

Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola in corso di terapia con bifosfonati

Oggetto: Processo di consultazione sulle Raccomandazioni in tema di gestione del rischio clinico e sicurezza dei pazienti: "Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola in corso di terapia con bifosfonati"

BACKGROUND

I bifosfonati (BF), come l'acido zoledronico, l'etidronato, il pamidronato, l'ibandronato, il tiludronato (non in commercio in Italia) l'acido risedronico e l'acido alendronico sono farmaci che agiscono principalmente attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Più recentemente altre evidenze hanno indicato un meccanismo d'azione alternativo, che si esplica attraverso un aumento dei meccanismi di differenziazione delle cellule osteoblastiche [1]. La combinazione dei due processi, ha quale effetto finale una riduzione nel turnover del tessuto osseo con conseguente aumento nell'emivita dello stesso tessuto [2]. Tale effetto, pertanto, contribuisce ad una maggiore resistenza dell'osso trattato con BF, in quanto viene preservato lo spessore e la connettività trabecolare, con conseguente ridotto rischio di frattura. Peraltro, l'aumento della resistenza dell'osso non sembra l'unico fattore in gioco, dato che una meta-analisi degli studi clinici condotti con tali farmaci ha dimostrato che la variazione nella densità ossea non riesce a spiegare da sola la riduzione nel rischio di fratture; pertanto altri fattori, come ad esempio l'inibizione dell'angiogenesi a livello tissutale, potrebbero essere coinvolti [3].

Inizialmente, vista l'inibizione esercitata da tali farmaci sul turnover osseo, i BF sono stati utilizzati in patologie ossee ad alto turnover, quali la malattia di Paget e l'osteoporosi post-menopausale. Più recentemente, vista anche la sintesi di aminobisfosfonati di maggior potenza, l'uso di tali farmaci è stato esteso a pazienti con metastasi ossee secondarie al carcinoma della mammella, polmonare, prostatico o al mieloma multiplo. Il trattamento con BF ha prodotto in tali pazienti una riduzione oltremodo significativa delle complicanze scheletriche, quali fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia e necessità di interventi chirurgici e/o radioterapia su segmenti ossei. Per queste ragioni i BF sono diventati terapia standard nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee.

Anche nel trattamento dell'osteoporosi tali farmaci sono estesamente utilizzati, visto che numerosi RCTs hanno confermato gli effetti di prevenzione dei BF sul rischio di fratture osteoporotiche. Per esempio, dai dati del Fracture Intervention Trial, la percentuale di donne osteoporotiche trattate con alendronato ha mostrato un 42% di riduzione nel rischio relativo di fratture multiple, con effetti terapeutici evidenti già dopo tre mesi di trattamento [4]. Heaney et al. [5] hanno rianalizzato i dati di quattro RCTs, selezionando i soggetti senza fratture primarie ma con diagnosi di osteoporosi definita in base alla valutazione della densità ossea. Dopo tre anni di follow-up il risedronato (5mg/die) riduceva di circa il 75% l'incidenza di fratture vertebrali, sia nei soggetti di età media di 64 anni che in quelli di età media di 76 anni [5].

Pertanto, alla luce di tali evidenze, la gran parte delle linee guida pubblicate raccomandano l'uso di tali farmaci nelle donne di età >75 anni, con pregressa frattura osteoporotica, nelle donne di età compresa tra 65-74 anni a seguito di una documentata riduzione della densità ossea e nelle donne più giovani in presenza di fattori di rischio aggiuntivi [6]. La stessa Agenzia Italiana del Farmaco autorizza il rimborso a carico del SSN dei BF in alcune condizioni riportate nella Tabella (Nota 79 AIFA) [7]:

Limitazioni alla rimborsabilità dei Bisfosfonati da parte del SSN

- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi

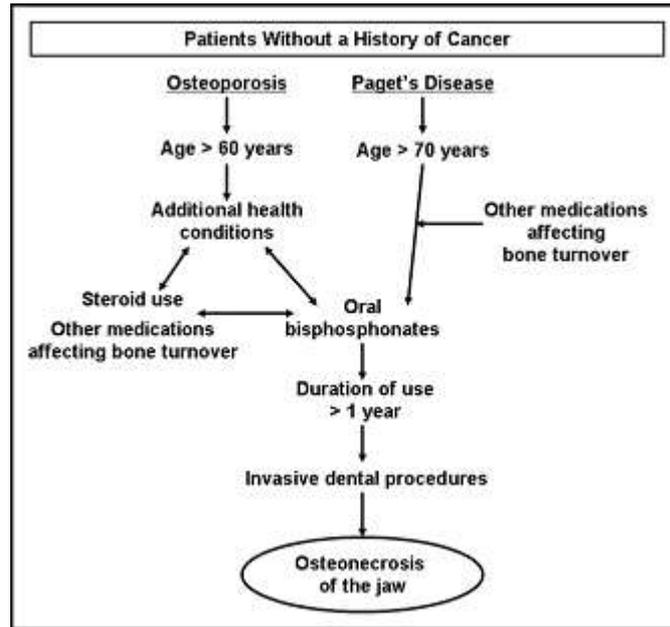
| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore |
| <ul style="list-style-type: none"> • soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi) |
| <ul style="list-style-type: none"> • soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: <ul style="list-style-type: none"> - storia familiare di fratture vertebrali - artrite reumatoide e altre connettiviti - pregressa frattura osteoporotica al polso - menopausa prima 45 anni di età - terapia cortisonica cronica |

Nonostante gli effetti benefici di tali farmaci, nel corso degli ultimi anni è emerso che i BF, particolarmente quando utilizzati sotto forma di aminoderivati, ad alto dosaggio ed in pazienti con neoplasie maligne, sono associati ad un evento avverso denominato osteonecrosi della mandibola (ONM), caratterizzato da alcuni dei seguenti segni e sintomi:

1. irregolare ulcerazione delle mucose con esposizione ossea a livello della mandibola o della mascella;
2. dolore o gonfiore della mandibola interessata;
3. infezione spesso accompagnata da infiltrato purulento.

La maggior parte dei casi (95%) di ONM sembrano associati al trattamento con acido zoledronico o pamidronato, somministrati per via endovenosa per il controllo delle metastasi ossee: la prevalenza del fenomeno, dopo somministrazione endovena di BF in pazienti con metastasi ossee o mieloma, risulta variare dall'1,3% fino al 10%. Il tempo medio di insorgenza varia da uno a tre anni di esposizione al farmaco [8,9].

Anche se numerose revisioni della letteratura documentano che la ONM è fortemente associata all'uso dei BF ad alte dosi per via venosa [8,12] e suggeriscono che la severa soppressione del turnover osseo è alla base della sua patogenesi, ad oggi esistono poche evidenze provenienti da studi eziologici (caso-controllo o coorte) o da trials clinici che confermino l'associazione causale tra BF orali, largamente utilizzati nella terapia dell'osteoporosi, ed ONM. L'incidenza di ONM risulta decisamente più bassa, quando i BF vengono somministrati per via orale ed a basse dosi, tipicamente nel trattamento preventivo delle fratture osteoporotiche. In una survey condotta in Australia si è stimata un'incidenza di ONM in pazienti osteoporotici, trattati settimanalmente con alendronato, pari a 0,01-0,04%. In seguito ad estrazione dentale tale incidenza è aumentata fino a 0,09-0,34% [10]. In uno studio caso-controllo, condotto utilizzando i dati di prescrizione farmaceutica ed i dati delle prestazioni ospedaliere, è stato osservato un aumento del rischio di interventi chirurgici alla mandibola di circa 4 volte superiore nei pazienti in trattamento con bifosfonati sistemici ed un aumento non significativo associato al trattamento con BF orali [10]. In uno studio caso-controllo nested condotto in Canada, il rischio di osteonecrosi asettica (AON) per alendronato, etidronato e risedronato è risultato pari a 2,87 (95% IC: 1,46-5,67), 2,43 (95% IC: 1,05-5,62), e 3,34 (95% IC: 1,04-10,67), rispettivamente [11]. Infine, una recente revisione sistematica della letteratura ha provato a sviluppare un modello che fosse in grado di identificare i potenziali fattori di rischio associati allo sviluppo di ONM in soggetti in trattamento con BF per indicazioni diverse dalle neoplasie ossee [12]. Su 99 casi di ONM identificata in soggetti trattati con BF, 85 avevano l'indicazione clinica di osteoporosi, 10 di malattia di Paget's, 4 altre indicazioni cliniche. Una storia di estrazione dentaria è stata rilevata nel 92,5% dei pazienti trattati per l'osteoporosi e nel 67% dei pazienti con malattia di Paget's. Il 38,7% dei pazienti con osteoporosi risultava in trattamento con BF da oltre 5 anni, mentre il 54,8% da 1 a 5 anni. Oltre il 50% dei pazienti con osteoporosi è risultato in trattamento concomitante con corticosteroidi. La Figura sotto riportata propone pertanto il modello finale di potenziale predizione dell'insorgenza di ONM in soggetti non neoplastici trattati con BF.



Questo modello suggerisce che nella maggior parte dei casi il rischio non è attribuibile alla sola presenza dei BF e che l'ONM non sembra apparire in soggetti senza altre cause apparenti di rischio. In definitiva, i dati ad oggi disponibili, pur non tali da far ritenere presente un rischio paragonabile a quello dei pazienti trattati per mieloma o metastasi ossee, dimostrano in maniera certa che anche i BF per via orale predispongono alla ONM.

RACCOMANDAZIONI

Alla luce delle evidenze pubblicate fino ad oggi, la Società Italiana di Farmacologia (SIF), fa proprie le raccomandazioni dell'American Society for Bone and Mineral Research e quelle della Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (CAOMS), fatte proprie da diverse società scientifiche nazionali ed internazionali [13,14].

In particolare, i pazienti con osteoporosi o altre patologie non neoplastiche che si apprestano ad iniziare BF le raccomandazioni prevedono di:

1. Incoraggiare i pazienti che stanno iniziando un trattamento con BF ad informare il proprio dentista, a mantenere un'adeguata igiene orale, ad abolire il fumo e ad eseguire controlli odontoiatrici semestrali; se c'è un problema odontoiatrico, questo dovrebbe essere risolto preferibilmente prima dell'inizio del trattamento con BF.
2. Informare i pazienti che stanno iniziando un trattamento con i BF sui rapporti rischio/beneficio di tale trattamento e sui potenziali rischi di sviluppare, tra le altre, l'ONM. I pazienti dovrebbero sapere che:
 - il rischio di sviluppare l'ONM con la terapia per l'osteoporosi varia da 1/10.000 ad 1/100.000 soggetti trattati;
 - il rischio è associato all'uso prolungato di tali farmaci;
 - esistono potenziali fattori predisponenti l'ONM, tra i quali le estrazioni dentarie, l'uso di corticosteroidi, l'abuso di alcool e tabacco che sembrano aumentare la probabilità di sviluppare l'ONM.

Per i pazienti che sono in trattamento da più di tre anni con BF dovrebbero essere attuate le seguenti precauzioni:

1. i pazienti con malattie dentali possono tranquillamente ricevere l'appropriato trattamento non-chirurgico, visto il basso rischio relativo di ONM nei pazienti in trattamento orale con BF;

2. se è necessaria una procedura dentale invasiva, alcuni esperti suggeriscono di interrompere il trattamento con BF per il periodo precedente e successivo all'intervento. Il periodo consigliato, orientativamente, è di tre mesi, ma non esistono dati che confermano che la sospensione di tre mesi sia associata ad una riduzione del rischio, seppure non elevato, di ONM.

Recentemente BF per via venosa, a dosaggi più bassi e con lunghi intervalli fra le somministrazioni, sono stati introdotti anche nel management del paziente con osteoporosi. Ad oggi non esistono dati sulla prevalenza di ONM con tali schemi di trattamento. E' consigliabile, anche in questi pazienti, una valutazione odontoiatrica preliminare ed una sorveglianza accurata in corso di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Fromigue O, Body JJ: Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002, 25:539-546.
2. Boivin G, Meunier PJ: Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002, 43:535-537.
3. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al.: Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002, 112:281-289.
4. Levis S, Quandt SA, Thompson D, et al.: Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50:409-415.
5. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al.: Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002, 13:501-505.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-795.
7. <http://www.guidausofarmaci.it/appNote.asp?titolo=6%20-%20Note%20AIFA&livello=8&id=9158>.
8. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-61.
9. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355:2278-81.
10. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:917-23.
11. Etmiran M, Aminzadeh K, Matthew I, Brophy J. Use of Oral Bisphosphonates and the Risk of Aseptic Osteonecrosis: A Nested Case-Control Study. *J Rheumatol*. 2008; 35:691-5.
12. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121:475-483.e3.
13. Khan AA, Sándor GK, Dore E, et al; Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008; 35:1391-7.
14. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1479-91.