

**PROCEEDINGS**

# ADR IN ODONTOIATRIA (ADR-O)

## Reazioni avverse a farmaci

Stato dell'arte e prospettive

DOI: 10.61018/DM.2024.02

23 febbraio 2024

Dental School Lingotto  
Università degli Studi di Torino

Responsabile scientifico  
Prof. Giuseppina Campisi



FNOGceO - CAO Nazionale



Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia



Società Italiana di Patologia e Medicina Orale



## Introduzione

Prof. Giuseppina Campisi

*Responsabile scientifico*

Il Workshop Nazionale "ADR IN ODONTOIATRIA, Reazioni avverse a farmaci: stato dell'arte e prospettive", tenutosi il 23 febbraio presso la Dental School, Lingotto, a Torino, ha rappresentato un fondamentale punto di incontro per l'approfondimento e la discussione delle tematiche legate alle Reazioni avverse a farmaci in Odontoiatria (ADR-O) e la loro segnalazione ad all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Organizzato dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, nell'ambito del progetto multi-regionale "ADR in Odontoiatria nell'era informatica: dalla segnalazione alla visita specialistica con un click", finanziato da AIFA e sotto la guida scientifica della professoressa Giuseppina Campisi, l'evento ha posto l'attenzione su una realtà finora poco esplorata e documentata dall'odontoiatria italiana. In particolare, ha messo in luce la complessità della gestione del paziente affetto da ADR-O, coinvolgendo sia l'odontoiatra e il prescrittore, sia la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Il Workshop ha coinvolto numerosi relatori di spicco nell'ambito della ricerca di base e clinica delle ADR: la Prof.ssa G. Campisi (UNIPA), il Prof. G. Oteri (UNIME), la Prof.ssa A. Capuano e la Dott.ssa L. Sportiello (UNICAMPANIA), la Dott.ssa S. Leuci (UNINA), il Dott. V.C.A Caponio (UNIFG), il Prof. G.A Norrelli (UNIFI), il Prof. P.G Arduino e il Prof. S. Baldovino (UNITO) ed il Dott. V. Fusco (A.O.U. Alessandria).

I relatori hanno partecipato attivamente e in estenso alla realizzazione delle relazioni effettuate al workshop, contribuendo così alla conoscenza e alla ricerca nel settore. I proceedings di ciascuna relazione saranno presto pub-

blicati sulla rivista “Dentista Moderno”, fornendo un prezioso contributo alla diffusione delle informazioni emerse durante l’evento.

Durante il Workshop, è stata dedicata una sezione speciale ai giovani ricercatori e soci della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), per la presentazione di casi clinici di ADR-O, nell’ambito del Contest ADR SIPMO. In totale sono stati ricevuti 29 abstracts, partecipanti al contest, che hanno arricchito il dibattito e fornito ulteriori spunti di riflessione e ricerca agli esperti presenti. Una commissione appositamente nominata ha valutato le presentazioni, ammesso 6 abstract finalisti, e premiato i primi tre classificati, riconoscendo il valore della loro ricerca nel campo delle reazioni avverse ai farmaci in odontoiatria. Inoltre, tutti e 29 gli abstract saranno anche resi disponibili su “Dentista Moderno”, ampliando la diffusione delle conoscenze condivise durante l’evento.

L’evento ha offerto ECM gratuiti per Odontoiatri, Medici e Igienisti dentali, accreditati con 7,5 crediti ECM in modalità sincrona e 5 crediti ECM in presenza. La partecipazione al workshop ha rappresentato un importante momento di aggiornamento e confronto professionale nel campo dell’odontoiatria e della medicina, contribuendo a una maggiore consapevolezza e comprensione delle reazioni avverse ai farmaci in ambito odontoiatrico.

Il Workshop si è contraddistinto per gli endpoints multidisciplinari e per l’expertise dei relatori coinvolti, rappresentando il primo evento nazionale ad affrontare in modo così completo questa tematica di fondamentale importanza nel panorama della salute pubblica, relativamente al management diagnostico e terapeutico e di farmaco-vigilanza delle ADR-O, fondamentali nella pratica odontoiatrica. Allo stesso tempo ha permesso al Gruppo di Ricerca del Progetto finanziato da AIFA di presentarne gli obiettivi realizzativi intermedi. Nell’ambito degli obiettivi del progetto per la Comunità medica e odontoiatrica, rimarranno attivi per tutto il 2024 anche i servizi di consultazione dell’Atlante di ADR-O e delle tavole sinottiche dei farmaci e i 30 test gratuiti del self-e-learning su ADR-O (<https://giuseppinacampisi.it/introduzione-al-progetto-aifa-per-odontoiatria/>). Infine, entro Marzo sarà lanciato dal Policlinico di Palermo l’ultimo prodotto previsto dal progetto multiregionale AIFA, una piattaforma on-line per teleconsulti gratuiti a beneficio dei colleghi odontoiatri, medici e igienisti dentali, in presenza di lesioni oro-dentali di sospetta natura ADR-O; il servizio sarà garantito grazie a 3 contratti libero-professionali affidati a odontoiatri esperti in medicina orale e alla supervisione dei dirigenti odontoiatri della UOSD di Medicina orale con odontoiatria per pazienti fragili della Azienda Ospedaliera Universitaria.

## Reazioni avverse nei tessuti duri dentali, nella gengiva e nella mucosa orale

Paolo G. Arduino

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino*

Nel 1972, l'Organizzazione Mondiale della Sanità aveva definito la "Reazione Avversa a Farmaco" (ADR) come "una risposta ad un farmaco che sia dannosa, non intenzionale e che si verifichi alle dosi normalmente utilizzate dall'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per modificarne le funzioni fisiologiche". Questa definizione è risultata negli anni incompleta; attualmente la nuova normativa europea 84/2010 ne ha modificato il concetto, riportandolo come "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale".

Si possono distinguere sei gruppi di ADR: 1) tipo A (augmented), le più comuni e frequenti, dose-dipendenti e in gran parte prevedibili; 2) tipo B (bizarre), dose-indipendenti, indipendenti dall'azione del farmaco e imprevedibili, di natura idiosincrasica o allergica; 3) tipo C (chronic), conseguenti all'uso prolungato di un farmaco; 4) tipo D (delayed), ad insorgenza tardiva; 5) tipo E (end of use), legate alla sospensione brusca di un farmaco; 6) tipo F (failure), da inatteso fallimento di un farmaco.

**A livello del cavo orale** le reazioni avverse ai farmaci sono molte e molteplici. La diagnosi è solitamente fatta sulla storia e la cronologia della problematica rilevata. I cambiamenti possono avvenire a livello gengivale, dentale e mucoso.

### Alterazioni dentali dopo terapia farmacologica

Il colore e la struttura degli elementi dentali sono determinati a livello genetico. Fattori esterni, come l'abitudine al fumo, l'assunzione di alcuni alimenti o bevande, oppure l'assunzione di farmaci possono, tuttavia, modificarne struttura e colore transitoriamente, oppure in modo permanente.

#### *Discromie dentali*

Le discromie estrinseche sono generalmente causate da sostanze antisettiche topiche, come la clorexidina o preparazioni agli olii essenziali, che rendono la superficie dentale di colore giallo-scuro; formulazioni liquide contenenti sali di ferro che rendono la superficie dentale di un colore nero; sospensioni orali antibatteriche a base di amoxicillina-acido clavulanico che rendono la superficie dentale di colore giallo scuro o grigio. Va aggiunto che tali discromie risultano essere temporanee e facilmente rimovibili.

I farmaci che inducono discromie intrinseche sono quelli che interferiscono con l'odontogenesi, causando modificazioni del colore dello smalto e della dentina. Le tetracicline sono sicuramente i più noti responsabili di discromie permanenti. Esse si legano in modo irreversibile alla struttura dentale in fase

di sviluppo soprattutto se vengono assunte durante il primo trimestre di gravidanza. Il grado e la severità della discromia dipendono anche dal tipo di tetraciclina usata.

Le sostanze a base di fluoro vengono utilizzate nell'infanzia a fini di profilassi; il sovradosaggio può provocare una ipomineralizzazione permanente dello smalto (fluorosi) che, nella forma più lieve, si manifesta con la comparsa di piccole macchie bianche, quasi impercettibili, localizzate prevalentemente sulle cuspidi e sulle superfici vestibolari dei denti permanenti, mentre, nelle forme moderate/gravi, causa la comparsa di estese aree bianco opache, di macchie brune e di avvallamenti diffusi dello smalto.

Alterazioni dentali provocate da agenti fisici  
Le erosioni dentali possono essere causate da un utilizzo prolungato di bevande a contenuto iperacido o alcuni farmaci, fra cui annoveriamo l'acido-acetilsalicilico, e altri utilizzati dai soggetti asmatici, come il beclometasone dipropionato, il fluticasone, il salmeterolo e la terbutalina solfato.

I farmaci antiepilettici possono a loro volta condizionare lo sviluppo dentale. Se il nascituro ne è esposto durante la vita intrauterina, tra gli effetti avversi sono stati riscontrati malformazioni craniofacciali, ritardo di crescita, ipoplasia del naso e delle falangi, e incremento mesio-distale della porzione coro-

nale dei molari superiori, sia nella dentizione decidua che in quella definitiva.

Le anomalie dentarie provocate da farmaci chemioterapici nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 5 anni, affetti da leucemia o tumori solidi, dipendono dalla durata dal dosaggio terapeutico. Le anomalie dentarie includono: agenesie, microdonzia, disturbi morfologici dello smalto, dentina e cemento.

Alterazioni dentali provocate da agenti fisici  
Il perossido di idrogeno e il perossido di carbammide sono le sostanze che a livello topico possono indurre frequentemente alterazione della sensibilità dentaria, sia se utilizzati ad uso professionale che ad uso domiciliare per lo sbiancamento dentale esterno.

#### *Alterazioni gengivali dopo terapia farmacologica*

Con "aumento di volume gengivali farmaco-indotto", si è soliti descrivere un effetto collaterale di alcuni farmaci somministrati per usi non odontoiatrici in cui il tessuto gengivale non è l'organo bersaglio previsto: anticonvulsivanti (fenitoina, la molecola con la prevalenza maggiore), immunosoppressori (ciclosporina) e calcio-antagonisti (nifedipina).

Tale reazione avversa è principalmente associata ad una predisposizione genetica ed alla presenza di placca accompagnata da infiammazione gengivale, ma gli esatti meccanismi eziopatologici sono ancora incompres. La maggior parte dei farmaci responsabili agiscono come inibitori dell'afflusso di ioni calcio; una diminuzione dell'afflusso di cationi nei fibroblasti provoca infatti una diminuzione nell'assorbimento dell'acido folico, necessario per il corretto funzionamento della matrice delle metallo-proteinasi e la seguente attivazione delle collagenasi; senza collagenasi non avviene la normale degradazione collagenica che tende quindi ad accumularsi nel tessuto connettivale. Secondo le analisi istologiche e isto-morfometriche, le lesioni indotte da fenitoina sono le più fibrotiche, quelle indotte da ciclosporina sono più infiammate e mostrano una bassa componente fibrotica, e le lesioni da nifedipina sono miste. Il trattamento può essere igienico conservativo o chirurgico, con l'obiettivo di fornire un risultato estetico soddisfacente e ridurre al minimo disagio ed eventuale dolore. Se il farmaco im-

plicato può essere sostituito, l'iperplasia può regredire, sempre con l'aiuto di un adeguato controllo di placca: altrimenti, la soluzione chirurgica è l'unica possibile. Alcuni studi indicano che la placca batterica è un prerequisito fondamentale; altri ritengono invece che la sua presenza sia una conseguenza della difficoltà che l'ingrossamento gengivale rappresenta per l'igiene. È necessaria quindi una corretta educazione del paziente su questi effetti collaterali prima di iniziare il trattamento farmacologico, e dovrebbe essere quindi accentuata l'importanza di una corretta igiene parodontale.

#### **Alterazioni mucose dopo terapia farmacologica**

Si tratta principalmente di lesioni in difetto, ossia erosioni o ulcere, che possono interessare qualsiasi zona del cavo orale.

È necessario fare un'attenta diagnosi differenziale con altre patologiche che possono presentarsi clinicamente allo stesso modo: ulcere traumatiche, stomatiti aftose ricorrenti, infezioni microbiche, patologie oncologiche, malattie disimmuni e disordini ematologici.

#### *Lesioni lichenoidi orali*

Sono meno frequenti della controparte cutanea ma comunque associate a numerosi farmaci; ultimamente però solo tre sono stati associati ad un maggior rischio evidente: metildopa, interferon alfa, e l'infliximab.

#### *Ulcerazioni orali da oncocarbide*

Le ulcere mucocutanee sono una possibile complicazione degli effetti avversi causati dall'idrossiurea; queste lesioni possono apparire subito dopo l'inizio della terapia o possono essere un effetto successivo, con una presentazione clinica simile in entrambe le situazioni. Le alterazioni orali sono rare, in aumento negli ultimi cinque anni, ma potrebbero avere un maggiore impatto clinico a causa di forti dolori e disturbi dell'alimentazione o del linguaggio.

#### *Ulcerazioni orali da metotrexato*

#### *Ulcerazioni orali da fans*

L'eruzione fissa da farmaci è una dermatosi tossica rara, caratterizzata dalla comparsa di

un'eruzione indotta dai farmaci, che di solito si manifesta con piccole placche eritematose, arrotondate e talvolta dolorose, che esitano in una pigmentazione di lunga durata e che recidivano (in genere nella stessa zona) nel caso di una nuova assunzione del farmaco scatenante. Moltissimi fans sono stati descritti come responsabili di erosioni orali e i più frequenti sono i seguenti: piroxicam, naprossene sodico, etoricoxib, celecoxib, refecoxib.

#### *Ulcerazioni orali da statine*

È stato dimostrato che le statine possono interessare anche multiple vie immunologiche ed interferire nel loro normale funzionamento, e questo potrebbe in parte spiegare il perché di alcune reazioni muco-cutanee avverse durante il loro utilizzo, principalmente quando la terapia viene aumentata.

#### *Pigmentazioni orali da farmaci*

La pigmentazione orale indotta da farmaci da prescrizione può essere di origine melanocitica o non melanocitica.

Indipendentemente dall'origine, iperpigmentazione indotta da farmaci di solito provoca un cambiamento diffuso di colore in contrasto con la pigmentazione fisiologica. Queste lesioni possono comparire immediatamente dopo la somministrazione di un medicinale o dopo un periodo di giorni o anche di anni.

#### **Conclusioni**

Gli eventi avversi alle terapie farmacologiche che si possono sviluppare nella cavità orale sono comuni e probabilmente tenderanno ad aumentare negli anni in quanti sempre più farmaci vengono quotidianamente immessi in commercio. Il loro trattamento può essere molto complicato e a volte poco risolutivo se non sospendendo il farmaco implicato. Gli operatori sanitari del team odontoiatrico devono imparare a «convivere» con queste nuove problematiche e a riconoscere le possibili reazioni avverse.

# Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale nelle patologie odontoiatriche: indicazioni e effetti collaterali

Simone Baldovino<sup>1,2</sup>, Massimo Radin<sup>1,2</sup>, Irene Cecchi<sup>1,2</sup>, Stefania Stella<sup>3</sup>, Cristina Gentili<sup>3</sup>, Elisa Menegatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica e Biochimica Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche - Università di Torino, Torino

<sup>2</sup>SCDU Nefrologia e dialisi - Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino

<sup>3</sup>SC Servizio Medicina Trasfusionale, ASL Città di Torino, Torino

Nell'ambito dell'odontoiatria moderna, l'uso di emocomponenti ad uso non trasfusionale (EUNT) ha guadagnato sempre più attenzione per le potenziali applicazioni rigenerative [1]. Tuttavia, è importante comprendere le specifiche indicazioni di queste terapie, così come i relativi effetti collaterali, al fine di garantire risultati ottimali e la sicurezza dei pazienti. È poi fondamentale rispettare la normativa vigente che in questo ambito è piuttosto stringente.

I principali EUNT utilizzati in odontoiatria sono i concentrati piastrinici ed i gel piastrinici e la colla di fibrina che si ottiene a partire dal plasma ricco di fibrina (PRF). Questi emocomponenti sono derivati generalmente dal sangue del paziente stesso attraverso procedure di centrifugazione e preparazione specifiche [2]. Questi prodotti contengono una concentrazione elevata di fattori di crescita e altre molecole bioattive che favoriscono la rigenerazione tissutale e la guarigione. Più raramente si ricorre invece all'uso di emocomponenti ottenuti da donatori di sangue (EUNT eterologhi).

## Normativa Nazionale

In Italia, l'utilizzo degli EUNT è regolato da specifiche normative. Il decreto del 2015, modificato nel 2019 [3], li suddivide in due categorie: fattori di origine plasmatica e piastrinica. I primi possono essere usati da soli

o per supportare l'azione dei fattori di crescita contenuti nelle piastrine. I secondi invece servono a stimolare la rigenerazione cellulare e la riparazione di ferite.

L'utilizzo degli EUNT deve essere appropriato e basato su evidenze scientifiche. Un gruppo di esperti coordinato dal Centro Nazionale Sangue (CNS) aggiorna periodicamente un elenco di indicazioni terapeutiche ritenute valide [4].

Per impiegare gli EUNT in casi non ancora consolidati, è necessario seguire protocolli clinici specifici concordati con le autorità sanitarie regionali e il CNS.

La produzione, la tracciabilità, la consegna e il monitoraggio degli EUNT seguono le stesse regole degli emocomponenti per uso trasfusionale. L'unica eccezione riguarda i prelievi autologhi inferiori a 60 mL. In questo caso, la raccolta e la produzione possono avvenire in strutture sanitarie diverse dai servizi trasfusionali, previa autorizzazione e convenzione con le aziende sanitarie sede di servizi trasfusionali. Gli EUNT così ottenuti devono essere utilizzati subito e non possono essere conservati per un uso successivo.

## Indicazioni per l'uso degli EUNT

In clinica odontoiatrica, gli EUNT offrono una vasta gamma di possibilità terapeutiche. Pos-

sono essere utilizzati per applicazioni topiche su superfici cutanee o mucose, favorendo la guarigione di ferite o la rigenerazione di tessuti danneggiati. Inoltre, possono essere infiltrati direttamente nei tessuti per trattare patologie come la parodontite o l'artrite temporo-mandibolare. In ambito chirurgico, gli EUNT si applicano localmente in sede di intervento per migliorare la rigenerazione ossea e tissutale, ad esempio dopo interventi di implantologia, chirurgia parodontale o ricostruzione di difetti ossei [1].

Le potenzialità degli EUNT non si esauriscono qui: possono infatti essere combinati con altri materiali per aumentarne l'efficacia e la biocompatibilità. Tra questi, troviamo materiali biologici non cellulari, come il tessuto osseo di banca, e dispositivi medici, come le protesi in titanio [2].

Anche le lesioni mucose orali, come le afte ricorrenti o il lichen scleroatrofico, possono essere trattate con successo con l'applicazione topica di emocomponenti. In particolare, il gel piastrinico ha dimostrato efficacia nel ridurre il dolore e accelerare la guarigione di queste lesioni [5].

In alcuni casi di dolore orale cronico o persistente, l'utilizzo di emocomponenti può essere preso in considerazione come parte di un approccio multimodale per il controllo del dolore. L'applicazione di questi prodotti può

contribuire ad alleviare il dolore e migliorare la qualità di vita dei pazienti, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per confermare l'efficacia di questa strategia.

### Produzione degli Emocomponenti

La produzione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale avviene mediante procedure specifiche di centrifugazione e preparazione del sangue del paziente. Queste tecniche consentono di concentrare i fattori di crescita e altre sostanze bioattive presenti nel sangue, ottenendo così un prodotto ricco di potenziale rigenerativo. È importante seguire protocolli standardizzati e garantire la qualità del processo produttivo per assicurare l'efficacia e la sicurezza degli emocomponenti utilizzati in ambito odontoiatrico.

### Effetti Collaterali degli EUNT

Nonostante i potenziali benefici, è importante considerare anche gli effetti collaterali associati all'uso degli EUNT nelle patologie odontoiatriche [6,7]. Alcuni di questi effetti possono includere:

1. **Infezioni:** l'utilizzo di EUNT può comportare un rischio di infezione batterica, sia locale nel sito di applicazione che, più raramente, sistemica. Questo rischio aumenta se non vengono seguite rigorose procedure di sterilizzazione e asepsi. Inoltre, se si utilizzano EUNT derivati da donatori, esiste un rischio, seppur remoto, di trasmissione di infezioni virali.
2. **Infiammazione:** in alcuni pazienti, l'utilizzo di EUNT può innescare una reazione infiammatoria sproporzionata, manifestandosi con dolore e tumefazione nel sito di trattamento.
3. **Risposta immunologica:** l'uso di EUNT eterologhi può innescare risposte immunomediate con la comparsa di reazioni allergiche o di ipersensibilizzazione verso diversi emocomponenti.
4. **Formazione di coaguli:** l'applicazione di gel piastrinico potrebbe potenzialmente determinare la formazione di trombi nel sito di trattamento, con conseguente occlusione vascolare e compromissione della perfusione locale.

### Consigli pratici per l'odontoiatria

Può essere utile seguire i seguenti consigli pratici per massimizzare l'efficacia e minimizzare i rischi associati all'uso degli emocomponenti ad uso non trasfusionale nelle patologie odontoiatriche, seguire questi consigli pratici:

1. La produzione e l'uso degli EUNT richiede un rispetto rigoroso della normativa nazionale sull'uso degli EUNT e una stretta collaborazione con i Centri Trasfusionali
2. Gli odontoiatri dovrebbero ricevere una formazione adeguata sull'applicazione e la gestione degli EUNT, comprese le tecniche di prelievo del sangue e la preparazione dei gel piastrinici o del PRF.
3. Prima di utilizzare gli EUNT, è fondamentale effettuare una valutazione clinica completa del paziente, comprese la storia medica e l'eventuale presenza di condizioni che potrebbero influenzare la risposta al trattamento o l'insorgenza di effetti avversi.
4. La preparazione e l'applicazione degli EUNT deve avvenire rispettando delle procedure sterili e asettiche per ridurre al minimo il rischio di infezione e contaminazione.
5. Dopo l'applicazione degli emocomponenti, è importante monitorare attentamente il paziente per eventuali segni di complicazioni.

### Bibliografia

1. Xu J, Gou L, Zhang P, et al. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Aust Dent J.* 2020 Jun;65(2):131-142. doi: 10.1111/adj.12754
2. Pietruszka P, Chruścicka I, Duś-Ilnicka I, et al. PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry. *J Pers Med.* 2021 Sep 23;11(10):944. doi: 10.3390/jpm11100944
3. DECRETO 1° agosto 2019. Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti». Disponibile online: <https://www.centronazionale sangue.it/>

*wp-content/uploads/2017/07/GU-Serie-Generale-n.-226-del-26-09-2019-Ministero-della-Salute-Decreto-1-agosto-2019-.pdf*

4. *Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale (Seconda edizione Giugno 2021). Disponibile online: <https://www.centronazionale sangue.it/wp-content/uploads/2021/06/Indicazioni-terapeutiche-sull'utilizzo-appropriato-degli-Eunt-II-edizione-22-06-21.pdf>*
5. Sriram S, Hasan S, Alqarni A, et al. *Efficacy of Platelet-Rich Plasma Therapy in Oral Lichen Planus: A Systematic Review. Medicina (Kaunas).* 2023 Apr 11;59(4):746. doi: 10.3390/medicina59040746
6. Zhao J, Huang H, Liang G, et al. *Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Apr 11;21(1):224. doi: 10.1186/s12891-020-03262-w
7. Ebrahimi Z, Alimohamadi Y, Janani M, et al. *Platelet-rich plasma in the treatment of scars, to suggest or not to suggest? A systematic review and meta-analysis. J Tissue Eng Regen Med.* 2022 Oct;16(10):875-899. doi: 10.1002/term.3338.

## Progetto finanziato da AIFA: "ADR in odontoiatria con un click" - Razionale e obiettivi

Giuseppina Campisi

*Professore Ordinario di Malattie odontostomatologiche dell'Università degli Studi di Palermo  
Responsabile della U.O.S.D. Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili (A.O.U.P." Paolo Giaccone" di Palermo)*

Negli ultimi anni, si è registrato un aumento significativo delle reazioni avverse a farmaci (ADR) nell'ambito medico. Questo fenomeno è attribuibile a diversi fattori, tra cui l'aumento dell'uso di farmaci, sia prescritti che auto-somministrati senza prescrizione medica, oltre che l'introduzione sul mercato di nuovi farmaci. Il rapporto annuale del 2022 sull'uso dei farmaci in Italia, redatto dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OSMED) dell'Agenzia italiana del farmaco, segnala un incremento del 6,0% nella spesa farmaceutica nazionale complessiva (pubblica e privata) rispetto al 2021. La spesa complessiva raggiunge così i 34,1 miliardi di euro nel corso dell'anno.

È importante notare che, nonostante la conduzione di rigorosi studi clinici prima dell'approvazione e commercializzazione di un farmaco, talvolta alcune reazioni avverse emergono solo con l'uso su larga scala nella popolazione generale. Con l'aumento del numero di farmaci disponibili e la pratica diffusa della poli-farmacoterapia, soprattutto nelle persone anziane, il rischio di ADR può crescere. Ulteriori fattori influenti includono la predisposizione genetica, l'età, lo stato di salute e altre condizioni mediche preesistenti. La segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) all'organismo nazionale competente è di cruciale importanza a livello

globale per diverse ragioni. In primo luogo, è fondamentale per garantire la sicurezza dei pazienti, consentendo l'individuazione tempestiva di potenziali rischi e pericoli legati all'uso dei farmaci. Ciò permette di adottare misure preventive per minimizzare tali rischi e preservare la salute e il benessere dei pazienti.

La segnalazione delle ADR svolge un ruolo chiave nella farmacovigilanza, sorvegliando la sicurezza dei farmaci dopo la loro introduzione sul mercato. Le segnalazioni contribuiscono a identificare nuovi profili di sicurezza, possibili interazioni farmacologiche e reazioni avverse insolite o gravi non emerse durante gli studi clinici pre-approvazione. Questa sorveglianza continua è essenziale per garantire che i farmaci rimangano sicuri ed efficaci nel tempo.

Inoltre, le segnalazioni forniscono informazioni preziose per la valutazione continua dei farmaci da parte delle autorità regolatorie, permettendo di bilanciare i benefici e i rischi nel corso del tempo. Contribuiscono anche alla ricerca scientifica, consentendo l'identificazione di nuove associazioni tra farmaci e reazioni avverse, migliorando la comprensione dei meccanismi alla base degli effetti indesiderati e agevolando la scoperta di nuovi farmaci più sicuri ed efficaci.

In Italia, il sistema di farmacovigilanza è

gestito da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che offre una piattaforma online per la segnalazione agevole di ADR. Tuttavia, nonostante la possibilità di segnalare direttamente da parte di operatori sanitari e cittadini, si registra una sotto-segnalazione delle ADR, specialmente da parte degli odontoiatri. Questo fenomeno può essere attribuito a diversi fattori, tra cui la mancanza di consapevolezza sull'importanza delle segnalazioni, scarse competenze diagnostiche, insufficiente educazione e mancanza di incentivi. Considerando l'ampia gamma di reazioni avverse orali (ADR-O) che possono verificarsi in campo odontostomatologico, la sotto-segnalazione rappresenta una criticità che richiede un intervento per migliorare la consapevolezza e la partecipazione nella segnalazione delle ADR-O.

Le ADR-O possono interessare le mucose, le ghiandole salivari e i tessuti duri (denti e ossa mascellari).

Tra le ADR-O che coinvolgono le mucose del cavo orale vi è l'eruzione fissa da farmaco, caratterizzata da ricorrenti eruzioni cutanee o lesioni nella stessa sede ad ogni assunzione, coinvolge spesso anestetici, antibiotici, antisettici, collutori e dentifrici. Lesioni simili al lupus possono comparire nella cavità orale in seguito all'uso di farmaci come beta-bloccanti, anti-convulsivanti e altri. Le lesioni orali



Fig. 1 Qr code del questionario.

da contatto si manifestano quando la mucosa entra in contatto con sostanze irritanti in alcuni farmaci, causando infiammazione e ulcere. Le reazioni lichenoidi indotte da farmaci, simili al lichen planus orale, possono derivare dall'assunzione di ACE-inibitori, antibiotici e anticonvulsivanti, generando sintomi come dolore e prurito. Pigmentazioni superficiali e transitorie della mucosa possono essere causate da farmaci come amiodarone e antibiotici. Le ghiandole salivari possono essere coinvolte, causando iposalivazione o secchezza delle fauci, mentre altri farmaci possono provocare salivazione eccessiva (scialorrea) o difficoltà di deglutizione.

Per quanto riguarda i tessuti duri, le ADR possono determinare pigmentazione dentale, bruxismo indotto da farmaci associato all'uso di ansiolitici, antidepressivi e antipsicotici, e perfino osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci, spesso correlata all'uso di antiriasorbitivi e antiangiogenetici. La conoscenza dettagliata di queste manifestazioni è cruciale per la gestione clinica e la prevenzione delle ADR-O.

In considerazione della complessità delle manifestazioni orali delle reazioni avverse ai farmaci (ADR-O), la corretta individuazione e diagnosi di tali problematiche può risultare sfidante senza una curva di apprendimento visivo approfondito. In risposta a questa sfida, in Italia è stato avviato il progetto "ADR in Odontoiatria nell'era informatica: dalla segnalazione alla visita specialistica con un

click". Il progetto, coordinato dalla Prof.ssa Campisi Giuseppina e finanziato dal Fondo per Progetti Multi-Regionali di Farmacovigilanza Attiva dell'AIFA, coinvolge tre regioni italiane (Sicilia, Campania, Piemonte) con numerosi patrocini istituzionali e collaboratori scientifici.

L'obiettivo generale del progetto è semplificare il processo di segnalazione delle ADR-O, e a tal fine sono stati stabiliti obiettivi specifici, in particolare, la realizzazione di una piattaforma online costituita da:

1. un questionario anonimo sulla conoscenza e attitudine alla segnalazione delle ADR-O da parte dei sanitari.
2. un atlante delle principali ADR-O con descrizioni cliniche.
3. una sinossi delle principali classi di farmaci ADR-O relate.
4. self-E-learning, kit in 3 gruppi di test di autovalutazione sulle ADR-O.
5. formazione continua a distanza (FAD) relativa alle ADR-O.
6. una piattaforma digitale per teleconsulto e segnalazione ADR-O, fruibile, mediante applicazione per smartphone, da medici, odontoiatri e igienisti dentali.

Il questionario ha lo scopo di indagare la consapevolezza e valutare la conoscenza e le

attitudini alla segnalazione delle ADR-O, attraverso un questionario accessibile tramite QR code (Fig. 1).

L'atlante e la sinossi (Fig. 2-3) rappresentano non solo una guida, ma anche una preziosa risorsa informativa e formativa rivolta a medici, odontoiatri, igienisti e studenti per la corretta comprensione delle reazioni avverse ai farmaci orali (ADR-O). Il self-E-learning (Fig. 4), attraverso tre set di test di autovalutazione, costituisce un passo evolutivo nell'apprendimento delle ADR-O, valutando la conoscenza con casi clinici e domande a risposta multipla. La piattaforma, accessibile da smartphone, tablet o pc, offre flessibilità agli studenti e ai professionisti, permettendo un percorso personalizzato.

Un modulo di Formazione a Distanza (FAD) di 10 ECM gratuiti è disponibile per tutti i professionisti della salute, fornendo strumenti per ampliare le competenze in segnalazione delle ADR-O.

Nel contesto del progetto, l'app "MedOral" (derivata da Olo-Health) è stata realizzata per consentire teleconsulti e segnalazioni di sospette ADR-O da parte di medici, odontoiatri e igienisti dentali, collegando professionisti e medici specialisti.

L'iniziativa non solo potenzia la farmacovi-



Fig. 2 L'Atlante delle comuni reazioni avverse a farmaci in odontoiatria (ADR-O).

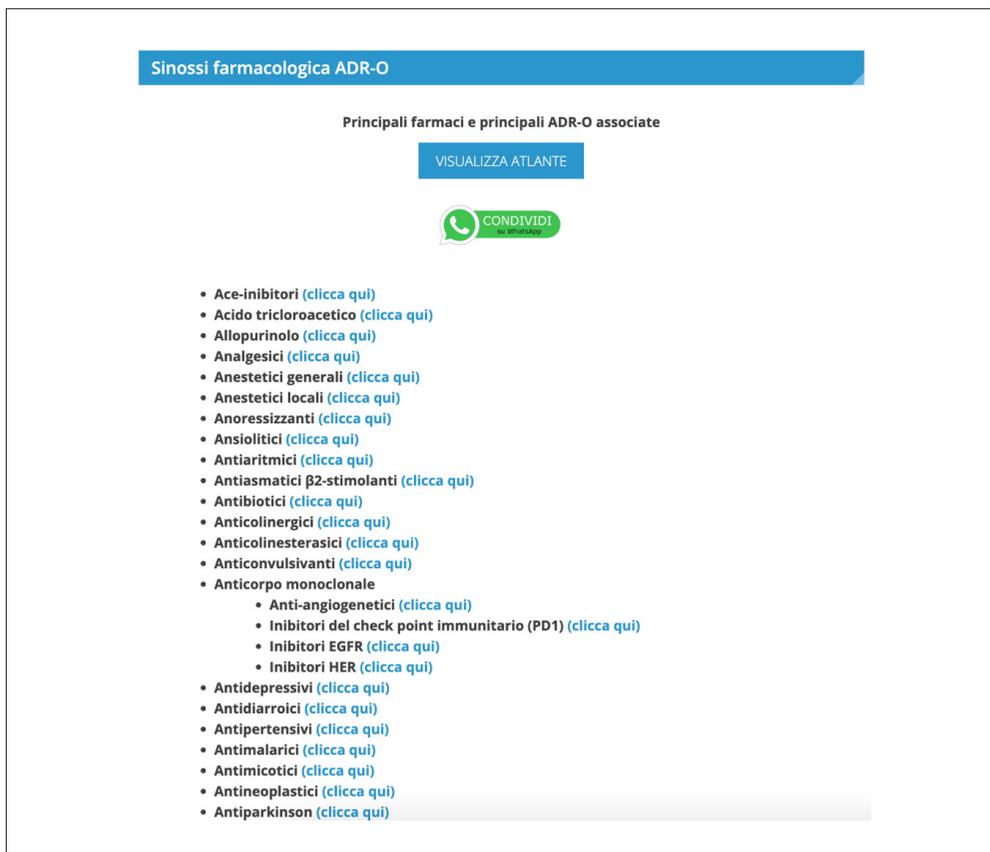


Fig. 3 Sinossi dei principali farmaci associati alle reazioni avverse a farmaci in odontoiatria (ADR-O).

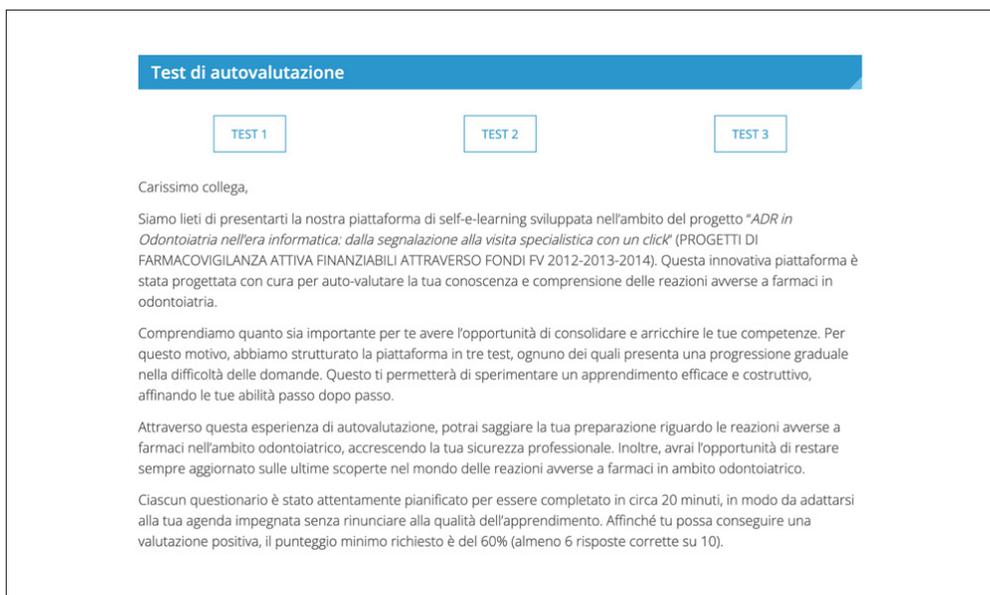


Fig. 4 Self-E-learning, questionario di autovalutazione sulle reazioni avverse a farmaci in odontoiatria (ADR-O)



Fig. 5 Qr code - Formazione a distanza (FAD) Gratuito - ADR In Odontoiatria Nell'era Informatica Dalla Segnalazione Alla Visita Specialistica Con Un Click

gilanza, ma promuove l'innovazione nella gestione delle ADR-O, consentendo una connessione virtuale tra professionisti in zone remote e medici specialisti, senza impatti significativi sui pazienti. In conclusione, il progetto mira a sensibilizzare i professionisti sulla segnalazione delle ADR-O, migliorando la sicurezza dei pazienti e aumentando la consapevolezza sui rischi legati all'uso dei farmaci, particolarmente nel contesto odontostomatologico.

### Bibliografia

1. Dubrall, D.; Schmid, M.; Alešik, E.; Paeschke, N.; Stingl, J.; Sachs, B. *Frequent Adverse Drug Reactions, and Medication Groups under Suspicion: A Descriptive Analysis Based on Spontaneous Reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices from 1978 to 2016*. *Dtsch Arztebl Int* 2018, 115, 393, doi:10.3238/ARZTEBL.2018.0393.
2. *Elenco Dei 20 Principi Attivi Più Prescritti in Italia Available online: <https://www.federfarma.it/Spesa-e-consumi-farmaceutici-SSN/I-consumi-nazionali/Elenco-dei-20-Principi-Attivi-piu-prescritti-in-It.aspx> (accessed on 20 May 2023).*
3. Bharti, V.; Bansal, C. *Drug-Induced Gingival Overgrowth: The Nemesis*

- of Gingiva Unravelling. *J Indian Soc Periodontol* 2013, 17, 182, doi:10.4103/0972-124X.113066.
4. Bakhtiari, S.; Sehatpour, M.; Mortazavi, H.; Bakhshi, M. Orofacial Manifestations of Adverse Drug Reactions: A Review Study. *Clujul Medical* 2018, 91, 27, doi:10.15386/CJMED-748.
  5. Lu, S.Y. Oral Candidosis: Pathophysiology and Best Practice for Diagnosis, Classification, and Successful Management. *Journal of Fungi* 2021, 7, doi:10.3390/JOF7070555.
  6. Lugović-Mihić, L.; Pilipović, K.; Crnarić, I.; Šitum, M.; Duvančić, T. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHEILITIS - HOW TO CLASSIFY CHEILITIS? *Acta Clin Croat* 2018, 57, 342, doi:10.20471/ACC.2018.57.02.16.
  7. Aswath, N.; Rakshana, R. Drug Induced Erythema Multiforme of the Oral Cavity. *Archive of Clinical Cases* 2022, 9, 157, doi:10.22551/2022.37.0904.10224.
  8. Gupta, R. Drugs Causing Fixed Drug Eruptions: Confirmed by Provocation Tests. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003, 69, 120.
  9. Yuan, A.; Woo, S. Bin Adverse Drug Events in the Oral Cavity. *Dermatol Clin* 2020, 38, 523-533, doi:10.1016/J.DET.2020.05.012.
  10. Suryana, K. Lichenoid Reaction Caused by Antihistamines and Corticosteroids. *J Asthma Allergy* 2020, 13, 205, doi:10.2147/JAA.S251046.
  11. Warner, B.M.; Baer, A.N.; Lipson, E.J.; Allen, C.; Hinrichs, C.; Rajan, A.; Pelayo, E.; Beach, M.; Gulley, J.L.; Madan, R.A.; et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist* 2019, 24, 1259-1269, doi:10.1634/theoncologist.2018-0823.
  12. Teoh, L.; Moses, G.; McCullough, M.J. A Review and Guide to Drug-Associated Oral Adverse Effects—Dental, Salivary and Neurosensory Reactions. Part 1. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2019, 48, 626-636, doi:10.1111/JOP.12911.
  13. Binmadi, N.O.; Bawazir, M.; Alhindi, N.; Mawardi, H.; Mansour, G.; Alhamed, S.; Alfarabi, S.; Akeel, S.; Almazrooa, S. Medication-Induced Oral Hyperpigmentation: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence* 2020, 14, 1961, doi:10.2147/PPA.S275783.
  14. Campisi, G.; Mauceri, R.; Bertoldo, F.; Bettini, G.; Biasotto, M.; Colella, G.; Consolo, U.; Di Fede, O.; Favia, G.; Fusco, V.; et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17, 1-15, doi:10.3390/IJERPH17165998.

## Reazioni avverse delle mucose orali da chemioterapie e immunoterapie

Vito Carlo Alberto Caponio

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia*

Le complicanze derivanti dai trattamenti oncologici di chemio-radioterapia possono essere categorizzate in eventi acuti e cronici. Le complicanze acute, emergenti durante il trattamento e tipicamente reversibili al suo termine, sono prevalentemente associate a danni cellulari diretti o indiretti e processi infiammatori indotti dalla chemioterapia. Invece, le complicanze croniche, manifestandosi mesi o anni dopo la conclusione del trattamento, sono frequentemente legate a fenomeni di fibrosi e atrofia tissutale tipici degli effetti a lungo termine della radioterapia. La mucosite orale costituisce una delle complicanze acute più comuni e debilitanti, con un'incidenza variabile: si stima che il 30-40% dei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, il 60-85% di quelli che ricevono un trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), e fino al 90% dei pazienti affetti da carcinoma testa-collo trattati con terapie combinate chemio-radio, sviluppino mucosite.

La patogenesi della mucosite orale indotta da chemioterapia e radioterapia, si articola in una sequenza di cinque fasi interconnesse (fase iniziale, risposta al danno primario, amplificazione del segnale, ulcerazione, guarigione). Inizialmente, il trattamento oncologico causa danni cellulari e la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che, sebbene macroscopicamente invisibili, inne-

scano la cascata patogenetica. La risposta al danno primario si manifesta con l'attivazione di meccanismi di risposta al danno cellulare, quali p53 e NF- $\kappa$ B, che liberano molecole segnale come le DAMPs. Questo evento scatena l'amplificazione del segnale, con la modulazione di geni associati all'infiammazione, stress, e danno tissutale, portando all'ulteriore degradazione dei tessuti. L'ulcerazione che segue rappresenta il picco clinico della mucosite, caratterizzata da dolore intenso e potenziale sovrainfezione. Infine, la fase di guarigione, che può durare da 2 a 4 settimane, è guidata dall'azione della COX-2 che promuove la riepitelizzazione e la riparazione tissutale.

Clinicamente, la mucosite orale si presenta inizialmente con eritema generalizzato o localizzato per evolvere poi, in seguito al continuo danno diretto epiteliale e sub-epiteliale, in erosione e infine ulcerazione. Le lesioni ulcerative sono generalmente coperte da pseudomembrane biancastre, composte da cellule necrotiche, fibrina e da colonizzazione batterica. Queste lesioni possono causare significative difficoltà alimentari, portando a carenze nutrizionali e perdita di peso, talvolta richiedendo nutrizione alternativa come il sondino naso-gastrico (SGN) o la nutrizione parenterale totale (NPT), accompagnata da analgesici oppioidi. Conseguenze clinico-fun-

zionali della mucosite orale sono disfagia, odinofagia, disgeusia e difficoltà nella fonazione, impattando la vita sociale del paziente. Il decorso può essere aggravato da infezioni, specialmente in pazienti immunocompromessi, con riattivazioni virali (e.g. HSV) o infezioni micotiche (e.g. candidosi orale).

L'incidenza della mucosite e la sua gravità dipendono dal regime chemioterapico, dalle dosi e dai tempi di trattamento. Antimetaboliti, derivati del platino, taxani, antracicline, irinotecan e agenti alchilanti possono favorire l'insorgenza di mucositi orali, la cui gravità e sede di sviluppo variano tra i diversi farmaci e dalle loro associazioni. Nell'ambito oncologico, l'impiego di terapie mirate o terapie a bersaglio molecolare rappresenta un approccio terapeutico emergente che si affianca alla chemio-radioterapia convenzionale. Questi farmaci, noti come agenti "targeted", comprendono molecole di piccolo peso molecolare (es. -Nib, -Rolimus) e anticorpi monoclonali (-Mab), e mirano a inibire selettivamente specifici fattori di crescita, recettori di superficie cellulare e vie di trasduzione del segnale intracellulare coinvolti nella patogenesi tumorale. Tale specificità di azione si traduce in un'efficacia terapeutica superiore e in un profilo di tossicità generalmente inferiore rispetto alla chemioterapia tradizionale. Nonostante ciò, anche i farmaci a bersaglio

molecolare sono associati a effetti avversi, con incidenze e meccanismi patogenetici che differiscono da quelli osservati nella terapia oncologica convenzionale, indicando la necessità di monitoraggio e gestione specifici degli effetti collaterali in questa categoria di pazienti.

Ad esempio, gli inibitori di mTOR (e.g. everolimus, tengerolimus o ridaforolimus) rappresentano la categoria di farmaci maggiormente associata a tossicità orale, determinando mucositi orali differenti dalla forma convenzionale. Nello specifico, la mucosite associata agli inibitori di mTOR (mIAS, mTOR inhibitor-associated stomatitis) è, infatti, meno estesa, relativamente superficiale ma accompagnata da severa sintomatologia algica. All'ispezione si presenta come un'area necrotica centrale con alone eritematoso periferico. Di solito si sviluppa entro 5 giorni dal primo ciclo di trattamento e migliora o si risolve spontaneamente anche in corso di terapia, senza richiedere solitamente l'interruzione del trattamento.

Anche gli inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), tra cui gli anticorpi monoclonali Cetuximab, Panitumumab e Nimotuzumab, nonché gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKi) come Erlotinib e Gefitinib, sono associati allo sviluppo di mucosite orale. Questa correlazione è dovuta al ruolo fondamentale dell'EGFR wild-type nella regolazione omeostatica delle cellule epidermiche ed epiteliali. La tossicità orale indotta da questi agenti si manifesta prevalentemente con eritema moderato e lesioni simil-aftosiche, con un'incidenza inferiore all'1%, richiedendo raramente una modifica o interruzione del trattamento.

In letteratura, la mucosite orale è stata riportata anche come evento avverso correlato all'immunoterapia (irAE) in pazienti trattati con farmaci che agiscono a livello degli immuno-checkpoint, quali anti-PD1 (e.g. pembrolizumab e nivolumab), anti-PDL1 (e.g. atezolizumab e durvalumab) o anti-CTLA4 (e.g. Ipilimumab), con un'incidenza di circa l'8%. Esistono vari strumenti di valutazione per valutare la gravità delle mucositi orali, tra cui le più diffuse sono la scala WHO (World Health Organization) e la scala NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology

Criteria for Adverse Events). La scala WHO valuta la mucosite mediante uno score da 0 a 4, integrando criteri obiettivi come l'eritema e le ulcerazioni con criteri funzionali riguardanti la capacità di alimentazione del paziente, da assenza di sintomi a mucosite estesa con incapacità di alimentazione. Analogamente, la scala NCI-CTCAE offre uno score da 0 a 5, basato principalmente sulla presenza di ulcere, eritema, edema, e l'impatto sulla capacità di mangiare e deglutire, estendendosi fino al grado 5 che rappresenta la morte del paziente secondaria a tossicità. Entrambe le scale forniscono un quadro di riferimento per la valutazione clinica della severità delle mucositi orali e orientano la gestione terapeutica.

La gestione della mucosite orale è stata fino ad oggi in gran parte palliativa, sebbene negli ultimi anni la ricerca scientifica sta sviluppando strategie di interventi terapeutici mirati. Sulla base di revisioni sistematiche della letteratura, i gruppi di studio della Multinational Association of Supportive Care in Cancer e della International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) hanno sviluppato delle linee guida di pratica clinica per la gestione della mucosite orale, di cui le ultime risultano essere aggiornate al 2019. Alcune delle raccomandazioni specifiche per la gestione della mucosite orale includono: scrupolosa igiene orale domiciliare associata a sedute di igiene orale professionale in tempi più ristretti rispetto ai protocolli tradizionali; agenti antinfiammatori, come collutori a base di benzidamina, celecoxib o misoprostolo; terapia di fotobiomodulazione intraorale con laser a bassa intensità; crioterapia; antimicrobici come la clorexidina o il fluconazolo; analgesici come la morfina 0.2% in soluzione da utilizzare come collutorio per il controllo sintomatologico; molecole citoprotettive come il sucralfato (topico/sistemico); agenti di rivestimento come l'idrogel mucoadesivo ed il polivinilpirrolidone; fattori di crescita e citochine, come il KGF-1 per via endovenosa, raccomandato per la prevenzione della mucosite orale in pazienti sottoposti a HSCT autologo con un regime di condizionamento che comprende chemioterapia ad alte dosi e la Total Body Irradiation.

Le linee guida MASCC/ISOO non includono

protocolli specifici per il trattamento delle mucositi orali indotte da farmaci utilizzati in terapie mirate e immunoterapie. Nonostante ciò, in assenza di prove scientifiche dirette, si può considerare l'applicazione delle suddette raccomandazioni anche a tali contesti. Recentemente, la letteratura scientifica ha documentato casi in cui mucositi orali associate all'uso di agenti immunoterapici sono state efficacemente gestite attraverso l'impiego di corticosteroidi, sia in formulazioni topiche che sistemiche, talvolta in associazione alla doxiciclina (100mg/die). In casi di mucositi severe non-responder a terapia può essere presa in considerazione la possibilità di sospendere o sostituire il trattamento oncologico.

In conclusione, le mucositi orali indotte da chemio/immunoterapia rappresentano una complicanza significativa che può impattare negativamente sulla qualità della vita dei pazienti oncologici, limitando l'efficacia del trattamento e aumentando il rischio di infezioni. La gestione di questa condizione, quindi, richiede un approccio multidisciplinare e complesso, che dipende dalla patologia di base e il tipo di terapia somministrata, al fine di evitare la sospensione del trattamento e ridurre l'impatto che tali complicanze hanno sulla salute del paziente.

## Reazioni avverse a farmaci e differenze di genere: il punto di vista del farmacologo

Liberata Sportiello<sup>1</sup>, Annalisa Capuano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tecnico dell'area tecnico-scientifica ed elaborazione dati presso l'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", NAPOLI. Membro del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia - Regione Campania

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta. Responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia - Regione Campania;

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la medicina di genere o genere-specifica come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche, ambientali e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona [1]. La ricerca di genere è aumentata significativamente nell'ultimo decennio, identificando differenze significative tra donne e uomini in termini di prevalenza delle malattie, nonché di risposta ai trattamenti farmacologici. L'attenzione al genere in ambito medico consente lo sviluppo di terapie personalizzate, che mirano alla centralità del paziente; tale approccio costituisce uno degli orizzonti innovativi su cui oggi sta puntando la ricerca biomedica. In quest'ottica, la "Farmacologia di genere" studia le differenze dei trattamenti farmacologici in termini di efficacia e di sicurezza, considerando attentamente tutte le variabili fisiologiche e non che potrebbero influenzare la risposta al farmaco, al fine di promuovere equità e appropriatezza delle cure.

Uomini e donne differiscono nella risposta ai farmaci a causa delle principali variabili legate al sesso, tra cui peso corporeo, altezza, superficie corporea, massa adiposa e volume plasmatico. Altre variabili rilevanti sono gli ormoni e l'età [2]. Tali parametri influiscono sui processi farmacocinetici e farmacodina-

mici [3]. L'analisi dei parametri farmacodinamici risulta più complessa di quelli farmacocinetici in quanto dovrebbe basarsi sulla dimostrazione che un farmaco produca effetti farmacologici diversi nei due sessi. Alla luce di queste brevi considerazioni, ritenere ancora la donna come una "variante" dell'uomo è un problema culturale che ha radici lontane e solo negli ultimi anni vi è stata una presa di coscienza globale. Nonostante questa maggiore consapevolezza, uomini e donne continuano, salvo rare eccezioni, a essere visti come un unicum per quanto riguarda l'erogazione dell'assistenza sanitaria e delle cure; inoltre, nelle sperimentazioni cliniche continuano ad essere arruolati maggiormente i maschi piuttosto che le femmine. Dall'ultimo rapporto delle sperimentazioni cliniche in Italia relativo agli anni 2021 e 2022, a prescindere dalla percentuale di studi che arruolano solo soggetti di sesso femminile o maschile, le sperimentazioni riguardanti entrambi i sessi costituiscono oltre il 90% del totale [4]. Tuttavia, non si evince in che proporzione le donne sono arruolate in tali sperimentazioni. Altre fonti riportano che non è arruolato più del 20% delle donne nelle fasi III, e tale percentuale scende drasticamente a 0 nelle fasi I e II. Inoltre, anche quando le donne sono incluse negli studi clinici, il sesso viene per lo più considerato nella descrizione delle ca-

ratteristiche sociodemografiche dei partecipanti, mentre i risultati non vengono quasi mai analizzati e riportati separatamente per uomini e donne (disaggregati per sesso) [5]. Se l'arruolamento delle donne nei trial clinici è scarso non è possibile delineare un profilo rischio/beneficio che tenga conto delle peculiarità delle donne e, se non si conosce tale profilo nelle donne, soprattutto qualora fosse differente da quello degli uomini, non si può pensare di controllarne e, quindi, prevenirne le conseguenze.

Ad oggi è noto che la frequenza di insorgenza di sospette reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reaction, ADR) è maggiore nelle donne rispetto agli uomini, poiché sembra che il sesso femminile rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di ADR (con un rischio da 1,5 a 1,7 volte maggiore rispetto al sesso maschile) [6,7]. Le donne non solo sono a più alto rischio di ospedalizzazione a causa di tali ADR, ma hanno anche maggiore probabilità di interrompere il trattamento e, quindi, perdere il suo potenziale beneficio. Inoltre, la segnalazione di una o più ADR include l'attribuzione di segni o sintomi a un farmaco, e questi sono percepiti in modi diversi da donne e uomini. Rispetto agli uomini, le donne mostrano un maggiore interesse alle problematiche di salute.

L'individuazione, la segnalazione e la valuta-

zione delle ADR sono importanti attività di farmacovigilanza condotte per comprendere e prevenire il verificarsi delle stesse. Tuttavia, i sistemi di segnalazione delle ADR non sono standardizzati a livello internazionale [8,9]. Raramente le segnalazioni includono dati relativi al genere (il sesso e il genere sono spesso usati in modo interscambiabile). Tenuto conto che la qualità delle segnalazioni è estremamente rilevante, la mancanza di dati relativi a sesso, genere e altre variabili, come l'età, influenza anche l'interpretazione dei risultati. Nonostante i limiti ad essa associati e grazie soprattutto ai recenti sforzi da parte delle agenzie regolatorie di uniformare le procedure a livello europeo, il sistema di segnalazione di ADR può rappresentare un approccio metodologico rapido e immediato per la valutazione delle potenziali differenze di sesso e di genere in termini di safety dei farmaci.

Sia a livello internazionale che a livello nazionale, i dati della letteratura evidenziano che il numero di segnalazioni è maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, sebbene le donne riportino più ADRs, gli uomini riportano, invece, ADR più gravi e fatali [10-12]. Ad ogni modo, l'identificazione e la valutazione delle differenze (e/o eventualmente similarità) nelle reazioni avverse a farmaci tra gli uomini e le donne sono ancora poco note e talvolta controverse. Infatti, sebbene la frequenza di insorgenza delle reazioni avverse ai farmaci sembra sia maggiore nelle donne rispetto agli uomini, dati emergenti relativi ad una specifica patologia o classe di farmaci evidenziano un andamento talvolta differente e, pertanto, sono da indagare nello specifico. Pertanto, i gap nella farmacologia di genere sono ancora molti, in quanto siamo solo agli albori di questa nuova era.

Innanzitutto, occorrerebbe pensare di rinnovare l'intero processo della ricerca farmacologica per poter fare una buona analisi in termini di efficacy e safety ed evidenziare differenze di sesso/genere. La ricerca di genere, sia pre-marketing che post-marketing, presenta importanti lacune metodologiche. Vi è, infatti, la necessità di avere linee guida finalizzate all'analisi dei dati per sesso/genere (per sottogruppi di pazienti o disaggregando i dati per sesso/genere) per migliorare la

modalità con la quale vengono presentate le evidenze raccolte. Andrebbero, pertanto, modificati i protocolli di studio nelle sperimentazioni cliniche, prevedendo anche un maggiore arruolamento delle donne.

Ma c'è di più: il sesso e il genere sono fattori diversi. La gran parte delle evidenze tiene conto del sesso e non del genere. Ad oggi, i sistemi di segnalazioni di ADR non consentono di fare analisi per genere, ma solo per sesso. Anche tali sistemi andrebbero implementati. Pertanto, le reazioni avverse specifiche per sesso e genere dovrebbe essere una priorità negli studi di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia [13]. La letteratura evidenzia che le donne possono manifestare ADR diverse rispetto agli uomini quando trattate con gli stessi farmaci, e che le differenze nella segnalazione di ADR tra uomini e donne sono probabilmente accentuate perché le pratiche di prescrizione e gestione sono spesso correlate al gender del paziente. Quindi, negli studi sul profilo di sicurezza dei farmaci, non è sufficiente aggiustare i dati per sesso al fine di indagare sulle potenziali differenze tra donne e uomini. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, anche solo i dati specifici per sesso rimangono scarsi. Gli studi di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia possono svolgere, quindi, un ruolo importante nell'incrementare la conoscenza di tali differenze. Soprattutto, sarebbe importante considerare questo aspetto sin dall'inizio, ossia quando si progettano nuovi studi. Ciò potrebbe aiutare a comprendere meglio le ADR correlate al sesso (e magari anche al genere) e potrebbe favorire la scoperta di ADR specifiche per sesso in molti campi. Pertanto, ulteriori studi anche nel campo della odontoiatria, potrebbero fornire nuovi insights utili per differenziare i due sessi/generi.

In generale, tali conoscenze potrebbero fornire utili suggerimenti alle governance per una migliore assistenza al paziente e anche per indirizzare la futura ricerca nel settore.

In conclusione, sebbene appaia difficile ottenere uguali outcome nella donna e nell'uomo, considerate le differenze esistenti, non è invece utopistico pensare di raggiungere un'equità di genere nel campo degli outcome e cioè offrire a tutti i generi il miglior outcome possibile [14].

## Bibliografia

1. WHO. *Gender and Health*. [https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1).
2. Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I, Carrero JJ, Dakal S, Franconi F, Gouni-Berthold I, Heiman ML, Kautzky-Willer A, Klein SL, Murphy A, Regitz-Zagrosek V, Reue K, Rubin JB. *Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs*. *Pharmacol Rev*. 2021 Apr;73(2):730-762. doi: 10.1124/pharmrev.120.000206. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2021 Apr;73(2):860. PMID: 33653873; PMCID: PMC7938661.
3. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GM. *Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life*. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(214):91-105. doi: 10.1007/978-3-642-30726-3\_5. PMID: 23027447.
4. AIFA. *La sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 20° Rapporto Nazionale - Anno 2023*. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241008/20-Rapporto-OsSC\\_2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241008/20-Rapporto-OsSC_2023.pdf).
5. Welch V, Doull M, Yoganathan M, Jull J, Boscoe M, Coen SE, Marshall Z, Pardo JP, Pederson A, Petkovic J, Puil L, Quinlan L, Shea B, Rader T, Runnels V, Tudiver S. *Reporting of sex and gender in randomized controlled trials in Canada: a cross-sectional methods study*. *Res Integr Peer Rev*. 2017 Sep 1;2:15. doi: 10.1186/s41073-017-0039-6. PMID: 29451565; PMCID: PMC5803639.
6. Rademaker M. *Do women have more adverse drug reactions?* *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(6):349-51. doi: 10.2165/00128071-200102060-00001. PMID: 11770389.
7. Franconi F, Campesi I. *Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women*. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb;171(3):580-94. doi: 10.1111/bph.12362. PMID: 23981051; PMCID: PMC3969074.
8. Brabete AC, Greaves L, Maximus M, Huber E, Li A, Lê ML. *A Sex- and Gender-Based Analysis of Adverse Drug Reactions: A Scoping Review of Pharmacovigilance*

- Databases. *Pharmaceuticals (Basel)*.  
2022 Feb 28;15(3):298. doi: 10.3390/  
ph15030298. PMID: 35337096; PMCID:  
PMC8950058.
9. Bailey C, Peddie D, Wickham ME, Badke K, Small SS, Doyle-Waters MM, Balka E, Hohl CM. Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):17-29. doi: 10.1111/bcp.12944. Epub 2016 May 9. PMID: 27016266; PMCID: PMC4917803.
  10. Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Mar;26(3):335-343. doi: 10.1002/pds.4155. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28071845.
  11. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EclinicalMedicine*. 2019 Oct 25;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001. PMID: 31891132; PMCID: PMC6933269.
  12. Montastruc JL, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, Bagheri H. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;87(11):4334-4340. doi: 10.1111/bcp.14851. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33837554.
  13. Lapeyre-Mestre M. Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies. *EclinicalMedicine*. 2019 Nov 23;17:100216. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.009. PMID: 31891147; PMCID: PMC6933181.
  14. Franconi F, Campesi I. *Farmacologia di genere. Medicina di genere*. 2008. [https://www.simg.it/Riviste/rivista\\_simg/2008/03\\_2008/10.pdf](https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2008/03_2008/10.pdf).

# Reazioni avverse nelle ossa mascellari da farmaci ad attività antiangiogenetica

Vittorio Fusco

*Dirigente in quiescenza Medico frequentatore di Oncologia - Azienda Ospedaliera di Alessandria "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria.*

La Osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (ONJ, Osteonecrosis of the Jaw) indotta da farmaci, più frequentemente ora conosciuta come MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) è una patologia di riconoscimento relativamente recente (dal 2003) con una letteratura ampia ma povera di studi controllati, in cui non esiste consenso unanime su molti aspetti cruciali. Per l'analisi critica e dettagliata della letteratura si invita a fare riferimento alle "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione" (1) edite nel luglio 2020 dalle Società SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) e SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo Facciale) in collaborazione con altre società scientifiche ed al recentissimo Position Paper pubblicato sulla rivista Oral Diseases (2).

Per quanto riguarda la epidemiologia della MRONJ, occorre sottolineare che vi sono in letteratura dati limitati e non sempre facili da interpretare, sia per le forme segnalate dopo terapia con bifosfonati che per le forme indotte da denosumab (che ricordiamo viene somministrato con dosi e schedule molto diverse: ad esempio, 120 mg al mese per metastasi ossee; 60 mg ogni sei mesi per osteoporosi), ma ancor di più quando si passa alle forme - decisamente meno frequenti - riscontrate in

pazienti oncologici ed ematologici sottoposti a terapie ad azione antiangiogenetica (in assenza di bifosfonati e denosumab nella storia clinica individuale).

I farmaci antiangiogenetici utilizzati nei pazienti oncologici (somministrati da soli o associati a farmaci antiriassorbitivi) più frequentemente imputati di indurre la MRONJ comprendono agenti con azione diretta o parziale sull'angiogenesi:

- farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (bevacizumab e aflibercept), a partire dal 2008 (1-3);
- inibitori di Tirosin-Kinasi (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib, lenvatinib), subito dopo (1-3);
- inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus) negli anni immediatamente successivi (1-3).

Numerose review hanno riassunto le casistiche (non numerose) e i singoli case report di pazienti con MRONJ imputabili (in toto o in parte) a tali farmaci (3).

In carenza di dati epidemiologici solidi, possiamo comunque affermare che la capacità di indurre MRONJ di singoli farmaci (in questo caso i farmaci antiangiogenetici, ma vale in generale) può essere dedotta da due tipi di osservazione:

- a) la descrizione di casi di MRONJ in pazienti trattati esclusivamente con questi farmaci

(mai trattati con bifosfonati o denosumab); questi casi vengono definiti la "proof of existence" dell'effetto collaterale;

- b) un aumento di casi di MRONJ in popolazioni di pazienti oncologici sottoposti a trattamenti includenti sia farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati o denosumab) che farmaci oggetto di studio.

Il primo tipo di osservazione deriva dai case reports, che segnalano (almeno come "primi" casi) tale evento (3), in pazienti metastatici (soprattutto senza metastasi ossee) con tumori di varia origine: renale, mammaria, polmonare, coloretale, tiroidea, ecc.

Il secondo tipo di osservazione necessita di studi più articolati, basati su popolazioni esposte ai farmaci, con pazienti che sviluppano o non sviluppano MRONJ (e da tali studi dovrebbe essere anche dedotto il "rischio individuale" dei pazienti). Ricordiamo soprattutto i pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee (trattati sia con farmaci antiriassorbitivi che con inibitori di TKI, anche in linee successive). Purtroppo tali studi sono spesso inadeguati numericamente, o raccolti in casistiche monocentriche che non è sicuro rappresentino la "real life" nella popolazione generale.

Sarebbe pertanto utile impostare studi osservazionali multicentrici (retrospettivi e soprattutto prospettici) per valutare al meglio

l'incidenza dei casi di MRONJ da antiangiogenetici.

### **Bibliografia**

1. *Campisi G, Bedogni A, Fusco V.*  
"Raccomandazioni clinico-terapeutiche  
sull'osteonecrosi delle ossa mascellari  
(ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione"  
(Versione 2.0; Luglio 2020)
2. *Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F,  
Bettini G, Di Fede O, Lo Casto A, Marchetti  
C, Panzarella V, Saia G, Vescovi P, Campisi  
G. Italian position paper (SIPMO-SICMF)  
on medication-related osteonecrosis of the  
jaw (MRONJ). Oral Dis. 2024 Feb 5. doi:  
10.1111/odi.14887. Epub ahead of print.  
PMID: 38317291.*
3. *Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G,  
Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond  
antiresorptive (bone-targeted) agents:  
new horizons in oncology. Expert Opin  
Drug Saf. 2016 Jul;15(7):925-35. doi:  
10.1080/14740338.2016.1177021. Epub  
2016 May 3. PMID: 27074901.*

# Patologie funzionali delle ghiandole salivari indotte da farmaci

Stefania Leuci

*Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche - Università degli Studi di Napoli Federico II*

Le patologie funzionali delle ghiandole salivari si manifestano principalmente attraverso alterazioni quantitative e qualitative della secrezione salivare, con incremento (scialorrea) o riduzione (iposcialia) del fluido salivare e alterazioni delle componenti acquosa e sierosa. Dal punto di vista eziologico vanno annoverate disfunzioni immunologiche (es. Sindrome di Sjögren, Sarcoidosi), infezioni (EBV, CMV, tubercolosi, HIV, HCV, actinomicosi), disordini metabolici (diabete mellito, disordini alimentari) e terapie farmacologiche. Queste ultime rappresentando un'area di crescente interesse clinico data la loro prevalenza e l'impatto sull'aderenza terapeutica. Diversi sono i pathways attraverso i quali i farmaci possono indurre iposcialia, molti dei quali interessano la via anticolinergica. I recettori muscarinici dell'acetilcolina, che includono cinque sottotipi distinti, mediano in periferia la trasmissione parasimpatica colinergica alle ghiandole salivari, pertanto, molecole che agiscono come antagonisti di questi recettori, in particolare di M1 e M3, sono maggiormente responsabili della riduzione della secrezione salivare. Tale meccanismo è condiviso da molteplici farmaci, utilizzati nel management di diverse patologie, tra cui la sindrome della vescica iperattiva (ossibutinina e propiverina), malattie respiratorie ostruttive e asma bronchiale (tiotro-

po ed ipratropio), cinetosi (scopolamina), m. Parkinson e parkinsonismi (triefenidile), allergie (specialmente antistaminici di prima generazione come la difenidramina, la prometazina e la ciclizina, con prevalente effetto anti-muscarinico).

Differenti meccanismi d'azione associati all'iposcialia coinvolgono recettori diversi da quelli colinergici. Tra questi: farmaci antagonisti dei recettori adrenergici  $\alpha_1$ , come la tamsulosina (ostruzione del flusso urinario associata all'iperplasia prostatica benigna); antiacidi con meccanismo d'azione anti-H2, come la cimetidina (reflusso gastro-esofageo e ulcera peptica); antipertensivi ad azione centrale, come la clonidina, la guanfacina, la reserpina e la metildopa, per la loro azione agonista  $\alpha_2$  adrenergica a livello tronco-encefalico; altri antipertensivi, quali  $\beta$ -bloccanti (timololo, atenololo e metoprololo), Ca<sup>2+</sup>-antagonisti (diltiazem, verapamil e nifedipina) e diuretici (furosemide e idroclorotiazide).

Esistono, inoltre, alcuni farmaci per il trattamento della depressione maggiore che, agendo contemporaneamente su più recettori, possono causare disfunzione del flusso salivare. Gli antidepressivi triciclici per esempio esplicando anche un effetto inibitorio su recettori istaminici, colinergici e adrenergici  $\alpha_1$ , possono causare iposcialia, aumento ponderale, costipazione, sonnolenza e vertigini.

L'effetto sulla secrezione salivare varia a seconda del farmaco: l'isocarbossazide e il litio hanno un impatto minimo, mentre l'imipramina e la mianserina un effetto moderato; la maprotilina, la nortriptilina, la clomipramina, l'imipramina e l' amitriptilina hanno un maggiore impatto sulla riduzione del flusso salivare. La nuova generazione di antidepressivi, inclusi gli SSRI e gli antidepressivi a recettori multipli (come la venlafaxina, la mirtazapina, il bupropione, il trazodone e il nefazodone), tendono a essere più recettore-selettivi, riducendo gli effetti indesiderati legati all'attivazione di pathways come quelli istaminergici e colinergici.

Infine, i chemioterapici, causando un danno diretto citotossico al parenchima ghiandolare, possono indurre ipofunzione in circa il 10% dei casi. A differenza del danno cronico indotto dalla radioterapia, l'effetto citotossico è generalmente reversibile. Farmaci come la doxorubicina, la ciclofosfamide, il cisplatino, il 5-fluorouracile, il metotrexato e la vinblastina sono particolarmente associati a un danno salivare.

La terapia radiante testa-collo è la maggiore responsabile di disfunzioni permanenti e irreversibili delle ghiandole salivari, causando degenerazione fibrotica del parenchima ghiandolare e disregolazione neuronale. Tale complicanza, di solito, si manifesta precoce-

mente; circa il 50% dei pazienti evidenzia una riduzione del flusso salivare già nella prima settimana. In letteratura si evidenzia come la radioterapia testa-collo provoca un decremento del 20% del flusso salivare dopo 7 settimane, con una continua riduzione della funzione salivare nel tempo senza significativi recuperi a lungo termine.

La scialorrea può essere causata da diverse classi farmacologiche, con meccanismi che inducono un aumento della produzione di saliva o una compromissione del controllo neuromuscolare. Quest'ultimo, nello specifico, può ridurre la clearance salivare mediante alterazione della deglutizione o può favorire il drooling a causa di ipotonia della muscolatura periorale. Dal punto di vista farmacodinamico, la scialorrea può manifestarsi con l'uso di farmaci che agiscono come agonisti dei recettori muscarinici M1 e M3, antagonisti dei recettori adrenergici  $\alpha_2$ , o antagonisti dei recettori dopaminergici D2. Tra i farmaci che seguono questi percorsi si annoverano: antipsicotici, come la clozapina, olanzapina e la quetiapina e inibitori dell'acetilcolinesterasi, quali la piridostigmina utilizzata nella miastenia gravis, e la rivastigmina, impiegata nelle malattie neurodegenerative.

Da un punto di vista clinico, l'iposcialia altera le fondamentali funzioni protettive che la saliva ricopre nel cavo orale, determinando manifestazioni cliniche quali infezioni micotiche ricorrenti, quadri di atrofia con differente severità fino a microerosioni e ragadi, demineralizzazione dei tessuti duri dentari e malattia parodontale. I pazienti presentano inoltre disfagia, difficoltà nell'alimentazione e nella fonazione, alitosi e disgeusia, con notevole riduzione della qualità di vita. La scialorrea, invece, da un punto di vista clinico, può determinare irritazioni cutanee periorali e infezioni secondarie ed interferire con la capacità fonatoria e con il mantenimento di una corretta igiene orale. L'eccessiva produzione di saliva inoltre può determinare un notevole disagio psicologico e sociale, impattando profondamente sull'autostima e sulla qualità della vita del paziente. Sono stati inoltre segnalati, in pazienti con scialorrea severa, casi di polmonite ab ingestis e/o soffocamento.

Il management dei pazienti richiede innanzi-

tutto, qualora possibile, la sospensione dell'agente farmacologico causa della disfunzione con la possibilità di sostituzione con molecole di pari efficacia. Nei casi in cui non sia possibile modificare il trattamento in atto, possono essere adottate misure di gestione del sintomo quali l'impiego di sostituti salivari, agenti umidificanti del cavo orale, gel e gomme stimolanti la produzione salivare, accompagnati da una rigorosa igiene orale. Nei casi più severi, la second-line therapy prevede l'uso di farmaci sistemici scialogoghi, che agiscono principalmente attraverso l'incremento dell'attività colinergica, come la pilocarpina e la cevimelina.

# Reazioni avverse a farmaci in Odontoiatria - Tra Deontologia e Responsabilità medico-legali

Gian Aristide Norelli<sup>1</sup>, Vilma Pinchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Anatomia, Istologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Firenze

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

La prescrizione farmacologica è atto tipicamente medico che può competere, quindi, solo al medico Chirurgo e al medico Odontoiatra.

Fa quindi parte della corretta attività del Medico, al pari della prescrizione, ogni attività che con quella sia da connettere e cioè la correttezza della prescrizione (subordinata alla correttezza della diagnosi ed alla conoscenza dell'impiego dei presidi terapeutici), il controllo sull'oggetto della prescrizione (e cioè dei farmaci prescritti) ed il controllo sulle conseguenze possibili del suo impiego come esito favorevole ovvero manifestazione di una reazione avversa (ADR, Adverse Drug Reaction). Pertanto la segnalazione dell'evento avverso (secondo le modalità indicate dall'AIFA) fa parte integrante della attività medica. Si deve ulteriormente ricordare che una ADR può riguardare sia il trattamento che richiede una prescrizione tramite ricetta, sia l'impiego di composti di libera vendita. Per questi l'eventuale ADR deve essere segnalato attraverso il sistema online di fitovigilanza VigiErbe ([www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it)).

E' da ritenere reazione avversa un evento (con carattere di sintomo o di vera e propria sindrome), lieve o grave, nota o non nota, occorsa alla persona assistita e che il Segnalatore ritenga potenzialmente correlabile al trattamento. La semplice potenzialità del requisito è sufficiente, dunque, per enfatizzare il carattere di rea-

zione avversa e per indurre l'obbligo di segnalazione. Più precisamente, secondo AIFA, la ADR è qualunque effetto nocivo e non voluto conseguente, non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni autorizzate, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

Secondo le più recenti disposizioni derivanti dalla normativa europea, devono essere segnalate tutte le sospette reazioni avverse da farmaco o da vaccino, incluse quelle derivanti da abuso, da uso off-label, da misuso, da overdose, da errore terapeutico, e da esposizione professionale, con la puntualizzazione che deve essere segnalata qualunque reazione avversa, anche sospetta, come si è detto, grave e non grave e che sia nota o meno. L'obbligo così esteso della segnalazione, fa comprendere come nel dubbio è opportuno procedere alla segnalazione.

L'obbligo di segnalare una ADR per il Medico, deriva, anzitutto dalle previsioni di cui al C.D.M. che prevede che siano segnalate: "le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali". L'art. 22 del DM Salute del 30.04.2015, inoltre, stabilisce in proposito gli "Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA".

In sintesi le aziende sanitarie, ("le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie"), devono procedere alla nomina di un Responsabile della Farmacovigilanza fra le persone di comprovata esperienza nel settore, preposto alla raccolta di tutte le segnalazioni di ADR, che deve esaminare ed eventualmente rimettere all'AIFA, secondo le indicazioni contenute nell'apposito regolamento. D'altronde, "tutti i Medici e gli altri operatori sanitari" sono tenuti a segnalare all'AIFA ogni ADR, di cui vengono a conoscenza nel corso della propria attività.

L'obbligo di segnalazione (corretta, completa e secondo le modalità previste dal regolamento), fa parte integrante dell'attività del Medico e quindi della propria responsabilità, al pari della diagnosi, del trattamento, della prescrizione e di ogni altra attività di analogo tenore.

Il Medico, dunque, se da un lato rappresenta elemento essenziale della farmacovigilanza, nella misura in cui, tramite la segnalazione delle ADR, contribuisce all'essenza medesima della sua funzione, assume, dall'altro, l'onere di conoscere per esteso i contributi di segnalazione che pervengono all'AIFA sulla base dei quali si formano le schede di impiego allegate ai farmaci e la conoscenza delle possibili rea-

zioni che sottendono la somministrazione dei farmaci agli assistiti.

Con specifico riferimento al titolo dell'intervento, dunque, sul piano medico-legale ed in riferimento all'ADR il Medico può incorrere in presupposti di responsabilità professionale propriamente detta (penale o civile) o di responsabilità disciplinare (violazione delle previsioni del CDM).

Quanto alla responsabilità disciplinare, l'importanza di conoscere e segnalare le ADR deriva come logica conseguenza del combinato disposto degli artt. 13 e 16 del CDM. La conoscenza delle ADR, deriva dalle segnalazioni in merito, per cui non segnalare le ADR implica come conseguenza, la impossibilità di apprezzarne da parte di altri la prevedibilità, per cui si può incorrere in possibile o certo difetto di prescrizione. Conoscere adeguatamente gli avanzamenti della conoscenza nell'ambito della prescrizione, farmacologica e non rappresenta elemento riconducibile alla corretta condotta professionale che deve essere completa ed aggiornata.

Per quanto attiene le più specifiche implicazioni di responsabilità professionale, penale e civile, merita appena il conto di ricordare che l'attività medica deve essere improntata alle regole di prudenza, diligenza, perizia ed osservanza che derivano dalle raccomandazioni provenienti dalle linee guida accreditate e dalle buone pratiche clinico-scientifiche; tanto che il Professionista è gravato da obbligo di garanzia nei confronti del proprio assistito, nel senso che deve farsi garante della applicazione di ogni mezzo utile e necessario a giovare alla sua salute. La professionalità, dunque, di cui la competenza e l'aggiornamento sono elementi caratterizzanti, stanno alla base delle caratteristiche di operatore qualificato, che la Giurisprudenza richiede alla corretta condotta professionale. Con specifico riferimento alle ADR, si ricorda recente Giurisprudenza della Cassazione Penale sez. IV, 18/06/2019, n.42000, secondo cui una pericolosa interazione fra due farmaci, nota per pregresse segnalazioni di ADR, avrebbe dovuto essere conosciuta, tanto da rendere la reazione stessa prevedibile e prevenibile, donde il riconoscimento della responsabilità del Sanitario.

Con particolare riferimento alla professione

di Medico Odontoiatra, che nella maggior parte dei casi insiste in termini di responsabilità contrattuale, si ricorda che grava sull'assistito che lamenti un danno (nella fattispecie come conseguenza di reazione avversa ad una somministrazione) di fornire dimostrazione del danno stesso e, quantomeno in termini teorici, della possibile ascrivibilità causale del danno alla somministrazione, mentre compete al Professionista dimostrare la correttezza del proprio operato e la riconducibilità del danno, ad altra dimostrabile causa. E sembra evidente che a fronte di una ADR prevedibile e prevenibile, è ben difficile che il Professionista possa fornire idonea dimostrazione probatoria in termini di adeguatezza della propria condotta.

L'omessa segnalazione di ADR può evocare, per il Medico Pubblico Ufficiale o Incaricato di Pubblico Servizio, l'ipotesi di delitto di cui all'art. 328 c.p. (Omissione di Atti d'Ufficio), ovvero l'ipotesi di reato di falso in atto pubblico.

Trattasi di casistica che non ricorre con particolare frequenza, almeno per quanto è proprio alla nostra esperienza, ma non mancano nella casistica giurisprudenziale, interessanti pronunce del tipo della condanna di un medico per aver (volontariamente) omesso di segnalare in cartella la reazione avversa al farmaco (nel caso di specie il pubblico ufficiale, medico ospedaliero, ha omesso di indicare in cartella clinica, che è atto pubblico avente fede privilegiata, la reazione allergica ad un farmaco) Tribunale di Roma sez. IV, 20/07/2015, n.12418. Anche in questa circostanza il timore di vedersi contestare la colpa professionale (errore nella raccolta dell'anamnesi sulle allergie, o di prescrizione farmacologica, ad esempio) ha condotto il medico a commettere (anche) il più grave delitto (volontario) del falso.

L'informativa di ADR potrebbe sembrare, talvolta, pleonastica, a fronte di reazioni note e già previste nel foglietto illustrativo del farmaco. Diviene, però, di particolare interesse in caso di utilizzazione off label del farmaco stesso, in aggiunta, ovviamente, al rispetto delle norme che regolamentano siffatta tipologia di somministrazione (evidenze scientifiche sulla utilità del farmaco ancora in fase di sperimentazione, per esempio, o indicazioni diverse (scientificamente attendibili) rispetto a quanto riprodotto nel foglietto illustrativo, assenza di valide alternative terapeutiche, consenso informato rigorosamente assunto). La eventuale prevedibilità di ADR e quindi la conoscenza della loro possibile ricorrenza, può rendere l'utilizzazione del farmaco opportuna o meno, anche in riferimento all'obbligo di informativa da rendere all'assistito, tanto da poter condizionare gli estremi della colpa a fronte di un danno che avrebbe potuto/dovuto evitarsi.

Diversamente da quanto avviene per la responsabilità disciplinare, perché sussista la colpa professionale (salvo che per eventi interpretabili come da riferire esclusivamente alla condotta, quali l'omissione di atti d'ufficio, il falso o l'omissione di soccorso) è necessario che dall'azione od omissione dell'Agente, derivi, con dimostrato nesso causale, un danno alla persona. Riferendosi alla ADR, dunque, si può evocare l'ipotesi per cui un difetto di conoscenza di ADR nota (per precedente segnalazione altrui ovvero per circostanze riportate nel foglietto illustrativo), induca un trattamento che ripropone la ADR misconosciuta donde una condotta che si qualifica come colposa per imperizia, prima che per imprudenza e negligenza (ma addirittura potrebbero richiamarsi i presupposti della inosservanza). Da qui il danno conseguente che può essere riconducibile alla ADR ovvero l'ADR può essere interpretata come concausa di danno (per esempio aggravamento di patologia preesistente). Per le note implicazioni dell'art. 41 c.p. peraltro, in siffatta ipotesi il professionista è chiamato a rispondere dell'intero danno.

Non solo, ma riferendosi ad una ADR nota e non conosciuta dal Professionista, a prescindere dalle conseguenze derivanti dalla mancata segnalazione, è difficile ritenere che la colpa stessa sia annoverabile fra le azioni in qualche modo scusabili, posto che la concomitanza della censurabilità dell'atto, in termini complessi di imprudenza, negligenza, imperizia ed inosservanza, ne induce a ritenere addirittura presunta la caratteristica di inescusabilità (colpa grave).

Non solo, ma riferendosi ad una ADR nota e non conosciuta dal Professionista, a prescindere dalle conseguenze derivanti dalla mancata segnalazione, è difficile ritenere che la colpa stessa sia annoverabile fra le azioni in qualche modo scusabili, posto che la concomitanza della censurabilità dell'atto, in termini complessi di imprudenza, negligenza, imperizia ed inosservanza, ne induce a ritenere addirittura presunta la caratteristica di inescusabilità (colpa grave).

## Reazioni avverse nelle ossa mascellari da farmaci antiriassorbitivi

Giacomo Oteri

*Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali Università Degli Studi di Messina*

I farmaci antiriassorbitivi ossei trovano largo impiego sia nel trattamento di patologie osteometaboliche quali l'osteoporosi primaria sia in pazienti oncologici affetti da mieloma multiplo e nella prevenzione degli eventi scheletrici avversi metastasi ossee in pazienti affetti da tumori solidi o in terapia ormonale adiuvante.

I bifosfonati da soli o in associazione alla somministrazione di calcio e Vit. D sono i farmaci più largamente impiegati nel trattamento dell'osteoporosi come trattamento di prima linea.

Il meccanismo d'azione dei bifosfonati prevede l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. I bifosfonati differiscono tra loro anche per meccanismo d'azione, potenza anti-riassorbitiva e grado di persistenza nella matrice scheletrica.

A seconda della presenza o meno di un atomo di azoto nella formula di struttura si distinguono non amino-bifosfonati e amino-bifosfonati. I non amino bifosfonati (etidronato e clodronato) inducono l'apoptosi degli osteoclasti. Gli amino-bifosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e acido zoledronico) inibiscono l'enzima responsabile della prenilazione delle proteine coinvolte nell'attività osteoclastica e di conseguenza il reclutamento e la differenziazione dei precursori degli osteoclasti risultano inibiti.

Se il fisiologico rimodellamento dell'osso prevede un'attività di osteoblasti e osteoclasti accoppiata e bilanciata anche l'osteogenesi risulta inevitabilmente soppressa.

Il denosumab è invece un anticorpo monoclonale più largamente utilizzato per le metastasi ossee e per il trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso (al dosaggio di 120 mg), ma anche per l'osteoporosi in pazienti già avviati a un trattamento di I livello e nella prevenzione della cancer treatment induced bone loss (al dosaggio di 60 mg).

Anche il denosumab si caratterizza per una prevalente azione anti-riassorbitiva mediante inibizione del complesso RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor-Kb Ligand) e, quindi, dell'attività osteoclastica con riduzione del rimodellamento osseo e aumento della densità minerale dell'osso.

Dal Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia riferito all'anno 2022 il consumo di bifosfonati e denosumab in dosi unitarie (DDD) per 1000 abitanti die erano di 7,2 e 4,5 rispettivamente con una variazione percentuale del 2,8 e 16,7 % rispettivamente rispetto al anno precedente; la prevalenza d'uso dei bifosfonati è aumentata parallelamente al aumento significativo del numero di persone affette da osteoporosi e quella del denosumab in considerazione del maggiore guadagno della densità minerale ossea (BMD) nei pa-

zienti trattati con denosumab.

Sia i bifosfonati che il denosumab presentano un profilo di tossicità prevedibile, e genericamente gestibile con sintomi prevalentemente gastrointestinali e osteo-muscolari tuttavia l'evento avverso farmaco-correlato definito dalla letteratura più recente Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) rappresenta la complicanza più nota.

Osteonecrosi dei mascellari nella sua definizione attuale è descritta come "una reazione avversa, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare, in soggetti esposti a trattamento con farmaci con accertato aumento del rischio di malattia, in assenza di precedente trattamento radioterapico"

Nel 2003, Robert E. Marx è stato il primo a suggerire una relazione tra la mancata guarigione dell'osso esposto nel cavo orale e il trattamento con bifosfonati e sebbene i primi casi siano stati segnalati ormai 20 anni fa, la fisiopatologia non è stata ancora completamente compresa. MRONJ è il risultato di un processo multifattoriale che dipende dalla combinazione di alterato equilibrio tra osteoclasti e osteoblasti durante il rimodellamento osseo, tossicità su altre cellule diverse dagli osteoclasti (es. barriera mucosale) e caratteristiche anatomiche uniche delle ossa mascellari.

In generale il rischio di sviluppare MRONJ è descritto secondo un modello multicausale, i principali fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo della osteonecrosi sono tipologia e potenza del farmaco associato e durata della terapia con il farmaco sospetto; la probabilità di insorgenza del evento avverso è incrementata in presenza di fattori di rischio sistemici e di trigger locali rappresentate da infezioni odontogene e malattia parodontale, così come dal traumatismo riconducibile a protesi dentarie incongrue ma è sempre possibile la presentazione spontanea di MRONJ in assenza di tali fattori favorevoli.

Relativamente all'incidenza di MRONJ in pazienti oncologici la letteratura riporta una percentuale che varia dallo 0 al 20% con una media negli studi compresa tra l'1% e il 3%.

Un recente revisione sistematica con metanalisi della letteratura ha riportato la prevalenza ponderata aggregata di MRONJ in pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi, i dati registrati sono stati 13% per la terapia sequenziale con bifosfonati-denosumab, 5% per la terapia con i soli i bifosfonati e 4% nel caso di denosumab.

Negli studi clinici sull'osteoporosi ed in pazienti con cancro della mammella o della prostata sottoposti a terapia ormonale l'insorgenza di MRONJ è stata segnalata raramente con una media negli studi che si aggira intorno allo 0,1% durante l'estensione dello studio di fase III relativo a denosumab l'incidenza di MRONJ è stata 0,04% a 3 anni, 0,06% a 5 anni e 0,44% a 10 anni.

Il rischio di MRONJ è aumentato con la durata dell'esposizione al farmaco.

La diagnosi di MRONJ si fonda innanzitutto sull'anamnesi positiva per terapia con farmaci noti per aumentare il rischio di sviluppare MRONJ e sul quadro clinico e sintomatologico, che può essere o meno associato ad esposizione ossea e a segni di infiammazione/infezione, nonché sull'imaging radiografico mediante tomografia computerizzata dei mascellari (TC convenzionale oppure Cone Beam) per conferma diagnostica e stadiazione della manifestazione.

Il sistema classificativo di MRONJ attualmente utilizzato suddivide i pazienti in 3 stadi sulla base di specifici criteri clinici e radio-

logici. Lo stadio 1 corrisponde alle forme focali, lo stadio 2 a quelle diffuse e lo stadio 3 a quelle complicate. Tutte le forme possono essere a loro volta suddivise in: a) asintomatiche e b) sintomatiche, in base alla presenza o meno di dolore e/o suppurazione.

La gestione di MRONJ è multidisciplinare e si basa su un trattamento combinato medico e chirurgico.

Il principio cardine di ogni evento avverso a farmaci è la sospensione del farmaco.

Nel trattamento di MRONJ la sospensione del antiriassorbitivo come atto terapeutico in previsione della chirurgia è legata al tipo di farmaco associato avendo bifosfonati e denosumab differenti meccanismi d'azione ed emivita.

Nei pazienti affetti da osteoporosi nella gestione terapeutica MRONJ in considerazione dell'effetto cumulativo prolungato dei bifosfonati per mantenere un favorevole rapporto rischio/beneficio, la decisione di interrompere il trattamento con una sospensione peri-operatoria dipende dal farmaco impiegato e dal assessment del rischio di frattura. Una interruzione a breve termine a partire dalla settimana prima dell'intervento chirurgico fino alla guarigione completa del sito chirurgico (4-6 settimane dopo l'intervento) è considerata una strategia ragionevole con effetti collaterali limitati per ridurre l'eventuale tossicità nel sito chirurgico correlata all'effetto antiangiogenetici dei bifosfonati.

Nel caso di pazienti affetti da osteoporosi in terapia con denosumab a basso dosaggio in considerazione della farmacocinetica e della schedule di somministrazione è verosimile che un ritardo pianificato di 1 mese della dose programmata di denosumab possa essere sufficiente a creare dei presupposti favorevoli alla guarigione, ciò è indicato soprattutto nei casi di esposizioni ossee della linea obliqua interna della mandibola che pur restando una entità patognomica parte rappresentano un forte sospetto diagnostico di MRONJ. Nei pazienti oncologici che sviluppano MRONJ l'inevitabile sospensione del trattamento che consegue alla segnalazione della reazione avversa e alla interruzione del piano terapeutico può migliorare l'esito del trattamento chirurgico pertanto l'attesa di 6 mesi

di sospensione del farmaco è generalmente raccomandata sebbene sia dibattuta la scelta di una chirurgia precoce soprattutto nei casi non responsivi alla terapia medica che vanno incontro a frequenti episodi di sovrainfezione.

## Bibliografia

1. Lu J, Hu D, Zhang Y, Ma C, Shen L, Shuai B. *Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials.* *Front Oncol.* 2023 Feb 13;13:1133828. doi: 10.3389/fonc.2023.1133828. PMID: 36860316; PMCID: PMC9969102.
2. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. *Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis.* *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(6):551-70. doi: 10.2165/00003088-200544060-00001. PMID: 15932344.
3. Srivastava A, Noguera Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Cabanillas ME, Naing A, Myers JN, Li Y, Chambers MS. *Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis.* *Support Care Cancer.* 2021 May;29(5):2305-2317. doi: 10.1007/s00520-020-05882-3. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33190182.
4. Se Hwa Kim, Young-Kyun Lee, Tae-Young Kim, Yong-Chan Ha, Sunmee Jang, Ha Young Kim, *Incidence of and risk for osteonecrosis of the jaw in Korean osteoporosis patients treated with bisphosphonates: A nationwide cohort-study, Bone, Volume 143, 2021, 115650, ISSN 8756-3282, https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115650.*
5. Lombard T, Neirinx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches.* *Stem Cells Int.* 2016;2016:8768162. doi:

10.1155/2016/8768162. Epub 2016  
Sep 18. PMID: 27721837; PMCID:  
PMC5046039.

6. Giuseppina Campisi, Rodolfo Mauceri,  
Francesco Bertoldo, Giordana Bettini,  
Matteo Biasotto, Giuseppe Colella, Ugo  
Consolo, Olga Di Fedè, Gianfranco  
Favia, Vittorio Fusco, Mario Gabriele,  
Antonio Lo Casto, Lorenzo Lo Muzio,  
Antonia Marciandò, Marco Mascitti, Marco  
Meleti, Michele D. Mignogna, Giacomo  
Oteri, Vera Panzarella, Umberto Romeo,  
Andrea Santarelli, Paolo Vescovi, Claudio  
Marchetti, Alberto Bedogni. Medication-  
Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ)  
prevention and diagnosis: Italian  
Consensus Update 2020. Int J Environ  
Res Public Health. 2020;17(16):E5998.  
Published 2020 Aug 18.