



Struttura: SOC FARMACIA E-mail: dipfarm@aslvc.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 11	
Redatta da: Farmacista	Approvata da: CFI	Revisione: 01	10/11/2011
Titolo documento: Procedura per il trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati – aspetti di gestione clinica e sicurezza	Emesso il: 05/02/2010	Pagina 1 di 6	
Firma per redazione: Roberto Frediani	Firma per approvazione: Laura Poggi	Firma Gruppo di verifica e validazione: Margherita Bianchi	
Firma Direzione Generale Renzo Sandrini			

## **INDICE**

GRUPPO DI LAVORO.....	2
DEFINIZIONI.....	2
SCOPO.....	2
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
RESPONSABILITÀ.....	3
MODALITA' OPERATIVE.....	3
INDICATORI.....	6
ALLEGATI.....	6
BIBLIOGRAFIA.....	6

Struttura: SOC Farmacia E-mail: dipfarm@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA	Codice: PO 03-FARM 11	
Redatta da: Farmacista	Approvata da: CFI	Revisione: 01	10/11/2011
Titolo documento: Procedura per il trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati – aspetti di gestione clinica e sicurezza	Emesso il: 05/02/2010	Pagina 2 di 6	

## GRUPPO DI LAVORO

La stesura della procedura ha visto impegnati i seguenti professionisti sanitari: Dr. Frediani Roberto Responsabile S.O.C. Medicina Interna, Dr. Saglietti Giuseppe Responsabile S.O.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Dr. Di Stefano Fabio Responsabile S.O.C. Geriatria, Dr. Squillace Franco Rappresentante M.M.G., Dr.ssa Poggi Laura Responsabile S.O.C. Farmacia.

## DEFINIZIONI

- L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un'alterazione della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura. Sono considerate Osteoporosi “primitive” le forme postmenopausali e senili, “secondarie” sono determinate da un ampio numero di patologie e farmaci. (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001)
- Bifosfonati: farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea riducendo il riassorbimento osseo legandosi ai siti attivi di rimodellamento del tessuto osseo e inibendo gli osteoclasti

## SCOPO

Scopo della seguente procedura è dare effettiva applicazione alle linee guida per la gestione clinica e la sicurezza dei trattamenti con bifosfonati, stabilite dal gruppo regionale multidisciplinare per l'appropriatezza della gestione diagnostica e terapeutica delle malattie metaboliche dell'osso.

## CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa procedura si applica a:

- pazienti in regime di ricovero che hanno subito frattura di femore da traumatismo non efficiente; al termine della degenza il paziente dovrà essere dimesso con un suggerimento terapeutico da parte dello specialista, per il trattamento con bifosfonati (senza limiti di età e per tutti i pazienti per i quali si prospetta la possibilità di tornare a deambulare). Il MMG a fronte di tale indicazione valuta per singolo paziente l'opportunità di dar corso alla terapia e le modalità della stessa, cioè se optare per i bifosfonati per via endovena o per i bifosfonati per via orale

Struttura: SOC Farmacia E-mail: dipfarm@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA	Codice: PO 03-FARM 11	
Redatta da: Farmacista	Approvata da: CFI	Revisione: 01	10/11/2011
Titolo documento: Procedura per il trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati – aspetti di gestione clinica e sicurezza	Emesso il: 05/02/2010	Pagina 3 di 6	

- pazienti già trattati con bifosfonati per via orale: il M.M.G. valuta per singolo paziente l'opportunità di consigliare un trattamento con bifosfonato per via endovena

## **RESPONSABILITÀ**

La responsabilità nell'applicazione è dei Medici appartenenti alle strutture individuate: Medicina Interna, Malattie Metaboliche e Diabetologia, Geriatria.

La responsabilità della verifica dell'applicazione è dei Responsabili delle strutture individuate e del Responsabile S.O.C. Farmacia.

## **MODALITA' OPERATIVE**

### Indicazioni

I dati della letteratura scientifica (Lyles KW et al N Engl J Med. 2007 357:1799-1809) indicano che i pazienti che sono andati incontro ad una frattura di femore da fragilità devono essere sottoposti a tempo indefinito ad un adeguato trattamento farmacologico, allo scopo di prevenire ulteriori fratture.

### Terapia

Ai pazienti affetti da tali fratture possono essere somministrati i farmaci di provata efficacia antifratturativa previsti dalla Nota 79 AIFA (Allegato 1) ed indicati nelle Linee Guida Regionali oppure bifosfonati per via endovenosa (ev), tutti e sempre in associazione con Calcio e Vitamina D, per i pazienti sottoposti a terapia ev è sconsigliata l'assunzione di altri farmaci per la cura dell'osteoporosi.

La terapia endovenosa va ripetuta una volta all'anno (zoledronato).

Limitatamente alla somministrazione per via endovenosa, vi sono evidenze in letteratura che l'acido zoledronico (5 mg e.v. una volta l'anno) riduca in modo significativo, dopo tre anni di trattamento, l'incidenza di nuove fratture anche nei maschi ed anche la mortalità dopo frattura di femore. Secondo lo studio citato, e come da scheda tecnica, la prima somministrazione di zoledronato

Struttura: SOC Farmacia E-mail: dipfarm@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA	Codice: PO 03-FARM 11	
Redatta da: Farmacista	Approvata da: CFI	Revisione: 01	10/11/2011
Titolo documento: Procedura per il trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati – aspetti di gestione clinica e sicurezza	Emesso il: 05/02/2010	Pagina 4 di 6	

dovrebbe essere eseguita dopo due o più settimane ed entro 90 giorni dal trattamento chirurgico della frattura.

#### Ruolo MMG – pazienti eleggibili per terapia ev

Nel caso di pazienti che presentino le condizioni di cui alla Nota AIFA 79 e per i quali risultino controindicazioni o intolleranza ai farmaci ad uso orale, compete al Medico di Famiglia identificarli ed indirizzarli, per tutte le valutazioni e gli interventi del caso, alle strutture specialistiche individuate: S.O.C. Medicina Interna, S.O.C. Diabetologia, S.O.C. Geriatria.

#### Nota informativa

I pazienti che abbiano effettuato la terapia endovenosa con bifosfonati riceveranno un promemoria attestante l'avvenuta somministrazione del farmaco, da consegnare in copia anche al medico di famiglia per la dovuta informazione (Allegato n. 2).

#### Controindicazioni

Compromissione renale è stata osservata a seguito della somministrazione di Aclasta in particolare in pazienti con preesistente disfunzione renale o con altri fattori di rischio tra i quali età avanzata, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica o disidratazione successiva alla somministrazione di Aclasta.

Raramente si è verificata insufficienza renale che comportasse la necessità di dialisi o con esito fatale in pazienti con sottostante compromissione renale o con uno qualsiasi dei fattori di rischio sopra descritti.

Per minimizzare il rischio di reazioni avverse renali si devono prendere in considerazione le seguenti precauzioni:

- Prima di ogni infusione di Aclasta deve essere effettuata una misurazione della creatinina sierica.
- Aclasta non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 35 ml/min.
- L'aumento transitorio della creatinina sierica può essere più marcato in pazienti con sottostante compromissione della funzionalità renale.
- Nei pazienti a rischio deve essere considerato il monitoraggio periodico della creatinina sierica.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: dipfarm@aslvc.it	Tipo di documento: PROCEDURA	Codice: PO 03-FARM 11	
Redatta da: Farmacista	Approvata da: CFI	Revisione: 01	10/11/2011
Titolo documento: Procedura per il trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati – aspetti di gestione clinica e sicurezza	Emesso il: 05/02/2010	Pagina 5 di 6	

- Aclasta deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con altri medicinali che possono avere impatto sulla funzionalità renale.
- Prima della somministrazione di Aclasta i pazienti, in particolare i pazienti anziani e quelli in terapia con diuretici, devono essere idratati adeguatamente.
- Una singola infusione di Aclasta non deve superare 5 mg e la durata dell'infusione deve essere di almeno 15 minuti.

### Sicurezza d'impiego

Relativamente alla sicurezza d'impiego dei bifosfonati vi è accordo nel definire l'osteonecrosi della mandibola (ONJ) associata all'uso di bifosfonati come "area di osso esposto nella cavità orale che persiste per più di otto settimane in paziente che ha assunto/assume bifosfonati e non è stato esposto a radioterapia nella regione cranio-facciale".

A tutt'oggi a livello mondiale sono stati segnalati circa 1000 casi di ONJ in pazienti affetti da neoplasia e la maggior parte dei casi di ONJ si è verificata dopo estrazioni dentarie o applicazioni di impianti, soprattutto in pazienti trattati da molto tempo e principalmente quando veniva usato lo zoledronato o il pamidronato.

Laddove è stato possibile analizzare meglio il fenomeno è emerso che nella maggioranza dei casi "spontanei" di ONJ, cioè non preceduti da intervento chirurgico, erano presenti, prima dell'inizio del trattamento con bifosfonati, infezioni endorali, immunodepressione, malattie concomitanti alle neoplasie (come il diabete mellito), oppure erano in corso trattamenti con chemioterapici e/o corticosteroidi.

Sono stati segnalati anche sporadici casi (circa 50 a livello mondiale) di ONJ in pazienti non oncologici che assumevano bifosfonati per via orale per il trattamento dell'osteoporosi e, anche nella maggior parte dei casi, la ONJ era preceduta da estrazioni dentarie o da altri interventi chirurgici dentoalveolari.

Nei pazienti con osteoporosi il rischio di sviluppare ONJ è assai modesto (meno di 1 caso ogni 100.000 pazienti trattati rispetto ad un'incidenza tra l'1% e il 10% nei pazienti affetti da neoplasie) e lo stesso nesso di causa tra bifosfonati e ONJ non è stato confermato, in quanto nei casi di ONJ si verificano anche in assenza di trattamento con bifosfonati.

In assenza di patologie orali predisponenti non è raccomandato modificare il normale calendario delle visite odontoiatriche solo perché si assumono bifosfonati, mentre è importante per tutti i

Struttura: SOC Farmacia E-mail: dipfarm@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA	Codice: PO 03-FARM 11	
Redatta da: Farmacista	Approvata da: CFI	Revisione: 01	10/11/2011
Titolo documento: Procedura per il trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati – aspetti di gestione clinica e sicurezza	Emesso il: 05/02/2010	Pagina 6 di 6	

pazienti mantenere una corretta igiene orale e segnalare al proprio dentista eventuali anomalie riscontrate.

Non vi sono al momento evidenze circa i benefici prodotti dalla sospensione dei bifosfonati prime e dopo l'intervento chirurgico del cavo orale ed anche la durata di un'eventuale sospensione è concettualmente difficile da stabilire, considerata la lunga emivita di questi farmaci a livello osseo.

## INDICATORI

$$\frac{\text{N° pazienti rispondenti ai criteri del protocollo}}{\text{N° pazienti}} * 100 \% \quad \text{Standard} > 90 \%$$

## ALLEGATI

1. NOTA 79
2. Nota informativa
3. Pro-memoria somministrazione bifosfonato e.v. per la/il paziente ed il suo medico di famiglia
4. Modalità organizzative per la somministrazione del farmaco

## BIBLIOGRAFIA

- Lyles KW et al N Engl J Med. 2007 357:1799-1809
- L'osteoporosi in Italia – Dimensione del fenomeno, conseguenze e modalità di gestione da una somministrazione giornaliera ad una annuale; The European House-Ambrosetti; Il Sole 24 Ore Sanità, 19 febbraio 2008
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):399-428. Epub 2008 Feb 12.