

15. BISFOSFONATI E PTH

Up-to-date 2007

Claudia Battista, *Iacopo Chiodini, Alfredo Scillitani

*Unità Operativa di Endocrinologia,
Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza”, IRCCS,
San Giovanni Rotondo (Fg)*

**Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche,
Fondazione Policlinico IRCCS, Università di Milano*

Introduzione

L'azione dell'ormone paratiroideo (PTH) sull'osso è solo parzialmente conosciuta. È noto che livelli persistentemente elevati di PTH, come nel caso dell'iperparatiroidismo primitivo, determinano un incremento del numero e dell'attività degli osteoclasti [1]. D'altra parte, il PTH somministrato in modo intermittente ha un effetto anabolico ed è stato dimostrato, in sistemi di colture cellulari, che esso favorisce la sintesi da parte degli osteoblasti di fattori di crescita nel microambiente osseo [1].

Attraverso la produzione di tali fattori di crescita, come l'IGF-I, si ipotizza che il PTH possa favorire indirettamente lo sviluppo di neoplasie. Peraltro un ruolo diretto del PTH in quest'ultimo processo è stato suggerito dall'evidenza che molti tumori esprimono recettori per il PTH/PTH-rP, i quali in alcune neoplasie mediano segnali mitogeni e pro-invasivi [2].

La relazione indiretta tra livelli di vitamina D e rischio di neoplasia, dimostrata in numerosi studi osservazionali [3] ed epidemiologici, che descrivono un'associazione inversa tra esposizione al sole e rischio di tumore della mammella, del colon e della prostata [2], è un elemento a favore dell'ipotesi di un ruolo del PTH nello sviluppo di neoplasie, considerando il controllo esercitato dalla vitamina D sui livelli dell'ormone.

I bisfosfonati, grazie al potente effetto sull'inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico, sono ampiamente utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi e dell'ipercalcemia maligna. Per la loro azione anti-catabolica, l'uso dei bisfosfonati, oltre che nell'osteoporosi e nelle ipercalcemie maligne, è stato proposto anche in altre patologie come, per esempio, l'iperparatiroidismo primitivo (IPP). Il trattamento di scelta in tale patologia rimane l'intervento chirurgico, ma i bisfosfonati possono rappresentare una terapia alternativa o di supporto alla chirurgia, in casi selezionati, per ridurre la perdita di massa ossea e per correggere l'ipercalcemia [4,5].

In talune patologie neoplastiche il trattamento con bisfosfonati, soprattutto in infusione endovenosa, è gravato da importanti effetti collaterali, quali l'ipocalcemia e l'osteonecrosi della mandibola. Infatti, in pazienti con mieloma o con metastasi da tumore della mammella, è stato chiaramente dimostrato che pamidronato aumenta l'incidenza di ipocalcemia rispetto al placebo. Tra i fattori di rischio per l'ipocalcemia si annovera l'ipovitaminosi D preesistente al trattamento [6].

Per quanto concerne l'osteonecrosi della mandibola, numerosi studi hanno evidenziato l'associazione con l'uso di bisfosfonati in pazienti con mieloma multiplo e cancro della mammella [7-9]. I principali fattori predisponenti includono precedenti procedure odontostomatologiche o problematiche odontoiatriche (infezioni o estrazioni), così come un trattamento prolungato con bisfosfonati. Tra questi ultimi l'acido zoledronico è più spesso implicato rispetto a pamidronato, in particolare se il trattamento supera 36 mesi [6]. La patogenesi di tali complicanze non è ancora completamente nota e ciò potrebbe spiegare perché in alcuni casi le misure terapeutiche correttive o gli accorgimenti preventivi (per esempio evitando procedure odontoiatriche invasive) non impediscano la comparsa di questi effetti.

Negli articoli selezionati si pone l'attenzione sull'iperparatiroidismo, primitivo o secondario, e sul ruolo dei bisfosfonati:

- nel controllo di una complicanza acuta post-operatoria dell'iperparatiroidismo primitivo, la cosiddetta "sindrome dell'osso affamato".
- nell'induzione dell'iperparatiroidismo secondario e dei suoi effetti negativi in pazienti oncologici.

Rassegna bibliografica

■ Il pre-trattamento con bisfosfonati previene la sindrome dell'osso affamato post-intervento in pazienti con iperparatiroidismo primitivo

Le più comuni manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo primitivo (IPP) sono rappresentate dalla nefrolitiasi e, meno frequentemente, dall'osteoporosi. Il trattamento di scelta dell'IPP rimane l'intervento chirurgico. In casi selezionati, tuttavia, per esempio quando l'intervento è controindicato, i bisfosfonati possono essere utilizzati per controllare l'ipercalcemia e le sue complicanze e in particolare per ridurre la perdita di massa ossea [4], in quanto ostacolano il riassorbimento osseo osteoclastico determinato dagli elevati livelli di PTH.

Non vi sono studi sull'uso dei bisfosfonati per prevenire la sindrome dell'osso affamato (HBS), complicanza acuta successiva all'intervento di paratiroidectomia e caratterizzata da uno stato di marcata e prolungata ipocalcemia. I meccanismi responsabili dell'ipocalcemia non sono stati ancora definiti con esattezza, ma l'ipotesi più accreditata è che la correzione dell'iperparatiroidismo si associ a una rapida rimineralizzazione ossea.

Lee e coll. [10] analizzano retrospettivamente l'effetto del trattamento pre-intervento con bisfosfonati nel prevenire la sindrome dell'osso affamato in pazienti con IPP sottoposti a paratiroidectomia. Per definire la sindrome sono stati utilizzati livelli di calcemia <8,5 mg/dl. Dei 23 pazienti analizzati, suddivisi in 2 gruppi, rispettivamente composti da 9 soggetti con HBS e 14 senza HBS, i bisfosfonati erano stati somministrati in quelli con livelli più alti di calcemia pre-intervento. Gli Autori osservano come l'ipocalcemia post-intervento non sia correlata ai livelli di calcemia pre-intervento. Questi dati confermano i risultati ottenuti nello studio di Mittendorf e coll. [11], nel quale si sono valutati tanto l'incidenza di HBS post-intervento (42%) quanto i fattori di rischio che favoriscono tale complicanza nell'IPP.

L'aspetto interessante dei dati di Lee e coll. è legato alla dimostrazione che:

- i bisfosfonati possono ridurre la gravità dell'ipocalcemia post-operatoria in pazienti con IPP
- il trattamento con bisfosfonati dovrebbe essere utilizzato in tutti i pazienti con IPP, indipendentemente dai livelli di calcemia, per la prevenzione dell'HBS.

Tra i limiti del lavoro, dovuti prevalentemente alla valutazione retrospettiva, sono da annoverare l'impossibilità di:

- definire la dose-effetto dei bisfosfonati, non essendo stato controllato il dosaggio di tali farmaci
- valutare se le modificazioni dei *marker* di rimodellamento scheletrico dopo trattamento con bisfosfonati fossero associate alla prevenzione dell'HBS.

■ **Le conseguenze dell'aumento del PTH sierico come effetto collaterale della terapia con bisfosfonati per via endovenosa**

Una complicanza del trattamento con bisfosfonati per via endovenosa in pazienti con metastasi ossee è l'ipocalcemia, generalmente lieve e asintomatica. Il preesistente deficit di vitamina D è uno dei fattori di rischio.

Berruti e coll. [12] sottolineano l'importanza dell'iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia post-trattamento con bisfosfonati per via endovenosa e analizzano i possibili effetti conseguenti agli elevati livelli di PTH. Oltre alla nota attività di stimolo sugli osteoclasti, è stato dimostrato che l'ormone incrementa la sintesi di citochine e fattori di crescita nel microambiente osseo [1]. Mediante la produzione di tali fattori di crescita, come l'IGF-I, si ipotizza che il PTH possa favorire indirettamente la progressione di neoplasie [2]. Un dato a favore di tale ipotesi è l'omologia di sequenza della porzione amino-terminale del PTH e del peptide correlato al PTH (PTHrP). Quest'ultimo è un ormone che stimola la crescita cellulare e inibisce l'apoptosi in differenti tipi cellulari. Sia il PTH sia il PTHrP si legano con la stessa affinità al medesimo recettore (PTH-R1) e l'evidenza che molti tumori esprimono il PTH-R1 suggerisce un ruolo diretto del PTH nella progressione tumorale e nella proliferazione cellulare [1].

Alcuni Autori ipotizzano inoltre che anche la vitamina D possa svolgere un ruolo indiretto nel controllo della crescita tumorale, in quanto essa regola i livelli di PTH [2].

Berruti e coll. hanno analizzato retrospettivamente gli effetti degli aumentati livelli di PTH dopo somministrazione di acido zoledronico in più di 1000 pazienti con metastasi ossee. I dati preliminari dimostrano un'associazione diretta tra i livelli di PTH e il rischio di morte e, in particolare nel cancro prostatico, tra i livelli di PTH e il rischio di progressione della malattia [13]. Gli stessi Autori osservano che il deficit di vitamina D che determina un incremento dei livelli di PTH si associa a un aumentato rischio di neoplasie, essendo ben noto l'effetto antiproliferativo della vitamina D [3].

In conclusione, secondo gli Autori l'iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia post-trattamento per via endovenosa con bisfosfonati dovrebbe essere considerato un effetto collaterale di questi farmaci, che potrebbe minare l'efficacia dei

bisfosfonati stessi nel ridurre la morbilità associata alla patologia ossea in pazienti oncologici.

Pertanto, nei pazienti con metastasi ossee trattati con bisfosfonati endovena gli Autori suggeriscono di monitorare i livelli di 25-idrossivitamina D e di PTH e di supplementare conseguentemente i pazienti con calcio e vitamina D.

■ La persistenza a lungo termine di bassi livelli di calcio e di elevati livelli di PTH durante il trattamento con bisfosfonati potrebbe predisporre i pazienti con metastasi da tumore della mammella all'osteonecrosi della mandibola?

L'osteonecrosi della mandibola è una complicanza non comune del trattamento con bisfosfonati per via endovenosa in pazienti con metastasi ossee da mieloma multiplo e tumore della mammella e della prostata. La patogenesi dell'osteonecrosi non è nota, ma probabilmente è multifattoriale. Due sono le ipotesi più accreditate: un'insufficienza vascolare o un *turnover* osseo inibito. Anche l'effetto antiangiogenico, attribuito ai bisfosfonati, a livello del microambiente locale osseo può avere un ruolo nel favorire queste alterazioni ischemiche [7].

In questa lettera Ardine e coll. [14] hanno ipotizzato che l'iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia indotta dai bisfosfonati possa essere un fattore patogenetico dell'osteonecrosi della mandibola. Gli Autori riportano livelli di PTH persistentemente più alti in 6 pazienti con metastasi ossee da tumore della mammella, trattate con zoledronato (4 mg ev ogni 4 settimane), che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola nei successivi 14 mesi (*range* 3-44), rispetto a 38 pazienti che non hanno manifestato osteonecrosi. Questo dato, secondo gli Autori, potrebbe essere suggestivo di un coinvolgimento del PTH nella patogenesi dell'osteonecrosi. Nonostante l'esiguo numero di pazienti, gli Autori suggeriscono di monitorare e correggere l'iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia da somministrazione di bisfosfonati, al fine di ridurre lo sviluppo di osteonecrosi della mandibola.

Bibliografia

1. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR (2005) Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 26:78-113
2. McCarty MF (2000) Parathyroid hormone may be a cancer promoter - an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses* 54:475-482
3. Garland CF, Garland FC, Gorham ED et al (2006) The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 96:252-261
4. Rodan GA (2002) Bisphosphonates and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17[Suppl.2]:150-153
5. Jansson S, Tisell LE, Lindstedt G, Lundberg PA (1991) Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 110:480-486
6. Tanvetyanon T, Stiff PJ (2006) Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 17:897-907
7. Woo SB, Hande K, Richardson PG (2005) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353:99-102
8. Urade M (2007) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Clin Calcium* 17:241-248
9. Krueger CD, West PM, Sargent M et al (2007) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother* 41:276-284
10. Lee IT, Sheu WH, Tu ST et al (2006) Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 24:255-258

11. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR (2004) Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg* 70:114-119
12. Berruti A, Tucci M, Generali D et al (2006) Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: targeting the serum parathyroid hormone elevation. *Ann Oncol* 17:1854-1855
13. Berruti A, Dogliotti L, Tampellini M (2006) Effect of zoledronic acid treatment based on serum parathyroid hormone levels in patients with malignant bone disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 495[Suppl.]:Abstr 8610
14. Ardine M, Generali D, Donadio M et al (2006) Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol* 17:1336-1337