

6. PROFILO DI SICUREZZA DEI BISFOSFONATI *Up-to-date 2006*

Elena Ambrogini, Claudio Marcocci

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro,
Università degli Studi di Pisa*

Introduzione

I bisfosfonati (BF) appartengono alla categoria dei farmaci anti-catabolici in quanto potenti inibitori del riassorbimento osseo. Questa azione si svolge attraverso un meccanismo complesso, qui di seguito brevemente riportato. I BF si legano tenacemente ai cristalli di idrossiapatite nei siti di rimodellamento; durante la fase di riassorbimento vengono liberati e giungono a contatto con gli osteoclasti, inibendo la loro attività riassorbitiva. Si distinguono due categorie di BF, amino- e non-amino-BF, che differiscono per meccanismo d'azione, potenza anti-riassorbitiva, uso clinico e modalità di somministrazione. I non-amino-BF (etidronato, clodronato) vengono incorporati negli osteoclasti come analoghi non idrolizzabili dell'ATP e provocano un deficit funzionale della cellula per riduzione del carico energetico con conseguente apoptosi. Gli amino-bisfosfonati (alendronato, ibandronato, neridronato, pamidronato, risedronato, e zoledronato) inibiscono la prenilazione di alcune proteine impedendo la formazione dell'orletto irregolare degli osteoclasti, ovvero di quella parte della membrana caratterizzata da invaginazioni in corrispondenza delle quali si realizza il riassorbimento osseo. Anche in questo caso l'effetto finale è l'apoptosi cellulare.

I BF sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica. I principali campi d'impiego sono rappresentati dall'osteoporosi post-menopausale e maschile, da altre malattie scheletriche (morbo di Paget, osteogenesi imperfetta ecc.) e, in ambito oncologico, dall'ipercalcemia maligna e dalle metastasi ossee.

Vari studi hanno documentato l'efficacia anti-fratturativa della maggior parte dei BF nel trattamento dell'osteoporosi.

In ambito oncologico i BF, somministrati per via e.v., rappresentano un importante presidio terapeutico nei pazienti con neoplasie a interessamento osseo, in quanto si sono dimostrati efficaci nel ridurre le complicanze legate alle manifestazioni scheletriche della neoplasia, quali il dolore, le fratture patologiche, la compressione del midollo spinale e l'ipercalcemia maligna. In particolare, pamidronato (90 mg, somministrato in infusione della durata di due-tre ore ogni 4 settimane) è stato approvato per il trattamento dell'ipercalcemia maligna, delle metastasi ossee litiche e del mieloma multiplo. Zoledronato (4 mg, somministrato in infusione della durata di 15 minuti, ogni 4-6 settimane) è stato approvato nell'ipercalcemia maligna e nella prevenzione delle complicanze legate all'interessamento scheletrico da parte del tumore primitivo quali le fratture patologiche, la com-

pressione del midollo spinale o le complicanze legate alla terapia radiante o chirurgica delle lesioni ossee.

La terapia con BF è generalmente ben tollerata. I principali effetti collaterali della somministrazione orale riguardano la mucosa gastroesofagea. L'uso per via e.v. determina effetti collaterali a breve termine, quali la comparsa di una sindrome simil-influenzale con febbre, astenia, artralgie, nausea, dolore osseo e ipocalcemia. L'impiego cronico degli amino-BF, soprattutto somministrati per via e.v., può determinare un danno renale, con conseguente aumento della creatinemia e, raramente, grave insufficienza renale acuta. Infine, nel 2003, è stata per la prima volta segnalata una possibile associazione fra trattamento cronico con BF e l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONM). Questo fenomeno ha assunto sempre maggiore rilievo in questi ultimi due anni con numerose segnalazioni in letteratura tanto da inserirlo negli effetti collaterali riportati nella scheda tecnica.

In questa sede verranno discussi tre articoli pubblicati nel 2005, di cui due [1, 2] relativi ai rapporti tra terapia con BF e ONM e uno alle complicanze renali del trattamento cronico [3].

Rassegna bibliografica

■ Osteonecrosi della mandibola

L'ONM è simile per patogenesi e caratteristiche anatomo-patologiche alla cosiddetta *phossy jaw*, una forma di osteonecrosi mandibolare descritta nel 1845 nei lavoratori di industrie in cui veniva impiegato il fosforo [4].

L'ONM in corso di trattamento con BF era stata già segnalata fin dal 2003 [5] in soggetti trattati con BF per via e.v. con zoledronato e/o pamidronato. Va tuttavia ricordato che, seppur meno frequentemente, questa manifestazione è stata associata anche all'uso cronico di BF per via orale (alendronato e risedronato) [6].

Quadro clinico

L'ONM può rimanere asintomatica per molte settimane o mesi e manifestarsi con la presenza di osso visibile nella cavità orale (cioè non più coperto dalla mucosa). Queste lesioni diventano sintomatiche soprattutto se vanno incontro a infezione batterica o se è presente un trauma dei tessuti circostanti l'osso, come avviene nelle sedi di una pregressa estrazione dentaria. I segni e sintomi tipici includono: dolore localizzato, gonfiore, sanguinamento, parestesie, infezione dei tessuti molli, caduta dei denti e fistole cutanee. Alcune manifestazioni, quali un improvviso cambiamento della mucosa periodontale, difficoltà nella cicatrizzazione delle ferite del cavo orale e infezioni del cavo orale possono precedere lo sviluppo dell'ONM [1, 2, 4].

In caso di sospetta ONM è opportuno eseguire indagini radiografiche (panoramica o immagini radiografiche dei singoli denti).

Frequenza

Nel primo studio, Bamias e coll. [1] hanno valutato retrospettivamente 252 pazienti trattati con BF per via e.v. per metastasi ossee da mieloma multiplo (n=111), cancro della mammella (n=70), cancro della prostata (n=46) e altre neoplasie (n=25; carcinoma del polmone, della cervice, della vescica, dell'endometrio, dello stomaco, del rene, delle ovaie, del colon, linfoma, istiocitosi delle cellule di Langerhans, e carcinomi di origine sconosciuta) (Figura 1). Di essi 105 erano stati trattati con zoledronato, 58 con pamidronato, 5 con ibandronato, 68 con pamidronato seguito da zoledronato e 15 con zoledronato seguito da ibandronato. Il numero medio di somministrazioni nell'intero gruppo era di 15, con un tempo medio di esposizione alla terapia di circa 20 mesi. I pazienti con mieloma multiplo erano sottoposti in media a un numero di infusioni superiore agli altri (media 23 somministrazioni). Tra i pazienti studiati 17 (6,7%) hanno sviluppato l'osteonecrosi della mandibola (n=14) e della mascella (n=3); di essi 11 (9,9%) erano affetti da mieloma multiplo, 2 (2,9%) da cancro della mammella, 3 (6,5%) da cancro della prostata, e 1 (4%) da neoplasia non specificata. Nei pazienti nei quali si era verificata l'ONM il numero medio di trattamenti e la durata complessiva della terapia erano significativamente superiori rispetto agli altri: 35 vs 15 infusioni ($p < 0,001$) e 39 vs 19 mesi ($p = 0,001$). L'ONM non si è mai verificata in pazienti trattati con meno di 13 infusioni. Tutti i casi di ONM si sono verificati in pazienti trattati con zoledronato, sia da solo, sia preceduto da pamidronato, o seguito da ibandronato, indipendentemente dal tipo di tumore primitivo.

La frequenza di questa complicanza aumenta in rapporto al tempo di esposizione ai farmaci; nell'intera casistica il rischio di sviluppare l'ONM passa dall'1% dopo 12 mesi di terapia all'11% dopo 4 anni. Nei pazienti trattati con il solo zoledronato il rischio di sviluppare questa complicanza aumentava dall'1% a 1 anno al 21% a 3 anni, mentre l'incremento risultava minore nei pazienti trattati con pamidronato o ibandronato e con zoledronato: da un rischio pressoché assente nei primi due anni fino al 7% a 4 anni.

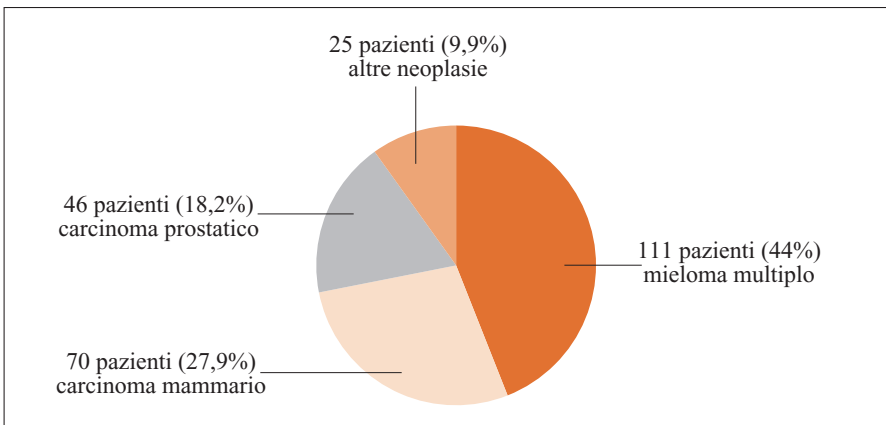


Figura 1. Tipi di neoplasie nei 252 pazienti trattati con BF per via e.v. studiati da Bamias e coll. [1]

Tutti i pazienti, tranne due, che hanno presentato ONM avevano un'anamnesi positiva nell'anno precedente per manovre dentali invasive o uso di protesi dentarie. In tutta la terapia con BF è stata interrotta ed è stato effettuato un trattamento antibiotico; tuttavia nella maggior parte dei casi il miglioramento è stato transitorio con recidiva della sintomatologia dopo l'interruzione della terapia.

In un secondo studio condotto da Marx e coll. [2] sono stati descritti 119 casi di osteonecrosi/osteopetrosi della mandibola in pazienti in terapia con BF. Gli Autori segnalano l'importanza di distinguere questa forma di osteonecrosi nella quale l'osso necrotico assomiglia all'osso osteopetrosico, da altre forme di osteonecrosi, quali quelle da radiazioni, da osteomielite, e altre nelle quali il meccanismo responsabile della necrosi e il quadro anatomico-patologico sono diversi. Di questi, 116 pazienti erano trattati con BF e.v. per metastasi ossee da mieloma multiplo, cancro della mammella e della prostata [32 pazienti (26,8%) con pamidronato, 48 (40,4%) con zoledronato, e 36 (30,3%) inizialmente con pamidronato e successivamente con zoledronato] e 3 (2,5%) con alendronato *per os* per osteoporosi (Figure 2 e 3). Circa un terzo dei casi non erano stati direttamente osservati

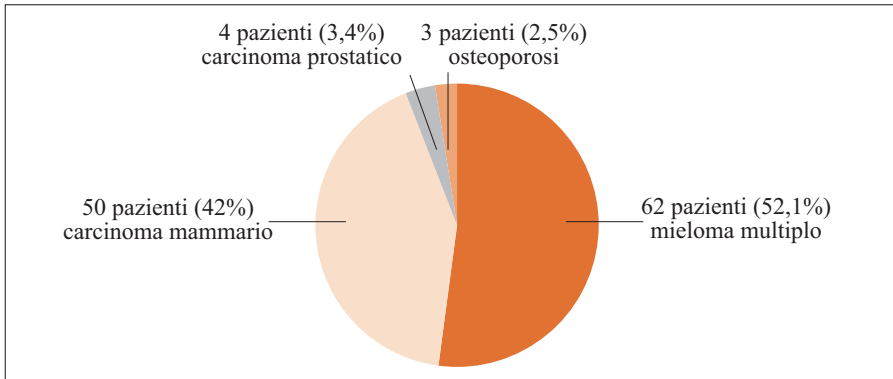


Figura 2. Tipi di patologie (neoplasie metastatiche e osteoporosi) nei 119 pazienti trattati con BF per via e.v. e orale studiati da Marx e coll. [2]

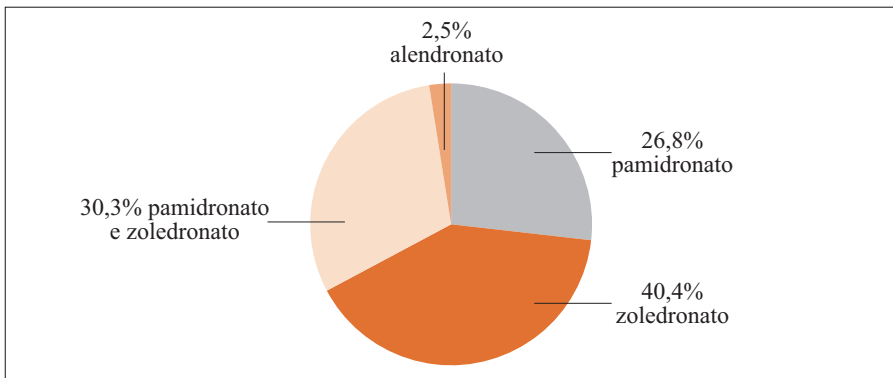


Figura 3. Tipo di BF utilizzato nel gruppo di pazienti studiati da Marx e coll. [2]

dagli Autori, ma segnalati da colleghi che operavano in altre sedi. L'intervallo medio tra l'inizio del trattamento e lo sviluppo dei sintomi di ONM era di 14,3 mesi per pamidronato e 12,1 mesi per pamidronato e zoledronato in successione, 9,4 mesi per zoledronato e 3 anni per alendronato. La lesione ossea ha interessato la sola mandibola nel 68,1% dei casi, la mascella nel 27,7% dei casi ed entrambe nel 5% dei casi. Il 97,5% dei pazienti era trattato con chemioterapici, e il 59,7% con corticosteroidi. In un'alta percentuale dei pazienti erano presenti malattie dentarie (nella maggior parte dei casi parodontiti, carie e ascessi dentari) e in oltre il 50% dei pazienti erano state attuate procedure chirurgiche invasive.

I principali elementi che emergono dall'analisi dei risultati di questi due studi sono i seguenti:

1. l'incidenza di ONM è correlata principalmente alla durata della terapia con BF (tempo di esposizione al farmaco e numero di somministrazioni), mentre non è correlata con il tipo di tumore trattato;
2. l'associazione dell'ONM con la somministrazione di zoledronato, piuttosto che con altri BF, è spiegabile dalla sua maggiore potenza d'azione, con più marcata soppressione del turnover e aumento della fragilità ossea, e dal suo ben documentato effetto anti-angiogenetico [7];
3. la forte associazione tra comparsa di ONM e pregresse manovre dentarie invasive o uso di protesi dentarie;
4. l'importanza di altre cause concomitanti, quali la terapia con steroidi o chemioterapici, non può essere correttamente stabilita in questo gruppo di pazienti per la diversità dei farmaci utilizzati e la diversa tempistica dei trattamenti.

Gli Autori discutono inoltre la patogenesi dell'ONM associata al trattamento con BF. Sebbene essa non sia stata ancora chiarita, è opinione comune che possa essere riconducibile alla marcata e prolungata soppressione del turnover osseo da parte dei BF.

L'esclusiva localizzazione dell'ONM a carico dell'osso mascellare e mandibolare sembra legata all'accumulo dei BF a questo livello per la ricca vascolarizzazione di questi segmenti scheletrici e il loro accentuato rimodellamento osseo. Quest'ultimo è legato alla masticazione e alla presenza del dente nel letto alveolare che crea traumi, anche di lieve entità, nello spazio periodontale. L'osso perialveolare, reso "ipodinamico" dalla riduzione del turnover e, secondo alcuni, anche ipovascolarizzato per l'effetto anti-angiogenetico dei BF, non è in grado di attuare un adeguato processo riparativo in un ambiente sottoposto a stress fisiologici (masticazione), traumi (estrazioni dentarie o uso di protesi) e infezioni batteriche. La infezione batterica della lesione necrotica determina frequentemente lo sviluppo di osteomielite.

Altri fattori possibilmente coinvolti sono la concomitante presenza di patologie del cavo orale, la chemioterapia e l'eventuale deficit immunitario. I principali fattori di rischio sono riportati nella Tabella 1.

Quadro anatomo-patologico

Questo tipo di ONM, diversamente dalle altre forme di ONM, si caratterizza per la presenza di frammenti ossei acellulari con poche lacune di Howship, numerose cellule infiammatorie e colonie di batteri [4].

Tabella 1. Fattori di rischio per l'osteonecrosi della mandibola**Sistemici**

- Corticosteroidi (concomitanti o pregressi)
- Chemioterapici (concomitanti o pregressi)
- Terapia ormonale
- Talidomide

- Anemia
- Coagulopatie
- Diabete mellito
- Alcol
- Fumo
- Malnutrizione
- Sesso femminile

Locali

- Estrazioni dentarie
- Infezioni del cavo orale
- Malattie periodontali
- Pregresse manovre dentarie invasive
- Protesi dentarie
- Traumi del cavo orale
- Radioterapia nella regione testa-collo

È stata suggerita la seguente sequenza di eventi nello sviluppo dell'ONM della mandibola:

- 1) alterato rapporto osteoclasti/osteoblasti, con riduzione del numero di osteoclasti e incremento relativo del numero di osteoblasti;
- 2) malattia periodontale, periapicale o periradicolare o procedura chirurgica che risulti nell'esposizione dell'osso o traumatismo della mucosa che ricopre l'osso per anomalie dentarie;
- 3) formazione di osso necrotico in cui gli osteoclasti non si attivano in modo adeguato;
- 4) gli osteoblasti continuano a "costruire" osso più denso e meno "plastico";
- 5) aumenta la necrosi;
- 6) la superinfezione batterica determina osteomielite e previene o inibisce l'apposizione periostale e la rigenerazione dell'epitelio.

Trattamento e prevenzione

Gli Autori ritengono che l'immediata sospensione della terapia con BF abbia scarso effetto sull'andamento dell'ONM, giacché questi composti hanno una lunga persistenza a livello osseo anche dopo la loro sospensione. I trattamenti utilizzati, quali antibiotici, camera iperbarica e rimozione chirurgica dell'osso necrotico, non sembrano molto efficaci.

In considerazione di quanto sopra, appare chiaro che si debba porre particolare attenzione alla prevenzione dell'ONM, dal momento che una volta insorta è difficile da trattare.

Un gruppo di esperti (oncologi, endocrinologi, specialisti in chirurgia del cavo orale) ha recentemente sviluppato le linee guida per la prevenzione, la diagnosi precoce, la gestione e il trattamento multidisciplinare dell'osteonecrosi della mandibola [8].

Le misure preventive da attuare nei pazienti candidati alla terapia con BF e.v. e le misure terapeutiche da adottare per i problemi dentali in pazienti in terapia con BF sono riportati nelle Tabelle 2 e 3.

Considerazioni conclusive

I dati attualmente disponibili non consentono, a nostro avviso, di stabilire un chiaro rapporto causale tra uso di BF e sviluppo di ONM per i seguenti motivi:

1. non ci sono studi che descrivano la frequenza di ONM nella popolazione generale né nei pazienti con neoplasie (con o senza metastasi ossee) non trattati con BF e.v. Pertanto non è possibile stabilire se la frequenza osservata in questi studi nei pazienti con metastasi ossee sottoposti a trattamento e.v. con BF sia effettivamente superiore a quella attesa. È stato stimato che il numero di pazienti trattati con pamidronato (dal 1989) o zoledronato (dal 2001) sia di circa 2,8 milioni, ma solo nel 2003 è stato segnalato il primo caso di ONM in questi pazienti. Questo suggerisce che l'incidenza di ONM in questa popolazione è notevolmente inferiore a quella osservata nei pazienti sottoposti a terapia

Tabella 2. Misure preventive da adottare prima dell'inizio dei BF e.v.

- Accurata valutazione della salute del cavo orale ed esecuzione di una radiografia panoramica per escludere la presenza di infezioni dentarie o periodontali
- Esecuzione delle manovre chirurgiche di tipo invasivo
 - Rimozione di ascessi dentali e dei denti non curabili in maniera conservativa e con grave malattia periodontale
 - Rimozione delle carie
- Esame delle protesi dentarie per assicurarne il corretto adattamento al cavo orale (loro rimozione durante la notte)
- Educazione del paziente a un'adeguata igiene orale
- Educazione del paziente a una periodica valutazione della salute del cavo orale (ogni 3-4 mesi)

Tabella 3. Trattamento odontoiatrico raccomandato per i pazienti in terapia con BF (particolarmente per via e.v.)

- Mantenimento di un'ottima igiene orale per ridurre il rischio di infezioni dentali e periodontali
- Controllo frequente delle protesi dentarie (evitare traumi sui tessuti molli sovrastanti l'osso)
- Gestione non chirurgica delle infezioni dentali
- Limitazione delle procedure chirurgiche di tipo invasivo

radiante esterna, nei quali risulta essere di circa l'8%. Il fatto che nessun caso sia stato segnalato nei primi 10 anni di trattamento con pamidronato e che la prima segnalazione sia successiva all'introduzione di zoledronato potrebbe tuttavia suggerire che per quest'ultimo prodotto (dotato di maggiore potenza) possa ipotizzarsi un rapporto causale con l'ONM.

2. Nello studio di Marx [2], ma anche in altri casi precedentemente descritti, non sono spesso disponibili complete informazioni relative alla storia dentale del paziente e la lesione non è stata direttamente verificata dagli Autori. Non si può inoltre escludere che lo stesso paziente possa essere stato segnalato da più Autori.

3. La comparsa di ONM può essere attesa nei pazienti neoplastici, per la contemporanea presenza di molti fattori di rischio, quali l'uso di altri chemioterapici, di corticosteroidi, il trattamento radioterapico e l'età relativamente avanzata (Tabella 1).

4. Ancor più discutibile è la possibile associazione tra ONM e uso dei BF per via orale nel trattamento dell'osteoporosi. Nessun caso di ONM è stato segnalato tra gli eventi avversi nei grandi trial clinici di registrazione dei BF condotti negli ultimi 10-15 anni. A oggi solo sporadiche sono le segnalazioni, peraltro non ben documentate, a fronte di oltre svariati milioni di prescrizioni per alendronato e risedronato. Il rischio di sviluppare ONM dopo estrazione dentarie, posizionamento di impianti, interventi di endodonzia e altre procedure chirurgiche nei pazienti trattati con BF per via orale è sconosciuto. Tuttavia la scheda tecnica di questi preparati è stata aggiornata menzionando il rischio di questa complicanza.

In attesa che siano disponibili nuovi dati relativi ai rapporti tra BF e ONM, si può tuttavia concordare sulla opportunità che a) pazienti candidati al trattamento con BF e.v., e in particolare quelli con neoplasie maligne, siano sottoposti a un accurato esame del cavo orale e alle necessarie procedure chirurgiche prima di iniziare il trattamento; b) siano evitate manovre chirurgiche invasive nei pazienti in trattamento con BF e.v. e che sia preferibilmente utilizzato un trattamento di tipo conservativo in coloro che l'hanno presentata.

Rimane ancora da stabilire se sia opportuno o meno sospendere il trattamento con BF nei pazienti che richiedano trattamento invasivo odontoiatrico, dal momento che non ci sono dati che dimostrino che l'interruzione della terapia riduce il rischio di questa complicanza. Rimane pertanto al medico curante la scelta del programma terapeutico sulla base del rapporto rischio/beneficio per ogni singolo paziente.

■ **Complicanze renali del trattamento cronico**

Tutti i BF sono potenzialmente nefrotossici e sono stati descritti alcuni episodi d'insufficienza renale acuta e subacuta dopo la loro somministrazione e.v. Per questo motivo è raccomandato un accurato monitoraggio della funzione renale durante la terapia prolungata con BF per via e.v. Quattro studi randomizzati, eseguiti su un totale di oltre 3.200 pazienti, hanno dimostrato che la terapia con pamidronato e zoledronato effettuata per 2 anni non altera la funzione renale; infatti un incremento significativo della creatinina si è verificato solo in <10% dei pazienti. Altri studi hanno dimostrato lo stesso profilo di sicurezza renale per ibandronato. Limitate informazioni sono a oggi disponibili riguardo al profilo di sicurezza renale dei BF usati per periodi superiori a 2 anni.

Questo aspetto è stato affrontato in uno studio retrospettivo da Guarneri e coll. [3], che hanno analizzato, in un gruppo di 55 pazienti con metastasi ossee sottoposti a trattamento prolungato (≥ 2 anni) con BF, l'andamento dei livelli sierici di creatinina e l'incidenza di complicazioni scheletriche dovute alle metastasi (fratture patologiche, ipercalcemia maligna, compressione del midollo spinale, comparsa di lesioni ossee da trattare chirurgicamente o con radioterapia).

I pazienti avevano un'età compresa tra 27 e 81 anni al momento dell'inizio del trattamento ed erano affetti da cancro della mammella ($n=48$), mieloma multiplo ($n=7$), carcinoma a cellule chiare del rene ($n=1$) e cancro della prostata. I BF utilizzati sono stati pamidronato e zoledronato; l'intervallo tra le somministrazioni è stato di 3-4 settimane. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con i due farmaci in successione, prima pamidronato e successivamente zoledronato; la durata media del trattamento è stata di 34 mesi con un media di 18 mesi per pamidronato e di 25 mesi per zoledronato. I pazienti erano trattati contemporaneamente con farmaci chemioterapici (due farmaci in media).

Per analizzare l'effetto dei BF sulla funzione renale è stata misurata la creatinina basale, che era risultata normale in tutti i pazienti (valore medio 0,82 mg/dl), l'ultimo valore di creatinina disponibile (ovvero la creatinina al termine del trattamento o al momento dell'analisi se il paziente era ancora sottoposto a terapia con BF), e il più alto valore di creatinina durante il trattamento. L'aumento di creatinina era definito significativo se: superiore a 0,5 mg/dl nei pazienti con creatinina basale $< 1,4$ mg/dl, superiore a 1,0 mg/dl nei pazienti con creatinina basale $> 1,4$ mg/dl, o se il valore era doppio rispetto al basale. La tossicità renale era graduata in base ai criteri della *National Cancer Institute-Common Toxicity* versione 2.0 descritta nella Tabella 4.

I risultati dello studio hanno evidenziato un aumento statisticamente significativo rispetto al basale dei valori medi di creatinina sia al termine del trattamento [0,89 mg/dl (range: 0,4-2,0)] che al picco durante il trattamento [1,0 mg/dl (range: 0,5-2,0)]. Solo 7 pazienti (12,2%) presentavano valori superiori alla norma. In 6 di essi l'aumento dei valori di creatinina era avvenuto durante terapia con zoledronato; 4 di essi erano stati tuttavia precedentemente trattati con pamidronato. La tossicità renale, secondo la classificazione precedentemente riportata, era inquadrabile nel grado 1. Di questi 7 pazienti, solo 1 ha interrotto il trattamento per il rilievo di valori di creatinina di 2 mg/dl; nei pazienti che hanno continuato il trattamento con BF, la creatinina si è normalizzata in due di essi, mentre nei restanti 4 non si è avuto un ulteriore incremento.

Tabella 4
National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria

Grado 1	Cr $> 1-1,5$ x limite superiore del range di normalità
Grado 2	Cr $> 1,5-3,0$ x limite superiore del range di normalità
Grado 3	Cr $> 3,0-6,0$ x limite superiore del range di normalità
Grado 4	Cr $> 6,0$ x limite superiore del range di normalità

In questa tabella sono riportati i quattro gradi secondo i quali viene classificata la tossicità renale dal *National Cancer Institute*

Gli Autori concludono che il prolungato trattamento con BF non ha determinato un'importante alterazione della funzione renale nonostante la contemporanea presenza di altri fattori di rischio quali l'età (il 25% dei pazienti aveva oltre 70 anni), comorbidità (come il mieloma multiplo), uso concomitante di altri farmaci nefrotossici e patologie del tratto urogenitale (carcinoma del rene e della prostata).

Questo studio ha confermato l'efficacia dei BF nella prevenzione delle complicanze legate alle metastasi scheletriche. In 24 pazienti (42%) la complicanza scheletrica era presente prima dell'inizio del trattamento con BF: in 5 si sono verificate fratture patologiche, in uno ipercalcemia maligna, e 18 sono stati sottoposti a radioterapia. Successivamente, sempre prima dell'inizio della terapia con BF, 3 di questi pazienti sono stati sottoposti a radioterapia e 1 a intervento chirurgico di stabilizzazione vertebrale. Durante il trattamento 26 pazienti hanno sviluppato almeno una complicanza scheletrica; questa si è verificata in 15 dei 33 (45,5%) pazienti che non presentavano complicanze scheletriche prima dell'inizio del trattamento e in 11 dei 24 (45,8%) pazienti già affetti da complicanze prima dell'inizio dei BF. Il tempo di comparsa della complicanza era sovrapponibile nei due gruppi (in media 911 giorni dopo l'inizio del trattamento); il numero di complicanze era 0,2 eventi per anno.

Gli Autori concludono che l'incidenza di complicanze scheletriche risulta molto bassa se confrontata con quella di altri studi; tuttavia potrebbe essere presente un *bias* di selezione dei pazienti valutati. Infatti, l'aver considerato pazienti sottoposti a terapia con BF per oltre due anni potrebbe aver determinato l'inclusione di casi meno gravi o sottoposti a chemioterapie più efficaci. Il verificarsi della complicanza comunque non indica l'interruzione del trattamento.

In conclusione questo studio, sebbene retrospettivo, rassicura in merito al rischio di complicanze renali nel corso di trattamento prolungato (oltre 2 anni) con BF e.v.

Bibliografia

1. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580-8587
2. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et al (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-1575
3. Guarneri V, Donati S, Nicolini M et al (2005) Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *The Oncologist* 10:842-848
4. Hellstein JW, Merck CL (2005) Bisphosphonate osteochemonecrosis (Bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63:682-689
5. Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:115-117
6. Ruggiero SL et al (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 65:527-534
7. Wood J, Bongan K, Ruets S et al (2002) Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharm Exp Ther* 302:1055-1061
8. Damato K, Gralow J, Hoff A et al (2005) Expert Panel Recommendation for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw. <http://fda.gov>