



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 6, No. 3, Marzo 2023.

RISK
Management

Osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata.

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) associata a bifosfonati (BP) e/o ad altri farmaci una "reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante" (MRONJ – Medication Related OsteoNecrosis of the Jaw).

Relativamente all'eziopatogenesi di ONJ, si ritiene che sia un processo multifattoriale con la partecipazione di più meccanismi e/o eventi, tra i quali: attività anti-riassorbitiva dei BP, mediante inibizione osteoclastica e conseguente alterazione del turnover osseo; presenza di focolai infettivo-infiammatori; possibile effetto anti-angiogenetico di alcuni BP (zoledronato) ed effetto principale anti-angiogenetico da parte dei farmaci anti-neoplastici "target".

La presenza di esposizione ossea (riconosciuta come segno clinico più rappresentativo di ONJ farmaco-relata) o di uno o più di altri segni clinici o sintomi specifici della patologia, in un paziente in trattamento con farmaci definiti a rischio, anche quando imputabili a una causa dento-parodontale documentata, dovrebbe far porre il sospetto di malattia ONJ e indurre il sanitario a richiedere, oltre che un'adeguata indagine anamnestica, anche l'avvio di percorsi diagnostici differenziali mirati a confermare o escludere il sospetto di malattia, con l'indispensabile ausilio della diagnostica radiologica di

Farmaci coinvolti nell'eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata.

FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (AR): BIFOSONATI E DENOSUMAB.

I bifosfonati (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 formato 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 del farmaco. In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i BP vengono distinti in due classi farmacologiche, gli aminobifosfonati (NBP), tra cui zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, neridronato, e i non-aminobifosfonati, come clodronato, tiludronato ed etidronato. Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso e 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 BP non contenenti gruppi amminici, ad eccezione di sporadici case reports e dell'uso del clodronato orale ad alte dosi nel mieloma multiplo.

Il denosumab è un anticorpo monoclonale che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear

Numero monografico

Osteonecrosi della mandibola da farmaci.



e il livello (criteri strumentali).

Al momento non sono disponibili stime d'incidenza di MRONJ nella popolazione generale. È stata stimata una frequenza di ONJ che varia da meno dell'1% a più del 12% dei pazienti oncologici a rischio (trattati con BP), con sporadici picchi superiori. La prevalenza stimata di ONJ nei pazienti non oncologici trattati con BP è stata invece stimata tra 0,02% e 1%.

La frequenza di ONJ è nettamente maggiore tra i pazienti trattati sia con farmaci anti-riassorbitivi (AR) che con soli farmaci target; il tempo di insorgenza è minore in pazienti trattati con l'associazione di AR e farmaci target; esistono popolazioni a rischio di ONJ, quali pazienti con carcinoma renale metastatico, carcinoma polmonare metastatico, tumori coloretali, tumori tiroidei.

Factor kB-Ligand) inibendo il reclutamento e l'attivazione degli osteoclasti in maniera temporanea e reversibile, con conseguente riduzione del turnover osseo.

ALTRI FARMACI ONJ-RELATI.

Vari altri farmaci, di diverse categorie, sono stati segnalati come possibili agenti induttori di ONJ: sia in quanto associati a casi di ONJ in pazienti mai trattati con BP o denosumab sia in quanto hanno dimostrato di aumentare il rischio di ONJ in pazienti trattati con farmaci AR. Questi farmaci vengono spesso definiti come farmaci anti-neoplastici "biologici" (in quanto non chemioterapici) o "target" (in quanto hanno un bersaglio molecolare identificato); la maggior parte di essi è dotata di attività anti-angiogenetica. Tutte queste molecole devono essere monitorate per il rischio di ONJ.

Sono stati accumulati report sufficienti per indicare un accertato, seppure difficilmente quantificabile, rischio di ONJ correlato ai farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (AA): a) anti-VEGF (bevacizumab e aflibercept); b) inibitori di Tirosin-Kinasi (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib); c) inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus).

Per altri farmaci ci sono segnalazioni isolate, ancora da confermare.

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Valutazione del rischio di ONJ farmaco-relata.

Per una patologia multifattoriale relativamente poco frequente come ONJ farmaco-relata, è estremamente importante identificare i fattori che permettono di distinguere i pazienti con alto/basso/non definibile rischio di malattia.

FATTORI DI RISCHIO FARMACO-RELATI. I pazienti in trattamento con farmaci ONJ-associati, somministrati per via iniettiva (soprattutto endovenosa come alcuni BP o farmaci AA), risulterebbero più a rischio di sviluppare l'evento avverso rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci assunti per os. La ONJ farmaco-relata è la classica reazione avversa (ADR) di tipo C (chronic o continuous), dipendente dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco: la dose somministrata, l'intervallo tra le dosi e la durata della terapia avranno, pertanto, un ruolo fondamentale per la sua insorgenza.

FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI. I pazienti più suscettibili all'insorgenza di ONJ farmaco-relata sono quelli affetti da patologia oncologica in trattamento con farmaci a rischio (soprattutto per via iniettiva, in primis BP, e per dosi cumulative elevate), in caso di metastasi ossee o di mieloma multiplo. I pazienti affetti da patologia osteometabolica in terapia con farmaci ad attività anti-riassorbitiva sono meno a rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata rispetto ai pazienti oncologici in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche della terapia, prevalentemente per uso orale, cui sono sottoposti e, pertanto, della ridotta dose cumulativa cui risultano esposti rispetto ai pazienti oncologici. Tutte le condizioni sistemiche, congenite o acquisite, che direttamente e/o indirettamente alterano il metabolismo dell'osso e/o predispongono ad una condizione di osteopenia/osteoporosi sono da considerare dei possibili co-fattori



nell'insorgenza di ONJ farmaco-relata (diabete mellito, artrite reumatoide, insufficienza renale cronica).

FATTORI DI RISCHIO LOCALI. Tutte le condizioni fisiologiche e/o patologiche, che direttamente o indirettamente compromettono uno status di salute orale ottimale, soprattutto a livello dento-parodontale, rendendo le ossa mascellari maggiormente suscettibili alle infezioni e/o le sollecitazioni meccaniche sono da considerarsi i più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ farmaco-relata, soprattutto nei pazienti immunodefecati e sottoposti a trattamenti per via iniettiva e di lunga durata (patologia infiammatoria dento-parodontale e perimplantare, chirurgia dento-alveolare, chirurgia implantare/implantologia osteointegrata, protesi rimovibili incongrue, fattori anatomici predisponenti).



La prevenzione primaria.

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto farmaci associati al rischio di ONJ. Nello specifico, l'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia ONJ farmaco-relata.

La finalità è quella di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente per raggiungere due obiettivi:

- ridurre la possibilità che si sviluppino o progrediscono eventi infettivi (fattori di rischio locali per ONJ) non trattabili con procedure non invasive;
- eseguire, nel caso di eventi infettivi non risolti, procedure invasive (avulsioni dentarie), sebbene esse siano state considerate nel recente passato fattori locali di rischio per ONJ.

Eventuali procedure elettive non invasive (protesi, ortodonzia) saranno comunque possibili, mentre procedure di elezione invasive andranno attentamente considerate.

Altra finalità della prevenzione primaria è l'attività di counselling, mediante la quale il paziente deve essere informato del rischio di ONJ farmaco-relata e reso edotto delle sue eventuali manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante al fine di favorire la diagnosi e la terapia precoce della malattia.

Allo stesso modo, il paziente dovrà essere istruito sulle modalità di ottimizzazione della propria salute orale, sottolineando l'importanza di: seguire una dieta sana e ridurre gli snack e le bevande zuccherate; mantenere una corretta igiene orale domiciliare; utilizzare un dentifricio al fluoro e un collutorio al fluoro; smettere di fumare; limitare l'assunzione di alcol; sottoporsi a regolari controlli dentistici.



La prevenzione secondaria.

La finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia.

La prevenzione secondaria si attua nei pazienti (oncologici e osteometabolici) già in corso di trattamento con farmaci AR e/o AA, in cui è necessario intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia.

Il segno maggiore di ONJ è l'esposizione dell'osso necrotico, che può essere presente o assente, associato o meno ai segni clinici minori, quali: ascessi odontogeni associati o meno a fistole mucose e/o cutanee; mobilità dentaria a rapida insorgenza; alterazioni sensoriali del nervo alveolare inferiore; presenza di sequestri spontanei; trisma; tumefazioni dei tessuti molli. Tutti questi segni clinici possono essere associati a dolore.

Nel caso di sospetto, la diagnosi clinica va correlata alle indagini strumentali radiologiche; al momento l'ortopantomografia (OPT) e le radiografie endorali sono classificate come indagini di I livello, mentre la TC (sia spirale sia CBCT) è classificata come esame radiologico di II livello, da riservare ai casi dubbi o complessi e da associare eventualmente alla risonanza magnetica.

Il paziente deve essere sottoposto a un approccio preventivo pianificato ancor prima dell'inizio della somministrazione e proseguito regolarmente per tutta la durata del trattamento (a seconda del rischio individuale) e anche al termine di esso, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra, l'oncologo e/o gli altri specialisti, il medico curante ed il farmacista.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



Prima di iniziare la terapia nel paziente oncologico.

I dati in letteratura evidenziano come il paziente oncologico, affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) o da neoplasia, in terapia con farmaci AR, risulta simultaneamente esposto a un maggior numero di fattori di rischio sistemici e farmacologici, che comportano un elevato rischio di sviluppo di ONJ già dalla prima assunzione del farmaco ONJ-relato (R_+). Il rischio di ONJ aumenta ulteriormente nel caso di concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici (gradiente di rischio). Il paziente sarà considerato, ovviamente, a rischio zero (R_0) nella fase pre-terapeutica.

R_+ ↓ R_{++}	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazioni di NBP e/o denosumab; senza concomitante assunzione di farmaci AA, in assenza di fattori di rischio locali e sistemici;
	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazioni di NBP e/o denosumab; concomitante assunzione di farmaci AA, in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici;

Il paziente oncologico, affetto da MTS o da MM, che necessita di farmaci ONJ-relati richiede un approccio di prevenzione primaria che inizia prima della somministrazione dei farmaci, prosegue regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche successivamente al

termine di esso. Tale prevenzione si esercita attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per la gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'oncologo (per la gestione della patologia oncologica) e il medico curante e/o altri specialisti (per la gestione delle comorbidità).

I pazienti per i quali è prevista la somministrazione di farmaci ONJ-relati devono essere inseriti in protocolli di prevenzione primaria, quindi sottoposti ad una valutazione dello stato di salute orale (clinico-radiografica), al fine di intercettare e risolvere tempestivamente tutti i processi infettivi-infiammatori e programmare dei richiami periodici per il mantenimento della salute orale, al fine di ridurre il rischio di sviluppo di ONJ. Durante la visita, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, andranno valutate sia le terapie conservative che le riabilitazioni protesiche, con particolare attenzione a quelle di tipo rimovibile, che devono essere monitorate al fine di rimuovere eventuali traumi sulla mucosa orale.

In virtù dell'elevato rischio di sviluppo di ONJ, tutti i pazienti oncologici affetti da MTS o da MM che assumeranno farmaci ONJ-



relati devono essere sempre sottoposti a visita odontoiatrica e al trattamento delle patologie orali, se presenti, prima dell'assunzione dei farmaci in questione.

Inoltre, nel caso siano indicate terapie chirurgiche odontoiatriche per la risoluzione delle patologie orali, l'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati è consigliato dopo circa 4-6 settimane dalle procedure chirurgiche, in ogni caso, non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.

Prima di iniziare la terapia nel paziente osteometabolico.



Nei pazienti con patologia osteometabolica il rischio di sviluppare ONJ appare nettamente inferiore rispetto ai pazienti oncologici, tuttavia i casi di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica sono sempre più frequenti nella pratica quotidiana, soprattutto per l'elevata incidenza dell'osteoporosi e la grande diffusione che i farmaci AR hanno avuto nel trattamento della stessa (NBP per os, denosumab, BP per via im o ev).

La gestione odontoiatrica dei pazienti con patologia osteometabolica a rischio di ONJ deve essere differenziata, in base al rischio farmacologico e sistemico, in due distinti sottogruppi.

R_0	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti candidati (non ancora sottoposti) a trattamento con farmaci AR; Pazienti già in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni e che non presentano fattori di rischio coesistenti.
	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti che assumono farmaci AR da più di 3 anni; Pazienti in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni in coesistenza di fattori di rischio aggiuntivi.

Il paziente non oncologico, all'avvio di una terapia con AR, necessita di un approccio preventivo per ONJ meno vincolante e urgente rispetto al paziente oncologico. Questo approccio consiste nella diagnosi e cura delle patologie dento-parodontali, al pari della popolazione generale di uguale età e sesso, che dovrebbero iniziare entro 6 mesi dalla prima somministrazione del farmaco ONJ-relato e proseguire regolarmente, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti (gestione delle comorbidità).

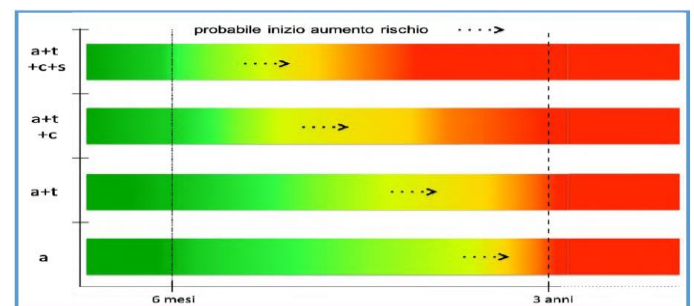
Quando la terapia è già iniziata.



Quando la terapia è già iniziata diventa importante verificare se il paziente è stato già valutato e preso in carico da parte dell'odontoiatra, se è stato informato sul rischio di ONJ e istruito sulle azioni di prevenzione; in caso contrario queste azioni devono essere compiute al più presto, in modo particolare nel caso di terapie con farmaci a rischio di ONJ per patologie oncologiche.

Nel caso del paziente con patologie osteometaboliche è importante valutare il timing della terapia, e l'eventuale presenza di coesistenti fattori di rischio, in grado di spostare nel tempo il probabile inizio di aumento del rischio di insorgenza di ONJ, nell'arco dei primi 3 anni

Particolare attenzione dovrà essere prestata, dagli operatori sanitari e dal paziente stesso, al riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia (prevenzione secondaria).



(a = trattamento con BP o denosumab; t = fattori di rischio locali; c = comorbidità [es. artrite reumatoide, diabete]; s = uso di corticosteroidi).

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Sospensione di farmaci ONJ-relati prima di procedure invasive odontoiatriche.

Per sospensione temporanea del farmaco si intende il differimento di una o più somministrazioni di farmaci AR, con particolare riferimento ai NBP e/o ai farmaci AA, che inizia nei giorni antecedenti le procedure chirurgiche odontoiatriche e che solitamente si protrae fino alla guarigione completa dei tessuti orali. Non esiste evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia con farmaci AR e/o AA, sia endovenosa sia orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare.

La sospensione (differimento) viene solitamente proposta al fine di ridurre il rischio di accumulo (i.e. NBP) o aumentata attività di farmaci ONJ-relati a livello del sito chirurgico, data la fisiologica tendenza dell'osso dento-alveolare al rimodellamento in seguito alle procedure chirurgiche.

Inoltre, i farmaci AR potrebbero avere una blanda azione anti-angiogenetica, che si tradurrebbe in una diminuita capacità di riparazione mucosa, con potenziale ritardo/compromissione della guarigione delle ferite chirurgiche.

In letteratura, si legge che per i farmaci ONJ-relati, in particolare NBP, è consigliata la sospensione degli stessi con un range da circa 3 mesi ad almeno 7 giorni prima delle terapie odontoiatriche invasive, compatibilmente con la patologia di base, per poi riprendere l'assunzione degli stessi farmaci una volta terminato il processo biologico di guarigione dei tessuti orali (almeno 4-6 settimane). Questa pratica deve essere sempre concordata con il medico prescrittore, il quale può valutare correttamente le condizioni

MOLECOLA	INIZIO SOSPENSIONE	RIPRESA TERAPIA
<i>PAZIENTE CON PATOLOGIA ONCOLOGICA</i>		
Bifosfonati	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Denosumab	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Bevacizumab	40-50 giorni prima	30-45 giorni dopo
Sunitinib	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Everolimus	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
<i>PAZIENTE CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA – CATEGORIA R+</i>		
Bifosfonati *	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Denosumab	Nessuna sospensione **	

* da più di 3 anni oppure da meno di 3 anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici.
** valutare urgenza/procrastinabilità della procedura e definirne correttamente il timing.



sistemiche del paziente relative alla patologia di base e i rischi associati alla sospensione della terapia (es. effetto rebound per denosumab).

A oggi non esiste, comunque, alcuna evidenza scientifica che supporti la reale validità della sospensione delle terapie ONJ-relate prima di una procedura odontoiatrica invasiva, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ONJ, se non l'esperienza clinica.

Nei pazienti in terapia con farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica, con emivita conosciuta e piuttosto breve (come per denosumab e differentemente dai BP) la sospensione del farmaco favorirebbe una più rapida guarigione dei siti chirurgici e per tanto è consigliata. Al fine di prevenire le complicanze post-chirurgiche e favorire la guarigione delle ferite, è essenziale interrompere la terapia almeno 5-8 settimane prima dell'intervento chirurgico; la ripresa della terapia non deve essere iniziata per almeno 28 giorni dopo una chirurgia maggiore o fino a completa guarigione della ferita chirurgica. Si ritiene prudente valutare con il medico prescrittore la sospensione di bevacizumab almeno 6 settimane prima delle procedure chirurgiche odontoiatriche.

ASL VC
S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) è una reazione avversa di Classe C (Chronics o Continuous) secondo la classificazione delle ADR in base alla loro natura; è caratterizzata da dose e tempo dipendenza e dipende dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco.

Come tale, l'osteonecrosi delle ossa mascellari DEVE essere segnalata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza secondo le modalità previste. Ancorché sia una ADR conosciuta è importante caratterizzarne gli aspetti clinici, la gravità e la sua incidenza nella popolazione sottoposta a terapia, sia in campo oncologico sia in campo osteometabolico.



Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli cartacei oppure per inviare una segnalazione on-line utilizza i QR-code laterali.



Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!