

9. BISFOSFONATI E DOLORE

Up-to-date 2008

Luigi Di Matteo, Annamaria Verrocchio

*U.O.C di Reumatologia, Presidio Ospedaliero Spirito Santo,
ASL Pescara*

Introduzione

I bisfosfonati continuano a rappresentare un interessante ambito di ricerca per tutti coloro che si dedicano allo studio del controllo del dolore nelle sue varie manifestazioni, sia esso neoplastico, neuropatico, osteoporotico o flogistico.

Per quanto il principale obiettivo dei bisfosfonati sia rappresentato dal dolore metastatico, a margine della vastissima letteratura dedicata a questo ambito si trovano interessanti *flash* inerenti altre patologie, come la malattia di Sudek, l'iperostosi sterno-claveare, l'osteoporosi da steroidi, l'osteonecrosi della testa del femore.

In soggetti con dolore severo legato a condizioni non maligne e refrattario ai convenzionali trattamenti con analgesici oppioidi, dosi di ibandronato più basse rispetto a quelle utilizzate nel dolore neoplastico, e con schemi terapeutici meno intensivi, determinano una significativa riduzione del dolore osseo: 2 mg ogni 3 mesi, con o senza una dose iniziale di 4 mg, hanno prodotto un importante sollievo del dolore in pazienti con osteoporosi da steroidi, malattia di Sudek e iperostosi sterno-claveare; sia la formulazione iniettiva sia quella orale sono state ben tollerate [1].

Un'altra condizione particolare per l'acuzie del dolore è rappresentata dalla necrosi post-traumatica della testa del femore nell'adolescente. Ramachandran e coll. [2] hanno identificato un gruppo di 17 pazienti (13 maschi e 4 femmine, età media 12,7 anni), che hanno trattato con bisfosfonati e tenuto sotto osservazione per 3 anni: tutti i pazienti hanno ottenuto risultati clinici ottimali. Il trattamento dell'osteonecrosi post-traumatica della testa del femore nell'adolescente rappresenta quindi per i bisfosfonati un'altra potenziale opzione terapeutica.

I bisfosfonati, che sono da anni oggetto di studio per il trattamento del dolore neuropatico, sono stati impiegati nell'algodistrofia con risultati soddisfacenti, come risulta da uno studio condotto da Mackey e coll. [3].

Un severo dolore bilaterale e simmetrico agli arti inferiori, debolezza muscolare e facile affaticabilità caratterizzano la malattia di Camurati-Engelmann, nota anche come displasia diafisaria progressiva. Di recente i bisfosfonati sono stati impiegati nel trattamento di questa patologia alla luce della loro documentata efficacia nella malattia di Paget. Sebbene non tutti gli studi al riguardo siano

incoraggianti [4-6], Iba e coll. descrivono 2 casi di malattia di Camurati-Engelmann trattati con alendronato nei quali si è ottenuto un marcato miglioramento del dolore e una riduzione del marcatore NTX [7].

Rassegna bibliografica

■ I marcatori ossei come predittori dell'azione antalgica dei bisfosfonati: ruolo di pamidronato

Da oltre 10 anni, come è noto, l'impiego dei bisfosfonati di I e II generazione [8-12] ha modificato il decorso clinico e biologico delle metastasi ossee [13-16], complicanza di molti tumori solidi. Tuttavia nell'ambito del loro utilizzo rimangono alcune zone d'ombra, come la limitazione del beneficio al 50% circa dei soggetti trattati e l'imprevedibilità della risposta clinica nelle diverse classi di pazienti.

Diventa rilevante, a tale proposito, individuare un metodo che consenta di valutare come il paziente e le metastasi ossee rispondano al trattamento.

Tra i bisfosfonati, pamidronato è risultato efficace nel ridurre l'entità del dolore e il consumo di farmaci nei pazienti con metastasi ossee [17,18].

Martinetti e coll., in un recente studio [19], hanno pensato di ricorrere alle acquisizioni in tema di marcatori del *turnover* osseo per chiarire il meccanismo di azione di pamidronato e cercare di predire la risposta analgesica e l'azione sulla neoplasia.

I marcatori di riassorbimento osseo sembrano ben correlati con la presenza e l'entità delle lesioni metastatiche e la risposta clinica al trattamento con bisfosfonati [17]. I marcatori presi in considerazione sono il telopeptide N-terminale e C-terminale del collagene tipo I (NTX e ICTP), l'osteoprotegerina (OPG), l'osteopontina (OPN) e le desossipiridinoline (D-PYR), nonché i marcatori di neoformazione quali la fosfatasi alcalina (BAP), l'osteocalcina (BGP) e il propeptide N-terminale del procollagene (PINP).

Per soddisfare l'*endpoint* dello studio sono stati messi in relazione i livelli sierici e urinari dei marcatori di *turnover* con la risposta analgesica e il tempo di studio.

Sono stati inclusi nello studio 42 pazienti, di cui 35 femmine, di età media pari a 61 anni, per lo più con metastasi da carcinoma mammario e uniformi caratteristiche lesionali (Tabella 1), con tumore primitivo e almeno una metastasi ossea dolorosa documentata e refertata radiologicamente. Sono state loro somministrate 6 infusioni di pamidronato 60 mg suddivise in due cicli di 2 settimane ciascuno, intervallati da 3 settimane di pausa, per un totale di 7 settimane (Figura 1), in concomitanza con la terapia antitumorale specifica e farmaci analgesici; 10 di questi pazienti hanno iniziato la radioterapia durante il secondo ciclo di trattamento e solo la metà di essi ha continuato la radioterapia fino al termine del secondo ciclo.

Prima di iniziare il trattamento con pamidronato (basale), alla fine del primo

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e di malattia dei pazienti [19]

	Numero	%
Totale	42	-
Età (anni)		
Mediana	61	
Range	33-78	
Sesso		
Donne	35	83
Uomini	7	17
Sede del tumore primario		
Mammella	33	79
Retto	3	7
Tiroide	2	4
Altro	4	10
Numero di lesioni		
Lesione singola	14	33
2-3	18	43
>3	10	24
Terapia		
Nessuna	12	29
Chemioterapia	8	19
Ormonoterapia	22	52
Intensità del dolore (scala di Likert)		
Dolore assente	2	5
Lieve	22	52
Intenso	18	43
Molto intenso	0	0
Performance status secondo Karnofsky		
50	2	4
60	8	20
70	26	62
80	6	14

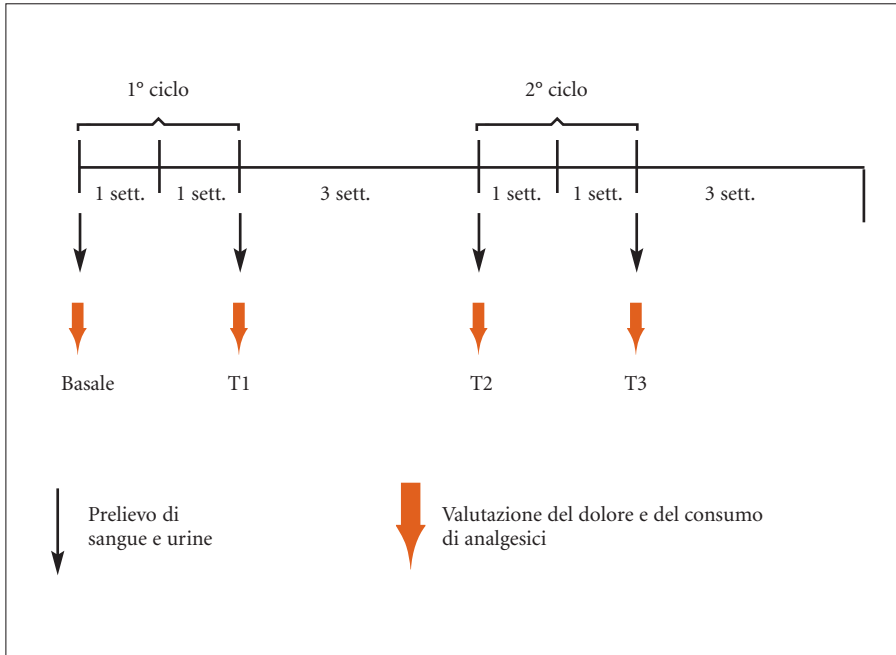


Figura 1. Schema di infusione di pamidronato e tempi di rilevamento [19]

ciclo (T1), all'inizio del secondo ciclo (T2) e alla fine del secondo ciclo (T3), sono stati raccolti campioni di sangue e urine e valutati, per ciascun paziente, i seguenti parametri clinici:

- intensità del dolore usando la scala verbale di Likert (dolore assente, lieve, intenso, molto intenso)
- tipo di farmaco analgesico usato (secondo i tre gradi della scala analgesica OMS)
- frequenza di somministrazione di FANS, da soli o in associazione con una regolare dose di oppioidi
- dose di farmaci oppioidi equivalenti alla dose di morfina orale.

Nel corso del trattamento il 43% dei pazienti (n=18) è peggiorato, mentre il 57% (n=24) è migliorato o rimasto stazionario. In tutti i pazienti i livelli sierici di ICTP, OPG e OPN non sono cambiati significativamente, sebbene il loro livello fosse comunque più alto nel gruppo dei peggiorati rispetto a quello dei migliorati/stazionari; la differenza era statisticamente significativa per ICTP e OPG, mentre per OPN era *borderline*. Diverso è stato il comportamento dell'NTX: questo *marker* è diminuito in entrambi i gruppi di pazienti alla fine del primo ciclo, rimanendo pressoché stabile in seguito. Per tutti gli altri marcatori (BAP, BGP, PINP, D-PYR) si sono osservate modeste riduzioni nel tempo, soprattutto dal basale a T1 in entrambi i gruppi di pazienti [19] (Tabella 2).

Tabella 2. Valori di p relativi all'associazione tra livelli di marker e tempi dello studio o risposta analgesica [19]

<i>Marker</i>	Totale	Basale vs T1	T1 vs T3	T2 vs T1/T3	Risposta analgesica
BAP	0,056	0,024	0,334	0,636	0,119
BGP	0,048	0,014	0,314	0,762	0,465
Calcio	0,001	0,042	0,005	-	0,412
ICTP	0,712	-	-	-	0,001
NTX	<0,001	<0,001	0,017	-	0,184
OPG	0,703	-	-	-	0,028
OPN	0,621	-	-	-	0,079
PINP	<0,001	<0,001	0,386	0,224	0,411
D-PYR	<0,001	0,013	0,137	0,388	0,242

Commento

I risultati dello studio non erano del tutto inattesi: infatti Berruti e coll. [20], in uno studio condotto su 323 pazienti, avevano evidenziato che l'ICTP era il solo marker correlato con il dolore osseo indipendentemente dal tumore primario. Inoltre Costa e coll. [21] hanno ipotizzato che la capacità dell'ICTP (prodotto del collagene osseo, indipendente dagli osteoclasti) di predire l'effetto analgesico potesse essere legata al suo rapporto con le dimensioni della massa tumorale metastatica: il suo livello, infatti, è tanto più alto quanto più questa è grande. I livelli di ICTP non sono influenzati dall'infusione di pamidronato, il cui bersaglio sono gli osteoclasti. Al contrario il livello di NTX si modifica durante il trattamento con pamidronato poiché la sua formazione dipende proprio dagli osteoclasti.

■ Efficacia di ibandronato nell'iperalgia infiammatoria

Un problema tuttora aperto è quello dell'azione analgesica dei bisfosfonati, la cui efficacia in questo ambito, per quanto ampiamente dimostrata in vari studi [22-29], rimane ancora non completamente nota e sembra non unicamente correlata alla loro azione biologica fondamentale [30], che è quella di ridurre il riassorbimento osseo inibendo la funzione osteoclastica [31-33].

Tra i bisfosfonati di III generazione, ibandronato si è dimostrato efficace sia nell'inibire il riassorbimento osseo nell'osteoporosi post-menopausale, prevenendo gli eventi scheletrici correlati, sia nel migliorare la qualità della vita e ridurre il dolore in pazienti con metastasi ossee [34-37].

È ancora in fase di studio la sua capacità di intervenire sul dolore cronico in modelli animali. Bianchi e coll. [38] si sono proposti di studiare gli effetti di ibandronato usando un modello animale di dolore cronico infiammatorio indotto dall'iniezione di adiuvante di Freund completo (CFA) [39].

Sono stati utilizzati ratti albinici divisi in due gruppi, l'uno sottoposto a somministrazione di una iniezione intraplantare di CFA nella zampa posteriore sinistra e l'altro (gruppo di controllo) in cui si iniettava la stessa quantità di soluzione fisiologica. Dopo 1 ora al primo gruppo è stato somministrato ibandronato (0,5, 1,0 e 2,0 ml/kg) diluito in soluzione fisiologica per via intraperitoneale, mentre nei ratti di controllo, per la stessa via, si è somministrata soluzione fisiologica.

Si è proceduto quindi alla valutazione dell'edema infiammatorio e dell'iperalgia con la misurazione del volume delle zampe posteriori con un pletismometro e con il test di evitamento di Randall-Selitto, nei giorni 1, 2, 3 e 7 dopo l'iniezione intraplantare.

Nei giorni 3 e 7 dall'iniezione è stata effettuata la determinazione quantitativa di prostaglandine (PGE-2), sostanza P (SP), *tumor necrosis factor* (TNF) e interleuchina 1 β (IL-1 β) nella cute della zampa posteriore.

Sempre nei giorni 3 e 7, dall'animale anestetizzato sono stati rimossi i gangli spinali dorsali (DRG) L4, L5, L6 omolaterali alla lesione, per valutare i livelli di SP e del suo mRNA.

Si è riscontrato che l'iniezione di CFA aveva causato un marcato aumento di volume della zampa posteriore e una concomitante riduzione dei tempi di retrazione della zampa allo stimolo nocicettivo. Inoltre è apparso evidente che questi fenomeni erano controllati dalla somministrazione di ibandronato 1 ora dopo l'iniezione di CFA (Figura 2). Si è stabilita in questo modo in 1,0 mg/kg la dose minima efficace di ibandronato in grado di ridurre l'edema e l'iperalgia senza dare tossicità renale [40,41].

Successivamente sono stati studiati i livelli di PGE-2, SP, IL-1 β e TNF nella cute della zampa posteriore. Si è rilevato che l'iniezione di CFA aveva determinato un marcato incremento della concentrazione di PGE-2, non modificata da ibandronato, la cui azione era invece evidente sui livelli di SP, IL-1 β e TNF, che risultavano significativamente ridotti già in terza giornata (Figure 3-5).

Non si sono evidenziate, invece, variazioni significative dei livelli di SP nei DRG L3-6 omolaterali all'arto trattato con CFA o con soluzione fisiologica, mentre solo nei ratti inoculati con CFA si è osservato un incremento significativo nei livelli del mRNA della SP, derivante dalla sovraespressione del gene codificante. L'incremento di mRNA è stato completamente prevenuto dalla somministrazione di ibandronato (Tabella 3, Figura 6).

Commento

Lo studio dimostra l'efficacia di ibandronato sul dolore cronico infiammatorio in un modello animale analizzando, da una parte, l'infiammazione per mezzo della valutazione del microambiente infiammatorio e, dall'altra, le variazioni indotte dalla somministrazione del farmaco.

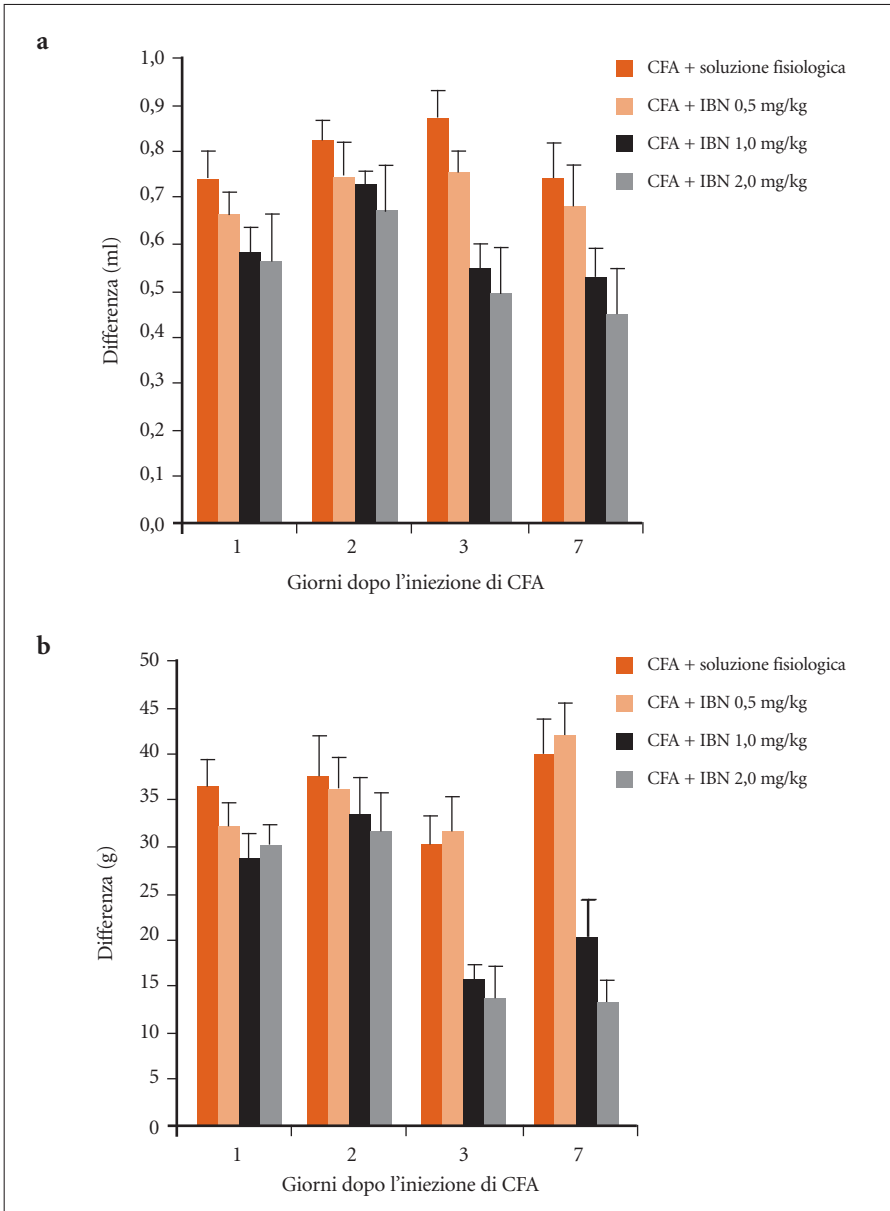


Figura 2. a Effetto di ibandronato (0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg i.p.) sull'edema infiammatorio indotto da iniezione di CFA nella zampa posteriore del ratto. Ibandronato (IBN) o soluzione fisiologica sono stati somministrati dopo 1 ora dal CFA. I dati sono espressi in millilitri, come media \pm SEM della differenza algebrica tra il volume della zampa infiammata (trattata con CFA) e quello della zampa sana (trattata con soluzione fisiologica). b Effetto di ibandronato (0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg i.p.) sull'iperalgia infiammatoria indotta dall'iniezione di CFA nella zampa posteriore. Ibandronato o soluzione fisiologica sono stati somministrati dopo 1 ora dal CFA. La valutazione è stata effettuata con il test di Randall-Selitto. I dati sono espressi in grammi, come media \pm SEM della differenza algebrica della risposta misurata nella zampa infiammata e in quella sana [38]

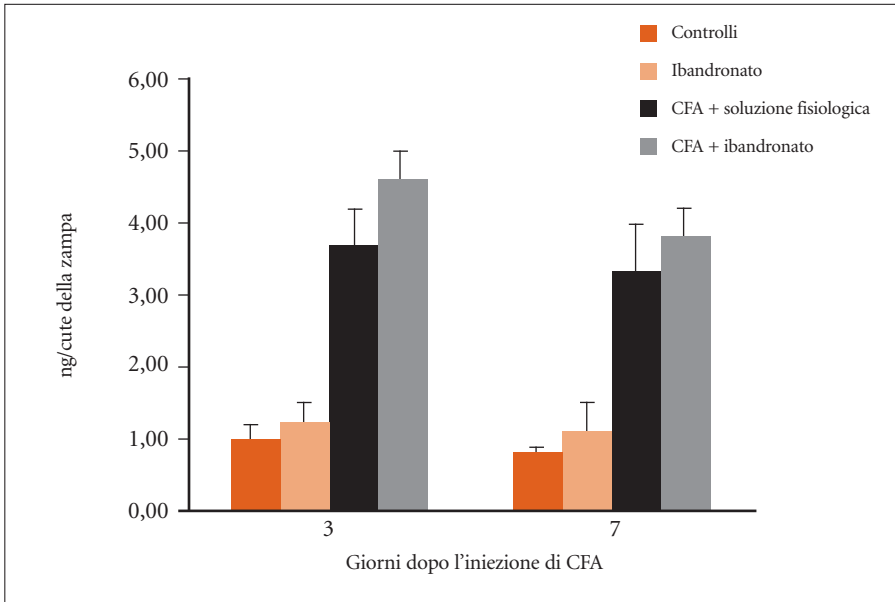


Figura 3. Effetto di ibandronato (1,0 mg/kg i.p.) sull'incremento di PGE-2 tissutale indotto dall'iniezione di CFA nella zampa posteriore del ratto. Gli animali di controllo erano trattati intraplantarmente e i.p. con soluzione fisiologica. Ibandronato o soluzione fisiologica sono stati somministrati dopo 1 ora dal CFA. Le misurazioni sono state effettuate al giorno 3 e al giorno 7 dopo l'iniezione di CFA [38]

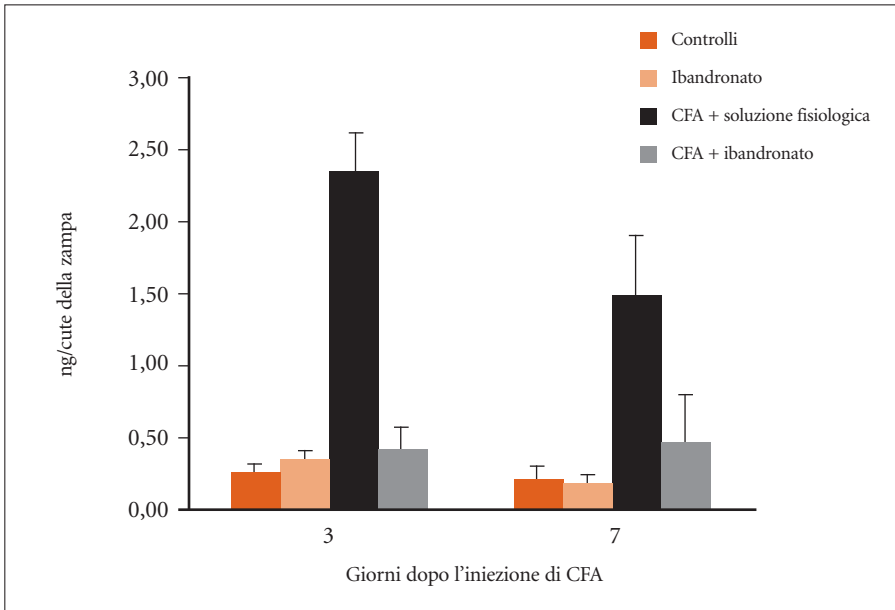


Figura 4. Effetto di ibandronato (1,0 mg/kg i.p.) sull'incremento di SP tissutale indotto dall'iniezione di CFA nella zampa posteriore del ratto. Gli animali di controllo erano trattati intraplantarmente e i.p. con soluzione fisiologica. Ibandronato o soluzione fisiologica sono stati somministrati dopo 1 ora dal CFA. Le misurazioni sono state effettuate al giorno 3 e al giorno 7 dopo l'iniezione di CFA [38]

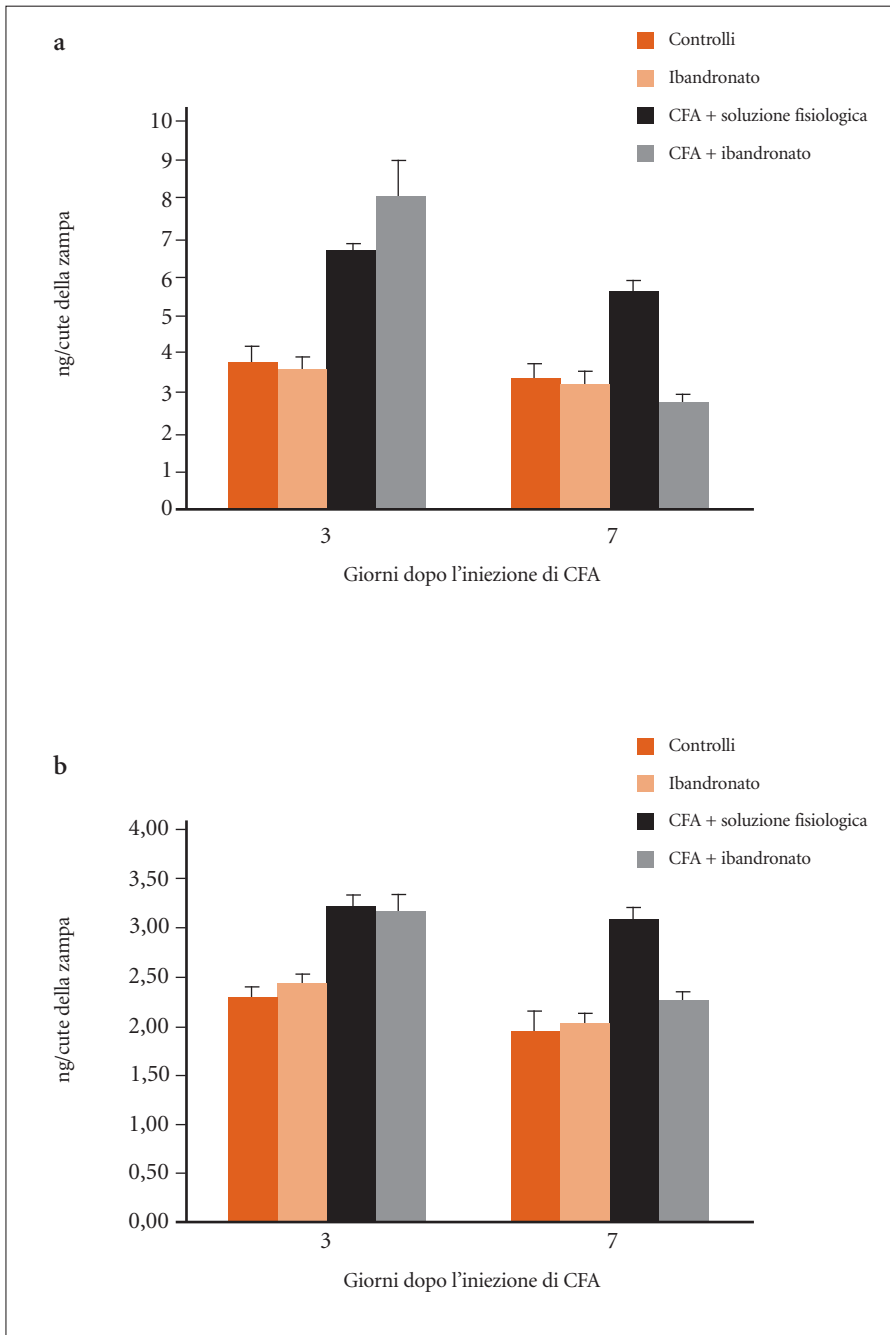


Figura 5. Effetto di ibandronato (1,0 mg/kg i.p.) sull'incremento dei livelli tissutali di TNF (a) e IL-1 β (b) dopo iniezione di CFA nella zampa posteriore del ratto. Gli animali di controllo erano trattati intraplantarmente e i.p. con soluzione fisiologica. Ibandronato o soluzione fisiologica sono stati somministrati dopo 1 ora dal CFA. Le misurazioni sono state effettuate al giorno 3 e al giorno 7 dopo l'iniezione di CFA [38]

Tabella 3. Contenuto di proteina SP nei DRG. Gli animali di controllo sono stati trattati con soluzione fisiologica intraplantare e i.p.; 3 e 7 giorni dopo la somministrazione di CFA intraplantare sono stati rimossi ed esaminati i DRG L4-L6 omolaterali [38]

	SP (pg/ μ g di proteina)	
	3 giorni	7 giorni
Controlli	0,152 \pm 0,04	0,161 \pm 0,02
Ibandronato	0,162 \pm 0,06	0,154 \pm 0,05
CFA + soluzione fisiologica	0,210 \pm 0,05	0,220 \pm 0,06
CFA + ibandronato	0,200 \pm 0,05	0,190 \pm 0,013

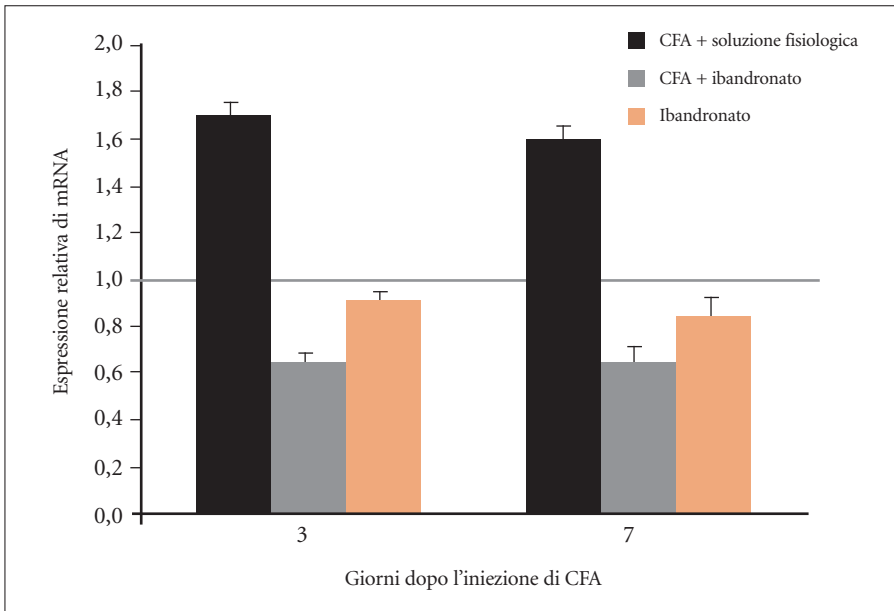


Figura 6. Effetto di ibandronato (1,0 mg/kg i.p.) sull'aumentata espressione dell'mRNA della SP nel DRG omolaterale, indotta dall'iniezione di CFA nella zampa posteriore del ratto. Gli animali di controllo erano trattati intraplantarmente e i.p. con soluzione fisiologica. Ibandronato o soluzione fisiologica sono stati somministrati dopo 1 ora dal CFA. Le misurazioni sono state effettuate al giorno 3 e al giorno 7 dopo l'iniezione di CFA [38]

Poiché ibandronato non modifica i livelli di PGE-2, si evince un meccanismo di azione alternativo a quello dei FANS, in accordo con quanto recentemente osservato da alcuni Autori riguardo alla mancata interazione dei bisfosfonati con COX-1 e COX-2 [42].

Nel corso dello studio è emerso che ibandronato è in grado di normalizzare i livelli di SP nella cute del ratto trattato con CFA, ma non nei gangli dorsali, dove invece riduce i livelli di mRNA. Quindi il meccanismo di azione di ibandronato è da riferire a una inibizione dell'incremento dell'espressione del gene PPT I codificante per SP mRNA, indotto dal CFA. Tale rilievo è confortato dal riscontro di un mancato aumento dei livelli di mRNA nei DRG e di SP tissutale. Ne consegue un mancato incremento delle citochine proinfiammatorie IL-1 β e TNF.

Inoltre ibandronato interviene nel controllo del dolore infiammatorio con il suo classico meccanismo d'azione, ossia l'inibizione dell'attività osteoclastica. L'osteoclasto, presente nel tessuto infiammato, promuove ulteriormente la flogosi liberando protoni che stimolano le terminazioni sensitive delle fibre afferenti provviste di 2 classi di nocicettori acido-sensibili e amplificano il dolore. È verosimile che ibandronato, inibendo l'attività di questo tipo di cellule, riduca l'attivazione dei canali ionici e la conseguente liberazione di SP da parte delle terminazioni nervose [34, 43-47].

La sovrapposizione tra i meccanismi di genesi del dolore infiammatorio e di quello neoplastico è, d'altra parte, evidente e supportata da una ricca letteratura scientifica. È stata dimostrata la presenza di fibre nervose contenenti SP nell'osso [48-51] e il periostio è riccamente innervato da fibre analoghe; in corso di neoplasia si identificano citochine proinfiammatorie implicate nell'iperalgia [52,53]; il tessuto circostante l'area di riassorbimento osteoporotica è francamente infiammatorio [43]. In virtù di queste osservazioni, meglio si comprende l'efficacia dei bisfosfonati nel dolore, sia esso associato a flogosi, osteoporosi o neoplasia.

■ Uso dei bisfosfonati nell'anziano

L'anziano è la tipologia di paziente più spesso oggetto di terapia con bisfosfonati poiché selettivamente affetto da osteoporosi e poiché presenta un'alta incidenza di patologie neoplastiche. D'altra parte, a differenza del giovane, l'anziano presenta un più elevato tasso di comorbilità e alterazioni d'organo che richiedono sovente una pluriterapia. Questo fa sì che, nel momento in cui si evidenzia l'indicazione al trattamento con bisfosfonati, si apra una problematica complessa.

In primo luogo l'anziano presenta quasi costantemente una riduzione della funzionalità renale correlata all'età; non si può poi prescindere dalla concomitante presenza di patologie che richiedono l'assunzione di farmaci, la cui potenziale tossicità renale e le eventuali interazioni farmacologiche non possono essere ignorate. Può quindi risultare difficile la scelta di un bisfosfonato in una situazione così complessa.

Sarebbe utile poter fare riferimento a studi randomizzati e controllati che prendessero in considerazione non solo l'efficacia del farmaco sul dolore e la sua capacità di prevenire le complicanze scheletriche in caso di patologie neoplastiche, di osteoporosi o di patologie infiammatorie, ma anche eventuali altre ricadute su un paziente così complesso.

Gridelli, nel suo lavoro (Tabelle 4-6) [54], ha preso in considerazione questa

Tabella 4. Bisfosfonati usati per il trattamento di metastasi ossee [54]

Formulazione	Clodronato		Pamidronato		Zoledronato		Ibandronato	
	Compresse orale	Infusione e.v. (raramente usata)	Infusione e.v.	Infusione e.v.	Infusione e.v.	Compresse orale	Infusione e.v.	Infusione e.v.
Posologia	1600 mg/ <i>die</i> ; <i>range</i> 800-3200 mg/ <i>die</i> (massimo)	900 mg per 2-4 ore ogni 3-4 settimane	90 mg per >2 ore ogni 3-4 settimane	4 mg per ≥15 minuti ogni 3-4 settimane in pazienti con <i>clearance</i> della creatinina >60 ml/min ^a	50 mg/ <i>die</i>	6 mg per 1 ora ogni 3-4 settimane		
Indicazioni	Metastasi ossee da carcinoma della mammella; mieloma multiplo; tutti i tumori solidi; ipercalcemia maligna	Metastasi ossee da carcinoma della mammella; mieloma multiplo; ipercalcemia maligna	Metastasi ossee da carcinoma della mammella; mieloma multiplo; ipercalcemia maligna	Metastasi ossee da carcinoma della mammella, ipercalcemia maligna	Metastasi ossee della mammella; ipercalcemia maligna			

^aPer i pazienti con funzione renale ridotta, è necessario aggiustare la dose di zoledronato

Tabella 5. Studi di fase III con zoledronato e.v. per la prevenzione di eventi scheletrici (SRE) [54]

	Carcinoma della mammella e mieloma multiplo (25 mesi)	Carcinoma della prostata ormono-refrattario (24 mesi)	Carcinoma del polmone/ altri tumori solidi (9 mesi)	Carcinoma della mammella (12 mesi)
	ZOL (4 mg; n=561)	ZOL (4 mg; n=214)	ZOL (4 mg; n=257)	ZOL (4 mg; n=114)
	PAM (90 mg; n=214)	PLA (n=208)	PLA (n=250)	PLA (n=114)
Età, mediana (anni)	60	72	73	54 ^a
<i>Endpoint</i> primario				
Pazienti con ≥ 1 SRE (%)	47	38	49	44
<i>Rate ratio</i> di SRE a 1 anno			p=0,028	p=0,127
				0,61 p=0,027
<i>Endpoint</i> secondario				
Analisi di eventi multipli, RR	0,841 p=0,030	0,640 p=0,002	0,732 p=0,017	0,59 p=0,019
ZOL=zoledronato; PAM=pamidronato; PLA=placebo; ^a Media				

complessa problematica cercando di analizzare la tollerabilità dei principali bisfosfonati nel soggetto anziano in vista di un buon controllo del dolore.

Clodronato, pamidronato, zoledronato e ibandronato sono stati ampiamente utilizzati nel corso degli anni sia per il trattamento dell'osteoporosi sia per il controllo del dolore neoplastico (Tabella 4). Sono stati presi in considerazione numerosi studi, dai quali emergono dati interessanti.

Clodronato utilizzato per via orale (800 mg x2/die) è sicuro ed efficace nella prevenzione di complicanze scheletriche nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario o mieloma multiplo [55-57], ma è meno efficace di pamidronato iniettivo (90 mg/mese) sul controllo del dolore [58]. In un *trial* di 2 anni si è avuta una incidenza relativa di eventi avversi gastrointestinali significativamente maggiore che nel gruppo placebo [59].

Pamidronato e.v. (90 mg/mese), sicuro ed efficace nei pazienti con mieloma multiplo e carcinoma mammario, non ha presentato differenze significative rispetto al placebo sul dolore, la mobilità e l'uso di analgesici, in 2 studi controllati con placebo in soggetti con carcinoma prostatico [60-62]. Il trattamento a lungo termine è solitamente ben tollerato, ma si possono osservare febbre, nausea, diarrea e casi sporadici di insufficienza renale [63,64].

Acido zoledronico e.v. (4 mg ogni 3-4 settimane) è stato utilizzato con successo in pazienti con carcinoma mammario, mieloma multiplo, carcinoma prostatico refrattario all'ormonoterapia e altri tumori solidi [65-69]; nel confronto con pamidronato ha presentato pari efficacia sul dolore, con un decremento ben evidente a 12 mesi (Tabella 5). Per quanto sia abbastanza ben tollerato, la tossicità renale è molto più comune con questo bisfosfonato [64,70-72].

Ibandronato, utilizzato sia nella formulazione orale (50 mg/die) sia in quella e.v., si è rivelato efficace nel prevenire le complicanze scheletriche [73-76], così come nel ridurre il dolore [74,77] (Tabella 6). Importante il rilievo che la tossi-

Tabella 6. Studi di fase III con ibandronato e.v. e orale per la prevenzione di eventi scheletrici (SRE) in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella [54]

	Ibandronato e.v. (6 mg) ^a	Placebo	Ibandronato orale (50 mg)	Placebo
Pazienti	n=154	n=158	n=287	n=277
Età, mediana (anni)	56 ^b	54,5 ^b	57	56
Endpoint primario SMPR	1,19	1,48	0,95	1,18
		p=0,004		p=0,004
Endpoint secondario				
Analisi di eventi multipli, RR		0,71		0,62
		p=0,0183		p=0,0183

^aInfusione di 1-2 ore; ^bMedia; SMPR=*skeletal morbidity period rate*

cità renale di questo bisfosfonato è simile a quella del placebo, anche negli studi a lungo termine [78,79]. Anche in pazienti anziani con mieloma multiplo, tumori urologici e insufficienza renale preesistente ben compensata, ibandronato è stato ben tollerato [80-83].

Bibliografia

1. Ringe JD, Body JJ (2007) A review of bone pain relief with ibandronate and other bisphosphonates in disorders of increased bone turnover. *Clin Exp Rheumatol* 25:766-774
2. Ramachandran M, Ward K, Brown RR et al (2007) Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Bone Joint Surg Am* 89:1727-1734
3. Mackey S, Feinberg S (2007) Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 11:38-43
4. Castro GR, Appenzeller S, Marques-Neto JF et al (2005) Camurati-Engelmann disease: failure of response to bisphosphonates: report of two cases. *Clin Rheumatol* 24:398-401
5. Inaoka T, Shuke N, Sato J et al (2001) Scintigraphic evaluation of pamidronate and corticosteroid therapy in a patient with progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease). *Clin Nucl Med* 26:680-682
6. Simsek S, Janssens K, Kwee ML et al (2005) Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) in a Moroccan family. *Osteoporos Int* 16:1167-1170
7. Iba K, Takada J, Kamasaki H et al (2008) A significant improvement in lower limb pain after treatment with alendronate in two cases of Camurati-Engelmann disease. *J Bone Miner Metab* 26:107-109
8. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al (2002) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20:3719-3736
9. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4042-4057
10. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al (2003) Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:4277-4284
11. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468
12. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399-1405
13. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C (1998) The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 78:157-169
14. Ripamonti C, Fulfaro F (2000) Malignant bone pain: pathophysiology and treatments. *Curr Rev Pain* 4:187-196
15. Groff L, Zecca E, De Conno F et al (2001) The role of disodium pamidronate in the management of bone pain due to malignancy. *Palliat Med* 15:297-307
16. Mancini I, Dumon JC, Body JJ (2004) Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 22:3587-3592
17. Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME et al (1997) Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 8:1243-1250
18. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast cancer Study Group. *N Engl J Med* 335:1785-1791
19. Martinetti A, Ripamonti C, Miceli R et al (2007) Short-term effects of pamidronate on bone turnover: can bone markers be considered predictive of the analgesic response? *Oncol Rep* 17:1533-1540
20. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G et al (1999) Differential pattern of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 45:1240-1247
21. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A et al (2002) Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 20:850-856
22. Bonabello A, Galmozzi MR, Bruzzese T, Zara GP (2001) Analgesic effect of bisphosphonates in mice. *Pain* 91:269-275
23. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R et al (2003) Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone* 33:567-574

24. Goicoechea C, Porras E, Alfaro MJ, Martín MI (1999) Alendronate induces antinociception in mice, not related with its effects in bone. *Jpn J Pharmacol* 79:433-437
25. Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL et al (2002) Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain* 100:219-229
26. Bauss F, Body J (2005) Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anticancer Drugs* 16:107-118
27. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B et al (2004) Bisphosphonate effects in cancer and inflammatory diseases; in vitro and in vivo modulation of cytokine activities. *BioDrugs* 18:269-278
28. Toussiroit E, Wendling D (2005) Bisphosphonates as anti-inflammatory agents in ankylosing spondylitis and spondylarthropathies. *Expert Opin Pharmacother* 6:35-43
29. Yamamoto K, Yoshino S, Shue G, Nagashima M (2006) Inhibitory effect of bone resorption and inflammation with etidronate therapy in patients with rheumatoid arthritis for 3 years and in vitro assay in arthritis models. *Rheumatol Int* 26:627-632
30. Zysk SP, Dürr HR, Gebhard HH et al (2003) Effects of ibandronate on inflammation in mouse antigen-induced arthritis. *Inflamm Res* 52:221-226
31. Fleisch H (1991) Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 42:919-944
32. Russell RG, Rogers MJ (1999) Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 25:97-106
33. McCormack PL, Plosker GL (2006) Ibandronic acid: a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs* 66:711-728
34. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M et al (2004) Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90:1133-1137
35. Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ (2004) Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol* 31[Suppl. 10]:67-72
36. Cameron D, Fallon M, Diel I (2006) Ibandronate: its role in metastatic breast cancer. *Oncologist* 11[Suppl. 1]:27-33
37. Croom KF, Scott LJ (2006) Intravenous ibandronate: in the treatment of osteoporosis. *Drugs* 66:1593-1601
38. Bianchi M, Franchi S, Ferrario P et al (2008) Effects of the bisphosphonate ibandronate on hyperalgesia, substance P, and cytokine levels in a rat model of persistent inflammatory pain. *Eur J Pain* 12:284-292
39. Stein C, Millan MJ, Herz A (1988) Unilateral inflammation of the hindpaw in rats as a model of prolonged noxious stimulation: alterations in behavior and nociceptive thresholds. *Pharmacol Biochem Behav* 31:445-451
40. Adami S, Zamberlan N (1996) Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 14:158-170
41. Pfister T, Atzpodiene E, Bauss F (2003) The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 191:159-167
42. Tuominen OM, Ylitalo-Heikkala R, Vehmas TI et al (2006) Effect of bisphosphonates on prostaglandin E2 and thromboxane B2 production in human whole blood and monocytes stimulated by lipopolysaccharide and A23187. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 28:361-367
43. Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H et al (2006) Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. *Bone* 39:1107-1115
44. Reeh PW, Kress M (2001) Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. *Curr Opin Pharmacol* 1:45-51
45. Tognetto M, Amadesi S, Harrison S et al (2001) Anandamide excites central terminals of dorsal root ganglion neurons via vanilloid receptor-1 activation. *J Neurosci* 21:1104-1109
46. Hutter MM, Wick EC, Day AL et al (2005) Transient receptor potential vanilloid (TRPV-1) promotes neurogenic inflammation in the pancreas via activation of the neurokinin-1 receptor (NK-1R). *Pancreas* 30:260-265
47. Kanai Y, Nakazato E, Fujiuchi A et al (2005) Involvement of an increased spinal TRPV1 sensitization through its up-regulation in mechanical allodynia of CCI rats. *Neuropharmacology* 49:977-984
48. Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, Schultzberg M (1988) Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone. *Peptides* 9:165-171
49. Hukkanen M, Kontinen YT, Rees RG et al (1992) Distribution of nerve endings and sensory neuropeptides in rat synovium, meniscus and bone. *Int J Tissue React* 14:1-10
50. Frasc C, Kravetz P, Mody DR, Heggeness MH (2003) Substance P-containing nerve within the human vertebral body: an immunohistochemical study of the basivertebral nerve. *Spine J* 3:63-67
51. Hernanz A, Medina S, de Miguel E, Martín-Mola E (2003) Effect of calcitonin gene-related peptide, neuro-

- peptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by peripheral whole blood cells from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Regul Pept* 115:19-24
52. Clohisy DR, Mantyh PW (2003) Bone cancer pain. *Cancer* 97[3 Suppl.]:866-873
 53. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK et al (2006) Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 72:1605-1621
 54. Gridelli C (2007) The use of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncologist* 12:62-71
 55. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA et al (1993) Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11:59-65
 56. Lahtinen R, Laakso M, Palva I et al (1992) Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 340:1049-1052
 57. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L et al (2001) Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 88:701-707
 58. Jagdev SP, Purohit P, Heatley S et al (2001) Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 12:1433-1438
 59. Atula S, Powles T, Paterson A et al (2003) Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drug Saf* 26:661-671
 60. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al (1998) Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16:2038-2044
 61. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al (1999) Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 17:846-854
 62. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al (2003) Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:4277-4284
 63. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A et al (2004) Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology* 67:112-116
 64. Tanvetyanon T, Stiff PJ (2006) Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 17:897-907
 65. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al (2001) Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7:377-387
 66. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98:1735-1744
 67. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468
 68. Saad F, Gleason DM, Murray R et al (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid or the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:879-882
 69. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al (2003) Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21:3150-3157
 70. Antràs L, Smith M, Neary M et al (2006) Comparison of renal impairment in multiple myeloma patients treated with zoledronic acid or ibandronate: A retrospective review. *Bone* 38[3 Suppl. 1]:87
 71. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Zometax (zoledronic acid). US summary of product characteristics. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, November 2004
 72. Novartis International AG. Zometax (zoledronic acid). EU summary of product characteristics. Basel, Switzerland: Novartis International AG, May 2005
 73. Body JJ, Kanis J, Diel I et al (2003) Risk reductions in metastatic breast cancer: multivariate Poisson regression analyses of oral and i.v. ibandronate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:46
 74. Body JJ, Diel IJ, Bell R et al (2004) Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 111:306-312
 75. Tripathy D, Budde M (2004) Assessing the efficacy of ibandronate for the prevention of skeletal-related events (SREs) in metastatic bone disease: A methodological comparison. *Bone* 34[Suppl. 1]:91
 76. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal com-

- plications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399-1405
77. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al (2004) Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40:1704-1712
 78. Body JJ, Diel IJ, Tripathy D, Bergstrom B (2006) Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Care* 15:299-302
 79. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ et al (2006) Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Invest* 26:315-322
 80. Heidenreich A, Ohlmann C, Bergner R (2005) Renal safety of loading dose ibandronate in urologic patients with compensated renal insufficiency. *Cancer Treat Rev* 31[Suppl. 1]:50
 81. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A et al (2002) Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20:2353-2359
 82. Henrich D, Bergner R, Hoffmann M et al (2005) Ibandronate in the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure. *Support Care Cancer* 13:463
 83. Henrich D, Bergner R, Hoffman M et al (2005) Renal safety of ibandronate in elderly myeloma patients with pre-existing renal deterioration. Sixth Conference of the International Society for Geriatric Oncology, Geneva, September 29-October 1