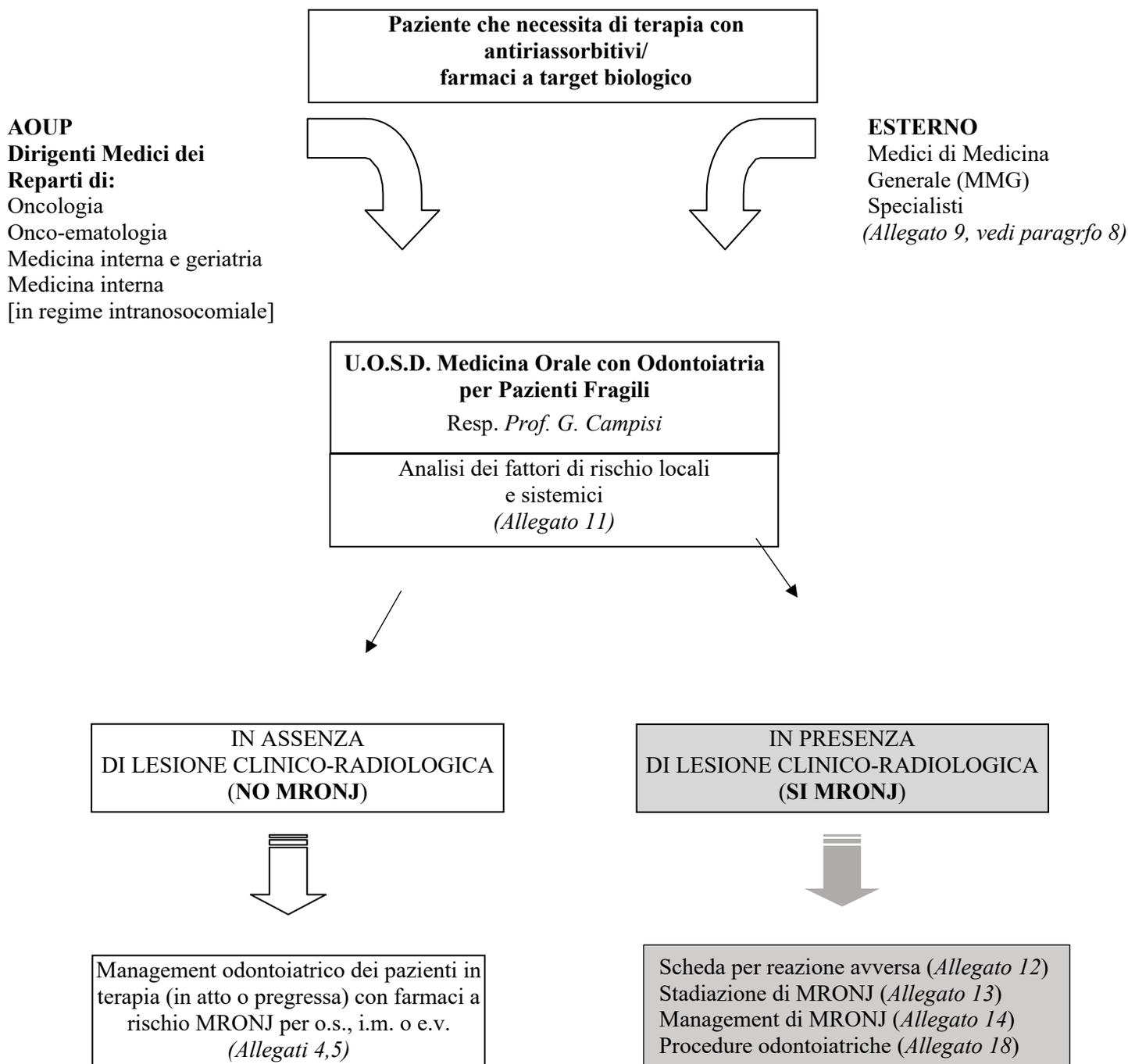


Allegato 1. Flowchart del percorso del paziente candidato a terapia con farmaci MRONJ-Relati





Allegato 2. Flowchart del percorso del paziente in terapia progressa o in atto con farmaci MRONJ-Relati





Allegato 3. Management odontoiatrico del paziente candidato alla terapia con farmaci MRONJ-RELATI

ATTENTA VALUTAZIONE DEL CAVO ORALE	
ESAME CLINICO-RADIOGRAFICO	Visita odontostomatologica
	Ortopantomografia
	Compilazione della cartella clinica e record fotografico
AGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN ADEGUATO STATO DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI IGIENE ORALE	
PROCEDURE ODONTOIATRICHE NON-CHIRURGICHE	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui) • Sedute di igiene orale professionale (<i>scaling e root planning</i>) • Sedute di fisioterapia orale • Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura della protesi rimovibile allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari • Terapia endodontiche, conservative e protesiche • Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, se si ottiene una buona compliance all'igiene orale; in caso contrario, è auspicabile l'estrazione dentaria • Eventuali applicazioni topiche di fluoro
PROCEDURE ODONTOIATRICHE CHIRURGICHE	<ul style="list-style-type: none"> • Avulsione di denti con prognosi infausta (e.g. denti con malattia parodontale severa) o non recuperabili con procedure conservative. Avulsioni di denti in inclusione parziale (e.g. inclusione mucosa) * • Gli impianti dentali possono essere posizionati solo se è possibile posticipare l'inizio della terapia con i farmaci relati al rischio di MRONJ, fino ad osteointegrazione avvenuta • La terapia implantare è sconsigliata quando il paziente deve sottoporsi alla terapia per ev a causa di patologie oncologiche.
VALUTARE I RISCHI-BENEFICI DI POSTICIPARE L'INIZIO DELLA TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI/ A TARGET BIOLOGICO	
<ul style="list-style-type: none"> • L'inizio della terapia con i farmaci relati al rischio di MRONJ dovrebbe essere posticipato, quando possibile, fino al raggiungimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale. Per garantire una completa guarigione clinica e radiografica dei tessuti, la terapia deve essere iniziata almeno 4-6 settimane dopo tutte le procedure odontoiatriche invasive. • Stretta collaborazione tra oncologo o medico internista e medico orale/odontostomatologo o altro specialista coinvolto nella cura del paziente. 	
SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA	
<ul style="list-style-type: none"> • Consegna di materiale informativo per il paziente (<i>Allegato 7</i>) • Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti delle ossa mascellari durante il trattamento con i farmaci a rischio e per almeno i primi 5 anni successivi al termine della terapia con gli stessi farmaci per i pazienti oncologici o osteometabolici ad alto rischio. • Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore). • Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base alla via di somministrazione degli anti riassorbitivi/farmaci a target biologico (o.s., sottocute, e.v.), al numero di fattori di rischio concomitanti, e allo stato di salute del cavo orale. • Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale 	
* I denti inclusi, completamente ricoperti da tessuto osseo, non rappresentano siti "a rischio" e non necessitano di rimozione chirurgica.	



Allegato 4. Management odontoiatrico del paziente in terapia progressa o in atto con farmaci MRONJ-Relati

ATTENTA VALUTAZIONE DEL CAVO ORALE	
ESAME CLINICO-RADIOGRAFICO	<ul style="list-style-type: none"> • Visita odontostomatologica • In presenza di segni/sintomi di MRONJ • Prescrizione di OPT o TC del massiccio-facciale (Cone beam o spirale) • Compilazione della cartella clinica e record fotografico
Segni e sintomi di MRONJ	<ul style="list-style-type: none"> • Ascesso • Esposizione ossea • Fistola cutanea • Rinorrea • Alitosi • Fistola intraorale • Dolore mandibolare di origine ossea • Frattura della mandibola • Deformazione mandibolare • Infiammazione delle mucose • Alveolo post-estrattivo che non guarisce • Disestesia/parestesia (Intorpidimento delle labbra) • Secrezione purulenta • Gonfiore dei tessuti molli • Perdita spontanea di frammenti ossei • Improvvisa mobilità dentale/implantare • Mal di denti • Trisma
AGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN ADEGUATO STATO DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI IGIENE ORALE	
PROCEDURE ODONTOIATRICHE NON-CHIRURGICHE	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminazione dei fattori di rischio locali (e.g. margini dentali appuntiti o taglienti, manufatti protesici e/o restauri conservativi incongrui) • Sedute di igiene orale professionale (<i>scaling e root planning</i>) • Sedute di fisioterapia orale • Eventuale modifica, sostituzione e/o ribasatura della protesi rimovibile allo scopo di ridurre la compressione meccanica dei tessuti orali e prevenire fenomeni di decubito, soprattutto nella regione della flangia linguale delle protesi inferiori (i.e. cresta miloioidea) o in presenza di tori palatini e/o mandibolari • Terapia endodontiche, conservative e protesiche • Splintaggio dei denti con grado di mobilità 1 o 2, se si ottiene una buona compliance all'igiene orale; in caso contrario, è auspicabile l'estrazione dentaria • Eventuali applicazioni topiche di fluoro
PROCEDURE ODONTOIATRICHE CHIRURGICHE	<ul style="list-style-type: none"> • Avulsione di denti con prognosi infausta (e.g. denti con malattia parodontale severa) o non recuperabili con procedure conservative, previa prescrizione della profilassi antibiotica di prevenzione MRONJ. • Avulsioni di denti in inclusione parziale (e.g. inclusione mucosa) * • Le procedure di chirurgia parodontale sono indicate, solo se finalizzate al trattamento di processi infiammatori/infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive. • Nel caso di peri-implantite, è indicata la terapia chirurgica, da eseguire dopo prescrizione della profilassi antibiotica di prevenzione MRONJ, previo consenso informato per il potenziale rischio a breve e a lungo termine. • Prima di ogni procedura chirurgica, in caso di parere favorevole del medico prescrittore, è auspicabile una sospensione del farmaco prima dell'intervento chirurgico programmato e fino al completamento del processo biologico (clinico e



	<p>radiologico) di guarigione dei tessuti (Allegato 16)</p> <ul style="list-style-type: none">• L'implantologia è controindicata nei pazienti oncologici e sconsigliata nei pazienti osteometabolici.
SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE NEI CONFRONTI DEL PROBLEMA	
<ul style="list-style-type: none">• Consegna di materiale informativo per il paziente (<i>Allegato 7</i>)• Istruzioni al fine di evitare qualsiasi procedura elettiva dentale o chirurgica invasiva nei confronti delle ossa mascellari durante e al termine del trattamento con i farmaci a rischio• Istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (e.g. dolore, gonfiore).• Istituzione di un programma di follow-up clinico-radiografico periodico, la cui frequenza sarà stabilita in base alla via di somministrazione degli antirassorbitivi/farmaci a target biologico (o.s., sotto cute, e.v.), al numero di fattori di rischio concomitanti, e allo stato di salute del cavo orale.• Motivazione del paziente circa l'importanza di una buona igiene orale• Prima di essere sottoposto a qualsiasi procedura odontoiatrica che comporti manipolazione delle ossa mascellari, il paziente dovrebbe essere informato circa le possibili complicazioni della terapia con antirassorbitivi/ a target biologico e il potenziale rischio sia a breve che a lungo termine di MRONJ.	
<p>* I denti inclusi, completamente ricoperti da tessuto osseo, non rappresentano siti "a rischio" e non necessitano di rimozione chirurgica.</p>	



Allegato 5. Management odontoiatrico dei pazienti a rischio di MRONJ

Procedure <u>non chirurgiche</u>	Pazienti Oncologici con MTS ossee o MM	Pazienti Osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata	Indicata
Protesi	Possibile	Possibile
Procedure <u>chirurgiche*</u>		
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata	Indicata
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata	Possibile
Implantologia	Controindicata	Possibile**
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata	Indicata

*È necessario garantire una guarigione di prima intenzione dei tessuti molli.

Ad eccezione dei pazienti in trattamento con basse dosi di Denosumab che non richiedono la sospensione dei farmaci prima dell'intervento chirurgico, le terapie con bisfosfonati dovrebbero essere riprese una volta raggiunta la guarigione della ferita (4-6 settimane).

** È consigliabile informare il paziente del rischio a lungo termine di una osteonecrosi delle ossa mascellari indotta dalla chirurgia implantare.

(Modificata da A. Bedogni et al. (2023). Italian Position Paper (SIPMO-SICMF) on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Qeios. doi:10.32388/PBUJ6Z.)



Allegato 6. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione (2020). (Link: https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf)





Allegato 7. Volantino informativo per pazienti oncologici (Link: <http://giuseppinacampisi.it/wp-content/uploads/flyers/PROMAF.pdf>)

DAY SERVICE AMBULATORIALE PER PAZIENTI ONCOLOGICI

È un percorso organizzativo e operativo di assistenza specialistica ambulatoriale complessa situato in ambito ospedaliero in seguito all'esecuzione di una visita specialistica effettuata su richiesta del Medico di Medicina Generale.

Questo servizio trae spunto dal progetto **PROMaF** (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei mascellari da Farmaci - già PROMaB), nel quale una task force di medici specialistici è dedicata alla cura e prevenzione dell'osteonecrosi delle ossa mascellari associata all'assunzione di bifosfonati, denosumab, di farmaci antiangiogenetici e di farmaci anti-riassorbitivi.

Questo modello è particolarmente indicato per la prevenzione e la terapia delle reazioni avverse e degli effetti collaterali legati alle cure farmacologiche nei pazienti oncologici, che necessitano di prestazioni multiple integrate e/o complesse e che non richiedono sorveglianza ed osservazione medica e/o infermieristica protratta per tutta la durata dei singoli accessi (e.s.DH o ricovero in regime di degenza ordinaria).
Le più comuni lesioni orali dei pazienti oncologici sono:

**MUCOSITI E ULCERE
INFEZIONI ORO-DENTALI
OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI
IPOSICCALIA - XEROSTOMIA**

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"

Unità Operativa di Medicina Orale e Odontoiatria per pazienti fragili

Settore di ricerca clinica "V. MARGIOTTA"
Dipartimento Di.Chir.On.S. - unipa

Resp. Prof. G. Campisi

EQUIPE

Prof.ssa G. Campisi (odontoiatra)
Prof. G. PIZZO (odontoiatra)
Prof.ssa O. Di Fedè (odontoiatra)

Dott.ssa M. Bazzano (borista, psicoterapeuta)
Dott.ssa R. Coniglio (ginecista dentale)
Dott. R. Maureri (odontoiatra)
Dott. D. Montemaggiore (borista, informatico)
Dott.ssa V. Panzarella (odontoiatra)
Dott. P. Tozzo (odontoiatra in comando da A.OO RR. Palermo)

Sig.ra F. Spalletta (infermiere)
Sig. L. Calà (infermiere)

Telefono 091.6554612
Email medicinaorale@odonto.unipa.it

Per prenotazioni contattare il CUP
Tel. 800894372
cup.policlinicogiaccione.it

Questo Day Service nasce dalla esperienza clinica e scientifica del progetto PROMaF

Via del Vespro 129,
90127, Palermo

DAY SERVICE AMBULATORIALE

MEDICINA ORALE PER PAZIENTI ONCOLOGICI

Una filiera di servizi medici integrati per raggiungere l'eccellenza sanitaria

QUESTO PERCORSO RAPPRESENTA UNA SEMPLIFICAZIONE DELL'ACCESSO ALLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI:

- Iter diagnostico: esami ematochimici, iconografia digitale, biopsie incisionali e microbiopsie, esami citologici e microbiologici
- Esecuzione di almeno 1 esame strumentale:
 - o Ortopantomografia
 - o TC massiccio-facciale
- Management chirurgico odontoiatrico: avulsioni dentarie e bonifica del cavo orale, sequestrectomie
- Richiesta multiprescrittiva di approfondimento (percorsi assistenziali preferenziali)
- Follow-up
- Certificazioni di diagnosi
- Certificazioni di prognosi
- Certificazione giustificativa di assenza

CRITERI DI ALLERTA PER L'INNO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ONCOLOGICA E CRITERI DI ELEZIONE PER PAZIENTI CANDIDATI ALLA TERAPIA ONCOLOGICA

MUCOSITI E ULCERE

Danno delle mucose di rivestimento del tratto gastrointestinale e delle vie aeree superiori.

SEGN E SINTOMI

- Eritema
- Ulcera
- Dolore
- Disgeusia (diminuzione o alterazione del senso del gusto)
- Disfagia (difficoltà a deglutire)

Puo compromettere lo stato nutrizionale del soggetto

INFEZIONI ORO-DENTALI

Il danno diretto e indiretto da parte dei farmaci o della radioterapia porta ad un aumento del rischio di infezioni.

Infezioni BATTERICHE

- colpiscono più frequentemente le gengive e i denti
- possono causare febbre e batteriemie sistemiche

Infezioni MICOTICHE

- principalmente da *Candida albicans*
- colpiscono il 40% dei casi di mucosite
- nel 70% dei casi viene coinvolta la lingua

Infezioni VIRALI

- primarie o secondarie da *Herpes Simplex Virus (HSV)*
- ricorrenti da *Varicella-Zoster Virus (VZV)* e da *Citomegalovirus (CMV)*

OSTEONECROSIS DELLE OSSA MASCELLARI

Reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi delle ossa mascellari di soggetti esposti al trattamento con farmaci antineoplastici, antiassorbitivi (e.s. denosumab) e/o antiangiogenetici (e.s. aminobisfosfonati), in assenza di precedente trattamento radiante.

SEGN E SINTOMI

- Esposizione cronica di osso necrotico
- Dolore
- Alitosi
- Accesso odontogeno
- Asimmetria Mandibolare
- Fistola mucosa e/o extraorale
- Mobilità dentale a rapida insorgenza
- Sequestro spontaneo di frammenti ossei
- Tumefazione dei tessuti molli
- Parestesia/dissestesia delle labbra
- Trisma

PERCORSO DAY SERVICE (DS) AMBULATORIALE IN MEDICINA ORALE

per la VALUTAZIONE o la CURA
dei casi di reazioni avverse ed effetti collaterali legati alle terapie oncologiche

COME FUNZIONA IL SERVIZIO

IL PAZIENTE VA DAL MEDICO DI FAMIGLIA O DALL'ONCOLOGO

➔

CHE RICHIEDE UNA VISITA SPECIALISTICA

IL PAZIENTE PRENOTA LA VISITA PER L'AMBULATORIO DI MEDICINA ORALE AL CUP

↓

L'ODONTOIATRA ESEGUE LA VISITA PRESSO L'AMBULATORIO DI MEDICINA ORALE; SE RILEVA IL SOSPETTO DI PATOLOGIE ORALI CORRELATE ALLA PATOLOGIA ONCOLOGICA DI BASE DISPONE IL PERCORSO DI DS CON RICETTA MEDICA

INFIERMIERE DEDICATO CHE ORGANIZZA IL PERCORSO DI DS STABILITO DAGLI ESPERTI DELLA U.O.

IL PAZIENTE VIENE CURATO E CORRETTAMENTE INFORMATO

RICEVE UNA LETTERA PER L'ONCOLOGO E IL MEDICO DI FAMIGLIA CON LE INDICAZIONI RELATIVE A DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP

RICHIESTA DI VISITA SPECIALISTICA

PRESSO LA STRUTTURA EROGANTE IL DS

L'Odontoiatra esperto in Medicina Orale, a partire dalla prima visita specialistica, se ravvisa sospetti di effetti collaterali e/o reazioni avverse a farmaci antineoplastici, antiassorbitivi e/o antiangiogenetici:

- informa il Paziente e il Curante
- compila la scheda clinica ambulatoriale
- organizza il percorso diagnostico utilizzando le risorse della struttura erogante il DS

DAY-SERVICE (DS) PAZIENTI ONCOLOGICI

Prevede l'organizzazione di "pacchetti di accertamento diagnostici", da eseguire in tempi brevi (entro 30 gg.), sotto il coordinamento dell'equipe di Medicina Orale al fine di ottenere la diagnosi e la pianificazione di un eventuale piano terapeutico, follow-up con diminuzione dei costi, dei tempi di attesa, una migliore comunicazione e qualità di vita del paziente.

LINKS UTILI

<http://www.sipmo.it>
<http://www.policlinico.pa.it>

19



Allegato 8. Tabella dei ruoli

ATTORI	RESPONSABILITÀ ATTRIBUITE
<p>Medico di MEDICINA GENERALE (MMG)</p> <p>Specialisti in:</p> <p>ONCOLOGIA ONCOEMATOLOGIA GERIATRIA MEDICINA INTERNA ORTOPEDIA FISIATRIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Motivazione e sensibilizzazione del paziente attraverso l'informazione e la formazione del paziente sui rischi derivanti dalla terapia con farmaci MRONJ relati - Questionario status dentale (Allegato 17) - Acquisizione del consenso informato prima dell'impostazione della terapia con farmaci MRONJ-relati - Invio del paziente che deve iniziare o che ha già iniziato terapia con antiriassorbitivi /farmaci a target biologico all'UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili 35.02 (Allegato 9), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Invio del paziente con sospetta o confermata MRONJ all'UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili 35.02 (Allegato 9), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Collaborazione multidisciplinare - Reply al medico prescrittore (Allegato 15) - Invio del modulo informativo per l'odontoiatra (Allegato 11) - Recall dei pazienti a seguito del monitoraggio
<p>ODONTOIATRA IGIENISTA DENTALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Motivazione e sensibilizzazione del paziente attraverso l'informazione e la formazione del paziente in merito alla corretta igiene orale ed alla necessità di comunicare immediatamente ogni segno/sintomo del cavo orale in caso di terapia con antiriassorbitivi/farmaci a target biologico - Inserimento dei pazienti (es. paziente oncologico vs osteometabolico) nei programmi di prevenzione primaria e secondaria di MRONJ farmaco relata - Invio del paziente con sospetta o confermata MRONJ all'UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili 35.02 (Allegato 9), secondo le modalità descritte nel paragrafo 8 - Applicazione del "Management Odontoiatrico" previsto nelle tabelle PROMaF (Allegati 3, 4, 5) - Collaborazione multidisciplinare - Reply al medico prescrittore (Allegato 15) - Eventuale procedura di segnalazione al referente AIFA in caso di evento avverso (i.e. MRONJ) (Allegato 12)
<p>Farmacologo clinico (referente AIFA)</p>	<p>In caso di evento avverso (i.e. MRONJ), avviare la procedura di segnalazione all' AIFA, al Direttore Sanitario e al referente RM</p>
<p>Direttore Sanitario Direttore di Presidio</p>	<p>Informare e diffondere la procedura a tutto il personale delle UU.OO.</p>
<p>Referente RM</p>	<p>Monitoraggio della procedura</p>



Allegato 9. Lettera di accompagnamento del paziente, compilata da MMG o specialista prescrittore di farmaci MRONJ-Relati

Alla cortese attenzione dei colleghi dell'U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili

DIPARTIMENTO DI RIABILITAZIONE, FRAGILITA', E CONTINUITA' ASSISTENZIALE
AOUN "P. GIACONE" Palermo

Palermo.....

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

SINTESI ANAMNESTICA

INDICAZIONE DEL FARMACO PER PATOLOGIA ONCOLOGICA PATOLOGIA
OSTEOMETABOLICA
VIA DI SOMMINISTRAZIONE.....

HA GIÀ ASSUNTO

ANTIRIASSORBITIVO:

- Bisfosfonati (specificare).....

- Denosumab.....

FARMACI A TARGET BIOLOGICO.....

- TERAPIA IN ATTO? SI NO

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

- SE LA TERAPIA È STATA SOSPESA, DA QUANTO TEMPO? (INDICARE LA DATA DI FINE TERAPIA)
.....

DEVE INIZIARE TERAPIA CON

ANTIRIASSORBITIVO:

- Bisfosfonati (specificare).....

- Denosumab.....

FARMACI A TARGET BIOLOGICO.....

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

- RICHIESTA SSN "VISITA ODONTOSTOMATOLOGICA – PRIMO ACCESSO" - CLASSE DI PRIORITÀ U

- RX ARCADE DENTARIE (PELLICOLA/CD CON REFERTO CARTACEO) ESEGUITA DA NON PIÙ DI 30
GIORNI.

In attesa di tuo gradito riscontro,
Cordiali saluti

FIRMA DEL MEDICO



Allegato 10. Dichiarazione di ricevuta informazione e consenso al trattamento di chirurgia in pazienti a rischio di MRONJ

Palermo / /

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

La informo che i pazienti che assumono o hanno assunto farmaci relati all'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ), per via endovenosa, intramuscolare, sottocute e per os, hanno un maggiore rischio di insorgenza di focolai osteonecrotici singoli o multipli delle ossa mascellari, che comportano la formazione di sequestri ossei delle ossa mascellari e che sembrano attualmente non giovare di alcun trattamento.

Diversi fattori di rischio/scatenanti sono stati riconosciuti dalla letteratura internazionale (Tabella).

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



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

Dichiara

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

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

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

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

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

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

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

Presta pertanto il suo assenso all'intervento ed alle terapie che gli sono state illustrate e spiegate.

(firma del paziente o del legale rappresentante)

firma del medico



Allegato 11. Modulo informativo per l'odontoiatra

Il/La paziente..... C.F.
affetto/a da

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

sta assumendo.....
(specificare antiriassorbitivi/farmaci a target biologico)
dal

ha assunto.....specificare antiriassorbitivi/farmaci a target biologico)
dal al

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

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

Procedure odontoiatriche necessarie e consigliate:

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

Tempi/date previsti per ulteriori controlli/trattamenti:

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

Porgendo cordiali saluti, resto a disposizione per ogni ulteriore chiarimento

data ____ / ____ / ____

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

Firma e timbro del Medico



Allegato 12. Modello per segnalazione reazione avversa a farmaco (ADR)
 (Link: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>)

 AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO  RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA	SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI Inviare al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, all'indirizzo pubblicato sul sito dell'AIFA (https://www.aifa.gov.it/responsabili-farmacovigilanza)
---	---

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

1. INIZIALI <i>(nome - cognome)</i>	2. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	3. DATA DI NASCITA O ETÀ	4.a PESO (kg): 4.b ALTEZZA (cm): 4.c DATA ULTIMA MESTRUAZIONE: 4.d GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> settimana di gestazione:	5. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE STORIA CLINICA E CONDIZIONI CONCOMITANTI/PREDISPONENTI <i>Nel caso in cui le condizioni cliniche non siano concomitanti è richiesto di specificare le date di inizio e fine delle condizioni preesistenti</i>				

INFORMAZIONI SULLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE
Descriverle in modo dettagliato nella tabella sottostante

REAZIONE AVVERSA	DATA INIZIO	DATA FINE	GRAVITÀ	CRITERIO DI GRAVITÀ*	ESITO**
7.1			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.2			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.3			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.4			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.5			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.6			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		

*In caso di reazione grave è necessario specificare nella colonna "Criterio di gravità" almeno uno dei seguenti valori:

- Decesso
- Ha messo in pericolo di vita
- Ha causato o prolungato il ricovero in ospedale
- Invalidità grave o permanente
- Anomalie congenite/difetto di nascita
- Altra condizione clinicamente rilevante

**Specificare uno dei seguenti valori:

- Non disponibile
- Risoluzione completa il:
- Miglioramento
- Non ancora guarito
- Risoluzione con postumi
- Decesso



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO E/O STRUMENTALI RILEVANTI PER LE REAZIONI AVVERSE

Riportare i risultati e le date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

--

INFORMAZIONI SUI FARMACI SOSPETTI/INTERAGENTI

9. FARMACO/I SOSPETTO/I INTERAGENTE/I

Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento ai vaccini e ai medicinali biologici

FARMACO A					
9.A RUOLO DEL FARMACO: SOSPETTO <input type="checkbox"/> INTERAGENTE <input type="checkbox"/> SOSTANZA NON SOMMINISTRATA <input type="checkbox"/>					
DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
9.A.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:					
9.A.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO: USO IMPROPRIO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> SOVRADOSAGGIO <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> FARMACO CONTRAFFATTO <input type="checkbox"/> FARMACO ASSUNTO DAL PADRE <input type="checkbox"/> FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA <input type="checkbox"/> LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE <input type="checkbox"/> LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE <input type="checkbox"/>					
9.A.3 AZIONI INTRAPRESE: IL FARMACO È STATO SOSPESO? sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE <input type="checkbox"/> SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE: SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE? DOSE AUMENTATA <input type="checkbox"/> DOSE RIDOTTA <input type="checkbox"/> DOSE NON MODIFICATA <input type="checkbox"/> INFORMAZIONE NON NOTA <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>					
FARMACO B					
9.B RUOLO DEL FARMACO: SOSPETTO <input type="checkbox"/> INTERAGENTE <input type="checkbox"/> SOSTANZA NON SOMMINISTRATA <input type="checkbox"/>					
DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
9.B.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:					
9.B.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO: USO IMPROPRIO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> SOVRADOSAGGIO <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> FARMACO CONTRAFFATTO <input type="checkbox"/> FARMACO ASSUNTO DAL PADRE <input type="checkbox"/> FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA <input type="checkbox"/> LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE <input type="checkbox"/> LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE <input type="checkbox"/>					



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE
SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:
SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?
DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

INFORMAZIONI SUI FARMACI CONCOMITANTI

10. FARMACO/I CONCOMITANTE/I

Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento per i vaccini e i medicinali biologici

10.A DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.B DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.C DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.D DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

11. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (Specificare):

DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

12. DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

In questa sezione è possibile inserire una breve descrizione del caso, eventuali stati particolari (come, ad esempio, l'allattamento), farmaci utilizzati per curare la reazione o qualsiasi ulteriore informazione rilevante per la reazione avversa

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

13. INDICARE SE LA REAZIONE SPONTANEA È STATA OSSERVATA NELL' AMBITO DI:

Segnalazione spontanea

Segnalazione da studio

Specificare il tipo di studio:



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

9.B.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? sì NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? sì NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? sì NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO C

9.C RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.C.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.C.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO

FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9.C.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? sì NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? sì NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? sì NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO D

9.D RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.D.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.D.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO

FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9.D.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? sì NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? sì NO



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

da usi speciali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale)
non interventistico specificare il nome dello studio:

14. QUALIFICA DEL SEGNALATORE

- MEDICO
MEDICO OSPEDALIERO
MEDICO MEDICINA GENERALE
 PEDIATRA LIBERA SCELTA
MEDICO DISTRETTO
FARMACISTA
INFERMIERE
ALTRO
Specificare:

15. DATI DEL SEGNALATORE

*I dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale.
Inserire almeno un recapito tra telefono e indirizzo email*

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TELEFONO/FAX:

E-MAIL:

REGIONE:

ASL/AZIENDA OSPEDALIERA:

DATA DI COMPILAZIONE:

FIRMA

Informativa ai sensi dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "GDPR"), l'Agenzia italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare, rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, appositamente realizzata allo scopo di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci inviate da operatori sanitari, cittadini o altri segnalatori.

I dati sono raccolti, in ottemperanza alla normativa vigente, in particolare al decreto 30 aprile 2015 (Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza ed adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n.228 Legge di stabilità 2013) all'esclusivo scopo di attuare i compiti e le funzioni attribuiti all'Agenzia - in materia di farmacovigilanza - dall'art. 48 della legge istitutiva (d.l. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella l. 24 novembre 2003, n. 326). Il trattamento è effettuato per motivi di interesse pubblico rilevante ai sensi dell'art. 9, paragrafo 2 lett g) del Regolamento Europeo 2016/679 e dell'art. 2 sexies comma 2 lett. z) del d.lgs 196/2003.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria al fine del corretto adempimento, da parte del Titolare, degli obblighi di raccolta e valutazione delle sospette reazioni avverse, come previsto dalla legislazione vigente.

I dati personali saranno conservati per il tempo necessario al perseguimento delle finalità per le quali sono stati acquisiti e saranno trattati, attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati ed adeguatamente istruiti, nonché, per lo svolgimento di specifiche attività, da enti esterni, pubblici e/o privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del GDPR, responsabili del trattamento. I dati saranno inoltre trasmessi per via elettronica, in ottemperanza agli articoli 22 e 24 del Decreto 30 aprile 2015 alla banca dati Eudravigilance.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'Agenzia, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali, la rettifica, la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento, nonché di opporsi al trattamento medesimo (articoli 15 e ss. del GDPR). L'apposita istanza può essere presentata contattando il Titolare all'indirizzo direzione generale@aifa.gov.it o il Responsabile della protezione dei dati personali all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it. Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno infine il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie.



Allegato 13. Stadiazione clinica-radiologica di MRONJ secondo SICMF-SIPMO (Campisi et al. 2020)

Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ

MRONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un *addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare** della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.

Stadio 1 **Segni clinici minori:** alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.

Segni TC: *ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale*, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.

a. asintomatica

b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

MRONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un *addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale* della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.

Stadio 2 **Segni clinici minori:** come per stadio 1.

Segni TC: *osteosclerosi diffusa*, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.

a. asintomatica

b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

MRONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:

Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.

Stadio 3 **Segni TC:** fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

a. asintomatica

b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)



Allegato 14. Management della MRONJ secondo SICMF-SIPMO (Campisi et al. 2020)

	TERAPIA
Stadio 1 (MRONJ focale)	<p>Protocollo standard: terapia medico-chirurgica combinata</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia dento-alveolare ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione perioperatoria NBP <p><i>Dettaglio per chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistolectomia, (anestesia locale/loco-regionale) con utilizzo di lembi muco-periostei per la chiusura primaria del sito chirurgico, in assenza di tensione; 2. chirurgia resettiva marginale, (anestesia locale/loco-regionale): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periostei, in assenza di tensione. <p><i>Indicazione:</i> recidiva di BRONJ dopo curettage osseo</p> <p><i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo su osso e mucose orali</p> <p><i>Dettaglio per terapia antisettica:</i></p> <p>stadio 1a (assenza di suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento</p> <p>stadio 1b (in presenza suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione del sito chirurgico</p> <p><i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i></p> <p>stadio 1a (assenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die]. Possibile associazione con metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ <i>Via di somministrazione:</i> per os ▪ <i>Durata:</i> dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>stadio 1b (presenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ <i>Via di somministrazione:</i> per os ▪ <i>Durata:</i> da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p><i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p>Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La</p>



**Stadio 2
(MRONJ
diffusa)**

terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:

- *biostimolazione (ozonoterapia, laser)*
- *ossigenoterapia iperbarica*
- *teriparatide (solo in paziente osteoporotico)*

Protocollo standard: terapia medicO-chirurgica combinata

- **Chirurgia resettiva**
- **Terapia antisettica topica**
- **Terapia antibiotica sistemica perioperatoria**
- **Sospensione perioperatoria NBP**

Dettaglio per Chirurgia resettiva:

1. **marginale** (anestesia loco-regionale o narcosi): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periostei in assenza di tensione

Indicazione: per localizzazione mandibolare di BRONJ; consigliabile in prima istanza in pazienti in trattamento con NBP per patologia osteometabolica

2. **segmentale** (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione.

Indicazione: per localizzazione mascellare di BRONJ, per recidiva BRONJ dopo resezione marginale della mandibola.

Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo

Dettaglio per Terapia antisettica:

- **stadio 2a (assenza di suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die)** dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento;
- **stadio 2b (in presenza suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die)** iniziata 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:

stadio 2a (assenza di suppurazione)

- *Molecola:* **sulbactam/ampicillina**¹ [1gr x 3/die] o **ceftriaxone**³ associata a **Metronidazolo**² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**
- *Via di somministrazione:* sistemica e.v.
- *Durata:* dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

stadio 2b (presenza di suppurazione)

- *Molecola:* *preoperatorio:* **amoxicillina + acido clavulanico**¹ [1gr x 3/die], o **sultamicillina** [750mg x 2/die] associata a **metronidazolo**² [500mgx 3/die]

peri-postoperatorio: **sulbactam/ampicillina**¹ [1gr x 3/die] o **ceftriaxone**³ associata a



metronidazolo² [500mgx 3/die]

In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**

- *Via di somministrazione:* per os preoperatoria, sistemica post-operatoria
- *Durata:* da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

Dettaglio per sospensione NBP: è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore.

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.

Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni.

Utile associare i seguenti presidi:

- *biostimolazione (ozonoterapia, laser)*
- *ossigenoterapia iperbarica*
- *teriparatide (solo in paziente osteoporotico)*

Protocollo standard: terapia medicO-chirurgica combinata

- **Chirurgia resettiva**
- **Terapia antisettica** topica
- **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria
- **Sospensione perioperatoria NBP**

Dettaglio per Chirurgia resettiva:

segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e RM; esame istologico separato dei margini di resezione.

Indicazione: pazienti in NBP per malattie oncologiche, ovvero recidiva BRONJ dopo resezione marginale, in pazienti con malattia di base giudicata stabile dal curante

Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo

Dettaglio per Terapia antisettica:

- **clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die)** dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento

Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antisettica preoperatoria come per stadio 2b

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:

- **Molecola: sulbactam/ampicillina¹** [1gr x 3/die] o **ceftriaxone³** associata a **Metronidazolo²** [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline

**Stadio 3
(MRONJ
complicata)**



sono consigliabili **eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina**

- *Via di somministrazione:* sistemica e.v.
- *Durata:* dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica preoperatoria come per stadio 2b.

Dettaglio per sospensione NBP: è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ

Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni.

Utile associare i seguenti presidi:

- *biostimolazione (ozonoterapia, laser)*
- *ossigenoterapia iperbarica*
- *teriparatide (solo in paziente osteoporotico)*

¹ attivi contro Gram-negativi e Gram-positivi β -lattamasi resistenti

² prevenzione delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi, particolarmente Bacteroides e cocchi gram-positivi anaerobi

³ attivi contro Gram-negativi o flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici
- utile in pazienti defedati



Allegato 15. Modello di Nulla Osta per pazienti candidati a terapia con farmaci MRONJ-Relati

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

Si certifica che il/la paziente.....

- non necessita di alcuna terapia odontoiatrica
- necessita di igiene orale professionale
- necessita di cure odontoiatriche non invasive eseguibili anche dopo l'inizio del farmaco (indicazioni fornite a mezzo lettera al paziente per suo odontoiatra).
- necessita di terapie di chirurgia dento/alveolare indispensabili e improcrastinabili (indicazioni fornite a mezzo lettera al paziente per suo odontoiatra), finalizzate alla risoluzione di patologie endo-parodontali.
- data prossimo appuntamento a 4 mesi _____

Nulla-osta ad assumere del/i farmaco/i antiriassorbitivo e/o antiangiogenetico per cui è stato sottoposto a visita:

CONCESSO **NON CONCESSO**

In caso di mancata concessione, il paziente sarà rivalutato per il nulla-osta al termine delle terapie indicate all'odontoiatra; si rammenta che è consigliato postergare l'inizio della terapia con farmaci associati al rischio di MRONJ 45 gg dopo l'ultima terapia chirurgica effettuata e previo controllo clinico-radiologico atto a valutare l'assenza di processo infettivo in corso.

Si precisa che l'inizio della somministrazione del farmaco associato a MRONJ è a discrezione dell'oncologo prescrittore, compatibilmente con le condizioni relative alla patologia primaria.

Secondo protocollo PROMaF (AOUP P.Giaccone di Palermo), il/la paziente è stato/a incluso/a in un programma di prevenzione di MRONJ, che prevede l'esecuzione di controlli clinici periodici quadrimestrali presso il nostro nosocomio

Palermo, _____

Firma e timbro del Dirigente Medico



Allegato 16. Sospensione del farmaco in pazienti a rischio di MRONJ in previsione di procedure chirurgiche odontoiatriche

Paziente che assume AR/AA ad alto dosaggio (patologia oncologica e MTS ossee o MM)		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica ^o
Denosumab (AR)	Dopo almeno 3 settimane da ultima somministrazione	
Bevacizumab (AA)	Dopo 5-8 settimane da ultima somministrazione	
Sunitinib (AA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	

Paziente che assume AR a basso dosaggio (patologia osteometabolica o CTIBL)		
Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato* (AR)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica ^o
*Solo se somministrato da più di tre anni oppure da meno di tre anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici (e.g. assunzione cronica di corticosteroidi sistemici, artrite reumatoide), negli altri casi non si consiglia la sospensione		
Denosumab (AR)	Nessuna sospensione della terapia**	
** Se le procedure sono ritenute procrastinabili, previo accordo con il prescrittore, le stesse verranno eseguite durante il 5°- 6° mese dall'ultima assunzione e si programmerà lo slittamento di un mese della nuova somministrazione del farmaco. Nel caso in cui la procedura invasiva è valutata urgente e non procrastinabile, si consiglia l'esecuzione dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione e non oltre 6 settimane prima della nuova somministrazione, in modo da assicurare un adeguato periodo per la guarigione prima della somministrazione successiva.		
^o In ogni caso non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.		



Allegato 17. Questionario compilata da MMG o specialista medico prescrittore per la valutazione dello status dentale e la necessità di visita/cure odontoiatriche per pazienti con che assumono AR a basso dosaggio (patologia osteometabolica o CTIBL)*.

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

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



Allegato 18. Protocollo per estrazioni dentarie e/o interventi di chirurgia minore in pazienti in terapia in atto o pregressa di farmaci a rischio MRONJ

È consigliato per le categorie di pazienti a rischio:

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

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

FASE PRELIMINARE

1. Anamnesi e valutazione del rischio di MRONJ Registrare:
 - il tipo di farmaco assunto
 - la via di somministrazione (orale *vs* e.v., sottocute, intramuscolare)
 - il periodo di assunzione e la posologia del farmaco MRONJ-relato
 - se la terapia è in atto o pregressa e, in quest'ultimo caso, da quanto tempo è stato sospeso e per quale ragione
 - le eventuali terapie farmacologiche e concomitanti
 - patologie sistemiche di cui il pz è affetto
2. Richiedere OPT ed eventualmente le RX endorali. Se l'OPT è dubbia, richiedere una TC arcate dentarie o CBTC o spirale
3. In caso di placca e tartaro, pianificare sedute di AT e FO da 2 a 3 settimane prima dell'estrazione programmata.

Prescrivere:

- **collutorio a base di clorexidina 0,12% senza alcol** - sciacqui non diluiti, 3 volte al giorno, da 10 gg. prima dell'estrazione programmata, fino ai 15 gg successivi.
- **antibiotico terapia sistemica a largo spettro** - da iniziare 1 gg prima dell'estrazione fino a 6 gg dopo l'intervento, per 3 volte al di.

FASE OPERATIVA

1. Lettura, approvazione e firma del consenso informato del rischio a breve o lungo termine di MRONJ.
2. Procedere in campo operatorio
3. Anestesia locale senza vasocostrittore
4. Lembo muco periosteo con incisioni di scarico
5. Estrazione del dente e toelette alveolare con manipolazione ossea minima (rimozione tessuto di granulazione, alveoloplastica), mediante piezosurgery o pinza ossivora. (Se necessaria più di una estrazione, procedere una volta per volta, soprattutto nel caso in cui il NBP non venga sospeso).
6. Irrigazioni intralveolari con antibatterico (i.e. Rifamicina sodica, uso locale)
7. Adattamento della mucosa o del lembo e sutura per favorire guarigione per prima intenzione (cercando



di evitare eccessive trazioni ai tessuti molli.

8. Se disponibile o ritenuta opportuna altre terapie adiuvanti (biostimolazione laser, ozonoterapia)
9. Prescrivere terapia antisettica locale (clorexidina gel) e ricostituiva (i.e. acido ialuronico + aminoacidi essenziali) 3 volte/die a distanza di 15/30 min l'una dall'altra, per 15 gg (fino a guarigione clinica dell'alveolo).

FASE POST-OPERATORIA – controlli da eseguire

- 1/2 settimana dopo – controllo, foto
- 1 mese dopo – controllo, foto,
- 3 mesi dopo – controllo, foto, rx endorale (a discrezione)
- 6 mesi dopo – controllo, foto
- 1 anno dopo – controllo, foto, rx endorale/ortopantomografia