

LINEE GUIDA INTERPRETATIVE DELLA NOTA 79

Coordinamento:

**Nazzarena Malavolta con Leonardo Sartori
Alfredo Scillitani con Maurizio Rossini**

La nuova Nota 79 ha introdotto una serie di nuove norme per la prescrivibilità a carico del SSN dei farmaci registrati per il trattamento dell'osteoporosi. Le nuove norme estendono i criteri di rimborsabilità alla prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche e modificano in maniera rilevante la precedente Nota 79bis, per la terapia con PTH. Le nuove norme risultano piuttosto complesse e talora di non univoca interpretazione. Un gruppo di esperti di Lombardia, Emilia-Romagna e tre Venzie si è riunito per definire norme interpretative condivise e comuni, attenendosi sempre rigidamente al rationale della nuova Nota, con una interpretazione il più possibile letterale anche per gli aspetti sottesi più conservativi. Sono stati quindi affrontati solo i punti con possibili controversie interpretative. Vengono auspiccate modifiche della Nota solo laddove le difficoltà interpretative risultassero insormontabili. Questo documento vuole anche essere di aiuto per risolvere eventuali discordanze interpretative tra prescrittori e autorità sanitarie.

PREVENZIONE PRIMARIA

La parte della Nota sulla prevenzione primaria, basata su soglie densitometriche ossee in congiunzione con fattori di rischio, può ingenerare incertezze interpretative prevalentemente per le tecniche di valutazione densitometrica ossea.

1. La Nota non fa riferimento a specifici strumenti. Pertanto, tutti quelli in commercio debbono essere considerati accettabili, purché in grado di misurare la BMD femorale o la massa ossea con tecnica a ultrasuoni a livello di falangi o calcagno.
2. Secondo la Nota le indagini densitometriche possono essere presso "strutture pubbliche o convenzionate con il SSN". Si ritiene che per strutture convenzionate si debba far riferimento solo a quelle in cui un servizio di densitometria sia convenzionato (e non qualsiasi struttura sanitaria con in atto una convenzione con il SSN).
3. Qualsiasi modifica di questa limitazione dovrebbe essere preceduta da sistemi di validazione e accreditamento di apparecchiature e personale dedicato all'indagine densitometrica. La Nota non dà ragguagli sulla metodologia di esecuzione dell'indagine densitometrica. Si ritiene comunque di raccomandare le seguenti norme: la BMD deve essere misurata con tecnica DXA specifica (non da *total body*) e ai siti "collo femorale" o "femore prossimale totale" (non quindi regione inter-trocanterica o triangolo di Ward). Per le tecniche ultrasono-

grafiche vanno utilizzati parametri per i quali siano ottenibili valori espressi in *T-score*.

4. La Nota non fa riferimento alla data dell'indagine né a eventuali incrementi oltre soglia dopo un primo esame, magari proprio per effetto della terapia intrapresa. Poiché per tutte le terapie è stato documentato un rapido peggioramento dei valori densitometrici alla sospensione del trattamento farmacologico, si ritiene che un solo dato storico di valori densitometrici sotto-soglia dia diritto alla perenne applicazione della Nota 79.
5. Alcuni pazienti potrebbero aver eseguito una indagine densitometrica solo alla colonna pochi mesi addietro. Sulla base dei LEA di molte Regioni questi pazienti non possono ripetere l'esame prima di 1-2 anni. Si ritiene che, qualora i valori densitometrici alla colonna siano <-4 (o -3 con fattori di rischio), si dovrebbe derogare (del tutto transitoriamente) ai LEA regionali, consentendo il riesame a carico del SSN al femore o con ultrasuoni a dita o caviglia.
6. Nella Nota 79 si fa sempre riferimento a "soggetti". Ciò potrebbe far pensare che le indicazioni riguardino sia le donne sia gli uomini. Va tuttavia ricordato che, per tutte le Note AIFA, le prescrizioni vanno fatte in primo luogo nel rispetto delle indicazioni. La Nota quindi si estende ai maschi solo per i farmaci con indicazione specifica.
7. Tra i fattori di rischio enunciati dalla Nota si fa riferimento alla familiarità per frattura vertebrale. La frattura femorale osteoporotica è considerata più grave di quella vertebrale e sottende una uguale propensione ereditaria. Si auspica una modifica della Nota in tal senso.

DIAGNOSI DI FRATTURA VERTEBRALE E NOTA 79

La Nota 79 fa riferimento in più occasioni a fratture vertebrali identificabili in 3 diverse maniere:

- nessuna precisazione (rimborsabilità in prevenzione secondaria)
- riduzione $>50\%$ delle altezze dei corpi vertebrali rispetto alle equivalenti altezze dei corpi vertebrali adiacenti (pregresse fratture per teriparatide)
- fratture moderate-severe (inserimento in Nota 79 al fine della inadeguata risposta).

Il Background della Nota fa esplicito riferimento al metodo di Genant per la identificazione delle fratture vertebrali, per cui appare legittimo utilizzare questo metodo in tutti i casi in cui non siano riportate esplicite indicazioni.

Il metodo di Genant e coll. (J Bone Miner Res 1993; 8:1137-1148) è definito semi-quantitativo e contempla una valutazione soggettiva. In generale una frattura lieve si caratterizza per una diminuzione dell'altezza del 20-25% dei corpi vertebrali, rispetto alle dimensioni originarie. Questi valori aumentano a $>25-40\%$ per le fratture moderate e $>40\%$ per le fratture severe. Con il metodo di Genant le diminuzioni dell'altezza non sono stimate rispetto a vertebre adiacenti. Ciò invece viene chiaramente richiesto nella Nota 79, senza peraltro indicare se la vertebra di riferimento sia quella sovra- o sottostante. In mancanza di indicazioni è autorizzato l'utilizzo o del muro posteriore della stessa vertebra o della prima vertebra integra sottostante. In quest'ultimo caso i valori soglia sopra-indicati possono essere ragionevolmente stabiliti a 25-35%, $>35-50\%$ e $>50\%$ per fratture lievi, moderate e severe, rispettiva-

mente. Questa interpretazione della Nota qualifica la diminuzione in altezza >50% come deformità vertebrale severa.

La nuova Nota, rispetto alla precedente, non fornisce alcuna indicazione quantitativa per la diagnosi di frattura vertebrale in prevenzione secondaria. Ciò fa ritenere che qualsiasi grado di deformità vertebrale secondo Genant sia accettabile. Pertanto (vedi sopra) appare ora legittimo far riferimento a un calo di una delle altezze vertebrali >25% rispetto alla prima vertebra integra sottostante.

Secondo la Nota, teriparatide e PTH 1-84 sono a carico del SSN in pazienti con fratture vertebrali multiple severe. Per quanti si sentissero a disagio nel fare una valutazione semiquantitativa di frattura severa, appare legittimo far riferimento a un calo di una delle altezze vertebrali >50% rispetto alla prima vertebra integra sottostante. Qualora fossero presenti moltissime deformità vertebrali o fosse comunque difficile riconoscere un corpo vertebrale integro, appare ragionevole considerare come riferimento l'altezza media posteriore di L4 (3,3 cm) (Black DM et al J Bone Miner Res 1991; 6:883-892).

Analogamente alla precedente versione la nuova Nota fa riferimento, per la terapia con PTH, a pazienti che incorrono in una nuova frattura dopo un anno di terapia con farmaci della Nota 79. Nella nuova versione, tuttavia, i pazienti dovevano avere *ab initio* una frattura vertebrale moderata-severa. Una interpretazione letteraria della Nota farebbe quindi escludere pazienti messi in Nota 79 per una pregressa frattura di femore. Appare tuttavia legittima anche una lettura meno conservativa, e in linea con il rationale della Nota (ultimo capoverso del Background). Sarebbe comunque auspicabile una modifica che preveda esplicitamente "... in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della Nota 79 ... da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore ...".

La Nota fa specifico riferimento a "soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale...". Una lettura conservativa sembrerebbe quindi escludere peggioramenti di pregresse deformità anche se non è riportato espressamente "frattura di un corpo vertebrale precedentemente integro". Va anche sottolineato che per la Nota la nuova frattura deve essere moderata-severa e che deve pre-esistere una frattura moderata-severa. Si ritiene che possa essere preso in considerazione anche un peggioramento di una pregressa deformità vertebrale lieve, se la stessa non era stata utilizzata per accendere la Nota 79 con farmaci antiassorbitivi.

PREGRESSE FRATTURE E TERAPIA CON PTH

Secondo la Nota, la teriparatide e il PTH 1-84 sono a carico del SSN in pazienti con 3 o più fratture vertebrali severe o con 2 fratture vertebrali severe e una pregressa frattura di femore. In termini di gravità dell'osteoporosi questi pazienti sono assimilabili a pazienti con 2 pregresse fratture di femore e una vertebrale severa. Sarebbe quindi auspicabile una modifica della Nota che preveda esplicitamente "... che si presentano cumulativamente con 3 o più fratture pregresse vertebrali severe o di femore ...".

Sempre in questo contesto, e in linea con il rationale scientifico della Nota, appare ragionevole equiparare 3 fratture vertebrali severe a 4 o più fratture vertebrali moderate (stesso rischio di nuove fratture e di disabilità). Le possibili combinazioni sono troppe per conservare la stessa stima di severità dell'osteoporosi. La soluzione andrà ricercata in una lieve estensione della Nota (es.: 4 fratture moderate pregresse). Fratture vertebrali recenti vengono sottoposte in maniera crescente a interventi di

vertebro- o kifoplastica. Questi interventi dovrebbero essere indicati quando le fratture sono gravemente sintomatiche, per prevenire peggioramenti della deformità o attenuare la deformità del corpo vertebrale. Le vertebre sottoposte a questi interventi vanno pertanto considerate come severe a prescindere dalla valutazione della deformità post-intervento.

Negli ultimi anni si sono verificate forti disomogeneità regionali nell'utilizzo della teriparatide. Ciò solleva il problema generale di quale sia il potenziale mercato per il PTH sulla base delle norme restrittive della Nota. Lo studio ICARO (Adami S et al J Bone Miner Res 2006; 21:1565-1570) ha documentato una incidenza di *non-responder* (per tutte le fratture cliniche) tra i fruitori della Nota 79 di circa il 9% all'anno. La proporzione di fratture vertebrali e di femore (rilevanti per la Nota) era approssimativamente pari al 6%. Lo studio TOP (Rossini M et al Osteoporos Int 2006; 17:914-921) fa emergere una prevalenza di pazienti con una o più fratture vertebrali moderate-severe tra i fruitori della Nota 79 (prevenzione secondaria con anti-riassorbitivi) di circa il 25% (quindi 150.000 su 600.000). Stimando in 10 mesi la durata media del trattamento, in Italia, il numero di pazienti in terapia con PTH è di circa 7500 (IMS, luglio 2008). Anche se mancano dati certi, dagli studi ICARO e TOP appare che circa il 5% (=30.000) delle pazienti in Nota 79 ha 3 o più fratture pregresse vertebrali severe. Questa quota spalmata su un arco di 5 anni (=6000), assumendo un *overlap* rispetto ai *non-responder* del 50% (=3000), può aumentare il potenziale "mercato" di pazienti in terapia in ogni momento con PTH a circa 10.500 pazienti. Queste stime indicano chiaramente che in alcune Regioni (prevalentemente del Nord) molte pazienti già in trattamento per l'osteoporosi non fruiscono della terapia con PTH, pur avendone titolo (una situazione opposta si verifica in alcune Regioni del Centro-Sud).

L'IMPIEGO OFF-LABEL DEI BISFOSFONATI

Coordinamento:

**Giuseppe Girasole con Sonia Cristallini
Giovanni Iolascon con Ombretta Viapiana**

BACKGROUND

Con utilizzo *off-label* di farmaci si intende l'impiego di molecole già registrate presso le Autorità Sanitarie, ma somministrate per patologie, con posologie o modalità di somministrazione non registrate o non incluse nella scheda tecnica del farmaco. Si tratta pertanto di composti ampiamente conosciuti e usati secondo schemi e linee guida ufficiali, ma per i quali evidenze scientifiche suggeriscono un razionale d'uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica approvata con decreto dal Ministero della Salute.

Nella nostra realtà sanitaria, molti medici in Centri Specialistici di Eccellenza prescrivono e utilizzano da anni farmaci *off-label* sulla base di una vasta letteratura scientifica ed esperienza internazionale attraverso rigorosi protocolli.

Secondo alcune stime, per quanto riguarda l'oncologia, la pediatria, le malattie infettive, le malattie cardiovascolari e le malattie reumatiche, dal 30 al 60% dei pazienti assume farmaci *off-label*.

L'impiego di tali farmaci deve comunque essere attento e cauto, in ragione dei problemi di sicurezza per il paziente. Pertanto, per quei pazienti *non-responder* e/o intolleranti alle terapie correnti, al fine di soddisfare la necessità di disporre di un facile accesso a opzioni terapeutiche basate su farmaci *off-label*, sono necessarie anche in Italia linee guida d'impiego di tali farmaci che definiscano la gestione del rischio e i criteri di sicurezza per il paziente.

La scelta di utilizzare un farmaco *off-label* spetta naturalmente al medico, che sulla base di documentazioni scientifiche pubblicate, sotto la propria responsabilità, informando il paziente e ottenendone il consenso, può decidere di trattare utilmente il proprio assistito con un medicinale prodotto industrialmente per una indicazione terapeutica diversa da quella per cui è stato registrato.

La normativa che regola l'uso *off-label* dei farmaci indica che il medico, all'atto della prescrizione, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto tali modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del medicinale. Tuttavia la legge permette un uso "diverso" del farmaco qualora il medico, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate.

Il comma 2 del d.l. 23/1998 dispone che "in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso

dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale". L'art. 3 comma 2 della legge 94/1998, quindi, delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la cosiddetta "prescrizione *off-label*" dei farmaci, individuando le condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione. La prescrizione di farmaci *off-label* è dunque consentita e disciplinata da un punto di vista normativo e rappresenta un'importante opportunità che può portare a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie.

D'altra parte, l'uso di farmaci *off-label* espone il paziente a rischi potenziali, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione *off-label*. Pertanto è necessario che il medico, oltre ad avvalersi del consenso informato del paziente, spieghi il razionale della terapia, il rischio di possibili eventi avversi e quali dati di efficacia sono effettivamente disponibili nell'uso *off-label* del farmaco che si intende somministrare. La legge 94/98 prevede eccezioni in singoli casi in cui il medico, sotto la sua diretta responsabilità, previa informazione del paziente e acquisizione del consenso informato dello stesso, può impiegare il medicinale per una indicazione, via di somministrazione, modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Sicurezza per il paziente, consenso informato e responsabilità del medico sono le parole chiave attorno a cui ruota la questione dell'impiego dei farmaci *off-label*, che in Italia non dispone ancora di linee guida specifiche che ne disciplinino l'utilizzo e che definiscano un piano di *risk management* per il paziente.

UTILIZZO OFF-LABEL DEI BISFOSFONATI

Anche i bisfosfonati, potenti inibitori del riassorbimento osseo, per la loro particolare affinità a legarsi al tessuto osseo e la peculiare caratteristica nel contrastare la decostruzione scheletrica e l'osteolisi a livello sia focale sia sistemico, sono molecole da tempo conosciute e frequentemente utilizzate *off-label* poiché numerose evidenze scientifiche suggeriscono un razionale terapeutico anche in condizioni cliniche non approvate dal punto di vista regolatorio, con posologie o modalità di somministrazione non incluse nella scheda tecnica di questi farmaci.

La diffusione della prescrizione *off-label* dei bisfosfonati in diverse specialità mediche dipende dalle difficoltà di fronteggiare nella pratica clinica non solo malattie rare (per esempio, la displasia fibrosa), per le quali non esistono indicazioni terapeutiche chiare e codificate, ma soprattutto patologie che presentano manifestazioni non rispondenti alle terapie tradizionali o che mancano di efficaci alternative terapeutiche, come è il caso della distrofia riflessa simpatica (*reflex sympathetic dystrophy syndrome*, RSDS).

Come sopra menzionato, nei casi in cui il medico (specialista), sulla base delle evidenze scientifiche documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un determinato bisfosfonato al di fuori delle in-

dicazioni d'uso autorizzate, deve avvalersi del consenso informato del paziente e fornire allo stesso un'adeguata spiegazione sui potenziali rischi di eventi avversi poiché la sicurezza e l'efficacia di tale farmaco sono state studiate in soggetti diversi da quelli riguardanti la prescrizione *off-label*.

Questo documento ha lo scopo di sollevare una discussione riguardo alle diverse problematiche relative all'argomento, senza avere la pretesa di trattarle in modo esauriente e definitivo. La raccolta della letteratura riguardante l'uso dei bisfosfonati *off-label* nasce dalla necessità di fornire alla classe medica un utile e fondamentale aggiornamento che le permetta di garantire ai pazienti le migliori opzioni terapeutiche e, contemporaneamente, di fornire alle autorità competenti il rationale che giustifica l'impiego di questi farmaci nei singoli pazienti al di fuori delle indicazioni previste dalla scheda tecnica.

RASSEGNA DELLA LETTERATURA INTERNAZIONALE RIGUARDANTE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DEI DIVERSI BISFOSFONATI IN PATOLOGIE AL DI FUORI DELLE INDICAZIONI D'USO AUTORIZZATE DALLA SCHEDA TECNICA

ACIDO NERIDRONICO (FIALE 25 o 100 MG)

INDICAZIONI UFFICIALI: OSTEOGENESI IMPERFETTA, MORBO DI PAGET

Patologia	Motivazione dell'utilizzo terapeutico	Bibliografia
Osteoporosi	Esofagite-ulcera gastroduodenale, <i>non-responder</i> ad altri bisfosfonati	Braga V et al Bone 2003; 33:342-345 Cascella T et al J Endocrinol Invest 2005; 28:202-208

ACIDO PAMIDRONICO (FLACONI 15-30-60-90 MG)

INDICAZIONI UFFICIALI: METASTASI OSSEE PREVALENTEMENTE LITICHE; MIELOMA MULTIPOLO; IPERCALCEMIA PROVOCATA DA OSTEOLISI NEOPLASTICA

Patologia	Motivazione dell'utilizzo terapeutico	Bibliografia
Spondilite anchilosante	<i>Non-responder</i> a terapie tradizionali, non effettuabile terapia con farmaci biologici inibitori del TNF α	Lavie F et al Joint Bone Spine 2007; 74:346-352 Toussirot E, Wendling D Curr Opin Rheumatol 2007; 19:340-345 Grover R et al Ann Rheum Dis 2006; 65:688-689 Cairns AP et al Ann Rheum Dis 2005; 64:338-339 Davis JC Jr et al Rheum Dis Clin North Am 2003; 29:481-494 Maksymowych WP et al Arthritis Rheum 2002; 46:766-773 Maksymowych WP et al J Rheumatol 2001; 28:144-155 Maksymowych WP et al J Rheumatol 1998; 25:714-717

ACIDO PAMIDRONICO (FLACONI 15-30-60-90 MG)**INDICAZIONI UFFICIALI:** METASTASI OSSEE PREVALENTEMENTE LITICHE;
MIELOMA MULTIPLO; IPERCALCEMIA PROVOCATA DA OSTEOLISI NEOPLASTICA

Patologia	Motivazione dell'utilizzo terapeutico	Bibliografia
Distrofia riflessa simpatica grave (<i>reflex sympathetic dystrophy syndrome, RSDS</i>)	<i>Non-responder</i> a terapie tradizionali	Robinson JN et al Pain Med 2004; 5:276-280 Kubalek I et al Rheumatology 2001; 40:1394-1397 Cortet B et al Clin Rheumatol 1997;16:51-56
Osteoporosi transitoria dell'anca (<i>bone marrow edema syndrome of the hip</i>)	<i>Non-responder</i> a terapie tradizionali	Varenna M et al Bone 2002; 31:96-101
Displasia fibrosa	<i>Non-responder</i> ad altre terapie (?)	Chapurlat RD J Bone Miner Res 2006; 21[Suppl 2]:114-119 Chan B, Zacharin M J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19:75-80 Chapurlat RD et al Bone 2004; 35:235-242 Plotkin H et al J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4569-4575 Parisi MS et al Bone 2003; 33:582-588 Matarazzo P et al J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15[Suppl 3]:929-937 Parisi MS et al J Clin Densitom 2001; 4:167-172 Chapurlat RD et al J Bone Miner Res 1997; 12:1746-1752 Liens D et al Lancet 1994; 343:953-954
Perdita ossea periprotetica	Pazienti <i>non-responder</i> a trattamenti tradizionali (?) o ad altri bisfosfonati, o intolleranti a bisfosfonati <i>per os</i>	Wilkinson JM et al J Orthop Res 2005; 23:1-8 Wilkinson JM et al J Bone Miner Res 2001; 16:556-564
Osteoporosi nel post-trapianto d'organo (rene) (rene) (rene) (fegato)		Fan SL et al Kidney Int 2000; 57:684-690 Fan SL et al Kidney Int 2003; 63:2275-2279 Coco M et al J Am Soc Nephrol 2003; 14:2669-2676 Ninkovic M et al J Hepatol 2002; 37:93-100

DISODIO CLODRONATO (FIALE 100 MG INIETTABILE E INTRAMUSCOLO; FIALE 300 MG SOLUZIONE PER INFUSIONE; CAPSULE RIGIDE 400 MG)
INDICAZIONI UFFICIALI: OSTEOLISI TUMORALI; MIELOMA MULTIPLO;
 IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (IPERCALCEMIA); PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Patologia	Motivazione dell'utilizzo terapeutico	Bibliografia
Perdita ossea periprotetica	Pazienti <i>non-responder</i> a trattamenti tradizionali (?) o ad altri bisfosfonati, o intolleranti a bisfosfonati <i>per os</i>	Hilding M et al Acta Orthop Scand 2000; 71:553-557
Distrofia riflessa simpatica grave (RSDS)	<i>Non-responder</i> a terapie tradizionali	Varena M et al J Rheumatol 2000; 27:1477-1483

ALENDRONATO (COMPRESSE 70 E 10 MG)
INDICAZIONI UFFICIALI: TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE.
 ALENDRONATO RIDUCE IL RISCHIO DI FRATTURE SIA DELLE VERTEBRE SIA DELL'ANCA.
 INOLTRE ALENDRONATO È INDICATO NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI NEGLI UOMINI E NEL TRATTAMENTO E NELLA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI (GIOP IN UOMINI E DONNE)

Patologia	Motivazione dell'utilizzo terapeutico	Bibliografia
Osteoporosi-osteopenia secondaria a iperparatiroidismo primitivo	Soggetti che non si sottopongono a intervento di paratiroidectomia	Khan AA et al J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3319-3325 Chow CC et al J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:581-587 Parker CR et al J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4482-4489 Rossini M et al J Bone Miner Res 2001; 16:113-119
Perdita ossea periprotetica	Pazienti <i>non-responder</i> a trattamenti tradizionali (?)	Wang CJ et al J Bone Joint Surg Am 2003; 58:2121-2126 Soininvaara TA et al Calcif Tissue Int 2002; 71:472-477 Venesmaa PK et al J Bone Miner Res 2001; 16:2126-2131 Lyons A et al J Bone Joint Surg Br 1999;81[Suppl 3]:313
Osteoporosi nella fibrosi cistica		Boyle MP et al Curr Opin Pulm Med 2006; 12:453-458 Conway SP et al Thorax 2004; 59:699-703 Aris RM et al Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:77-82
Osteoporosi nel post-trapianto d'organo (cuore) (rene) (rene) (rene)		Cohen A et al J Bone Miner Res 2004; 19:1919-1932 Shane E et al N Engl J Med 2004; 350:767-776 Jeffery JR et al Transplantation 2003; 76:1498-1502 Koc M et al Transplant Proc 2002; 34:2111-2113 Giannini S et al J Bone Miner Res 2001; 16:2111-2117

L'ONJ, ALTRI PROBLEMI DI SICUREZZA E TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

Coordinamento:

Davide Gatti con **Andrea Venturin**

Francesco Bertoldo con **Vania Braga**

BACKGROUND

L'utilizzo degli aminobisfosfonati (BP), alle dosi e con la schedula di somministrazione registrate per l'osteoporosi, presenta una limitata serie di problemi relativi a tollerabilità e sicurezza, per lo più di modesta rilevanza clinica. Studi clinici con trattamenti protratti anche per 7-10 anni, la farmacovigilanza e l'esperienza clinica reale su un numero enorme di pazienti garantiscono una globale buona tollerabilità e sicurezza della terapia con aminobisfosfonati.

Per le formulazioni orali l'effetto avverso che si riscontra con maggior frequenza sono i disturbi del tratto gastrointestinale alto (dispepsia, gastrite, esofagite). Tuttavia il passaggio dallo schema di assunzione giornaliero a quello settimanale e ultimamente a quello intermittente mensile ha significativamente ridotto l'incidenza di tali disturbi, peraltro sempre di entità modesta, che raramente necessitano della sospensione della terapia.

Raramente con la formulazione orale, più spesso con la formulazione endovenosa degli aminobisfosfonati più potenti, si può riscontrare la cosiddetta "reazione di fase acuta", caratterizzata da una sintomatologia simil-influenzale, anch'essa però autolimitantesi sia nell'ambito del singolo episodio (nelle 24-36 ore dopo la somministrazione) sia nel prosieguo della terapia, tendendo a non ripresentarsi dopo le prime dosi. Il disturbo richiede talvolta terapia sintomatica con paracetamolo e non compromette pressoché mai la prosecuzione della terapia.

Altri disturbi associati alla terapia, per lo più alla somministrazione endovenosa di zoledronato, sono una transitoria modesta ipocalcemia asintomatica, un transitorio incremento della creatinina plasmatica e la segnalazione, nello studio *pivotal* con acido zoledronico, peraltro non confermata in altri studi, di fibrillazione atriale.

Dal 2003 sono stati segnalati, in pazienti con malattia metastatica ossea o mieloma, casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ) associata alla terapia con bisfosfonati, pamidronato e zoledronato, alle dosi registrate per tale indicazione. Rapidamente in letteratura è comparsa una crescente sequenza di *case report* e *case series* in cui si descriveva questa associazione. Attualmente sono stati descritti poco più di 1000 casi in ambito oncologico. L'ONJ per alcuni anni non ha trovato una precisa definizione diagnostica, eziopatogenetica, clinica e soprattutto epidemiologica. La sua terapia è stata una caotica successione di tentativi che spesso hanno prodotto un peggioramento del quadro stesso. Si è quindi delineato (sempre sulla base di opinioni di singoli o *panel* di esperti e non di evidenze scientifiche) un quadro devastante e apparentemente senza possibilità

concrete di guarigione. Il rischio di sviluppare ONJ in associazione con aminobisfosfonati è stato esteso in maniera acritica (ovvero a prescindere dalla dose, dalla schedula di somministrazione, dall'indicazione, dai fattori di rischio ecc.) a pressoché tutte le patologie in cui questi farmaci vengono utilizzati, prime fra tutte l'osteoporosi post-menopausale.

Attualmente sono stati segnalati in letteratura circa 57 casi di ONJ nell'osteoporosi, su un numero stimato di pazienti trattate intorno a 33 milioni. Dal 2006 viene riportato sul foglietto illustrativo dell'aminobisfosfonato la possibilità di sviluppare ONJ.

Molti aspetti dell'ONJ oggi si sono andati delineando sia dal punto di vista anatomo-patologico ed eziologico, sia dal punto di vista clinico-epidemiologico. In particolare, si sono delineate importanti differenze tra il rischio di ONJ nei pazienti neoplastici e quello nei pazienti osteoporotici. Di conseguenza è stato possibile definire prime linee di comportamento separate, per il paziente che assume BP per osteoporosi rispetto a quello che li assume per malattia metastatica, per una gestione più razionale e scientifica del problema.

Di seguito verranno date le basi razionali per delineare una posizione di *consensus* sulle raccomandazioni da formulare per quanto riguarda l'ONJ nel paziente in terapia o che inizia la terapia con BP per osteoporosi.

DEFINIZIONE DI ONJ DA BP

L'ONJ è un'area di osteomielite cronica con scarsa tendenza alla guarigione, ad andamento torpido, in genere sostenuta da *Actinomyces israeli* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (comunemente presenti nella flora microbica del cavo orale).

Vi è accordo nel definire l'ONJ come "area di osso esposto nella cavità orale, che persiste per più di 8 settimane, in un paziente che ha assunto/assume BP e non è stato esposto a radiazione nella regione cranio-facciale". Per un periodo inferiore a 8 settimane la lesione viene definita sospetta per ONJ. La presenza di dolore, suppurazione o altri sintomi, anche in associazione, non viene considerata sufficiente per formulare diagnosi di certezza.

QUADRO CLINICO DELL'ONJ

L'ONJ è stata descritta esclusivamente nelle ossa mascellari. Colpisce nel 68% dei casi solo la mandibola, nel 28% solo la mascella ed entrambe nel 4% dei casi. I segni e i sintomi di esordio sono piuttosto subdoli nella fase iniziale. Per un lungo periodo vi può essere solo la presenza di una piccola area di osso esposto, senza alcun sintomo di accompagnamento. Tra i segni e sintomi che si associano all'ONJ vi sono talvolta parestesie e disestesia alla lingua e alla mandibola/mascella, alitosi, trisma, disfagia.

Il quadro radiologico può essere negativo nelle forme iniziali o simulare un quadro di infezione periodontale cronica. Nei casi conclamati la lesione appare alla radiografia tradizionale come un'area mal definita di osteorarefazione, talvolta con aree radio-opache corrispondenti a sequestri ossei. La TAC e la RMN possono essere utilmente utilizzate per la diagnosi e soprattutto per una corretta definizione dell'estensione della ONJ. La scintigrafia ossea con leucociti marcati indica una intensa captazione, come tipicamente avviene nelle osteomieliti, ed è utilmente affiancabile alle metodiche di *imaging*.

Le caratteristiche cliniche dell'ONJ nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con una elevata percentuale di guarigioni, spesso con sola terapia medica (Marx RE et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:2397-2410).

PATOGENESI

La precisa sequenza patogenetica che associa l'utilizzo di bisfosfonato e l'insorgenza di ONJ non è nota. Molto probabilmente informazioni utili si potranno ricavare dalla ricerca su modelli animali adeguati. Si è ipotizzato inizialmente un meccanismo ischemico/ipossico basato su un potenziale effetto antiangiogenetico dei bisfosfonati, ma in realtà il quadro anatomo-patologico tende a escludere questa possibilità. Il meccanismo patogenetico attualmente più accreditato è legato a un preferenziale accumulo di farmaco a livello delle ossa mascellari o mandibolari, dovuto all'elevato *turnover* che le caratterizza. È quindi possibile che, una volta che si siano raggiunte concentrazioni significative di farmaco a livello di tali sedi, venga inibita l'attività osteoclastica deputata al mantenimento dell'integrità del tessuto osseo, e soprattutto deputata a innescare i processi riparativi in corso di patologia periodontale o di estrazioni e interventi invasivi a livello dell'osso alveolare. Pertanto la compromessa riparazione esporrebbe alla contaminazione batterica. Una interessante possibilità è che il processo inizi come una mucosite legata proprio alla elevata concentrazione di bisfosfonato nell'interfaccia osso alveolare/mucosa gengivale, con successiva ulcerazione della gengiva ed esposizione del tessuto osseo sottostante, che sarebbe quindi esposto alla contaminazione da parte della flora batterica del cavo orale. Queste ipotesi concordano con i rilievi epidemiologici, da cui emerge che vi è una certa latenza tra l'inizio della terapia e l'insorgenza della ONJ, e che questo intervallo è inversamente proporzionale alla potenza e alle dosi del BP assunto (circa 12-14 mesi per zoledronato in oncologia, circa 4 anni per alendronato e risedronato nell'osteoporosi). Emerge inoltre che sicuramente tra i fattori di rischio maggiormente associati alla ONJ vi sono gli interventi odontoiatrici invasivi (dalle estrazioni all'implantologia), ma anche condizioni di periodontite e periodontosi, e in generale una scarsa igiene orale. Ciò si combina generalmente con una soggettiva suscettibilità alle infezioni, come nei pazienti immunocompromessi, nei neoplastici sottoposti a chemioterapia, o nei pazienti in trattamento cortisonico ad alte dosi e nei diabetici (Bertoldo F et al Nat Clin Pract Oncol 2007; 4:711-721).

EPIDEMIOLOGIA DELL'ONJ

Dal 2003 a oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONJ associata a trattamento prevalentemente con aminobisfosfonati. Sebbene il numero di casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza e incidenza della ONJ non sono chiare. Gran parte dei dati pubblicati è rappresentata da *case report* o *case series*, spesso con casistiche di singoli centri. La principale causa di una epidemiologia molto carente è la mancanza di un corretto "denominatore" per definire prevalenza e incidenza. Inoltre, esclusivamente in campo oncologico, i dati di incidenza sono derivati da studi retrospettivi, con inevitabili *bias*. Un ulteriore importante fattore di debolezza nell'epidemiologia della ONJ è la qualità dei dati raccolti, che risulta piuttosto bassa per la non uniforme definizione della ONJ, l'incompleta descrizione dei casi, la mancanza spesso di dati fondamentali, come dose, durata e via di somministrazione della terapia con bisfosfonati (Van den Wyngaert T et al Ann Oncol 2006; 17:1197-1204; Pazianas M et al Clin Ther 2007; 29:1548-1558). Recentemente la *task force* dell'ASBMR ha definito non solo le caratteristiche fondamentali per la definizione diagnostica a cui attenersi, ma anche la gerarchia delle informazioni fondamentali per una "epidemiologia di qualità" (Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491).

Globalmente l'ONJ colpisce con maggior frequenza soggetti neoplastici trattati con aminobisfosfonati per via infusiva ad alte dosi, mentre il rischio appare estremamente più

ridotto per i pazienti trattati con bisfosfonati orali per osteoporosi. In studi di *survey* la frequenza nei soggetti neoplastici era di 0,88-1,15% globalmente, che diventava 6,67-9% se venivano considerati soggetti che avevano subito estrazioni dentarie (Mavrokokki T et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:415-423), con un'incidenza nel mieloma multiplo (MM) del 6,8% e del 4,4% nel carcinoma della mammella (BC) (Durie BG et al N Engl J Med 2005; 353:99-102). In studi retrospettivi su ampie casistiche di soggetti trattati con zoledronato e pamidronato per metastasi ossee, l'incidenza di ONJ risultava di 3,1-3,8% nel MM, 1,2-2,5% nel BC e 1,8% nel carcinoma prostatico (Hoff AO et al J Bone Miner Res 2008; 23:826-836; Wang EP et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:1328-1331). Nei rari studi prospettici l'incidenza risulta del 10-11% nel MM e del 2,9% nel BC (Bamias A et al J Clin Oncol 2005; 23:8580-8587; Zervas K et al Br J Haematol 2006; 134:620-623). L'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia e l'insorgenza di ONJ sembra essere mediamente di 12-18 mesi per zoledronato e 20-24 mesi per pamidronato. L'incidenza dell'osteonecrosi mandibolare nei pazienti con osteoporosi trattati con bisfosfonati non è nota con precisione, come peraltro non lo è quella nella popolazione generale. Sembra comunque estremamente inferiore rispetto a quella rilevata in pazienti oncologici.

Anche in questo caso la gran parte dei dati a disposizione deriva da *case report* e *case series*. Al Registro Centrale delle necrosi mascellari in Germania (www.charite.de/zmk), a fine 2006, erano stati registrati circa 300 casi, di cui solo 3 in pazienti in terapia per osteoporosi.

Le revisioni sistematiche dei casi descritti in letteratura (che utilizzano come fonti *case series* e *case report*) hanno associato alla diagnosi di osteoporosi il 3-4% dei casi di ONJ (Woo SB et al Ann Intern Med 2006; 144:753-761; Van der Wyngaert T et al Ann Oncol 2006; 17:1197-1204; Pazianas M et al Clin Ther 2007; 29:1548-1558).

La recente revisione della *task force* dell'ASBMR (Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491) ha identificato un totale di 57 casi di ONJ in soggetti in trattamento con bisfosfonati per osteoporosi, di cui 4 maschi (in molti casi tuttavia il sesso non è stato riportato). Considerato che l'esposizione mondiale ai bisfosfonati per l'osteoporosi è stimata di circa 33 milioni di soggetti, la prevalenza sembra estremamente bassa.

In Australia l'ADRAC, mediante uno studio di farmacovigilanza basato su *survey* postale indirizzato ai dentisti, ha identificato 36 casi di ONJ su 2,74 milioni di pazienti che ricevevano bisfosfonati per osteoporosi, con una frequenza pari allo 0,02% circa, che raggiungeva lo 0,25% nei pazienti sottoposti a estrazione, risultando circa 30 volte inferiore a quella dei soggetti trattati per metastasi ossee (1-10%) (Mavrokokki T et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:415-423).

Sulla base delle segnalazioni alle aziende farmaceutiche, è stata stimata un'incidenza cumulativa di ONJ <1/100.000 pazienti trattati per anno, con un utilizzo del solo alendronato stimato di circa 20 milioni di pazienti/anno (American Dental Association Council on Scientific Affairs J Am Dent Assoc 2006; 137:1144-1150; Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491).

Su circa 50 casi di osteonecrosi in pazienti osteoporotici, la ONJ si è associata all'uso di bisfosfonati proporzionalmente alla loro presenza nel mercato: alendronato, risedronato o combinazioni di alendronato con formulazione endovenosa di pamidronato e zoledronato. Utilizzando come *marker* surrogato di ONJ il *report* di intervento chirurgico sulla mandibola o di infiammazione/infezione alla mandibola/mascella, un'analisi retrospettiva di 697 interventi e 2800 controlli non avrebbe trovato alcuna associazione tra BP orali e ONJ (Pazianas M et al Osteoporos Int 2007; 19:773-779) e su una casistica di

più di 750.000 pazienti il rischio associato a terapia orale con bisfosfonati era addirittura inferiore rispetto alla popolazione di controllo (OR 0,65 CI 0,54-0,79; $p=0,01$) (Cartsos VM et al J Am Dent Assoc 2008; 139:23-30).

Per alcuni farmaci (ibandronato, zoledronato) è stata posta l'indicazione per l'osteoporosi in formulazione endovenosa da poco tempo e non vi è attualmente evidenza che, alle dosi utilizzate con questa indicazione, vi sia un aumento del rischio di ONJ rispetto alle formulazioni orali. In uno studio di 3 anni è stato riscontrato un caso di ONJ su più di 7000 donne con osteoporosi trattate con zoledronato 5 mg all'anno, e un caso nel gruppo in placebo (Black DM et al N Engl J Med 2007; 356:1809-1822; Grbic JT et al J Am Dent Assoc 2008; 139:32-40). Mancano studi longitudinali che possano esprimere una vera prevalenza, con il rispetto della gerarchia di elementi qualificanti lo studio (Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491).

FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio decritti per ONJ sono raggruppabili in tre categorie principali: quelli legati alle caratteristiche del paziente, quelli legati alla patologia del cavo orale e/o all'intervento odontoiatrico e quelli legati al BP.

I fattori di rischio legati al paziente sono particolarmente importanti in quanto permettono di identificare i soggetti maggiormente a rischio di ONJ. Dalla letteratura emerge chiaramente che pazienti con immunodepressione, come i soggetti neoplastici o affetti da mieloma, per la loro malattia di base e per l'effetto della chemioterapia associata o meno alla terapia con corticosteroidi, siano particolarmente soggetti a infezioni del cavo orale e a patologia odontoiatrica. Questo determina un incremento del rischio di ONJ non solo direttamente, ma anche indirettamente attraverso un aumento del numero di interventi odontoiatrici e di complicanze degli stessi.

FATTORI DI RISCHIO PER ONJ		
Fattori legati al paziente	Oncologia	Osteoporosi
Suscettibilità alle infezioni	Immunodeficienza Immunosoppressione: • chemioterapia • terapia steroidea Farmaci antiangiogenetici	Diabete Fumo/alcool Terapia steroidea a dosi elevate
Patologia odontostomatologica	Stomatiti, gengiviti, periodontiti Ascessi, perdita spontanea di denti	Scarsa igiene orale, periodontiti, periodontosi

Per quanto riguarda il ruolo degli interventi odontoiatrici, l'estrazione è uno dei fattori di rischio più frequentemente riportati in associazione allo sviluppo di ONJ. Esso rappresenta da un lato un fattore che determina l'accumulo di bisfosfonati nella mandibola/mascella, dall'altro l'evento scatenante l'osteomielite. Per tale motivo l'intervento odontoiatrico, soprattutto se invasivo, diventa l'elemento centrale delle varie raccomandazioni e misure di prevenzione dell'ONJ (se farlo, quando farlo, come farlo).

Va segnalato che il peso degli interventi odontoiatrici, come fattore di rischio dell'ONJ,

varia enormemente nelle diverse condizioni. Infatti, pur essendo sempre un fondamentale fattore scatenante, nell'osteoporosi incrementa il rischio del 10% circa, contro un incremento del rischio di 7 volte nei pazienti con neoplasia (Mavrokokki T et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:415-423). Infine, vi sono oggi dati di *follow-up* con protocolli preventivi che evidenziano come si possano eseguire interventi invasivi con una regolare guarigione e senza incorrere in ONJ (Ripamonti CI et al Ann Oncol 2008, Jul 22 [Epub ahead of print]).

Un aspetto importante nella stima del rischio di ONJ sono i fattori legati al bisfosfonato (dose, via di somministrazione, durata/dose cumulativa). Questo elemento è abbastanza ben definito nei pazienti oncologici, in cui la durata della terapia è facilmente definibile così come è ben ricostruibile la *compliance*. I dati sono molto meno precisi nelle forme di ONJ che si verificano nell'osteoporosi, anche perché questo dato spesso non viene riportato (Pazianas M et al Clin Ther 2007; 29:1548-1558). La dose cumulativa può rappresentare, se integrata con gli altri fattori di rischio, un buon indicatore di rischio. Apparentemente vi sono notevoli differenze tra il tempo medio di comparsa dell'ONJ dall'inizio della terapia tra i pazienti trattati per metastasi ossee e quelli trattati per osteoporosi: il tempo medio è di circa 3 anni di trattamento per l'osteoporosi rispetto ad esempio ai 12-14 mesi per i pazienti trattati con zoledronato per metastasi ossee (Sambrook P et al Aust Fam Physician 2006; 35:801-803; Mavrokokki T et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:415-423; Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491). Se si considera a rischio di ONJ, per esempio, una dose cumulativa media di 64 mg di acido zoledronico, considerando che la posologia in caso di metastasi ossea è di 4 mg/mese e nell'osteoporosi è di 5 mg/anno, si raggiunge una significativa fascia di rischio entro 14 mesi per il paziente metastatico e dopo 12 anni di terapia continuativa per quello osteoporotico.

DOSE CUMULATIVA MEDIA ALL'INSORGENZA DI ONJ

Farmaco	Dose media (range) (mg)	Mesi/terapia dell'osteoporosi	Mesi/terapia oncologica
Zoledronato	62 (4-240)	144	15-23
Alendronato	9060 (900-26.100)	36	-
Pamidronato	3285 (630-8640)	-	36-39
Ibandronato	210 (180-310)	204	42

Nella revisione della *task force* ASBMR non sono state riscontrate segnalazioni di ONJ prima di due anni di trattamento per osteoporosi (Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491). Su questo dato le raccomandazioni sulla prevenzione dell'ONJ consigliano prudenza negli interventi "invasivi" odontoiatrici dopo almeno 3 anni di trattamento con bisfosfonati alle dosi utilizzate per osteoporosi (Khosla S et al J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491; Marx RE et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:2397-2410). Infine, un importante elemento da valutare è se esista una reale differenza di rischio tra le formulazioni di BP per via endovenosa rispetto a quelle per via orale. I dati, derivati per lo più dalla casistica di ONJ nei pazienti neoplastici, indicano le formulazioni endovenose come maggiormente associate all'ONJ. La suggestione che la formulazione endovenosa determini un maggior rischio di ONJ è sostenuta anche da un recente studio retrospettivo su *medical claim* di pazienti trattati con bisfosfonati per osteoporosi o neo-

plasia e con storia di interventi alle ossa mascellari (Cartsos VM et al J Am Dent Assoc 2008; 139:23-30). Sia nei pazienti neoplastici sia in quelli osteoporotici l'uso della formulazione per via endovenosa aumenterebbe di circa 4 volte il rischio di ONJ rispetto a coloro che non fanno alcuna terapia (OR 4,01; IC 95% 2,06-7,78) mentre la formulazione orale sarebbe quasi protettiva (OR 0,65; IC 95% 0,54-0,79). Tuttavia i dati si riferiscono alla fase preregistrativa di ibandronato e zoledronato e non vengono riportate le posologie e il tipo di BP. Nella revisione della *task force* ASBMR sono riportati, su 50 casi di ONJ nell'osteoporosi, 2 casi associati a BP per via infusiva, peraltro di associazione zoledronato/pamidronato e alendronato/zoledronato. Nello studio HORIZON, su più di 7000 pazienti seguite per tre anni, sono stati identificati due casi, uno nel gruppo trattato con zoledronato e uno nel gruppo placebo (Grbic JT et al J Am Dent Assoc 2008; 139:32-40). È chiaro che attualmente non è possibile definire in alcun modo se la via di somministrazione determini di per sé un aumentato rischio di ONJ.

QUADRO CLINICO E OUTCOME DEL PAZIENTE

Uno degli aspetti meno esplorati e più controversi dell'ONJ è l'evoluzione clinica e l'*outcome* del paziente.

Da un'iniziale idea che non vi fosse un trattamento adeguato e che le possibilità di guarigione fossero davvero poche, basata fundamentalmente su esperienze personali relative a piccole casistiche di quadri estremamente avanzati, più recentemente si è delineata la possibilità che sia la presentazione del quadro sia l'evoluzione e la risposta alla terapia possano essere sostanzialmente diverse nel paziente trattato con alte dosi di BP per metastasi ossea rispetto al soggetto osteoporotico.

Sebbene non esistano ancora uno *staging* clinico e un trattamento standardizzati (Yarom N et al Osteoporos Int 2007; 18:1363-1370; Khosla S et al J Bone Min Res 2007; 22:1479-1491; Ruggiero SL et al Oral Surg Oral Med Oral Rad Endod 2006; 65:369-376), vi sono crescenti segnalazioni che il quadro di presentazione e il *management* della ONJ nell'osteoporosi siano significativamente migliori, con risoluzione spesso con la sola terapia conservativa (Marx RE et al J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:2397-2410; Grbic JT et al J Am Dent Assoc 2008; 139:32-40). Questo aspetto di fondamentale importanza clinica necessita di un livello di evidenza alto.

RACCOMANDAZIONI PER I PAZIENTI CHE INIZIANO O SONO GIÀ IN TERAPIA CON BISFOSFONATI PER OSTEOPOROSI

Dopo un primo periodo di generale allarmismo che legava indistintamente il rischio di ONJ alla terapia con bisfosfonati, e nel quale le raccomandazioni accomunavano nel rischio tutti i soggetti che facessero terapia con bisfosfonati (sia oncologici sia osteoporotici) e non tenevano conto di una variabile importante come la durata della terapia (Woo SB et al Ann Intern Med 2006; 144:753-761), la *task force* ASBMR ha prodotto raccomandazioni sulla base delle migliori conoscenze disponibili e delle opinioni di esperti (Khosla S et al J Bone Min Res 2007; 22:1479-1491), che tuttavia non hanno il valore di vere linee guida in quanto non basate su forti evidenze scientifiche.

- I pazienti vanno informati del reale rischio di ONJ, che è stimato tra 1/10.000 e 1/100.000 pazienti. Va assolutamente tenuta distinta nella definizione del rischio la situazione oncologica da quella di osteoporosi.
- Ai pazienti che iniziano la terapia o sono già in terapia con bisfosfonati per osteoporosi o altre malattie metaboliche "benigne" si raccomanda, peraltro come nella

- popolazione generale, di curare attentamente l'igiene orale e sottoporsi a regolari visite dal dentista.
- I pazienti vanno correttamente informati sui benefici della terapia e sui possibili rischi connessi, compresa la reale entità del rischio di ONJ, e vanno invitati a comunicare al loro dentista da quanto tempo sono in terapia con BP e quali bisfosfonati utilizzano.
 - In considerazione del lungo periodo di terapia necessario per aumentare il rischio di ONJ e dell'esiguità dello stesso, non sono necessari accertamenti o visite odontoiatriche preventive.
 - Se un soggetto è in terapia continuativa con BP orali da più di tre anni e ha una buona *compliance* si dovrà stratificare il rischio legato alla terapia con bisfosfonati alla presenza di altri fattori individuali (diabete, uso di cortisonici ecc.). Il periodo di tre anni è definito empiricamente sui dati di ONJ con alendronato. Non vi sono dati per la terapia endovenosa:
 - è preferibile che un'eventuale patologia periodontale venga adeguatamente risolta prima di sottoporsi a interventi invasivi a livello del cavo orale
 - non vi è controindicazione a eseguire impianti, anche se è consigliato ottenere un consenso informato
 - all'estrazione o alla chirurgia periapicale è preferibile un intervento endodontico. Si possono consigliare, nei casi di necessità, protocolli estrattivi "dedicati"
 - se è necessario un intervento chirurgico nel cavo orale, alcuni odontoiatri suggeriscono la sospensione del bisfosfonato per un periodo di tre mesi (prima e dopo), ma, data la lunga emivita del farmaco nell'osso, non vi è alcuna evidenza che ciò riduca realmente il rischio di ONJ. Per lo stesso motivo, peraltro, è probabile che ciò non comprometta significativamente l'esito della terapia per l'osteoporosi.
 - Qualora il paziente sviluppi ONJ, la scelta se sospendere definitivamente o temporaneamente la terapia con bisfosfonati va valutata in base al profilo di rischio/beneficio generale del paziente.

Per favorire la corretta valutazione del rischio di ONJ e l'adozione di opportune misure preventive, proponiamo di seguito un esempio di lettera informativa destinata al dentista che sta per eseguire procedure odontoiatriche su una paziente in trattamento con bisfosfonati per osteoporosi.

Gentile Collega,

la sua paziente è in trattamento con bisfosfonati (.....) per osteoporosi.

La terapia con bisfosfonati per malattie maligne (metastasi ossee, ipercalcemia maligna ecc.), con dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi, si associa a un aumentato rischio (sino al 1%) di sviluppo di una sindrome definita osteonecrosi delle ossa del cavo orale (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ). In verità è stato successivamente osservato trattarsi di una osteomielite quasi sempre legata a una infezione da Actinomiceti.

Questo effetto collaterale dei bisfosfonati si verifica molto più raramente in pazienti in trattamento per l'osteoporosi che si sottopongono a interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo.

Una regolare igiene orale in questi pazienti è una efficace e sufficiente misura di prevenzione dell'ONJ. In pazienti a più elevato rischio infettivologico (diabetici, immunodepressi, in terapia cortisonica cronica, anziani ecc.), qualora si rendesse necessario un intervento odontoiatrico invasivo, può essere consigliabile l'utilizzo di antisettici locali e antibiotici (es. beta-lattamici o tetracicline) nel giorno antecedente l'intervento e per 4-5 giorni dopo. Una breve sospensione del bisfosfonato (per esempio, 2 settimane prima e 2 settimane dopo l'intervento) è probabilmente non necessaria, ma comunque ininfluenza sull'esito della terapia per l'osteoporosi.

Queste precauzioni consentono virtualmente di azzerare il pur remoto rischio di ONJ in pazienti in trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi.

Cordiali saluti