

- originale
- copia controllata N. \_\_\_\_\_
- copia non controllata distribuzione interna a cura del RQ
- bozza

La presente procedura fornisce un modello operativo per prevenire l'osteonecrosi della mandibola/mascella, da implementare in tutti gli ambulatori di Oncologia, di Odontoiatria e di Reumatologia che hanno in cura pazienti oncologici che necessitano terapia con bifosfonati.

---

#### Redazione

**Dr. Carmelo Busacca**, RQ U.O.C. Oncologia P.O. di Caltagirone  
**Dr. Mario Caponcello**, Specialista Ambulatoriale Interno Odontoiatria  
**Dr. Giuseppe Caputo**, RQ U.O.C. Oncologia Medica P.O. di Caltagirone  
**Dr. Giovanni D'Avola**, Specialista Ambulatoriale Interno Reumatologia  
**Dr.ssa Emilia Fiscaro**, Referente Aziendale Rischio Clinico  
**Dr. Salvatore Grasso**, Dirigente Medico U.O.C. Ostetricia e Ginecologia P.O. di Acireale  
**Dr.ssa Maria Agata Mangano**, Referente Qualità UOC Coordinamento Staff  
**Dr. Giovanni Mirabile**, Specialista Ambulatoriale Interno Odontoiatria  
**Sig.ra Filippina Simona Raimondo**, Infermiera Prof.le Centro di Odontoiatria Catania  
**Dr. Filippo Rasà**, RQ Dipartimento del Farmaco  
**Dr. Antonino Rizzo**, Medico di Medicina Generale  
**Dr. Aurora Scalisi**, Direttore U.O.C. Patologie Oncologiche- Dipartimento Cure Primarie  
**Dr. Patrizia Sciavarrello**, Direttore U.O.C. Prevenzione e Cura Patologie Odontoiatriche e Sociali- Dipartimento Cure Primarie.

---

#### Verifica

**Dr. Alfio Cristaudo**, Responsabile U.O. Sistema Qualità Aziendale

---

#### Approvazione

**Dr. Domenico Barbagallo**, Direttore Sanitario

---

#### Ratifica

**Dr. Gaetano Sirna**, Commissario Straordinario

---

## PREMESSA

Le metastasi ossee sono il più comune evento nei pazienti affetti da cancro.

Tra i tumori solidi, si associano più frequentemente a metastasi ossee il tumore mammario, il tumore prostatico, il tumore polmonare, della tiroide e del rene; mentre tra i tumori ematologici, il mieloma multiplo è quello che più frequentemente presenta un coinvolgimento scheletrico nella propria storia naturale.

In Italia l'incidenza di metastasi scheletriche è stimabile in circa 35.000 nuovi casi ogni anno.

Le metastasi ossee possono causare dolore, ipercalcemia o eventi scheletrici correlati (SRE) tipo frattura patologica, compressione midollare, necessità di una chirurgia ortopedica decompressiva o di una radioterapia su un segmento osseo. Tali eventi condizionano in maniera negativa la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorandone lo stato psico-emozionale.

I bifosfonati sono dei farmaci che hanno dimostrato in numerosi studi clinici e metanalisi di prevenire gli SRE o di ritardarne la comparsa, e di migliorare il controllo del dolore nei tumori solidi e nel mieloma. La loro attività deriva dalla similitudine strutturale al pirofosfato, un normale componente della matrice ossea, ed avviene inibendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Recentemente è stato introdotto nella pratica clinica il denosumab, un farmaco anticorpo monoclonale con meccanismo d'azione diverso dai bifosfonati.

Una delle possibili complicanze del trattamento con bifosfonati per via endovenosa e del denosumab è l'osteonecrosi mandibolare o mascellare. Tale complicanza viene definita come un'area di esposizione ossea a carico della mandibola che persiste per un periodo superiore a otto settimane, in assenza di precedente radioterapia cranio-faciale. L'evoluzione verso le forme più gravi presuppone un'infezione batterica (osteomielite) provocata da agenti della normale flora orale o da actinomiceti.

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

L'incidenza complessiva dell'osteonecrosi durante il trattamento con bifosfonati endovenosi varia nelle diverse casistiche da 1.6% fino al 12% dei casi. L'incidenza di ONM/M con l'utilizzo dei bifosfonati orali (indicati nell'osteoporosi) è nettamente inferiore, attestandosi intorno a 0.01-0.06%.

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

Da un punto di vista clinico, l'osteonecrosi può rimanere asintomatica per lungo tempo e manifestarsi solo come un'esposizione ossea, così come può verificarsi dopo mesi dall'interruzione del trattamento con bifosfonati. Tipicamente i pazienti all'inizio presentano un dolore oro-facciale, descritto come mal di denti o protesi dolente, o trisma (contrattura spastica dei masseteri, muscoli della mandibola, con difficoltà o impossibilità ad aprire la bocca); in alcuni casi può essere sperimentato un senso di intorbidimento della mandibola o della mascella; raramente vi può essere una sinusite cronica dovuta ad una fistola oro-antrale o fuoriuscita di materiale maleodorante da fistole cutanee. Obiettivamente vi può essere all'inizio un dente con maggiore mobilità nell'alveolo non altrimenti spiegato da un processo periodontale cronico (stadio 0); lo stadio I è caratterizzato da un'esposizione dell'osso necrotico mandibolare o mascellare senza evidenza di infezione; se a quest'ultima condizione si aggiunge la comparsa di dolore e di infezione siamo di fronte ad uno stadio II; mentre l'ultimo stadio (stadio III) si configura per la presenza di un'ampia area necrotica oltre la regione dell'osso alveolare, di un'eventuale frattura patologica o di fistole.

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

Nelle fasi iniziali il trattamento è di tipo conservativo. L'interruzione dei bifosfonati (anche se nuove lesioni possono ancora formarsi), l'antibioticoterapia per l'osteomielite, i colluttori a base di clorexedina, il periodico sbrigliamento minore e l'irrigazione della ferita hanno dimostrato di limitare la progressione delle piccole lesioni nella maggior parte dei casi. Nelle fasi più avanzate, tuttavia, è necessario un intervento chirurgico maggiore di sequestrectomia, di resezione mandibolare o mascellare.

I risultati a lungo termine di tale complicanza sono mediocri e solo il 6-17% dei pazienti ha un miglioramento o la risoluzione del quadro clinico.

Recentemente è stato dimostrato che un programma di implementazione per prevenire tale complicanza, è in grado di ridurre l'incidenza di ONM; la possibilità, inoltre, che tale programma possa condurre ad una diagnosi precoce ha incrementato i casi risolvibili con un trattamento conservativo, evitando procedure chirurgiche invasive e aumentando il tasso di guarigione fino al 36%.

La Raccomandazione Ministeriale si riferisce solo ai bifosfonati utilizzati in ambito oncologico per via endovenosa (escludendo, quindi, quelli orali per l'osteoporosi) rappresentati da due bifosfonati, l'acido zolendronico ed il pamidronato; ora può essere estesa anche al denosumab (sommministrato per via sottocutanea), la cui letteratura ha dimostrato un'incidenza di osteonecrosi equivalente ai bifosfonati.

## INDICE

### PREMESSA

1.SCOPO .....	pag.5
2.CAMPO DI APPLICAZIONE .....	pag.5
3.RIFERIMENTI .....	pag.5
4.1.ACRONIMI .....	pag.5
5. DIAGRAMMA DI FLUSSO .....	pag.6
6. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ .....	pag.7
7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ .....	pag.8
7.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati .....	pag. 8
7.2. Pazienti che hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati ma non presentano sintomi .....	pag. 9
7.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati .....	pag.9
8. INDICATORI .....	pag.9
9.GESTIONE DELLE NON CONFORMITÀ .....	pag.9
10. ARCHIVIAZIONE .....	pag.9
11. DOCUMENTI RICHIAMATI .....	pag.10

## 1. SCOPO

Scopo della presente procedura è definire il percorso per la corretta gestione dei pazienti affetti da patologie oncologiche con secondarismi ossei, che devono iniziare o che hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati per via parenterale, ai fini di ridurre il rischio di comparsa dell'osteonecrosi mandibolare/mascellare.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura deve essere applicata da tutte le Strutture Sanitarie dell'Asp di Catania, dai Medici di Medicina Generale e Specialisti, dagli Odontoiatri e da tutti gli Operatori Sanitari, Farmacisti, Infermieri ed Igienisti dentali coinvolti nel processo di cura dei pazienti oncologici.

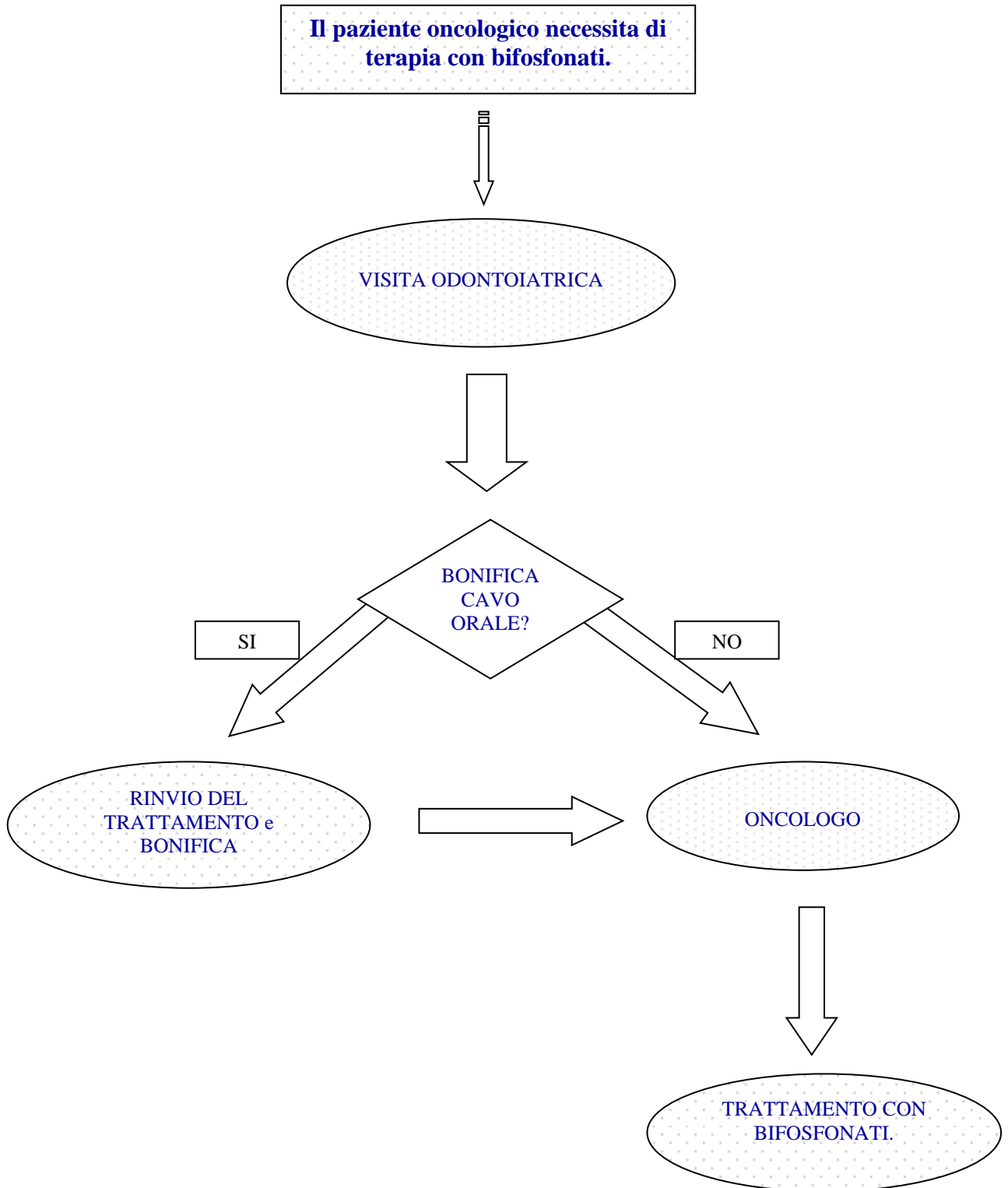
## 3. RIFERIMENTI NORMATIVI

**Ministero della Salute** "Raccomandazione n°10- Settembre 2009".

## 4. ACRONIMI

ev : terapia endovenosa  
ONM/M : osteonecrosi della mascella/mandibola  
OPT : ortopantomografia  
Os : uso orale  
SSN : Servizio Sanitario Nazionale  
SRE: eventi scheletrici correlati

## 5. DIAGRAMMA DI FLUSSO



## 6. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

<b>Personale coinvolto</b> → <b>Descrizione attività</b> ↓	<b>Oncologo</b>	<b>Odontoiatra</b>	<b>MMG</b>
Proposta di terapia con bifosfonati ai pazienti che non hanno ancora iniziato tale terapia	<b>R</b>		
Visita odontoiatrica		<b>R</b>	
Bonifica del cavo orale		<b>R</b>	
Trattamento, acquisizione informativa e Consenso Informato firmati dal paziente	<b>R</b>		
Raccomandazioni ai pazienti già in trattamento che non presentano sintomatologie	<b>R</b>		
Pazienti sintomatici in corso di trattamento	<b>R</b>		<b>R</b>

## 7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

### 7.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati

#### 7.1.1. Prima del trattamento

Il medico oncologo che propone al paziente una terapia con bifosfonati deve:

- a) informare il paziente sui benefici e sugli effetti collaterali del farmaco, mettendo in evidenza il rischio di osteonecrosi mandibolare;
- b) indicare al paziente che è sconsigliato effettuare un intervento chirurgico ai denti durante la somministrazione di bifosfonati e che pertanto, prima dell'inizio del trattamento, occorre eseguire una valutazione odontoiatrica per valutare l'opportunità di una bonifica del cavo orale (estrazione di denti, ogni procedura invasiva ed ogni misura per mantenere una buona salute periodontale)
- c) informare il paziente che, nel caso in cui fosse necessaria la bonifica del cavo orale, l'avvio della terapia con bifosfonati dovrà essere rinviato fino a 6-8 settimane dalla procedura odontoiatrica o dopo completa guarigione.
- d) segnalare al paziente che, se dopo l'avvio del trattamento con bifosfonati, si rendesse necessario rivolgersi ad un odontoiatra, deve sempre riferirgli di essere in trattamento con bifosfonati;
- e) chiarire al paziente che l'azione preventiva riduce, ma non elimina il rischio di osteonecrosi mandibolare/mascellare;

Il medico oncologo consegnerà al paziente due moduli:

- 1) il foglio informativo relativo al bifosfonato;
- 2) il foglio per l'odontoiatra dove apporgerà le conclusioni della visita in merito alla necessità di eseguire o meno la bonifica del cavo orale (M\_PGS-7-04\_01).

Contestualmente richiederà al paziente l'ortopantomografia e la visita odontoiatrica tramite ricetta del SSN (da eseguire al massimo entro 30 giorni).

#### 7.1.2. All'avvio del trattamento l'oncologo deve:

- a) Produrre il consenso informato sull'uso di bifosfonati che verrà firmato dal paziente e controfirmato dall'oncologo (M\_PGS-7-04\_02). Una copia verrà consegnato all'utente e l'originale archiviato in cartella;
- b) Raccomandare al paziente la necessità di una adeguata igiene del cavo orale durante il trattamento con bifosfonati;
- c) Consigliare al paziente di sottoporsi a visita odontoiatrica con cadenza semestrale.



## 7.2. Pazienti che hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati ma non presentano sintomi

L'oncologo deve:

- a) Raccomandare al paziente di segnalare al proprio oncologo la comparsa di lesioni asintomatiche tipo esposizione ossea o qualsiasi altro sintomo a carico del cavo orale.
- b) Raccomandare al paziente la necessità di una adeguata igiene del cavo orale durante il trattamento con bifosfonati;
- c) Consigliare al paziente di sottoporsi a visita odontoiatrica con cadenza semestrale.

## 7.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati

La comparsa di sintomi devono indurre l'oncologo ad inviare il paziente a visita odontoiatrica con carattere di urgenza. Qualora venga confermato il sospetto di ONM/M, si dovrà concordare con l'odontoiatra l'eventuale sospensione del trattamento con bifosfonati. L'oncologo che rileva sintomi a carico della mascella/mandibola, dovrà inviare il paziente all'odontoiatra per valutare l'eventuale sospensione del trattamento e, se presente ONM/M, dovrà segnalarne il caso al Responsabile Aziendale Gestione Rischio Clinico.

Il Medico di Medicina Generale che sospetta una "osteonecrosi mandibolare" deve inviare il paziente a visita odontoiatrica e segnalarlo al medico oncologo che ha in cura il paziente.

## 8. INDICATORI

Dimensione della qualità	Fattore Qualità	Indicatore	Standard
Qualità Organizzativa	Completezza	N. moduli Complete e firmate presenti in Oncologia / N. totale di pazienti che fanno uso di bifosfonati	> 80%
	Rintracciabilità		

## 9. GESTIONE DELLE NON CONFORMITA'

Sono definite dalla procedura PGQ-8-01 "Gestione delle Non conformità"

## 10. ARCHIVIAZIONE

Codice	Denominazione	Periodo archiviazione 1	Responsabile archiviazione	Luogo archiviaz.
PGS	Procedure Generale Sanitaria	3 anni	RQ / UOQ	RQ / UOQ

## 11. DOCUMENTI RICHIAMATI

- M\_PGS-7-04\_01**      *“Modulo per prevenire l’osteonecrosi della mandibola/mascella in pazienti oncologici che fanno uso di bifosfonati”*
- M\_PGS-7-04\_02**      *“Consenso Informato al trattamento con bifosfonati”*



PROCEDURA PER LA PREVENZIONE  
DELL'OSTEONECROSI DELLA  
MANDIBOLA/MASCELLA DA BIFOSFONATI  
NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

PGS-7-04

Ed. 0 Rev. 00  
Data 05 maggio 2014

<b>Indice di revisione</b>	<b>Motivo della revisione</b>	<b>Data</b>
Ed.0 Rev. 00	Emissione	05 maggio 2014

**Redazione**

Data

Carmelo Busacca

Mario Caponcello

Giuseppe Caputo

Giovanni D'Avola

Emilia Fiscaro

Salvatore Grasso

Giovanni Mirabile

Filippina Simona  
Raiomondo

Filippo Rasà

Antonino Rizzo

Aurora Scalisi

Patrizia Sciaavello

MARIA AGATA  
MANGANO  
Verifica

Data

Alfio Cristaudo

**Approvazione**

Data

Domenico Barbagallo

**Ratifica**

Data

Gaetano Sirna

*[Handwritten signatures for Redazione section]*

*[Handwritten signature for Alfio Cristaudo]*

*[Handwritten signature for Domenico Barbagallo]*

*[Handwritten signature for Gaetano Sirna]*