

## 10. PROFILO DI SICUREZZA DEI BISFOSFONATI *Up-to-date 2007*

*Marenza Leo, Edda Vignali, Claudio Marcocci*

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa*

### Introduzione

L'impiego dei bisfosfonati (BF) è molto diffuso nella pratica clinica. Le principali indicazioni di tali farmaci comprendono patologie scheletriche benigne come l'osteoporosi post-menopausale, maschile e da glucocorticoidi, l'osteogenesi imperfetta e la malattia di Paget e, in ambito oncologico, l'ipercalcemia maligna, il mieloma multiplo e le metastasi ossee.

Il principale effetto collaterale dei bisfosfonati somministrati per via orale è rappresentato da disturbi gastrointestinali. Tuttavia solo in una minoranza dei casi questi sono di entità tale da portare all'interruzione della terapia e risultano minimizzabili se si adotta lo schema di somministrazione settimanale o mensile. È stata inoltre dimostrata una maggiore incidenza di disturbi gastrointestinali in pazienti che assumono FANS e salicilati [1].

In ambito oncologico i BF sono utilizzati per via endovenosa e sono un importante presidio terapeutico nei pazienti con neoplasie a interessamento osseo. Essi 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. I composti più utilizzati sono pamidronato e zoledronato. I pazienti oncologici possono usufruire di tali terapie per lungo tempo se hanno una buona risposta e se tollerano il trattamento.

L'uso dei BF per via endovenosa determina effetti collaterali a breve termine, della durata di 24-48 ore, quali una sindrome simil-influenzale con febbre, astenia, artralgie, mialgie, nausea, vomito e dolore osseo (reazione di fase acuta). La frequenza è variabile a seconda del farmaco utilizzato ed è compresa tra il 20 e il 50% dei casi. Si pensa che tale reazione infiammatoria sia dovuta al rilascio di citochine da parte di macrofagi e monociti; comunque essa sembra divenire meno rilevante con le successive somministrazioni del farmaco [2].

Un altro effetto collaterale, ormai noto, nei pazienti sottoposti a terapia endovenosa con BF è l'ipocalcemia sintomatica, con quadri clinici generalmente lievi-moderati, che possono essere controllati con la somministrazione orale di calcio [2].

Nei soggetti trattati con pamidronato è stata inoltre descritta una leucopenia nel 9% dei casi. Essa insorge nelle prime 24 ore, anche se in rari casi è stata osservata dopo 3 giorni dalla somministrazione.

L'impiego cronico degli amino-BF, soprattutto se somministrati per via endovenosa, può determinare un danno renale, con conseguente aumento della creatinemia e raramente grave insufficienza renale acuta.

Nel 2003 è stata per la prima volta segnalata una possibile associazione tra trattamento cronico con BF, in particolare utilizzati per via endovenosa, e osteonecrosi della mandibola/mascella (ONM). Questo fenomeno ha assunto sempre maggiore rilievo in questi ultimi anni, con numerose segnalazioni in letteratura, tanto da essere inserito negli effetti collaterali riportati nella scheda tecnica.

In questa sede verranno presentati tre articoli pubblicati nel 2006, di cui 2 relativi al problema dell'osteonecrosi [3,4] e uno sugli effetti dei bisfosfonati a livello renale [5].

## Rassegna bibliografica

### ■ Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola in corso di trattamento con BF era stata già segnalata fin dal 2003 in soggetti trattati per via endovenosa 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), mentre nessun caso è stato segnalato durante terapia con clodronato, che non è un amino-BF.

In una rassegna del 2006 Woo e coll. [6] eseguono un'analisi dei casi di ONM in corso di terapia con BF a oggi riportati in letteratura. Secondo questo studio, sono stati descritti in totale 368 casi (65% a carico dell'osso mandibolare, 26% a livello del mascellare, 9% di entrambi). La grande maggioranza dei casi, ovvero il 94%, è descritta in pazienti trattati con BF per via endovenosa, mentre rare sono state le segnalazioni in corso di terapia con BF *per os*. Nelle Figure 1 e 2 sono riportate

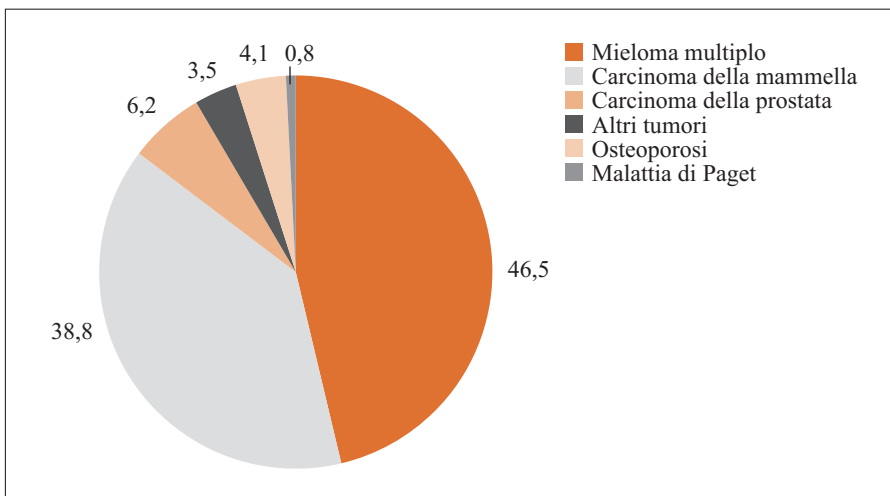


Figura 1. Frequenza di ONM in varie patologie (%) (Modificata da [6])

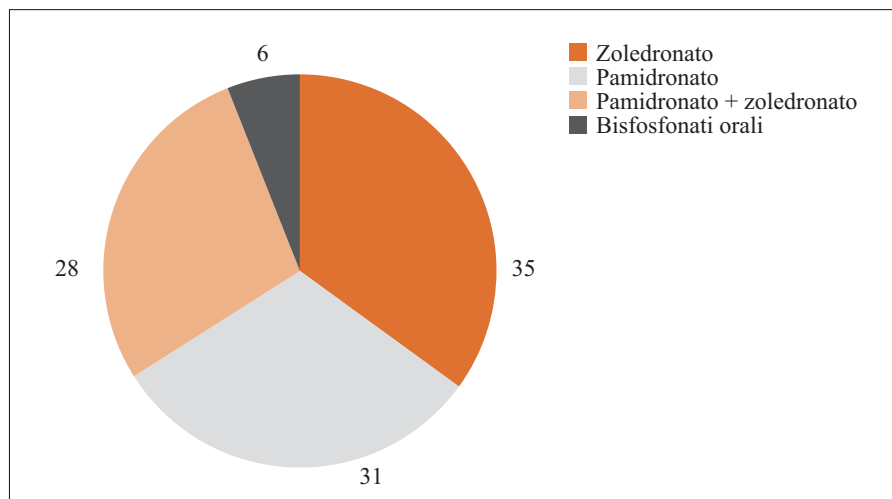


Figura 2. Frequenza di ONM a seconda del bisfosfonato usato (%) (Modificata da [6])

rispettivamente la patologia per la quale era prescritto il trattamento e il tipo di farmaco utilizzato. Come si può osservare, l'ONM è più frequente nei pazienti con mieloma multiplo e carcinoma mammario e la maggior parte dei casi si è verificata durante l'uso endovena di zoledronato e pamidronato. Gli Autori sottolineano che la prevalenza di procedure dentali chirurgiche nei pazienti in cui si era verificata l'ONM era in media del 60%, con una variabilità, a seconda degli studi considerati, che va dal 33% all'82%, in linea con quanto riportato in altri lavori [7].

Il primo articolo che segue sottolinea la forte associazione fra ONM e diabete mellito (DM) [3] e il secondo presenta le raccomandazioni dell'American Dental Association Council on Scientific Affairs (ADACSA) sulla gestione della patologia dentaria nei pazienti trattati con BF *per os* [4].

### ONM e diabete mellito

Khamaisi e coll. [3] hanno approfondito i rapporti tra DM e ONM in corso di trattamento cronico con bisfosfonati per via endovenosa. Gli Autori hanno analizzato in modo retrospettivo le caratteristiche (età, sesso, patologie mediche concomitanti, in particolare la presenza di diabete mellito e/o alterata glicemia a digiuno) di 31 pazienti con patologia neoplastica trattati con BF endovena che avevano presentato una ONM.

Il gruppo di controllo era rappresentato da un *pool* di pazienti, senza diagnosi di ONM, trattati presso lo stesso centro con BF endovena per patologie ematologiche-oncologiche. I due gruppi erano paragonabili per età, sesso, precedenti terapie con steroidi e patologie che richiedevano la terapia con BF.

La principale osservazione riguarda l'elevata frequenza di diabete mellito di tipo II (18 casi, 58%) nei 31 soggetti con ONM. Di questi 18 pazienti, 14 presentavano un diabete franco e 4 un'alterata glicemia a digiuno. Si trattava di 13 femmine e 5

maschi, di età compresa fra 47 e 83 anni (media 64,8 anni). La malattia di base per cui erano trattati con BF era: cancro della mammella in 7 soggetti, mieloma multiplo in 6, linfoma non Hodgkin in 2, cancro prostatico in 1, artrite reumatoide in 1 e osteoporosi in 1. Un'anamnesi positiva per procedura chirurgica dentale, precedente alla diagnosi di ONM, era presente nel 64,8% dei casi di osteonecrosi.

Nel gruppo di controllo, su 33 soggetti (13 femmine e 20 maschi, età di 35-79 anni con media di 63,7 anni) trattati con BF che non presentavano ONM, solo 4 (12%) avevano diabete mellito.

La proporzione di soggetti diabetici nel gruppo con ONM (58%) è dunque superiore a quella osservata nella popolazione generale (14%) e nel gruppo di controllo di pazienti oncologici trattati con BF senza ONM (12%) ( $p=0,00003$ ). Gli Autori concludono che il DM è un importante fattore di rischio per ONM.

### Commento

Le alterazioni ossee causate dal diabete mellito di tipo II possono almeno in parte spiegare l'associazione tra questa affezione e l'ONM. Il diabete mellito infatti determina ischemia microvascolare dell'osso, disfunzione endoteliale, riduzione del *turnover* e del rimodellamento osseo e infine induzione di apoptosi degli osteoclasti e degli osteociti. Studi *in vivo* e *in vitro* confermano che la formazione di nuovo osso e l'integrità della microarchitettura dello stesso sono alterate nello stato diabetico. Tutti questi aspetti sono esacerbati dai BF i quali, con diverso meccanismo, rendono l'osso "ipodinamico".

Anche quando si analizzi l'associazione fra DM e ONM emerge quanto già messo in evidenza da altri studi, ovvero che:

- i casi di ONM verificatisi in soggetti affetti da DM o da alterata glicemia a digiuno sono, anche in questa casistica, più frequentemente imputabili alla terapia con BF per via endovenosa (16 su 19 soggetti) piuttosto che all'assunzione di BF *per os* (i 3 soggetti rimanenti)
- la storia di procedure dentali chirurgiche nei soggetti con ONM e DM è paragonabile a quella riportata in altri studi (64,8%).

Alla luce dell'alta frequenza del diabete di tipo II nella popolazione generale, sarebbe opportuno monitorare attentamente i soggetti diabetici che fanno o faranno uso di BF soprattutto per via endovenosa.

Questo lavoro ha tuttavia alcuni limiti:

- si tratta di uno studio di tipo retrospettivo anziché prospettico, che non consente di valutare se vi sia un'associazione fra la gravità dell'ONM e i livelli di glicemia
- non sono specificate la durata della terapia con BF e le dosi totali somministrate al momento della diagnosi di ONM
- non è specificato l'uso di concomitanti terapie farmacologiche, anche di tipo anti-tumorale, nei due gruppi. Questo uso potrebbe essere distribuito in maniera asimmetrica tra i pazienti con e senza ONM, e avere un ruolo determinante nell'indurre l'osteonecrosi.

Pertanto sarebbe utile uno studio di tipo prospettico che valuti l'associazione fra DM di tipo II e ONM nei pazienti sottoposti a trattamento con bisfosfonati.

## ONM e terapia orale con BF

Per quanto riguarda la terapia orale con BF, ricordiamo che nessun caso è stato riportato nei *trial* clinici di registrazione condotti negli ultimi 10-15 anni.

Dei 368 casi di ONM riportati da Woo e coll. [6] 15 (4,2%) si erano verificati in pazienti che assumevano alendronato; 2 (0,6%) alendronato seguito da zoledronato endovena; 1 (0,3%) risedronato; 1 (0,3%) ibandronato *per os*; 1 (0,3%) ibandronato e zoledronato endovena; 1 (0,3%) zoledronato endovena seguito da pamidronato e alendronato. Il rapporto donne/uomini è di 4:1, come atteso per una terapia che è più diffusamente utilizzata per l'osteoporosi post-menopausale. Il tempo medio di insorgenza di ONM dopo l'inizio della terapia è di 3 anni. Più recentemente sono stati descritti due ulteriori casi in corso di terapia con risedronato, comparsi 15 e 24 mesi dopo l'inizio del trattamento [8].

Il rilievo di ONM in corso di trattamento con BF per via orale ha determinato notevoli conseguenze nella gestione delle problematiche dentarie nei pazienti interessati, e in particolare un elevato allarmismo in merito al rischio di ONM. Nell'agosto 2006, l'ADACSA ha stilato un pannello di raccomandazioni nel quale vengono fornite alcune direttive sulla gestione dei pazienti trattati con BF *per os*. In questo documento emerge come il numero di casi di ONM in corso di terapia orale (raccolti dalla documentazione in possesso delle aziende produttrici) sarebbe superiore a quello riportato in letteratura.

Si stima che il rischio di sviluppare ONM in pazienti trattati con alendronato sia di 0,7 per 100.000 persone/anno esposte e che un simile rischio sia presente anche per gli altri amino-BF [7]. Sebbene nel caso dei BF orali i fattori di rischio per ONM siano meno noti, estrapolando dall'esperienza con i BF endovena si può ritenere che l'età avanzata (>65 anni), la prolungata durata della terapia, il concomitante trattamento con glucocorticoidi per patologie croniche, le periodontiti e le procedure dentali invasive possano aumentare il rischio.

L'ADACSA suggerisce alcune direttive che dovrebbero essere seguite nei pazienti trattati con BF per via orale che necessitano di cure dentarie:

- informare il paziente sul rischio, per quanto basso, di sviluppare ONM e sul fatto che esistono modi per minimizzarlo, senza tuttavia poterlo azzerare
- informare il paziente sul trattamento dentale necessario, il rischio che esso comporta, eventuali trattamenti alternativi
- istruire il paziente a contattare il dentista se nota un qualche problema orale
- valutare la salute del cavo orale prima di iniziare la terapia, o non appena possibile dopo averla iniziata
- mantenere una buona igiene orale, con regolare *curettage*, è il modo migliore per prevenire l'OMN.

Sono inoltre forniti alcuni suggerimenti pratici per il medico odontoiatra:

- se il trattamento programmato includerà manipolazione dell'osso midollare o del periostio in diversi sestanti, si consiglia di trattare un sestante o un dente alla volta e intraprendere un trattamento antimicrobico e disinfettante per 2 mesi. Solo dopo questo periodo, se non ci sono state complicanze, si può passare alla cura convenzionale di più sestanti insieme. Il tempo di attesa di 2 mesi è dettato

dall'attuale conoscenza del fatto che la maggioranza dei casi di ONM avviene entro 2 mesi dalla procedura dentale. Questo tipo di approccio non vale per i casi di emergenza nei quali occorra intervenire su più quadranti contemporaneamente

- nel caso di impianti:
  - informare il paziente in merito al rischio di ONM e alle alternative terapeutiche disponibili
  - ottenere il consenso del paziente
- nel caso di chirurgia orale o maxillo-faciale:
  - preferire, quando possibile, tecniche chirurgiche conservative
  - immediatamente prima e dopo la procedura chirurgica sull'osso invitare il paziente a utilizzare clorexidina (2 volte/*die* per 2 mesi). Un trattamento antibiotico profilattico si può consigliare, a discrezione dell'odontoiatra, relativamente alla presenza dei sopraddetti fattori di rischio per ONM
  - utilizzare antibiotici nei pazienti che riportano dolore inaspettato, reazione purulenta o sequestro attivo dopo la procedura (amoxicillina 500 mg × 3 al dì per 24 giorni, eventualmente associata a metronidazolo 250 mg × 3 al dì per 14 giorni)
- le procedure endodontiche sono da preferire a estrazioni se un dente è recuperabile; si sconsiglia la manipolazione attorno all'apice
- non c'è evidenza che la malocclusione o le forze masticatorie aumentino il rischio di ONM. È consigliabile un attento monitoraggio e adattamento delle protesi dentarie.

### **Commento**

Questo documento testimonia l'accresciuta attenzione degli odontoiatri verso l'ONM anche in corso di terapia con BF *per os*. Tale fenomeno non deve creare timori ingiustificati nei medici che prescrivono BF orali per patologie benigne dello scheletro, né tanto meno negli odontoiatri che debbano trattare soggetti che assumono queste terapie. Ricordiamo infatti che milioni sono i pazienti che utilizzano i bisfosfonati *per os* (si calcola che negli Stati Uniti sono state effettuate 22 milioni di prescrizioni di alendronato tra il maggio 2003 e l'aprile 2004) e che sporadiche sono le segnalazioni documentate di casi di ONM. Se si considera inoltre l'alta morbilità dell'osteoporosi, si capisce come la scelta di non trattare un paziente con BF, ove questo trattamento sia da preferire agli altri disponibili, debba essere giustificata da un'attenta analisi del rapporto rischio-beneficio di una simile decisione.

Il senso delle raccomandazioni è da interpretare come una presa di coscienza nella direzione dell'informazione e della tutela della salute del paziente. La conoscenza del fenomeno, infatti, può suggerire di evitare procedure chirurgiche del cavo orale in pazienti con fattori di rischio multipli per ONM, ma non in tutti indistintamente. Invita inoltre il medico a informare correttamente il paziente sul problema dell'osteonecrosi, e una corretta informazione, d'altronde, rappresenta il presupposto per una pronta identificazione e segnalazione, da parte del paziente, dei sintomi di ONM. Un atteggiamento ragionevole potrebbe essere quello di

effettuare l'eventuale terapia chirurgica del cavo orale, ove necessaria, prima di intraprendere la terapia con BF, o comunque quanto prima se il paziente l'avesse già iniziata. Infine, non ci sono evidenze che l'interruzione della terapia con BF possa in qualche modo modificare il decorso dell'ONM una volta che questa si sia manifestata.

In conclusione, sarebbe utile esercitare una attenta farmacovigilanza in tutti i pazienti che assumono i BF *per os* (ma anche endovena), volta non solo a individuare il numero effettivo di casi di ONM, ma anche a valutare l'*outcome* delle procedure dentali. Questo potrebbe permettere di identificare se, all'interno dell'ampia fascia di pazienti che assumono BF orali, vi siano differenze sostanziali tra i pochi che sviluppano ONM e gli altri. A tale proposito sarebbe utile istituire un registro nazionale che permetta lo studio sistematico di tutti i casi di ONM, con particolare attenzione alle comorbidità e alle terapie concomitanti.

### ■ Bisfosfonati e complicanze renali

Il trattamento con BF per via endovenosa è stato associato a casi di insufficienza renale acuta e cronica, particolarmente in corso di terapia con zoledronato, e meno frequentemente con pamidronato. Ibandronato, un altro BF utilizzato endovena, sembra avere un profilo di nefrotossicità paragonabile al placebo. Sebbene l'insufficienza renale acuta possa essere clinicamente reversibile, vari gradi di danno irreversibile possono persistere ed eventualmente portare all'insufficienza cronica [2].

I rischi di danno renale sono correlati con la dose del farmaco e il tempo di infusione. Per esempio, alte dosi di zoledronato (8 mg) somministrate in periodi brevi di infusione (5 minuti) sono altamente nefrotossiche. Adottando le dosi e i tempi di somministrazione raccomandati, il rischio di danno renale (definito come un aumento della creatinina  $\geq 0,5$  se il valore basale è  $< 1,4$  o  $\geq 1$  se il valore basale è  $\geq 1,4$ ) è pari al 9-10% nei pazienti trattati con zoledronato o pamidronato per mieloma multiplo o carcinoma mammario.

Escludendo i *trial* clinici, l'incidenza di insufficienza renale in pazienti in terapia con zoledronato varia, a seconda di fattori individuali e della patologia oncologica, dal 10 al 20%. Precedenti trattamenti con BF, l'età avanzata e numerosi cicli di terapia aumentano il rischio, sebbene siano stati riportati casi di soggetti trattati per almeno 10 anni senza sviluppare complicanze renali [2].

La patogenesi del danno a questo organo consisterebbe in una necrosi tubulare acuta: la perdita dell'orletto a spazzola delle cellule tubulari renali sarebbe conseguenza dell'alterazione del metabolismo intracellulare ATP-dipendente, così come lo è la perdita del *ruffled border* negli osteoclasti.

In alcuni casi l'insufficienza renale si iscrive nel quadro di una sindrome nefrosica. Questi soggetti sembrano avere una prognosi peggiore [2].

In un lavoro del 2006, McDermott e coll. [5], hanno valutato retrospettivamente l'incidenza di complicanze renali in 475 pazienti che dall'ottobre 2002 al marzo 2004 avevano effettuato terapia con zoledronato (4 mg in 100 ml di soluzione fisiologica in 15 minuti, ogni 3-4 settimane, sebbene alcuni pazienti avessero ricevuto dosaggi meno frequenti) per un totale di 3246 somministrazioni. Ventinove pazien-

**Tabella 1. Caratteristiche dei 446 pazienti analizzati nello studio di McDermott [5]**

Caratteristiche	Numero (%)
Sesso:	
maschi	222 (50)
femmine	224 (50)
Età (anni):	
mediana	64
range	20-89
Tumore:	
mammella	136 (30)
prostata	115 (26)
polmone	79 (18)
mieloma multiplo	35 (8)
rene	19 (4)
altro	62 (14)
Comorbilità:	
insufficienza renale	39 (9)
diabete	58 (13)
ipertensione arteriosa	169 (38)
Concomitanti terapie:	
FANS	108 (24)
diuretici	77 (17)
ASA	60 (13)
Concomitanti/precedenti terapie:	
cisplatino	15 (3)
talidomide	13 (3)
Dosi di zoledronato:	
totale	3115
mediana	4
media	7
range	1-28

ti sono stati successivamente esclusi dall'analisi per l'assenza di un adeguato *follow-up*. Le caratteristiche dei soggetti sono schematizzate nella Tabella 1.

La differenza tra i livelli medi di creatinemia all'inizio e alla fine del trattamento non è risultata significativa (0,06 mg/dl,  $p=0,1730$ ).

Un deterioramento del quadro renale è stato osservato in 42 pazienti (22 maschi, 20 femmine). La mediana di età di tali soggetti era 68,5 anni, con un *range* di 43-87 anni. Questi pazienti avevano ricevuto da 1 a 9 dosi di zoledronato (mediana di 4 dosi) e la mediana dell'incremento della creatinina plasmatica era stata pari a 1 mg/dl (*range* di 0,5-4,4 mg/dl). Non è stata trovata alcuna correlazione tra valori elevati di creatinina basale e sviluppo di danno renale. Per nessun paziente è stata necessaria la dialisi, e nessun pazien-

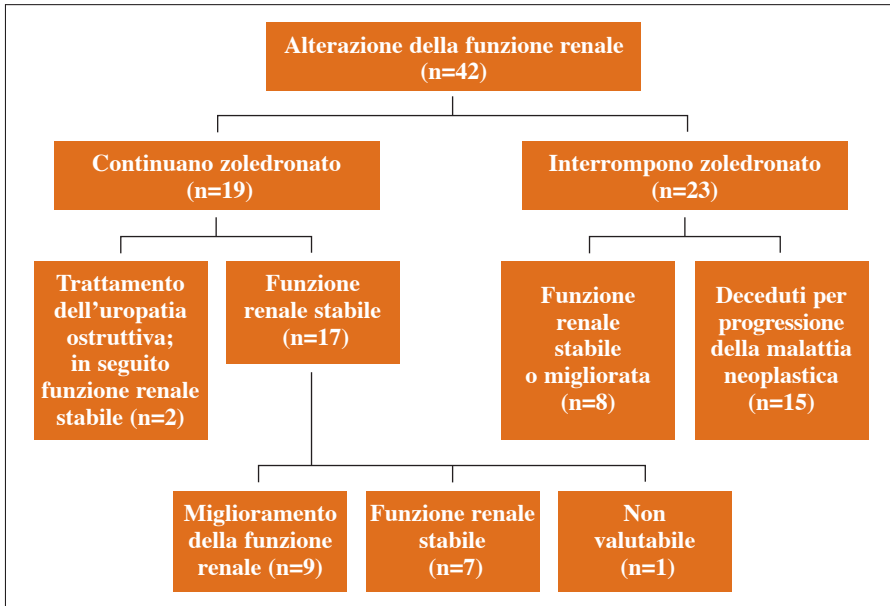


Figura 3. Condotta terapeutica in pazienti che hanno sviluppato un'alterazione della funzione renale in corso di terapia con zoledronato per via endovenosa (Modificata da [5])

te è morto a causa di una disfunzione renale zoledronato-indotta. A un'analisi multivariata i fattori significativi e indipendentemente associati con il danno renale erano: l'età, la diagnosi di carcinoma renale o mieloma multiplo, il numero di dosi di zoledronato, il concomitante uso di FANS e precedenti o contemporanee terapie con talidomide.

La condotta terapeutica nei 42 pazienti che hanno sviluppato un'alterazione della funzione renale è illustrata nella Figura 3. Da un'analisi dell'andamento dei livelli di creatinina durante il *follow-up*, gli Autori concludono che solo in 15 di questi pazienti il danno può essere ascritto a zoledronato: 7 dei 19 soggetti che hanno proseguito la terapia, nei quali l'aumento della creatinina è rimasto stabile, e 8 dei 23 soggetti che hanno sospeso zoledronato, nei quali i livelli di creatininemia sono rimasti stabili o sono migliorati. Nei rimanenti 12 pazienti che hanno continuato la terapia il peggioramento della funzione renale è risultato transitorio e pertanto non attribuibile a zoledronato; mentre nei restanti 15 soggetti che hanno sospeso zoledronato l'insufficienza renale ha potuto essere ascritta alla progressione della malattia neoplastica.

Gli Autori inoltre hanno messo a punto un modello predittivo del rischio di sviluppare deterioramento renale in corso di terapia con zoledronato per via endovenosa, che suggeriscono possa essere vantaggiosamente utilizzato nella pratica clinica.

## Commento

Dall'analisi dei dati presentati in questo studio emerge che:

- si conferma come il numero cumulativo elevato delle dosi di zoledronato e l'età avanzata rappresentino un fattore di rischio per lo sviluppo di danno renale in

soggetti che assumono BF per via endovenosa. Va rilevato che il numero elevato delle dosi potrebbe di per sé rispecchiare una fase avanzata della malattia neoplastica e che l'età avanzata può associarsi a una maggiore comorbidità

- non è stata trovata alcuna correlazione tra valori elevati di creatinina basale e sviluppo di danno renale
- solo in circa 1/3 dei casi di deterioramento renale si può individuare un ruolo causale di zoledronato.

In una recente *review* vengono presentate alcune raccomandazioni relative all'uso dei BF endovena in presenza di alterazione renale [2]. Si consiglia di monitorare i livelli di creatinina prima di ogni dose, di ridurre i dosaggi in pazienti con alterazione renale lieve (per zoledronato) e di interrompere il trattamento se compare un deterioramento più grave della funzione renale. In generale, il trattamento non è consigliabile se i livelli di creatininemia sono  $>3$  mg/dl o la *clearance* della creatinina è  $<30$  ml/min (con la possibile eccezione dell'ipercalemia neoplastica).

Pamidronato e zoledronato dovrebbero essere interrotti se la creatininemia aumenta di 2 volte rispetto al basale, oppure se aumenta di 0,5 mg/dl qualora il valore basale di creatininemia sia inferiore a 1,4 mg/dl, o se aumenta di 1 mg/dl in pazienti con valore basale di creatininemia maggiore di 1,4 mg/dl. L'utilizzo di zoledronato in pazienti con *clearance* della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min è raccomandato a dosi ridotte (circa 3, 3,3 e 3,5 mg per valori di *clearance* rispettivamente di 30-39, 40-49 e 50-60 ml/min). Se sia necessario o meno interrompere la terapia dipende dal rapporto rischio/beneficio. Per esempio, per zoledronato si può riprendere la terapia quando la creatininemia ritorna a valori entro il 10% rispetto al valore basale, mentre dovrebbe essere definitivamente interrotta se non si assiste al recupero entro 4-8 settimane.

Ricordiamo infine che pazienti affetti da ipercalcemia neoplastica, che spesso hanno concomitante insufficienza renale, sono stati trattati con sicurezza in *trial* clinici anche quando il valore di creatinina era  $>4,5$  mg/dl [2].

### Bibliografia

1. Bobba RS, Beattie K, Parkinson B et al (2006) Tolerability of different dosing regimens of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant bone disease. *Drug Saf* 29:1133-1152
2. Tanvetyanon T, Stiff PJ (2006). Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 17:897-907
3. Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al (2007) Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1172-1175
4. American Dental Association Council on Scientific Affairs (2006) Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 137:1144-1150
5. McDermott RS, Kloth DD, Wang H et al (2006) Impact of zoledronic acid on renal function in patient with cancer: Clinical significance and development of a predictive model. *J Support Oncol* 4:524-529
6. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR (2006) Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 144:753-761
7. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-1575
8. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ et al (2007) Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: Report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Jan 11 [epub ahead of print]