

**INFORMATIVA PER IL PAZIENTE IN TERAPIA CON FARMACI ANTI-RIASSORBITIVI
(BISFOSFONATI, DENOSUMAB) O ANTI-ANGIOGENICI, IL SUO MEDICO DI MEDICINA
GENERALE E IL SUO ODONTOIATRA**

Milano,

Gentile Collega,
la/il sua/suo paziente
è in trattamento con dal per

- **osteoporosi**
- **metastasi ossee**

È noto che la terapia con **amino-bisfosfonati** indicata per le metastasi ossee, con dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi, si può associare a un aumento del rischio (sino al 10%) di sviluppare una sindrome definita **osteonecrosi delle ossa del cavo orale (osteonecrosis of the jaw, ONJ)**, una forma di osteomielite cronica generalmente sostenuta da batteri della flora microbica orale (actinomiceti ma anche stafilococchi, streptococchi e candida). Questa patologia è stata osservata con estrema rarità (0,01-0,04%) anche in pazienti in trattamento con amino-bisfosfonati per l'osteoporosi che si sottopongono ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo (estrazioni dentarie, interventi parodontali invasivi, implantologia).

Nuovi farmaci attualmente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento della osteoporosi (**denosumab**) e per il trattamento di seconda linea di numerose neoplasie (**anti-angiogenetici**: sunitinib, sorafenib, bevacizumab, talidomide) sono stati occasionalmente associati a casi di ONJ.

Esistono in letteratura documenti di consenso (1-3) che forniscono utili raccomandazioni nelle seguenti categorie di pazienti:

PAZIENTE ONCOLOGICO CANDIDATO A BISFOSFONATO EV (ZOMETA: ZOLEDRONATO 4 MG EV OGNI 28 GG) O A DENOSUMAB SC (X-GEVA: 120 MG SC OGNI 28 GG) PER METASTASI OSSEE O A TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA O A RT TESTA-COLLO: è utile la bonifica del cavo orale preventiva (se le condizioni sistemiche sono permissive) e uno stretto follow-up odontoiatrico.

PAZIENTE ONCOLOGICO GIÀ IN TERAPIA CON BISFOSFONATO EV (ZOMETA: ZOLEDRONATO 4 MG EV OGNI 28 GG) O CON DENOSUMAB SC (X-GEVA: 120 MG SC OGNI 28 GG) PER METASTASI OSSEE O CON FARMACI ANTI-ANGIOGENICI O GIÀ SOTTOPOSTO A RT TESTA-COLLO: la chirurgia del cavo orale con esposizione di tessuto osseo alveolare (implantologia) è controindicata (prediligere soluzioni conservative).

PAZIENTE OSTEOPOROTICO IN TERAPIA CON AMINO-BISFOSFONATO PER OS (ALENDRONATO, RISEDRONATO, IBANDRONATO):

- se la durata della terapia con bisfosfonato è < 3 anni e in assenza di fattori di rischio*: non è utile in questo caso la sospensione del bisfosfonato in previsione della chirurgia orale;
- se la durata della terapia con bisfosfonato è < 3 anni ed è presente un fattore di rischio* oppure la durata della terapia con bisfosfonato è > 3 anni in presenza o assenza di un fattore di rischio*: è possibile valutare la sospensione del bisfosfonato in previsione della chirurgia orale 2-3 mesi prima con riassunzione del farmaco dopo completa guarigione ossea (per gli aminobisfosfonati ad elevata affinità per la matrice ossea -esempio alendronato- la sospensione della terapia non produce effetti

negativi importanti sulla massa ossea e/o sul rischio fratturativo MA risulta praticamente inutile per ridurre il rischio di ONJ).

*Terapia con glucocorticoidi, farmaci anti-angiogenetici, farmaci immunosoppressivi, diabete mellito in scarso compenso glicometabolico, tabagismo, etilismo cronico, emopatie, pazienti HIV-positivi, chemioterapia, diatesi trombofilica, malattia periodontale.

In corso di terapia con bisfosfonato orale per patologia osteo-metabolica benigna è necessario mantenere un'accurata igiene orale e un periodico controllo odontoiatrico, come nella popolazione generale. **In caso di estrazione dentale è raccomandata, soprattutto nei pazienti in terapia da più di 3 anni, un'adeguata profilassi antibiotica (amoxicillina/acido clavulanico eventualmente combinata a metronidazolo) per almeno 3 giorni prima e 7/10 giorni dopo l'intervento.**

PAZIENTE CON ONJ: nel paziente oncologico con metastasi ossee in terapia con bisfosfonato ev è utile valutare con l'oncologo la sospensione del bisfosfonato in base al rapporto rischio/beneficio, nel caso invece del paziente osteoporotico in terapia con bisfosfonato per os è d'obbligo la sospensione del bisfosfonato valutando il passaggio ad altro tipo di terapia osteotrofica.

Se il paziente è in terapia con un **non amino-bisfosfonato (clodronato)**, **NON è necessario sospendere la terapia** (non è nota l'associazione con la ONJ).

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI DI II LIVELLO

Per i pazienti in terapia con **denosumab al dosaggio per osteoporosi (Prolia: 60 mg sc/6 mesi)** oppure con **zoledronato al dosaggio per osteoporosi (Aclasta: 5 mg ev/anno)**, **NON esistono linee guida ufficiali**; in considerazione della farmacocinetica, il razionale potrebbe essere quello di sfruttare una finestra temporale fra le due somministrazioni del farmaco:

- per il **denosumab** è consigliabile eseguire la procedura odontoiatrica nella settimana antecedente la scadenza della puntura, **che non deve essere procrastinata oltre una settimana rispetto alla data di scadenza dei 6 mesi** (lo scopo sarebbe quello di eseguire la procedura all'interno di una breve finestra temporale di ripresa del rimodellamento osseo, non esponendo tuttavia il paziente al rischio di fratture da rimbalzo descritte nella fase di off-treatment) (4); la sospensione del denosumab deve essere assolutamente evitata per il suddetto rischio concreto di un notevole incremento di fratture vertebrali in questi pazienti; in questi casi il rifiuto dell'odontoiatra di eseguire procedure chirurgiche nel cavo orale espone il paziente a un incremento del rischio di ONJ; si consiglia pertanto di fare richiesta all'odontoiatra di una dichiarazione scritta di rifiuto delle prestazioni, da allegare alla cartella del paziente;
- per lo **zoledronato**, in considerazione dell'effetto coda e della persistenza del farmaco nell'osso, è richiesta una maggiore cautela.

Per i pazienti in terapia con **teriparatide (Forsteo 20 gamma sc die)**, **NON è necessario sospendere la terapia; si segnala inoltre che trattandosi di una terapia anabolizzante, questa è a favore del bone healing e della osteointegrazione degli impianti.**

BIBLIOGRAFIA

1. Position Paper, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update*. www.aaoms.org
2. Khan AA, Morrison A, Kendler DL et al. *Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ*. J Clin Densitom. 2017 Jan - Mar;20(1):8-24.
3. Bertoldo F. *Si fa chiarezza sull'osteonecrosi del mascellare*. Focus Farmacovigilanza 2014, 85: 3.
4. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. *Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension*. J Bone Miner Res. 2018 Feb;33(2):190-198.