
 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p align="center"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p align="center"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 1 di 12</p>
--	--	---

**Procedura prevenzione dell'osteonecrosi mascellare/ mandibolare da bifosfonati**  
**(Raccomandazione Ministeriale n.10)**


	NOME	FUNZIONE
REDAZIONE GRUPPO DI LAVORO	Dr.ssa Maria Raimonda Cossu	Dirigente Medico SC QACGRM
	Dr.ssa Giulia Gramignano	Responsabile SSD Oncologia ASSL Sanluri
	Dr.ssa Caterina Brundu	Dirigente Medico SC QACGRM
	Dr.ssa Luciana Cauli	Incarico di Funzione SC QACGRM
	CPSS Silvia Maria Bavuli	Infermiera SC QACGRM
VERIFICA	Dr.ssa Antonella Anna Virdis	Direttore SC QACGRM
	Dr. Salvatore Ortu	Direttore SC Oncologia ASSL Olbia
APPROVAZIONE	Dr. Giorgio Carboni	Direttore Sanitario ATS

Stato delle revisioni					
Indice rev.	Data	Par.n°	Pag. n°	Sintesi della modifica	Redazione

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 2 di 12</p>
--	---	--

## INDICE

1. <i>PREMESSA</i> .....	3
2. <i>SCOPO</i> .....	5
3. <i>CAMPO DI APPLICAZIONE</i> .....	5
4. <i>ACRONIMI ABBREVIAZIONI E DEFINIZIONI</i> .....	6
5. <i>MATRICE DELLA RESPONSABILITÀ</i> .....	6
6. <i>MODALITÀ OPERATIVE</i> .....	7
7. <i>DISTRIBUZIONE</i> .....	11
8. <i>ARCHIVIAZIONE</i> .....	11
9. <i>INDICATORI APPLICABILI</i> .....	11
10. <i>BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI NORMATIVI</i> .....	12

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: right;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 3 di 12</p>
--	---	---

## 1. PREMESSA

I bifosfonati (BP) sono un gruppo di farmaci derivati del pirofosfato che presentano un'elevata affinità per il tessuto osseo di cui hanno la capacità di ridurre il rimodellamento in corso di riassorbimento, inibendo l'attività degli osteoclasti. Essi inoltre tendono ad accumularsi nel tessuto osseo in cui possono determinare alterazioni persistenti con un effetto che può prolungarsi anche dopo l'interruzione della terapia.


Dal punto di vista chimico i bifosfonati sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale costituito da un atomo di carbonio a sua volta legato a due catene R1 e R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco al tessuto osseo, la seconda responsabile della potenza del farmaco stesso. In base alla presenza di un gruppo aminico a livello di R2 i BP vengono distinti in:

- AminoBP (NBP): Zolendronato, Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Neridronato che hanno una maggiore affinità per l'osso e una potenza da 10 a 1000 volte superiore rispetto ai non aminoBP;
- Non-aminoBP: Codronato, Tiludronato ed Etidronato.

I bifosfonati vengono utilizzati come terapia di riferimento per diverse patologie metaboliche ed oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica, dal morbo di Paget all'osteogenesi imperfetta ed anche alle varie forme di osteoporosi (post menopausale, maschile e da corticosteroidi). Gli effetti positivi derivanti dall'uso di questi farmaci sono evidenti, come la prevenzione di ulteriori danni ossei, la diminuzione del dolore e quindi della necessità di antidolorifici, la riduzione di fratture patologiche, la riduzione della necessità di eseguire trattamenti radioterapici su segmenti scheletrici ed il trattamento delle ipercalcemie maligne. Nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, i bifosfonati vengono utilizzati prevalentemente in formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti; in ambito oncologico, per il trattamento delle metastasi ossee, essendo necessarie dosi molto più elevate di farmaco, si ricorre quasi esclusivamente alla somministrazione endovenosa piuttosto ravvicinata nel tempo.

In oncologia, quindi, si raggiungono in breve tempo elevate concentrazioni scheletriche.

Attualmente la dose cumulativa e il tipo di farmaco utilizzato sembrano essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti avversi anche particolarmente gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola associata all'uso di questa classe di farmaci.


 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 4 di 12</p>
--	---	--

Più recentemente sono disponibili ulteriori farmaci antirassorbitivi, utilizzati nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, come il Denosumab.

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero mediante tecnologia del DNA ricombinante.

**L'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONM)** è una patologia infettiva, necrotizzante, a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione, descritta solo recentemente. Non si conosce l'esatto meccanismo patogenetico e non è ancora definito il quadro completo dei fattori di rischio (tra i quali i più importanti sono la chirurgia dento-alveolare e le patologie del cavo orale) che possono determinare l'insorgenza di questa lesione. La letteratura internazionale riporta come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONM da bifosfonati l'alterata capacità di rimodellamento osseo e di riparazione indotta da questi farmaci e la mancata o ridotta vascolarizzazione del tessuto osseo che condurrebbe a una necrosi avascolare: tale ipotesi ha a suo sostegno gli effetti antiangiogenetici dimostrati dai bifosfonati di ultima generazione (aminobifosfonati) in modelli sperimentali e in vivo. Inoltre la maggiore attenzione dei clinici e degli odontoiatri nella rilevazione dell'ONM ha consentito di evidenziare che tale patologia può insorgere anche dopo trattamenti con farmaci antineoplastici biologici (per es. bevacizumab, sunitinib) in associazione o meno con bisfosfonati o anche con farmaci potenzialmente alternativi ai bisfosfonati come il Denosumab, anticorpo monoclonale umano indicato principalmente per l'osteoporosi post menopausale ad aumentato rischio di fratture e, a dosaggi più elevati, per la prevenzione delle complicanze scheletriche e delle metastasi ossee nel carcinoma mammario, nel carcinoma prostatico e da altri tumori solidi.

L'ONM può rimanere asintomatica per lungo tempo e manifestarsi solo come un'esposizione ossea o può verificarsi dopo mesi dall'interruzione del trattamento con bifosfonati. Tipicamente, i pazienti all'inizio presentano dolore oro-facciale descritto come mal di denti, trisma (contrattura spastica dei masseteri, muscoli della mandibola, con difficoltà o impossibilità ad aprire la bocca), parestesie, disfagia e alitosi.

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<b>PROCEDURA</b> <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b> <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b> <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b>	<b>PGS-10_ ST000401</b>  Edizione Marzo 2021 Revisione n° 0 Marzo 2021  Pagina 5 di 12
--	--	---

In fase conclamata l'ONM si manifesta come un'ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale, con affioramento di osso necrotico, spesso accompagnato da essudato purulento, possibilità di sanguinamento spontaneo o provocato, tendenza all'estensione verso le regioni contigue (fistole oro-cutanee) e dolore intenso. Tale sintomatologia ha come conseguenza una notevole difficoltà all'alimentazione ed alla fonazione con grave compromissione della qualità della vita del paziente che ne è affetto.

L'ONM nei pazienti con osteoporosi si caratterizza per quadri clinici meno gravi e una maggiore tendenza alla guarigione rispetto ai pazienti oncologici.

## 2. SCOPO


Scopo della Procedura è:

- Implementare la Raccomandazione Ministeriale n. 10 del Settembre 2009 *“Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati”*
- Fornire indicazioni sulla corretta gestione dei pazienti, prima o durante il trattamento con BP per via orale, sottocutanea e soprattutto endovenosa, al fine di prevenire il rischio di sviluppare ONM;
- Aumentare la sicurezza dei pazienti, migliorare la qualità della vita diminuendo le complicanze, a volte altamente invalidanti, derivanti dall'uso di BP, minimizzando il rischio di ONM che rappresenta il più importante effetto indesiderato legato a questa classe di farmaci.

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente Procedura è rivolta a tutti gli operatori sanitari dell'ATS Sardegna coinvolti nel processo di cura dei pazienti sottoposti o che si sottoporranno a terapia con Bifosfonati, in particolare odontoiatri, MMG, specialisti oncologi, ortopedici, radioterapisti, igienisti dentali, infermieri, farmacisti.<sup>1</sup> La procedura deve essere applicata in tutte le strutture in cui vengono assistiti pazienti che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati, farmaci antineoplastici biologici o farmaci potenzialmente alternativi ai bisfosfonati e che hanno bisogno di ricevere cure odontoiatriche.

<sup>1</sup> Raccomandazione Ministeriale n. 10 - Settembre 2009


 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriatelyzza, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: right;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 6 di 12</p>
---	---	---

#### 4. ACRONIMI ABBREVIAZIONI E DEFINIZIONI

ATS	Azienda Tutela per la Salute
BP	Bifosfonati
MMG	Medico di Medicina generale
ONM	Osteonecrosi Mascellare/Mandibolare
OPT	Ortopantomografia
NBP	Amino Bifosfonati
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SC QACGRM	Struttura Complessa Qualità, Appropriatelyzza, Clinical Governance e Risk Management
TC	Tomografia Computerizzata

#### 5. MATRICE DELLA RESPONSABILITÀ

<div>Funzione</div> <div>Attività</div>	Specialista/MMG prescrittore	Odontoiatra	Chirurgo maxillo- facciale	Radiologo
Individuazione dei pazienti a rischio ONM	R			
Richiesta di visita odontoiatrica ed OPT	R	C	C	C
Visita odontoiatrica/protocollo di prevenzione	C	R		
Esecuzione e refertazione OPT/TC/RMN	C	C	C	R
Invio del paziente alla valutazione maxillo-facciale		R		
Monitoraggio/follow-up del paziente in terapia con BP	C	R	C	

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 7 di 12</p>
--	---	--

## 6. MODALITÀ OPERATIVE

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, o con altri farmaci che abbiano lo stesso target antirassorbitivo a rischio di osteonecrosi (Denosumab), i pazienti devono essere adeguatamente informati sui rischi/benefici della terapia, compresa la reale entità del rischio di osteonecrosi. Devono essere considerati a maggior rischio di sviluppare osteonecrosi da bifosfonati i pazienti:

- oncologici;
- con compromissione del sistema immunitario;
- a maggior rischio infettivo (diabete mellito non controllato, sindrome da immunodeficienza acquisita o malattie ematologiche);
- sottoposti a terapia immuno-soppressiva o corticosteroidea cronica;
- che fanno abuso cronico di alcool o fumo;
- con patologie a carico del metabolismo osseo.

Pertanto, **prima della somministrazione**, il paziente deve eseguire esami di controllo, che prevedono anche il dosaggio della calcemia e della creatininemia, e una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie orali.


**Durante la somministrazione** il paziente dovrà assumere a domicilio vitamina D e calcio che permettono di migliorare l'efficacia di questi farmaci e di prevenire alcuni effetti collaterali; saranno date indicazioni per la corretta igiene orale e la necessità di eseguire una visita odontoiatrica periodica e/o alla comparsa di sintomi.

In accordo con la Raccomandazione Ministeriale n. 10 si possono individuare tre tipologie di pazienti ai quali estendere un protocollo operativo, come di seguito descritto:

### 6.1 Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con BP

#### Prima del Trattamento

**Lo Specialista** (oncologo, ortopedico, endocrinologo) o il MMG che propone al paziente la terapia con BP o altre farmaci a target antirassorbitivo, lo informa sui rischi connessi alla terapia e sulla necessità di effettuare una visita odontoiatrica (preferibilmente presso gli ambulatori o il reparto odontoiatrico di riferimento) e una OPT per la valutazione della salute del cavo orale, l'impostazione di un programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali in atto.

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 8 di 12</p>
--	---	--

**L'odontoiatra** prende in carico il paziente e in accordo con il medico prescrittore (specialista/MMG) identifica il trattamento terapeutico di cui necessita. Qualora il paziente debba subire interventi di chirurgia orale la terapia con BP verrà posticipata fino al completo ristabilimento della continuità della mucosa gengivale sovrastante la breccia chirurgica; sono sconsigliati gli interventi di implantologia. L'odontoiatra sensibilizza il paziente nei confronti della problematica anche attraverso materiale informativo e istruzioni per una corretta igiene orale e la rilevazione precoce di sintomi e segni; provvede inoltre ad un programma di follow-up clinico e radiografico periodico.

## **6.2 Pazienti che hanno già iniziato la terapia con BP e sono asintomatici**

**Lo specialista** (oncologo, ortopedico, endocrinologo) o il MMG, deve indirizzare il paziente dallo specialista odontoiatra che effettuerà attenta valutazione clinica e radiografica per evidenziare eventuali patologie orali in atto e lo sviluppo di lesioni ossee e mucose, trattandole con metodiche non invasive e programmando il monitoraggio frequente.

Nel caso fosse necessario un trattamento invasivo per la presenza di infezioni e/o di dolore **l'odontoiatra** deve:

- Valutare con il medico prescrittore (specialista/MMG) il possibile rischio di osteonecrosi;
- Utilizzare tecniche che riducano al minimo il trauma locale;
- Adottare protocolli di trattamento specifici;
- Effettuare il monitoraggio postoperatorio fino a completa "restitutio ad integrum"
- Informare e sensibilizzare il paziente sulla corretta igiene orale ed i comportamenti da adottare.


## **6.3 Pazienti sintomatici in corso di terapia con BP**

In caso di paziente in terapia con BP o con altro farmaco a target antirassorbitivo il medico prescrittore (specialista/MMG) deve sospendere il farmaco e richiedere tempestivamente una consulenza odontoiatrica urgente in presenza dei seguenti segni o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM:

### Segno clinico maggiore

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale



 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriatelyzza, Clinical Governance e Risk Management	<b>PROCEDURA</b> <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b> <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b> <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b>	<b>PGS-10_ ST000401</b>  Edizione Marzo 2021 Revisione n° 0 Marzo 2021  Pagina 9 di 12
---	--	---

### Segni clinici minori e sintomi

- Alitosi
- Ascesso odontogeno
- Asimmetria mandibolare
- Dolore di origine dentale e osseo
- Fistola mucosa
- Fistola extraorale - Fuoriuscita di liquidi dal naso
- 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)
- Secrezione purulenta
- Sequestro spontaneo di frammenti ossei
- Trisma
- Tumefazione dei tessuti molli

L'odontoiatra valuta la situazione clinica e lo stadio della malattia (con utilizzo di indagini strumentali TC e RMN) provvedendo ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapia mirata ed eventualmente prescrivendo una terapia antibiotica, ed imposta un programma di controlli frequenti per mantenere un adeguato livello di salute orale.

Inoltre l'odontoiatra valuterà la necessità di coinvolgere il chirurgo maxillo-facciale.

Dopo il trattamento che potrà essere conservativo o chirurgico, il paziente sarà sottoposto ad un programma di follow-up clinico con visite frequenti, per valutare l'evoluzione della patologia e mantenere un adeguato livello di salute orale.

Il chirurgo maxillo-facciale, l'odontoiatra ed il medico specialista/MMG che ha prescritto i BP, in base al calcolo del rischio/beneficio, valuteranno la possibilità di riprendere o interrompere definitivamente la terapia.

**PROCEDURA**  
**PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI**  
**MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI**  
**(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)**

**Format richiesta di visita odontoiatrica**

Alla cortese attenzione dell'Odontoiatra

Si invia il/la paziente \_\_\_\_\_ nato/a a \_\_\_\_\_

Il \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_, per consulenza specialistica odontostomatologica.

INDICAZIONE DELLA MOLECOLA \_\_\_\_\_

☐ PATOLOGIA ONCOLOGICA \_\_\_\_\_

☐ HA INIZIATO TERAPIA CON BIFOSFONATO

Data inizio: \_\_\_\_\_ terapia in atto? ☐ SI ☐ NO

☐ DEVE INIZIARE TERAPIA CON BIFOSFONATO \_\_\_\_\_


☐ PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA \_\_\_\_\_

Ha sospeso la terapia in data \_\_\_\_\_

Cordiali saluti

Dr./Dott.ssa \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Firma del Medico \_\_\_\_\_

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p align="center"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p align="center"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 11 di 12</p>
--	--	--

## 7. DISTRIBUZIONE

La Procedura in formato elettronico ed il relativo Allegato saranno consultabili e scaricabili dal "Menu Contestuale" della SC QACGRM al seguente link <http://intranet.atssardegna.local>


## 8. ARCHIVIAZIONE

La presente procedura sarà archiviata nel "Menu Contestuale" della SC QACGRM dell'Intranet ATS al seguente link <http://intranet.atssardegna.local>

Una copia cartacea verrà archiviata nella sede della SC QACGRM.

## 9. INDICATORI APPLICABILI

Indicatore	Frequenza di elaborazione	Report
<b>Numero di pazienti con ONM/numero di pazienti trattati con BP e altri farmaci antirassorbitivi</b>	<i>semestrale</i>	<i>Cartella clinica/ambulatoriale</i>
<i>Numero di pazienti con ONM guariti/numero di pazienti trattati per ONM</i>	<i>semestrale</i>	<i>Cartella Clinica/ambulatoriale</i>

 <b>ATS Sardegna</b> Azienda Tutela Salute  SC Qualità, Appropriately, Clinical Governance e Risk Management	<p style="text-align: center;"><b>PROCEDURA</b>  <b>PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI</b>  <b>MASCELLARE/MANDIBOLARE DA BIFOSFONATI</b>  <b>(RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.10)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>PGS-10_ ST000401</b>           Edizione Marzo 2021          Revisione n° 0 Marzo 2021           Pagina 12 di 12</p>
--	---	---

## 10. BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI NORMATIVI

1. Ministero della Salute Raccomandazione Ministeriale n. 10 del Settembre 2009  
*“Prevenzione dell’osteonecrosi della mascella / mandibola da bifosfonati”*
2. AOU Sassari *“Procedura sulla prevenzione dell’Osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati”*. Revisione Aprile 2015
3. European Medicines Agency (EMA) *Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati*; 2015
4. ASL Roma 6, *“Procedura per la prevenzione dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati”*; Marzo 2018
5. AOU Città della Salute e della Scienza Torino, *“Prevenzione e cura dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati ed altri farmaci”* 25.05.2018
6. Associazione nazionale dentisti italiani (ANDI) - Società Italiana Malattie del. Metabolismo Minerale e Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) *“Raccomandazioni relative all’osteonecrosi della mascella/mandibola associata a terapia con bisfosfonati in pazienti con osteoporosi: documento di consenso”*; 2019
7. Emanuela A. Greco, Gianluca De Morelli, Silvia Migliaccio *“Terapia con bisfosfonati o denosumab e osteonecrosi delle ossa mascellari”*; 2019
8. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee Guida Trattamento Metastasi Ossee*; Edizione 2019