

## Un esempio di alleanza terapeutica medico-odontoiatra: la prevenzione dell'osteonecrosi mascellare farmaco-indotta

BACKGROUND. L'osteonecrosi mascellare da farmaci (Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw, MRONJ) è una grave <reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci anti-riassorbitivi, in assenza di un precedente trattamento radiante> (Ruggiero et al. 2014). La comunità medica e odontoiatrica ha percepito in questi anni la severità della patologia, ma anche la necessità di ridisegnare il percorso preventivo e assistenziale di tale malattia. Nei pazienti affetti da malattie di tipo oncologico ed ematologico, per i quali questi farmaci ad alto rischio di MRONJ rappresentano parte del ventaglio terapeutico, resta primario dare priorità alla patologia oncologica e alla relativa terapia con farmaci antiriassorbitivi, per i vantaggi che i farmaci determinano in termini di qualità e aspettativa di vita dei pazienti, laddove esistano segni della progressione scheletrica del tumore condizionanti dolore osseo cronico, rischio di paresi e di ipercalcemia maligna specie in presenza delle lesioni litiche. L'ONJ, prevalentemente associata a farmaci aminobisfosfonati (N-BPs), è la più emergente delle patologie odontoiatriche severe (MRONJ): negli ultimi anni si è passati da isolati report a migliaia di casi documentati dalla letteratura internazionale (Campisi et al. 2013, Ruggiero et al. 2014). Questo evento avverso è stato associato anche all'assunzione di diversi farmaci con proprietà antiriassorbitiva, quali N-BPs, denosumab o altri farmaci antiangiogenetici (anticorpi monoclonali anti-VEGF, come bevacizumab, o inibitori TK selettivi VEGFR o multitarget) (Campisi et al. 2013). I recenti dati italiani derivati dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza evidenziano anche come tra i casi segnalati di MRONJ da acido zoledronico la frequenza sia dello 0,9% nei pazienti con osteoporosi rispetto al 43% nei pazienti oncologici (Bertoldo F. 2014). Questa significativa discrepanza nei due tipi di paziente la rende ragione di una buona parte delle differenze epidemiologiche di MRONJ tra pazienti in trattamento per diverse indicazioni cliniche (patologie osteometaboliche e/o oncologiche), concetto da considerare durante la fase di informazione al paziente, durante la stima del rischio individuale sia in fase preventiva che durante l'iter diagnostico e terapeutico (Bertoldo F. 2014). L'impatto della prevenzione nel ridurre significativamente l'incidenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con bisfosfonati è stato recentemente oggetto di diversi studi clinici, dimostrando l'importanza sia della visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia, sia dei controlli periodici durante la terapia stessa (Montefusco et al. 2008). La necessità di prevenire l'insorgenza di tali lesioni, intercettando i pazienti prima dell'inizio del trattamento, si riflette a livello territoriale come un evento ad elevato impatto, richiedendo il coinvolgimento e l'informazione degli operatori sanitari nel territorio a contatto con tali problematiche: Medici di Medicina Generale, Internisti, Oncologi, Ematologi, Ginecologi, Reumatologi, Geriatri, Odontoiatri. Da parte della Regione Emilia Romagna, la delibera della Giunta Regionale del 27/03/2008 n°374 ha dato indicazione all'ampliamento della categoria Vulnerabilità Sanitaria a pazienti in terapia con Zoledronato e Pamidronato per via endovenosa nell'ambito dei protocolli terapeutici per la chemioterapia di patologie neoplastiche, identificando la categoria numero 17. Il compito dell'Odontoiatra, quindi, in collaborazione con gli oncologi e gli ematologi, per i pazienti che dovranno iniziare la terapia con farmaci N-BPs per via endovenosa, è quello di inquadrare lo stato di salute del cavo orale e valutare la possibilità di ricreare condizioni di salute orale adeguate con conseguente diminuzione del rischio di insorgenza delle lesioni ONJ. La

prevenzione rimane l'approccio più significativo al fine di tutelare la salute orale del paziente che necessita dell'assunzione di NBP, da soli o in combinazione con antiangiogenetici, o di Denosumab (Borumandi et al. 2015). Secondo le raccomandazioni ministeriali, prima di iniziare la somministrazione con farmaci N-BPs per patologie oncologiche, il paziente deve essere riferito a un odontoiatra che provveda alla valutazione della salute orale, previa radiografia, al trattamento di patologie locali, se necessario, e all'istruzione di un adeguato programma di prevenzione e mantenimento della salute orale. Poiché al momento non esiste una terapia efficace per l'ONJ, che rimane attualmente una patologia con andamento peggiorativo e invalidante, è importante l'attuazione di protocolli di prevenzione (Borumandi F. et al. 2015). Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di MRONJ individuati dalla comunità scientifica internazionale, seppur con differente robustezza, vengono annoverati (Campisi et al. 2013): fattori farmaco-correlati (molecola, via di somministrazione, durata trattamento), patologie odontogene concomitanti, fattori anatomici (maggiore rischio per la mandibola che per il mascellare) o presenza di protesi mobili; chirurgia dento-alveolare; fattori sistemici e demografici (terapie farmacologiche concomitanti, stati di immunocompromissione acquisita e non, età, sesso, fattori genetici (es. polimorfismo CYP2C8)). Il rischio di sviluppare MRONJ è significativamente più alto nei pazienti oncologici, sottoposti a terapia antiriassorbitiva rispetto ai pazienti in trattamento per osteoporosi. Inoltre, il rischio di MRONJ in pazienti con osteoporosi che ricevono terapia antiriassorbitiva continua ad essere molto basso, indipendentemente dal tipo di farmaco (bifosfonati o Denosumab) o dallo schema posologico, ma rappresenta un evento la cui stima effettiva deve essere approfondita, in funzione dell'ampia popolazione a cui viene data indicazione clinica alla terapia orale.

SCOPO. Scopo del lavoro è sviluppare un modello per la valutazione del rischio di osteonecrosi, cruciale per le strategie di prevenzione primaria e secondaria, basato sulla combinazione multipla dei fattori di rischio noti, e valutarne il significato prognostico ed il valore predittivo per l'insorgenza della MRONJ.

MATERIALI E METODI. Presso l'Unità Operativa di Odontoiatria della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara venivano sottoposti a screening delle condizioni cliniche orali sia pazienti candidati a terapia con farmaci bifosfonati per os che ev, sia pazienti già in terapia. Il protocollo preventivo prevede un approccio multidisciplinare, condiviso con gli specialisti prescrittori (Oncologi, Reumatologi, Ematologi e Ginecologi), e considera sia le condizioni orali che sistemiche del paziente. La valutazione del rischio individuale è avvenuta considerando specifiche variabili, combinate tra loro con un approccio semplificato, in cui è data particolare enfasi a: Tipologia di farmaco, frequenza e via di somministrazione; Indicazione clinica al trattamento (patologia oncologica vs patologia osteometabolica); Parametri biometrici per la valutazione della salute orale (presenza di patologie odontogene non trattate/ non controllate) e della compliance domiciliare; Tipo di terapie odontoiatriche subite/in corso/necessarie; Comorbidità/terapie concomitanti. Venivano quindi identificate con questo metodo specifiche categorie di pazienti che rappresentano sottopopolazioni con diverso rischio presuntivo di sviluppare BRONJ/MRONJ, a cui veniva riservato un percorso assistenziale personalizzato, con particolare attenzione alle tempistiche terapeutiche per il trattamento della patologia onco-ematologica primaria.

RISULTATI. Dal punto di vista assistenziale, ad oggi presso l'UO di Odontoiatria della Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara sono state svolte più di 270 visite di consulenza specifiche a pazienti candidati/in trattamento con farmaci anti-riassorbitivi, su richiesta delle UUOO della Azienda Ospedaliera, e su richiesta dei servizi Ambulatoriali Oncologici degli Ospedali sul territorio provinciale. A tutti questi pazienti è stato applicato specifico modello per la valutazione del rischio di sviluppare MRONJ con analisi della efficacia del modello stesso tramite follow up a 12 e 24 mesi (età globale del progetto assistenziale). La valutazione del rischio di insorgenza di ONJ ha permesso di prevedere nella maggioranza dei casi in quale sottopopolazione sarebbe comparsa ONJ, vale a dire nella popolazione di pazienti a rischio ALTO. L'analisi statistica e la redazione di tabelle di contingenza tra i fattori di rischio analizzati e le valutazioni ALTO e BASSO, scegliendo come output il fenomeno presenza/assenza dell'ONM, emergeva una forte correlazione tra rischio ALTO e insorgenza di ONJ (sensibilità del metodo 96%). Complessivamente più della metà dei pazienti passava da rischio ALTO a BASSO dopo la rivalutazione clinica ( $P < 0,05$ ).

CONCLUSIONI. Il metodo proposto per valutare il rischio di ONJ risulta efficace, sensibile e fruibile da parte di tutti gli operatori sanitari. Il riconoscimento del livello del rischio ha permesso di individualizzare il protocollo preventivo per ogni paziente, consentendo di ottimizzare il miglior follow-up e ottenere massima collaborazione dal paziente stesso. Il modello predittivo se riapplicato durante il follow-up ha dimostrato sensibilità soprattutto se correlato con l'insorgenza della complicanza stessa. La prevenzione rimane l'approccio più significativo al fine di tutelare la salute orale del paziente che necessita dell'assunzione di NBP, da soli o in combinazione con antiangiogenetici, o di Denosumab (Borumandi et al. 2015). I dati ottenuti dimostrano come l'esecuzione di una visita di screening prima di iniziare la terapia con farmaci anti-riassorbitivi, così come l'esecuzione procedure di prevenzione riduca in modo effettivo il rischio di insorgenza di MRONJ, in accordo con Ripamonti C.L. et al. 2009 e Vandone A.M. 2012."