

CORSO NAZIONALE RACCOMANDAZIONI CLINICO-TERAPEUTICHE PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI

Basato su

**RACCOMANDAZIONI PER PREVENZIONE E CURA DELLA
OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI ASSOCIATA
A BISFOSFONATI**

Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A.

CLEUP ed. (vers. 1.1 marzo 2013); free-online su www.sipmo.it

e successive fonti della Letteratura



CD per CORSO NAZIONALE RACCOMANDAZIONI CLINICO-TERAPEUTICHE PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI

CD a cura di CAMPISI G, DI FEDE O, BEDOGNI A

Autori:

Argo Antonina

Bedogni Alberto

Campisi Giuseppina

Di Fede Olga

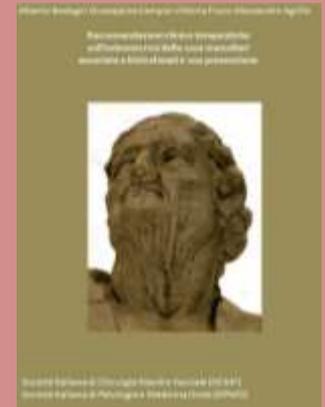
D'Alessandro Natale

Fusco Vittorio

Lo Casto Antonio

Lo Muzio Lorenzo

Lo Russo Lucio



SPMO

Autori selezionati da

Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e

Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)

SICMF
SOCIETÀ ITALIANA CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

INDICE del CD

- **BACKGROUND E OBIETTIVI del CD** (a cura del Prof. L. Lo Muzio- UNIFG)
- **DEFINIZIONE di ONJ** (a cura della Prof. G. Campisi- UNIPA)
- **FARMACI ONJ-associati** (a cura di Prof. N. D'Alessandro-UNIPA e Dr. V. Fusco- Alessandria)
- **DIAGNOSI di ONJ**
 - **Diagnosi clinica** (a cura della Prof. G. Campisi- UNIPA)
 - **Diagnosi radiologica** (a cura del Prof. A. Lo Casto -UNIPA)
- **STAGING di ONJ** (a cura del Prof. A. Bedogni- UNIPD)
- **PREVENZIONE I e II di ONJ** (a cura della Dott. O. Di Fede- UNIPA)
- **MANAGEMENT ODONTOIATRICO** (a cura di Dott. O. Di Fede- UNIPA e Dott. L. Lo Russo- UNIFG)
- **TERAPIA di ONJ** (a cura del Prof. A. Bedogni- UNIPD)
- **MEDICINA LEGALE E ONJ** (a cura di Prof. A. Argo- UNIPA e Dott. L. Lo Russo- UNIFG)
- **CENTRI DI RIFERIMENTO** (a cura di Prof. L. Lo Muzio- UNIFG e Prof. G. Campisi- UNIPA)

Razionale originario

PROGETTO "BIS"

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI ED
ODONTOIATRI

CAO- COMMISSIONE ALBO ODONTOIATRI NAZIONALE

UPDATE

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA **BIS**FOSFONATI (BRONJ)
PROGETTO DI PREVENZIONE PRIMARIA SECONDARIA E TERZIARIA

PER OPERATORI SANITARI ODONTOIATRICI E MEDICI

IN COLLABORAZIONE CON

SPMO

SICMF
SOCIETÀ ITALIANA CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

IL VALORE DEL PROGETTO

- migliorare la consapevolezza dei professionisti della salute orale e generale sui fattori di rischio noti per BRONJ
- migliorare la loro capacità di informare
- allenare gli operatori sanitari odontoiatrici alla diagnosi precoce di BRONJ
- fornire una **Rete di Riferimento** di strutture accreditate specializzate nelle strategie di diagnosi e terapia di BRONJ

Razionale **aggiornato**

Diffondere gli alert relativi agli altri farmaci coinvolti nell'ONJ

- ✓ Aminobisfosfonati – NBP (e.g. ac.zoledronico)
- ✓ antiriassorbitivi (e.g. denosumab)
- ✓ antiangiogenetici (e.g. bevacizumab)

Razionale **aggiornato**

Diffondere gli alert relativi agli altri farmaci coinvolti nell'ONJ

Divulgare nuove conoscenze in tema di ONJ

Implementare la Farmacovigilanza

SEGNALAZIONE DI ONJ DA NBP E ALTRI FARMACI

Motivare alla prevenzione primaria e rinforzare la prevenzione secondaria

Ampliare il network dei centri di riferimento e uniformare i percorsi di prevenzione, diagnosi e cura della ONJ

ONJ

DEFINIZIONE



Comitato di Esperti selezionati da
**Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)**

In collaborazione con **FNMOCeO-CAO**



Definizione di BRONJ (SICMF-SIPMO 2012)

*“L’osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (**BRONJ**) è una **reazione avversa farmaco-correlata**, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell’osso mandibolare e/o mascellare di **soggetti esposti** al trattamento con amino-bisfosfonati (**NBP**), in assenza di un pregresso trattamento radiante”*

CRITERI DI INCLUSIONE

- Terapia in atto o pregressa con
 - ✓ **NBP**
 - ✓ **antiriassorbitivi (e.g. denosumab)**
 - ✓ **antiangiogenetici (e.g. bevacizumab)**
- Segno clinico minor e/o maggiore e/o sintomo
- Segno radiologico

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Pregressa o coesistente radioterapia del distretto testa-collo

CRITERI DI DUBBIO

- Compresenza di neoplasia ossea primitiva dei mascellari
- Compresenza di metastasi ossee a carico dei mascellari

ONJ

FARMACI ASSOCIATI



Comitato di Esperti selezionati da
**Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)**

In collaborazione con **FNMOCeO-CAO**



BP

STRUTTURA CHIMICA

AMINOBISFOSFONATO

Presenza di un gruppo amminico

Alendronato

Ibandronato

Neridronato

Pamidronato

Risedronato

Zoledronato

Non AMINOBISFOSFONATO

Assenza di un gruppo amminico

Clodronato

Etidronato

Tiludronato

Gli **Amino-BP** hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai non BP

| FARMACO | INDICAZIONI | NOMI COMMERCIALI |
|--------------------|---|-------------------------------|
| DENOSUMAB | <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi postmenopausale • Osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture per terapia ormonale ablativa • Prevenzione di complicazioni a carico dell'apparato scheletrico in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa | PROLIA XGEVA |
| SUNITINIB | <ul style="list-style-type: none"> • Metastasi ossee del Carcinoma a cellule renali (RCC) • Tumori stromali gastrointestinali (GIST) • Tumore primitivo ectodermale (pNET) | SUTENT |
| SORAFENIB | <ul style="list-style-type: none"> • Epatocarcinoma (HCC) • Carcinoma a cellule renali (RCC) | NEXAVAR |
| BEVACIZUMAB | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mammario metastatico • Carcinoma colon-rettale metastatico (mCRC) • Carcinoma polmonare a piccole cellule (NSCLC) • Glioblastoma (Glio) • Carcinoma renale metastatico (mRCC) | AVASTIN |

ONJ

DIAGNOSI CLINICO-RADIOLOGICA



Comitato di Esperti selezionati da
**Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)**

In collaborazione con **FNMOCeO-CAO**



Manifestazioni cliniche ONJ



Segno clinico maggiore

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale

Segni clinici minori e sintomi (in ordine alfabetico)

- Ascesso odontogeno
- Asimmetria mandibolare
- Dolore di origine dentale e ossea
- Fistola mucosa
- Fistola extra-orale
- Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva
- Mobilità dentale a rapida insorgenza
- Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
- Parestesia/disestesia delle labbra (segno di Vincent)*
- Fuoriuscita di liquidi dal naso
- Secrezione purulenta
- Sequestro spontaneo di frammenti ossei
- Trisma
- Tumefazione tessuti molli

- BRONJ 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.
- Segni clinici minori e sintomi:** alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e osseo, esposizione ossea, fistola 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)
-

- BRONJ 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.
- Segni clinici minori e sintomi:** 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)
-

- BRONJ COMPLICATA:** come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:
- Stadio 3** **Segni clinici minori:** fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.
Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro
-

* si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari

ONJ

PREVENZIONE I e II



Comitato di Esperti selezionati da
Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)

In collaborazione con **FNMOCeO-CAO**



PREVENZIONE PRIMARIA

Nel caso di un **paziente affetto da patologia oncologica**, come da raccomandazioni del Ministero della Salute (2014* e 2009) dalle note AIFA (2010), egli **deve** essere inserito in un percorso di prevenzione della ONJ.

VISITA del cavo orale - **SEMPRE PRIMA**

La valutazione dello stato di salute dento-parodontale del paziente deve essere eseguita sempre prima dell'inizio dell'assunzione dei farmaci ONJ associati, mediante **ESAME CLINICO E RADIOLOGICO**.

La tempistica e la modalità del trattamento può essere influenzata in modo significativo dalla necessità di iniziare la terapia, per cui è necessario la concertazione dello stesso con l'oncologo di riferimento.

Il paziente deve essere informato del rischio di ONJ.

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

PREVENZIONE PRIMARIA

*Nel caso di un paziente affetto da **patologia osteometabolica**,*

VISITA del cavo orale NECESSARIAMENTE PRIMA?

la valutazione iniziale di questi pazienti **non è perentoria** prima dell'inizio della terapia, ma può essere differita (regime d'elezione) nell'arco dei **primi 4-6 mesi** di terapia con i farmaci ONJ associati.

In questo modo il soggetto rientra nel regime di prevenzione per la popolazione generale della malattia parodontale dopo i 40 anni .

1. American Academy of Periodontology. Parameter on Periodontal Maintenance. J Periodontol 2000;71:849-850.

2. Società Italiana di Parodontologia. Progetto terapia. 2003

3. Renvert S, Persson R. Supportive periodontal therapy. Periodontology 2000, Vol. 36, 2004, 179-195.

PREVENZIONE PRIMARIA

OBIETTIVO PRINCIPALE:

RAGGIUNGIMENTO/MANTENIMENTO DI UN ADEGUATO STATO
DI SALUTE DENTO-PARODONTALE E DI IGIENE ORALE

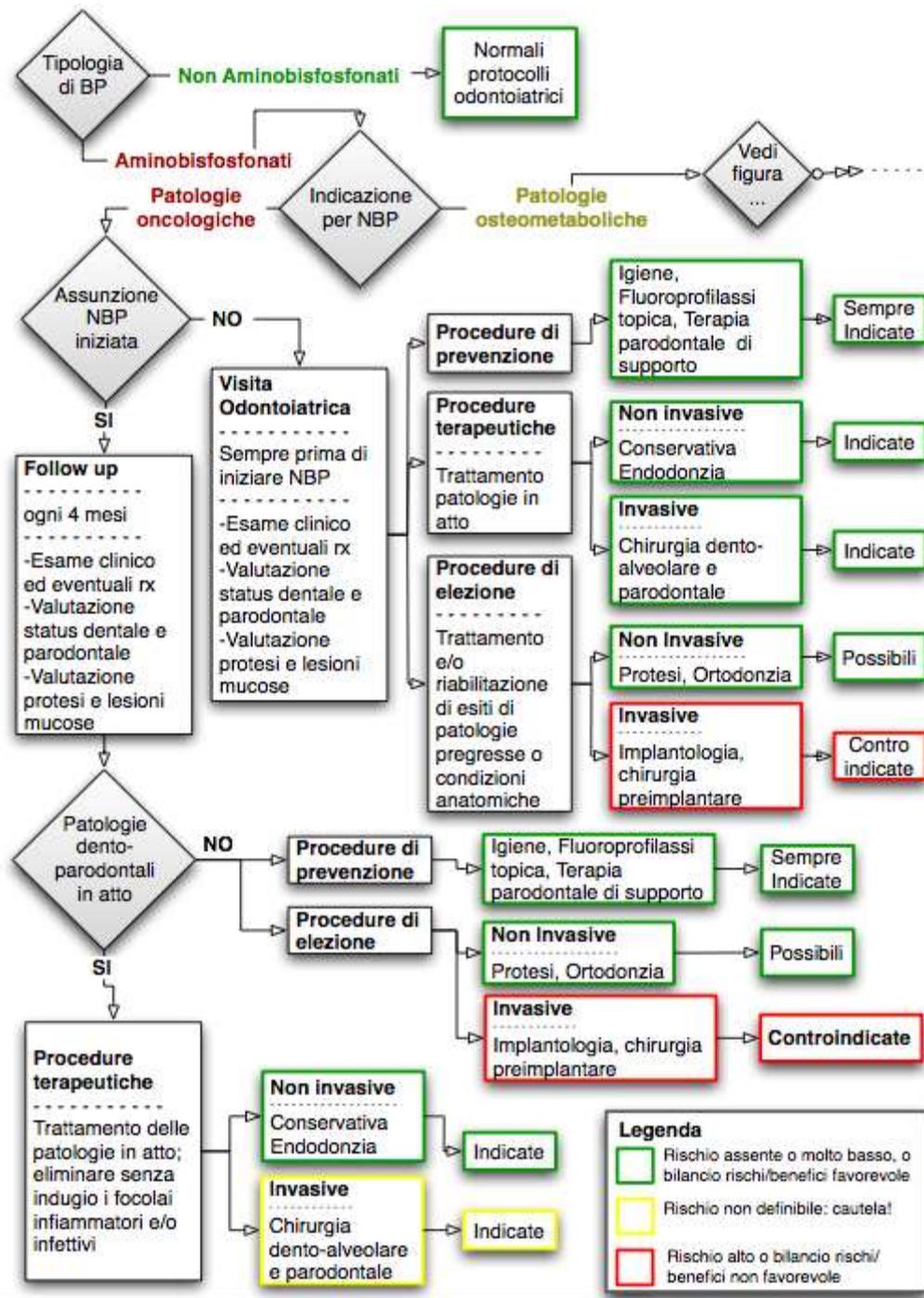
ELIMINARE FATTORI di RISCHIO LOCALI

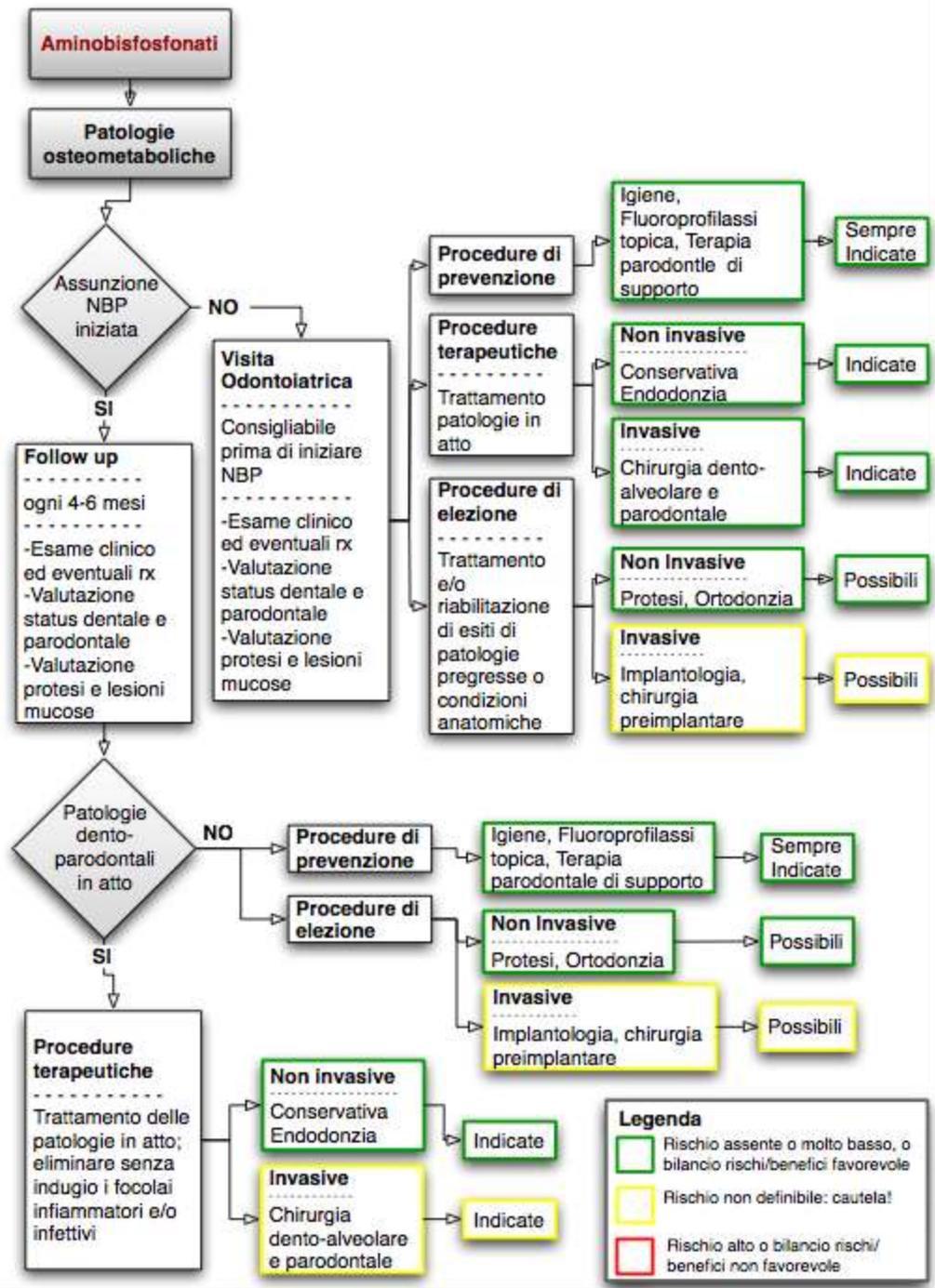
- Sedute di igiene orale professionale (rimozione placca e tartaro, *debridement* radicolare)
- Istruzione metodiche di igiene orale domiciliare individuali
- Effettuare *polishing* delle superfici dentali
- Lucidare e levigare restauri conservativi (otturazioni in amalgama e composito) e restauri protesici fissi e mobili
- Cure conservative e endodontiche
- Controllo protesi (contatti traumatici)
- Controllo chimico della placca (CHX 0.12% senza alcool)

PREVENZIONE SECONDARIA

OBIETTIVI

- Raggiungimento e/o mantenimento di un buono stato di salute orale
- Sensibilizzazione del paziente (informazione e motivazione)
- **Diagnosi precoce (ONJ stadio iniziale)**





Legenda

- Rischio assente o molto basso, o bilancio rischi/benefici favorevole
- Rischio non definibile: cautela!
- Rischio alto o bilancio rischi/benefici non favorevole

ONJ

TERAPIA



Comitato di Esperti selezionati da
**Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)**

In collaborazione con **FNMOCeO-CAO**



Trattamento BRONJ

“La scarsa efficacia dei trattamenti potrebbe essere legata all’erronea assegnazione dei pazienti ad uno stadio di malattia, più che al tipo di terapia adottata per un determinato stadio”

Stadiazione clinico-radiologica BRONJ

BRONJ FOCAL: 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.

Segni clinici minori e sintomi: ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, mobilità dentale a rapida insorgenza, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, parestesia/diastesia delle labbra, trisma, tumefazione dei tessuti molli.

Segni TC: ispessimento trabecolare, osteosclerosi miellare focale, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, allargamento spazio paradontale.

- a. **asintomatica**
- b. **sintomatica** (presenza di dolore e suppurazione)

BRONJ 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.

Segni clinici minori e sintomi: come per stadio 1.
Segni TC: osteosclerosi diffusa, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione peristatale, sequestro, sinusite.

- a. **asintomatica**
- b. **sintomatica** (presenza di dolore e suppurazione)

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

Segni clinici minori: fistola extraorale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità pretematurale della mandibola con o senza occlusione conservata.

Segni TC: Frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

SICMR RACCOMANDAZIONI su BRONJ



Trattamento BRONJ

Terapia medica

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica della BRONJ è basata più sull’esperienza clinica che sull’evidenza, sia per quanto riguarda le molecole da utilizzare, sia la via di somministrazione, sia la scheda di trattamento*

SICMR RACCOMANDAZIONI su BRONJ



RACCOMANDAZIONI su BRONJ



| | Protocollo standard* | Protocollo alternativo |
|--------------------------------|--|---|
| Stadio 1 (BRONJ focale) | TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia: Corticopex dento-alveolare, osteotomia sequenziale o Sublectomia • Terapia antibiotica sistemica • Terapia antibiotica sistemica peroperatoria • Sospensione NRP sino a guarigione biologica dei tessuti (3-4 settimane) | TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA (conferenza): <ul style="list-style-type: none"> • Bioattenuazione (Ozono-terapia, laser) • Ossigeno-terapia iperbarica • Terapie fisiche (es. oncologiche) |
| Stadio 2 (BRONJ diffusa) | TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia-metastasi: <ul style="list-style-type: none"> (i) Alveolare (ii) Supramolare: tecnica estensiva di resezione dopo chirurgia metastasi marginale • Terapia antibiotica sistemica peroperatoria • Terapia antibiotica sistemica • Sospensione NRP sino a guarigione biologica dei tessuti (3-4 settimane) | Fruibile: controllo della sintomatologia (palliazione) Consigliabile: l’utilizzo se esistono controindicazioni all’applicazione del protocollo standard o per rifiuto da parte del paziente. |
| Stadio 3 (BRONJ complicata) | TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia metastasi segmentale • Terapia antibiotica sistemica peroperatoria • Terapia antibiotica sistemica • Sospensione NRP sino a guarigione biologica dei tessuti (3-4 settimane) | |

* Consigliabile l’impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo

* Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. Se il risultato è stabile a 12 mesi, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione.



RACCOMANDAZIONI su BRONJ



ONJ

MEDICINA LEGALE



Comitato di Esperti selezionati da
**Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)**

In collaborazione con **FNMOCeO-CAO**



- *Warn the patient of known side-effects (and related consequences) of the drug that is going to be prescribed.* The fundamental for appropriate treatment is a patient's informed consent, i.e., the legal obligation to disclose to the patient specific, complete and understandable information that a reasonable person in the patient's position would want to know in order to express his willingness to undertake risks inherent in treatment. This information must include benefits of the treatment, possible side-effects (i.e., BRONJ) and treatment alternatives. A recent survey [9], aimed at determining whether patients taking BP had knowledge about the medical indication for the therapy, its duration and potential adverse reactions (including BRONJ), has shown that 84 % of participants could recall being informed as to why they were receiving BP; however, surprisingly, 82 % said that they could not recall if they had been told about the possible adverse reactions of taking BP. Of course, this may be attributable only to a patient's inability to recall information received, but if this is not the case, there can be very few, if any, excuses for the prescribing physician.
- *Balanced evaluation of treatment benefits versus risks of adverse reactions.* There is no doubt about the effectiveness of BP as both therapeutic and preventive agents [10, 11]; nonetheless, efforts to minimize risks and known adverse reactions are mandatory, which include the following activities.
- *Adequate diagnostic work-up and careful consideration of known risk factors.* In addition to the correct diagnosis of the disease/condition that is going to be treated with BP, other oral and systemic conditions comorbidities, which are known risk factors for BRONJ (e.g., dental/periodontal inflammatory-infective conditions, renal dialysis, low hemoglobin, obesity, and diabetes) [12], need to be carefully identified and controlled, if feasible. In fact, an attempt to prevent known adverse drug reactions (i.e., BRONJ) is a duty of the prescribing physician who, as long as BRONJ pathogenesis remains unclear, relies on the identification and control, whenever feasible, of local, systemic and drug-related risk factors. These tasks cannot be accomplished solely by clinical history collection and often are likely to fall outside of the specialty of the prescribing physician; thus, appropriate referral is often opportune. Lack of referral, by itself may imply negligence or, if the prescribing physician decides to carry out the identification and management of risk factors personally, may provide additional sources of liability: (1) the obligation to practice within the standard of care of the medical specialty normally practiced with the patient and (2) the obligation to

conditions/diseases, it is not possible for physicians to practice in the field of dentistry in certain countries.

- *Adequate evaluation of drug interactions.* Concomitant treatment with steroids, antiangiogenetic and other chemotherapeutic agents has been shown to increase the risk for BRONJ [12]; this should be taken into account and disclosed to the patient.
- *Adequate monitoring for adverse reactions.* When a correctly prescribed medication produces adverse reactions in a well-informed patient, although the prescribing physician is not liable for such occurrence, negligence may be attributed to the physician if he/she fails in diagnosing the reaction and managing it accordingly. Appropriate actions should be undertaken to this end. In the particular case of BP administration and BRONJ, patients should be recalled in order to re-evaluate BP therapy, check the control of established risk factors, screen for the onset of new risk factors, and check compliance with follow-up programs for oral health maintenance and early BRONJ diagnosis.

J Bone Miner Metab (2013) 31:601–603

DOI 10.1007/s00774-013-0489-y

RAPID COMMUNICATION

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: legal liability from the perspective of the prescribing physician

Lucio Lo Russo · Lorenzo Lo Muzio ·
Claudio Buccelli · Pierpaolo Di Lorenzo

Diagnosi e cura ONJ

CENTRI DI RIFERIMENTO scaricabili al link

<http://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2014/12/STRUTTURE-SANITARIE-PUBBLICHE-ITALIANE-PER-ONJ.pdf>



FNOMCeO - CAO

COMMISSIONE ALBO ODONTOIATRI

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINE
DEI MEDICI CHIRURGHI ED ODONTOIATRI

STRUTTURE SANITARIE PUBBLICHE ITALIANE
E CENTRI DI RIFERIMENTO SIPMO/SICMF
PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E CURA
DELLA OSTEONECROSI ASSOCIATA AI FARMACI

SIPMO

SICMF
Società Italiana Chirurghi Maxillo-Facciali