

EVENTI AVVERSI DEI BISFOSFONATI

Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie, Maurizio Mazzantini

U.O. Reumatologia, Università di Pisa

INTRODUZIONE

Dopo 40 anni di impiego in numerose malattie del metabolismo osseo, i bisfosfonati (BF) rappresentano a tutt'oggi il trattamento di prima scelta nell'osteoporosi (OP), soprattutto quella post-menopausale e quella indotta da glucocorticoidi (GC), nella malattia di Paget, nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze scheletriche associate a neoplasie (K).

Il primo utilizzo terapeutico di alendronato (ALN) nel 1995 [1] è stato seguito da 191 milioni di prescrizioni per BF [2]. Studi randomizzati e controllati (RCT) di durata non inferiore a 3 anni [1,3,4], seguiti da estensioni a 7 e 10 anni [5,6], hanno documentato riduzione dell'incidenza di fratture (Fx), incremento della densità minerale ossea e riduzione del *turnover* osseo (BT) [7].

Come classe di farmaci sono risultati generalmente ben tollerati, soprattutto se utilizzati in modo corretto, con una durata appropriata e in soggetti selezionati. Sono stati tuttavia segnalati a seguito del loro uso alcuni eventi avversi (EA), per lo più non gravi e caratterizzati da regressione completa alla sospensione del farmaco; per alcuni di questi il rapporto di causalità è ben definito, mentre per altri non lo è (o almeno non ancora), ma soprattutto la scarsa incidenza di alcuni di essi ne rende l'impatto clinico inconsistente. Il rapporto rischi/benefici del trattamento con BF è quindi del tutto favorevole (Tab. 1) [8,9].

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI DEI BISFOSFONATI

EA comuni e sicuramente associati

- EA GI (frequentemente conseguenti a scarsa *compliance*)
- ONJ (in oncologia)
- reazione di fase acuta (BF e.v.)
- EA renali (BF e.v.)

EA rari

- di qualunque tipo (cutanei, oculari ecc.)
- Fx femorali atipiche (associazione probabile ma molto rara)
- FA (associazione possibile)
- K esofageo (associazione possibile)
- aumentata mortalità

GI: gastrointestinali, FA: fibrillazione atriale

EA CUTANEI

Sono stati recentemente segnalati EA cutanei, che vanno da reazioni benigne da ipersensibilità (rossore, prurito, orticaria, fotosensibilità) a reazioni più severe, sebbene molto rare, come l'angioedema, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). Pertanto il Working Group della European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO) ha recentemente prodotto un *position paper* che include un algoritmo decisionale per gli EA cutanei da farmaci antiosteoporotici [10].

Nella letteratura pubblicata dal 1996 al 2009 sono stati selezionati 646 articoli, 17 dei quali descrivono *case report* di EA cutanei da farmaci antiosteoporotici. Nell'ambito di tali farmaci i BF sono apparsi associati a EA per lo più benigni e solo raramente gravi, con una frequenza comunque sempre molto bassa (da 1-10 su 1000 a <1 su 10.000) [11]. Nel *database* dell'FDA ARES (Adverse Event Reporting System) ALN, il cui utilizzo clinico risale al 1995, è risultato associato a 19 casi di SJS e a 15 casi di TEN, risedronato (RIS), il cui utilizzo clinico risale al 1997, è risultato associato a 5 casi di SJS e a 2 casi di TEN [12]. Per BF di più recente impiego come zoledronato (ZOL) e ibandronato (IBN), oltre a casi di EA di lieve entità, talvolta limitati alla sede dell'iniezione (tumefazione, dolore e irritazione locale), ARES riporta 1 caso di SJS con IBN, 4 casi di SJS e 4 casi di TEN con ZOL [12].

Il meccanismo patogenetico degli EA cutanei, non ancora chiarito, potrebbe identificarsi in interazioni del farmaco con il sistema immune o in un suo possibile ruolo di aptene o proaptene [13]. L'immediata interruzione del trattamento, anche per le forme più lievi, è fondamentale; in alternativa, e se necessario, si potrà ricorrere a GC per uso topico e antistaminici locali e/o sistemici. Nelle forme più gravi si dovrà far ricorso anche a GC sistemici e, qualora si verificano EA severi (quali SJS o TEN), a trattamenti specialistici appropriati. Nel complesso, comunque, gli EA sono benigni, estremamente rari e, anche se tali da indurre una vigilanza e un intervento specifico, il rapporto rischi/benefici dell'utilizzo dei BF nei confronti della prevenzione delle Fx è di gran lunga favorevole [10].

EA OCULARI

EA oculari come congiuntiviti, episcleriti e più raramente uveiti, panuveiti e scleriti sono stati segnalati soprattutto con l'uso di aminobisfosfonati (N-BF) come RIS, ALN, IBN, ZOL, con un'incidenza compresa fra 0,046% e 1% [8,14,15]. In un ampio *database* relativo a una coorte di veterani statunitensi [16] sono stati segnalati 7,9 casi di uveite/sclerite su 10.000 soggetti nei primi 180 giorni dall'inizio della terapia con BF. Il rischio relativo (RR) nei 6 mesi dall'inizio della terapia è risultato di 1,23 (IC95% 0,85-1,79) vs i soggetti non trattati. L'incidenza delle manifestazioni non mostrava alcun rapporto con la via di somministrazione del farmaco né con l'età dei soggetti. Gli Autori hanno concluso che uveite e sclerite sono EA rari in corso di terapia con BF e la loro incidenza non differisce da quella nei soggetti sani non trattati [16].

La patogenesi di queste manifestazioni sembrerebbe ricondursi a un accumulo di macrofagi/monociti già presenti nei tessuti oculari in condizioni normali, con liberazione di numerosi mediatori flogistici, incluse citochine (IL-6, TNF- α), nitrossido, PGE2 [17].

L'interruzione del trattamento e, nelle forme più severe, l'uso di GC sono seguiti da risoluzione della manifestazione; comunque si suggerisce di evitare l'utilizzo di N-BF, soprattutto se infusionali, in pazienti con storia di uveiti e infiammazioni oculari ricorrenti [8].

IPOCALCEMIA

Una riduzione dei livelli sierici di calcio conseguente all'inibizione del riassorbimento osteoclastico indotto dai BF, con aumento secondario dei livelli di PTH, è stata descritta già dal 1986 [18-20]. La comparsa di ipocalcemia, recentemente segnalata nello 0,2% dei pazienti trattati nello studio *pivotal* con ZOL (HORIZON-PFT) [21], e in tutti asintomatica, solo raramente è apparsa associata a sintomi clinici [22]. I pazienti più a rischio per questo evento sono quelli con deficit di vitamina D, alterata funzionalità paratiroidea, alterata funzionalità renale. Pertanto prima di iniziare una terapia con BF, soprattutto per via infusionale, è consigliabile un controllo dei livelli sierici di calcio, creatinina e 25(OH)D e una opportuna correzione di eventuali alterazioni [9].

DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO SEVERO

Nel periodo 1995-2003 ci sono state 118 segnalazioni all'FDA [23] di dolore muscolo-scheletrico (osseo, articolare e/o muscolare) in pazienti che avevano assunto ALN, nella stragrande maggioranza dei casi (n=112), e RIS (n=6), con remissione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento nel 66% dei casi documentabili.

Anche nei due grandi RCT condotti con ZOL [21,24] è stata documentata un'aumentata incidenza di tali manifestazioni nei pazienti trattati. Tuttavia un recente ampio studio osservazionale condotto su veterani statunitensi, con età di 65 anni e oltre, che aveva come obiettivo l'associazione tra dolore muscolo-scheletrico e BF, non ha in realtà confermato alcuna correlazione [25]. L'FDA, pur in assenza di una spiegazione fisiopatologica di tali manifestazioni [23], nel 2008 ha inviato un avvertimento agli operatori della salute pubblica sulla possibilità di tale evento in corso di terapia con tutti i BF attualmente sul mercato [26].

EA GASTROINTESTINALI

EA a carico del tratto gastrointestinale superiore (EAGI) di vario grado di severità, come dispepsia, esofagite da reflusso gastroesofageo, duodenite, gastrite, ulcere gastroesofagee o nausea, sono comuni in corso di terapia con BF [27-29] e il rapporto di causalità è parzialmente documentato in studi condotti nell'animale [30,31] e nell'uomo [32-36]. Non tutti gli studi hanno comunque confermato questa associazione [37] e del resto, in tutti gli RCT registrativi condotti con i BF orali e non, l'incidenza di EAGI è risultata molto bassa e comparabile a quella dei gruppi placebo. Tuttavia bisogna sottolineare che in tali studi i pazienti con preesistenti problematiche GI, o che utilizzavano FANS, GC o inibitori di pompa, venivano esclusi dall'arruolamento; solo nei due RCT condotti con RIS, VERT-NA [3] e VERT-MN [38], sono stati inclusi anche pazienti con preesistenti o concomitanti malattie GI o in trattamento con FANS, GC o aspirina (ASA). Una rassegna sistematica di 6 RCT non ha evidenziato differenze fra ALN e controlli nelle interruzioni del trattamento per EAGI in un totale di oltre 8000 donne in post-menopausa [39]; se bisogna sottolineare che nella maggior

parte di tali studi le donne con preesistenti manifestazioni a carico del tratto gastroesofageo erano state escluse, un'analisi a posteriori, nell'ambito di un RCT, di un sottogruppo in cui erano state incluse donne in trattamento con FANS non ha evidenziato comunque differenze con il gruppo placebo [40]. Del resto un ampio studio di sorveglianza *post-marketing* relativo all'utilizzo di ALN ha riportato una frequenza di EA esofagei dello 0,04% [34].

Sebbene gli EAGI rappresentino la causa più comune di interruzione del trattamento – nella stragrande maggioranza dei casi conseguente ad assunzione del farmaco non aderente alle raccomandazioni (quantità di acqua da assumere, posizione seduta o in piedi da mantenere) [34] – solo raramente si tratta di eventi gravi, tali da rendere necessaria l'ospedalizzazione [33,41,42]. I dati derivanti da un ampio programma sulla sicurezza dei farmaci negli ultra-sessantacinquenni condotto in Pennsylvania (PACE) hanno evidenziato un'incidenza di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto GI superiore, nei primi 180 giorni dall'inizio del trattamento con ALN e RIS, di 0,91 per 100 individui-anno [43]. Dallo studio emerge peraltro che una notevole proporzione di pazienti era in concomitante trattamento con FANS o GC, il che sicuramente ha contribuito a questa elevata incidenza, mentre non si rilevano differenze fra ALN e RIS nella frequenza di tali eventi [43]. A questo proposito, alcuni studi endoscopici avevano evidenziato una minore incidenza di erosioni del tratto GI superiore con RIS rispetto ad ALN [44, 45], ma questo riscontro non ha trovato conferma in studi comparativi "testa a testa" fra i due farmaci [46,47].

Recentemente è stato pubblicato uno studio di coorte derivato da un *database* nazionale danese in cui oltre 100.000 soggetti che avevano utilizzato farmaci antiosteoporotici dal 1996 al 2006 sono stati confrontati ciascuno con 3 controlli comparabili per sesso ed età (oltre 300.000 soggetti) [48], con l'obiettivo di valutare gli EAGI prima e dopo l'inizio dei vari trattamenti. Dall'analisi cruda dei risultati è emerso che l'aumentato rischio di EA gastrici ed esofagei era già presente prima dell'assunzione di molti dei farmaci antiosteoporotici; dopo l'aggiustamento per uso di FANS, ASA e GC sistemici, alcolismo, uso di farmaci antiulcera e supplementi di potassio, l'eccesso di rischio si è conservato solo per PTH, etidronato (ETD), clodronato (CLO), ALN, pamidronato (PAM) e raloxifene (RLX) (Tab. 2 e 3). Per quanto riguarda invece gli EA gastrici ed esofagei verificatisi dopo l'inizio dei vari trattamenti, un aumentato rischio, aggiustato per le variabili già indicate, è emerso solo per RLX, ETD, CLO e ALN (Tab. 2 e 3). Gli Autori confermano dunque l'aumentata incidenza di EAGI anche severi (ulcere, perforazione esofagea, ecc.) associata all'utilizzo dei farmaci antiosteoporotici, ma sottolineano che in molti casi tale aumento era già presente prima dell'inizio della terapia, ipotizzando pertanto il ruolo della malattia di per sé, di comorbilità e di trattamenti concomitanti come FANS, ASA e GC sistemici.

La patogenesi di questi eventi in parte si identifica nella cosiddetta, seppur rara, esofagite "da compressa" [34,49], per irritazione esofagea diretta causata dal passaggio della compressa; altri fattori patogenetici postulati sono la presenza di reflusso gastroesofageo con abbassamento del pH al di sotto di 3,5 [50] e il ritardo nella guarigione della mucosa per indebolimento della barriera idrofobica [51] e per effetto lesivo sui cheratinociti [52] conseguente all'inibizione della via del mevalonato da parte dei BF.

Un altro meccanismo, che ipotizza il ruolo di un'ipersensibilità ritardata mediata

TABELLA 2. RISCHIO AGGIUSTATO DI EVENTI AVVERSI ESOFAGEI PRIMA E DOPO L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIOSTEOPOROTICA (MOD. DA [48])

Farmaco	OR (IC95%) prima	HR (IC95%) dopo
Raloxifene	1,23 (0,92-1,66)	2,00 (1,16-3,44)*
Paratormone	3,10 (1,05-9,16)*	-
Etidronato	1,14 (1,04-1,26)*	1,56 (1,35-1,80)*
Clodronato	9,11 (2,71-30,7)*	2,08 (0,19-23,1)
Pamidronato	-	-
Alendronato	1,07 (0,99-1,16)	1,86 (1,49-2,32)*
Ibandronato	1,65 (0,74-3,70)	-
Risedronato	0,98 (0,57-1,67)	-
Zoledronato	-	-
Ranelato di stronzio	1,12 (0,62-2,00)	-

OR *odds ratio*, IC95%, intervallo di confidenza al 95%, HR *hazard ratio*

*OR e HR per esofagite, ulcerazione esofagea o perforazione esofagea rispettivamente prima e dopo l'inizio della terapia antiosteoporotica, aggiustato per farmaci antiulcera, alcolismo, uso di FANS/ASA, supplementi di potassio, glucocorticoidi sistemici, confrontato con i *non user*

TABELLA 3. RISCHIO AGGIUSTATO DI ULCERE GASTRODUODENALI PRIMA E DOPO L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIOSTEOPOROTICA (MOD. DA [48])

Farmaco	OR (IC95%) prima	HR (IC95%) dopo
Raloxifene	1,23 (1,07-1,42)*	1,11 (0,83-1,49)
Paratormone	1,30 (0,76-2,21)	-
Etidronato	1,39 (1,32-1,45)*	1,40 (1,31-1,49)*
Clodronato	1,01 (0,63-1,62)	2,01 (1,08-3,73)*
Pamidronato	0,14 (0,02-0,93)*	-
Alendronato	1,12 (1,08-1,16)*	1,45 (1,31-1,61)*
Ibandronato	0,88 (0,60-1,29)	-
Risedronato	1,00 (0,78-1,28)	-
Zoledronato	-	-
Ranelato di stronzio	1,21 (0,93-1,58)	-

OR *odds ratio*, IC95%, intervallo di confidenza al 95%, HR *hazard ratio*

*OR e HR per ulcere gastroduodenali rispettivamente prima e dopo l'inizio della terapia antiosteoporotica, aggiustato per farmaci antiulcera, alcolismo, uso di FANS/ASA, supplementi di potassio, confrontato con i *non user*

da linfociti T [53], è stato di recente suggerito almeno per quei pazienti che non presentano fattori di rischio (esofagite da reflusso gastroesofageo, assunzione del farmaco non corretta, anomalie esofagee) e nei quali la sintomatologia esofagica si manifesta entro 48 ore dall'ingestione della prima compressa, accompagnata da sintomi sistemici come febbre, dolore toracico, innalzamento della proteina C-reattiva (PCR).

TUMORE DELL'ESOFAGO

In una lettera pubblicata nel *New England Journal of Medicine* nel 2009 [54], si fa menzione di segnalazioni all'FDA di 23 casi di K esofageo in corso di trattamento con ALN, per un periodo medio alla diagnosi di 3 anni (*range* 0,5-10 anni) nei 16 pazienti in cui tale valutazione era stata possibile [54]. Sempre nella stessa lettera si segnalano 31 pazienti provenienti dall'Europa e dal Giappone, con diagnosi di K esofageo, nei quali il farmaco sospettato risulta-

va essere ALN in 21, RIS, IBN ed ETD (o una combinazione dei tre) in 6 e BF imprecisati in 4. In questi pazienti la durata media del trattamento con BF, valutabile in 21 di essi, era di 2,2 anni (*range* 0,3-8 anni). Nei casi segnalati all'FDA la presenza di esofago di Barrett (lesione considerata prestadio dell'adenocarcinoma esofageo) veniva riportata in 1 paziente e nei casi europei e giapponesi in 3 pazienti. L'Autore concludeva che i BF non dovrebbero essere prescritti in soggetti con tale lesione e che, tenendo conto della possibile concomitanza di lesioni esofagee, documentate in pazienti che assumono BF [33,34], sarebbero auspicabili studi sul possibile ruolo di tali farmaci nell'indurre un aumentato rischio di K esofageo [54].

Successivamente a questa lettera ne sono state pubblicate cinque, sempre nella stessa rivista, che commentavano negativamente la possibile associazione fra BF e K esofageo, sia per la brevità dell'esposizione ai farmaci al momento della diagnosi (intorno a 2 anni in media) sia per la mancanza di informazioni, a parte la diagnosi di esofago di Barrett in alcuni casi, relative a preesistenti fattori di rischio [55-59]. In due di queste lettere venivano riportati dati del registro nazionale danese [55] e del registro statunitense di sorveglianza oncologica [56], che non confermavano un'aumentata incidenza di K esofageo. Nello studio danese [55] 13.678 pazienti con Fx che nel periodo 1995-2005 avevano ricevuto almeno una prescrizione per BF orali, con una durata media di esposizione di 2,1 anni, sono stati confrontati con 27.356 pazienti, anch'essi con Fx, comparabili per sesso ed età, che non avevano invece ricevuto alcuna prescrizione per BF. Sono stati identificati 37 casi di K esofageo e 48 casi di K gastrico su 128.300 pazienti-anno. I pazienti trattati con BF non risultavano ad aumentato rischio di K esofageo o gastrico [*hazard ratio* (HR) per i due K combinati 0,78; IC95% 0,49-1,26]. Nello studio statunitense [56] è stata confrontata l'incidenza di K esofageo in soggetti in trattamento con BF orali o con altri farmaci antiosteoporotici e soggetti inclusi nel registro Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) del National Cancer Institute [60]. Dall'analisi dei risultati (Tab. 4) non è emersa un'aumentata incidenza di K esofageo nei soggetti in trattamento con BF (25.929 casi) in confronto a quelli in trattamento con altri farmaci antiosteoporotici e a quelli del registro SEER.

Successivamente uno studio di coorte caso-controllo, che ha utilizzato lo UK General Practice Research Database (UK-GPRD), ha invece valutato l'aumento

TABELLA 4. INCIDENZA DI K ESOFAGEO NEI SOGGETTI IN TERAPIA CON BISFOSFONATI ORALI, IN TERAPIA CON ALTRI FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI E NEI SOGGETTI DEL REGISTRO SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER) DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE (MOD. DA [56])

Gruppo	Tasso di incidenza per 100.000 persone	Rate ratio (IC95%)
Soggetti in terapia con BF orali	26,7	-
Soggetti in terapia con altri farmaci per osteoporosi	48,4	0,55 (0,06-4,72)
Soggetti nel registro SEER*	23,7	1,12 (0,26-4,84)

*Surveillance Epidemiology and End Results: i risultati sono per strati di 5 anni in uomini e donne con ≥ 65 anni. Nessun aumento del tasso di incidenza nel confronto tra soggetti che avevano assunto BF orali, quelli che avevano assunto altre terapie per l'osteoporosi (raloxifene o calcitonina) e quelli nel registro SEER; il tasso $< 1,00$ indica un ridotto rischio in coloro che hanno assunto BF orali. IC: intervallo di confidenza

dell'incidenza di K esofageo, gastrico e coloretale in rapporto all'uso e alla dose di BF, nel periodo 1995-2005, in soggetti con questi tre tipi di K, confrontati ciascuno con cinque controlli sani comparabili [61]. Solo il 3% dei casi di K esofageo risultava essere stato esposto ai BF orali, contro il 2,3% dei controlli sani. Il trattamento con BF risultava associato a un RR di 1,3 per il K esofageo, l'esposizione superiore a 3 anni aumentava a 2,24 tale rischio e un numero di prescrizioni uguale o superiore a 10 risultava associato a un RR di 1,93 vs un RR di 0,93 per un numero di prescrizioni inferiore a 10 (Fig. 1). Non emergeva alcuna differenza in rapporto al tipo di BF, sebbene fosse stato incluso anche un non N-BF come ETD e i pazienti in trattamento con BF risultassero più anziani rispetto a quelli non in trattamento.

Per quanto riguarda il K gastrico e coloretale, non è emersa alcuna associazione con la prescrizione di BF (RR 0,87). Gli Autori hanno concluso che prescrizioni di BF in numero uguale o superiore a 10, per un periodo superiore a 5 anni, si accompagnano a un aumentato rischio di K esofageo.

A risultati del tutto opposti sono giunti invece gli Autori di un altro studio pubblicato nello stesso periodo che, utilizzando il medesimo database UK-GPRD [62], ha valutato pazienti trattati con BF (41.826) nel periodo 1996-2006, confrontati con altrettanti controlli (41.826) comparabili per sesso ed età. Il periodo medio di osservazione era di 4,5 anni ed erano stati esclusi i soggetti con un periodo di osservazione inferiore a 6 mesi. L'incidenza di K esofageo e gastrico combinati risultava di 0,7 per 1000 persone-anno in entrambi i gruppi (Fig. 2), mentre l'incidenza di K esofageo da solo risultava di 0,48 e di 0,44 per 1000 persone-anno, rispettivamente nel gruppo trattato e nel gruppo di controllo. Fra i due gruppi non emergeva alcuna differenza nel rischio per i due tipi di K e per il K esofageo da solo, in rapporto al tipo di BF o alla durata di assunzione. Gli Autori hanno pertanto concluso che l'uso di BF orali non si associa alla comparsa

FIGURA 1. RISCHIO RELATIVO (RR) DI K ESOFAGEO, GASTRICO E COLORETTALE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BISFOSFONATI ORALI (DATI UK-GPRD) (MOD. DA [61])

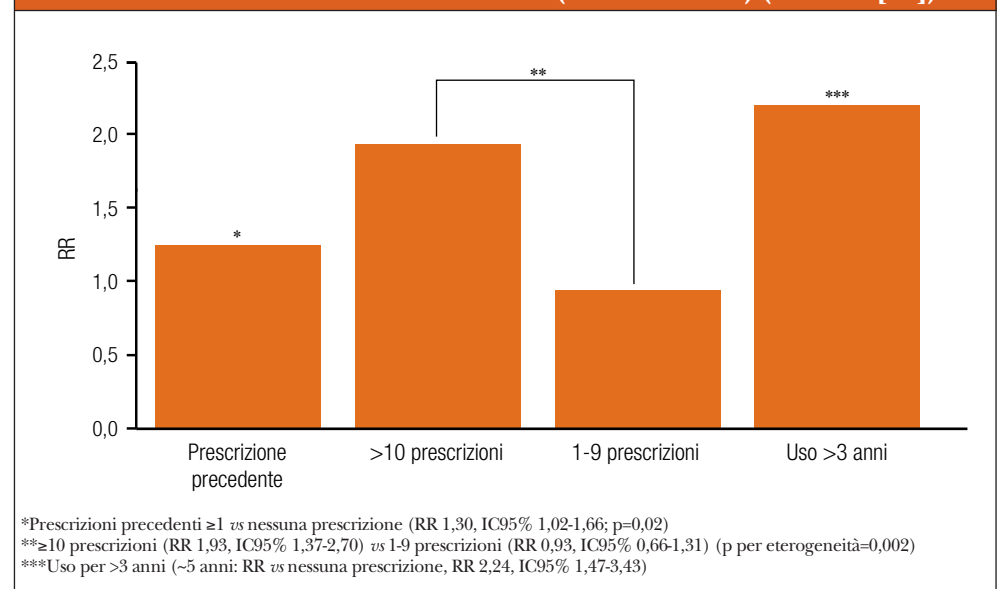
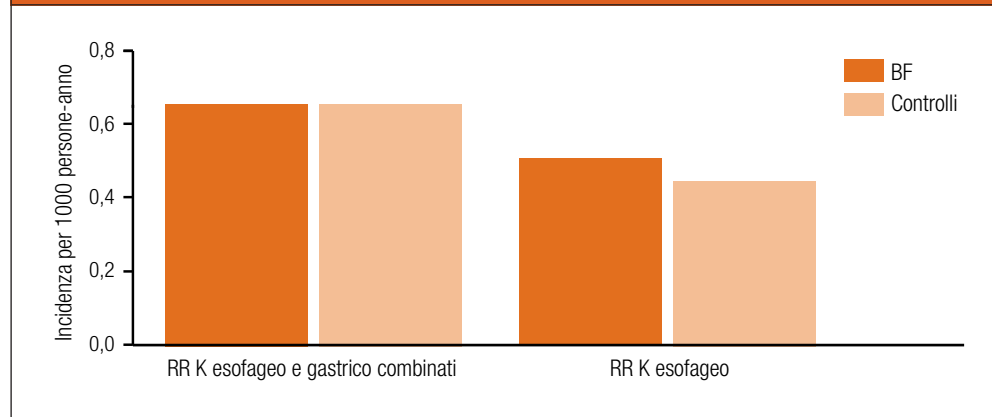


FIGURA 2. RISCHIO DI K ESOFAGEO E GASTRICO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BISFOSFONATI ORALI (DATI UK-GPRD) (MOD. DA [62])



di K gastrico o esofageo. In realtà fra i due studi emergono alcune differenze che possono spiegare le conclusioni opposte. Di fatto il primo studio [61] ha utilizzato un registro nazionale oncologico e i casi di K esofageo erano 2254, mentre il secondo studio [62] ha utilizzato un registro di prescrizioni per i BF. Pertanto limiti del secondo studio potevano essere l'aderenza subottimale alle prescrizioni e gli accertamenti diagnostici poco accurati relativi all'incidenza di K, mentre nel primo studio mancavano dati non solo sull'aderenza al trattamento con BF, ma anche su modalità non corrette di assunzione che avrebbero potuto essere responsabili delle lesioni esofagee; inoltre nel primo studio il numero di pazienti esposti ai BF era molto limitato (453) rispetto ai 2954 casi di K esofageo; in nessuno dei due studi si fa infine menzione del tipo istologico di K e del tipo di BF utilizzato.

La patogenesi del potenziale cancerogeno dei BF non trova in realtà alcuna documentazione. Non ci sono infatti studi nell'animale che abbiano valutato se i BF possano indurre una trasformazione maligna dell'epitelio esofageo; studi *in vitro* che hanno utilizzato culture di cheratinociti hanno invece documentato che gli N-BF inibiscono anziché stimolare la crescita di tali cellule [52].

Di fatto, pur potendo i BF causare lesioni esofagee, soprattutto quando assunti in modo non corretto, e potendo tali lesioni rappresentare un fattore di rischio per K esofageo, come documentano alcuni, ma non tutti gli studi, l'utilizzo dei BF orali non risulta comunque essere frequente nei pazienti con K esofageo [61] e pertanto al momento non c'è evidenza di un rapporto di causa-effetto. Tuttavia, nei pazienti in trattamento con tali farmaci, la comparsa di sintomi quali disfagia, dolore o altro deve indurre a una accurata valutazione e il loro utilizzo deve essere evitato in chi presenti esofago di Barrett o anomalie anatomiche esofagee [8].

REAZIONE DI FASE ACUTA

La comparsa di una sintomatologia simil-influenzale, caratterizzata da febbre con brividi, artralgie e mialgie e cefalea, chiamata reazione di fase acuta (APR), viene descritta in una percentuale del 10-50% dei pazienti entro 72 ore dalla prima somministrazione di un N-BF [63-65], in genere per via infusionale. Tale sintomatologia, della durata media di 3 giorni (talvolta fino a 14 giorni), è più fre-

quente dopo la prima infusione e tende a scomparire con le successive, come documentato anche dallo studio HORIZON-PFT [21,66] (Fig. 3); sembra inoltre essere meno frequente in chi è già stato esposto a N-BF orali [66]. Sebbene descritta prevalentemente dopo gli N-BF e.v., l'APR può manifestarsi anche con gli N-BF orali ad alto dosaggio, come IBN mensile (150 mg) [67]; tuttavia, in uno studio di confronto fra IBN orale giornaliero (2,5 mg) e IBN e.v., la sua frequenza risultava comunque più elevata con la seconda modalità di somministrazione (1,1% vs 4,9% rispettivamente) [68].

Per quanto riguarda la patogenesi delle manifestazioni che caratterizzano l'APR, l'aumento transitorio di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α e IFN- γ) prodotte dai linfociti T γ , δ -attivati è stato recentemente proposto come fattore causale della sintomatologia (Tab. 5, Fig. 4) [64,69,70]. Responsabili di tali alterazioni sarebbero proprio gli N-BF a elevata concentrazione in circolo che, captati dai monociti del sangue periferico, attraverso l'inibizione della via del mevalonato, indurrebbero in tali cellule l'accumulo di isopentenil difosfato (IPP),

FIGURA 3. SINTOMI DI FASE ACUTA CON INCIDENZA $\geq 5\%$ NEI 3 ANNI DI TRATTAMENTO CON ZOLEDRONATO: STUDIO HORIZON-PFT (MOD. DA [21])

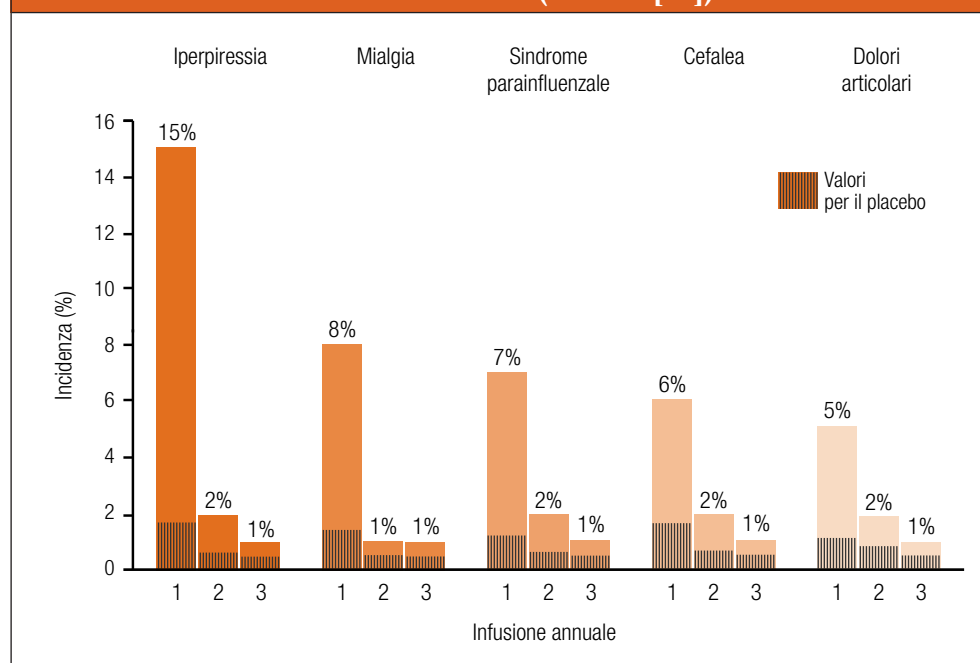
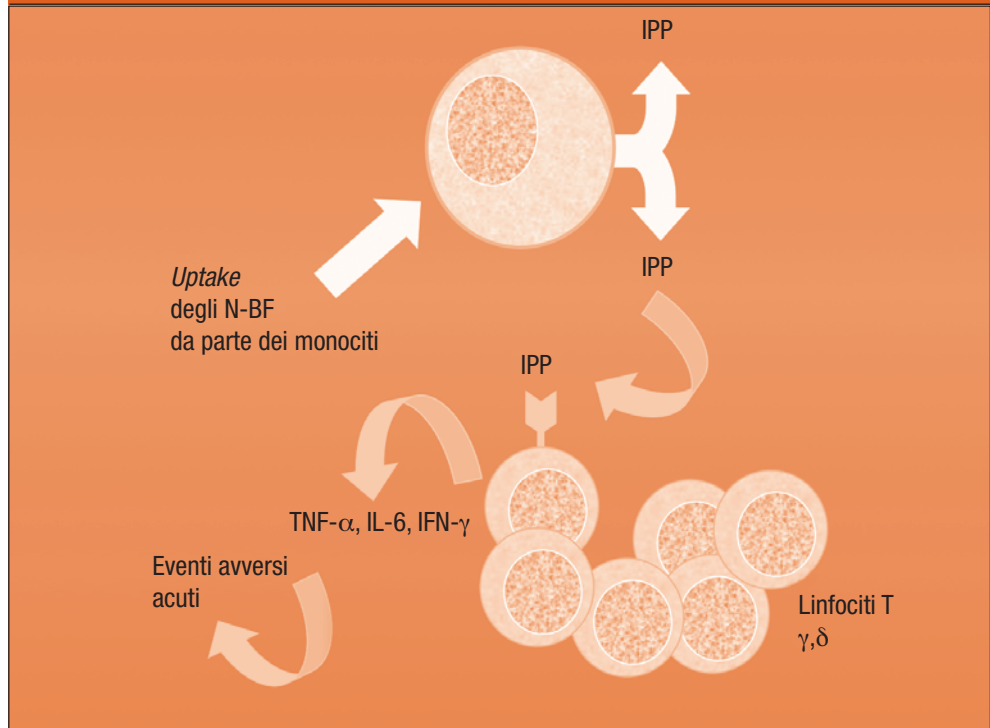


TABELLA 5. MANIFESTAZIONI DI FASE ACUTA DOPO TERAPIA CON BISFOSFONATI INFUSIONALI (MOD. DA [64])

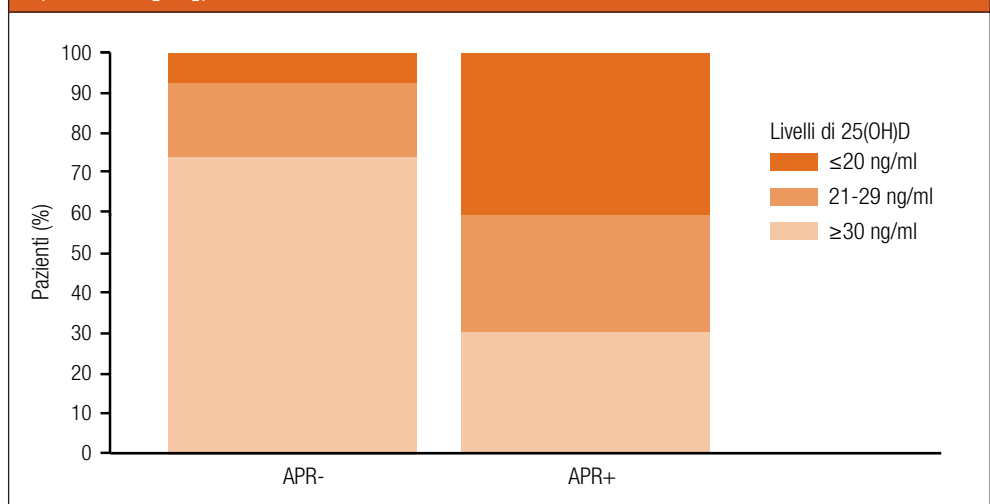
- Artralgie
- Mialgie
- Febbre
- Linfopenia di breve durata
- Innalzamento dei livelli di PCR
- Innalzamento dei livelli di IL-6 e IL-1
- Insensibilità a successive stimolazioni per alcuni mesi

FIGURA 4. POSSIBILE MECCANISMO PATOGENETICO DELLA REAZIONE DI FASE ACUTA (MOD. DA [69-71])



che è un potente stimolatore dei linfociti T γ,δ [71]. È stata recentemente dimostrata, in pazienti in trattamento con ZOL, un'associazione inversa fra livelli sierici di 25(OH)D e comparsa dell'APR (Fig. 5) [65], associazione confermata recentemente anche in bambini trattati con BF e.v. [72]; pertanto prima della terapia infusionale si suggerisce di correggere eventuali livelli di vitamina D in-

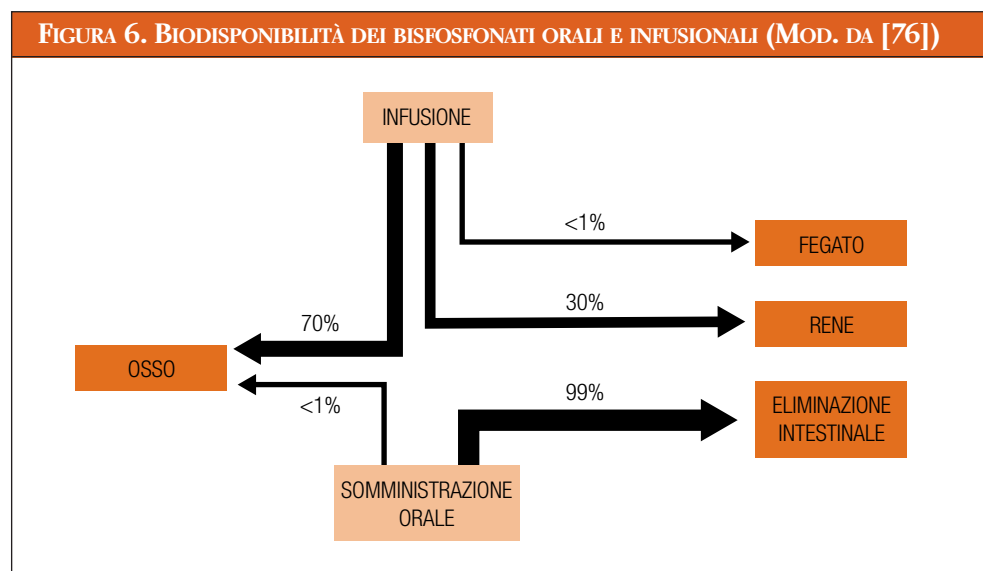
FIGURA 5. DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI PAZIENTI CON DIFFERENTI LIVELLI SIERICI DI 25(OH)D IN RAPPORTO ALLA COMPARSA DELLA REAZIONE DI FASE ACUTA (MOD. DA [65])



friori alla norma [65,72]. Recenti lavori hanno peraltro documentato, in pazienti trattati con ZOL, che la somministrazione di acetaminofene riduce significativamente l'incidenza e la severità della sintomatologia dell'APR [73], mentre con l'impiego di fluvastatina non è stato documentato alcun effetto preventivo [73,74].

EA RENALI

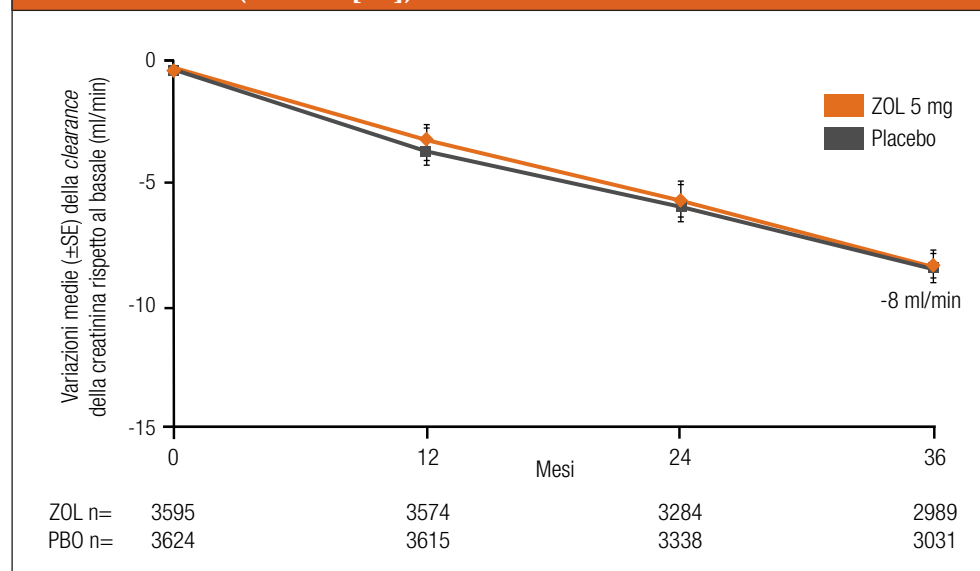
Come l'APR, anche gli EA renali, soprattutto gravi, sono riconducibili pressoché esclusivamente ai BF infusionali. I BF non vengono metabolizzati [75,76] e la quota che non si lega all'osso viene eliminata per via renale nelle prime ore dopo la somministrazione, attraverso filtrazione glomerulare passiva e secrezione tubulare attiva [77,78]. Poiché i BF orali sono caratterizzati da scarso assorbimento intestinale (<1% della dose assunta) e da elevata affinità per i cristalli di idrossiapatite, il 27-62% della quota circolante viene captato dall'osso e la loro eliminazione per via renale è molto ridotta [75,77] (Fig. 6); la farmacocinetica dei BF e.v. è invece totalmente diversa, in quanto circa il 50-70% della dose infusa è incorporata nell'osso e la restante quota è eliminata prevalentemente per via renale [76,79-81] (Fig. 6). Di fatto, sebbene le agenzie regolatorie abbiano emesso avvertimenti sull'impiego anche dei BF orali nei pazienti con *clearance* della creatinina (ClCr) <30 ml/min [82], l'utilizzo di tale via di somministrazione non sembra associato a significativa nefrotossicità [9,83-85]. Negli studi registrativi con BF orali non sono emersi in realtà EA renali [1,3-6], nonostante sia presumibile che molte delle donne anziane partecipanti agli RCT avessero una ClCr <30 ml/min; nella maggior parte di tali studi, infatti, la ClCr non rientrava tra i criteri per l'arruolamento e solo livelli di creatininemia >2,0 mg/dl rappresentavano un criterio di esclusione. Inoltre, in due studi *post-hoc* degli RCT registrativi condotti con ALN e RIS, non è emersa alcuna alterazione della funzione renale anche in donne con filtrato glomerulare (GFR) di 15 ml/min [86-87]. Episodi di necrosi tubulare acuta e glomerulosclerosi focale segmentaria in seguito alla somministrazione di BF e.v. di elevata potenza come ZOL, PAM e IBN



sono stati documentati in studi sia nell'animale [88] sia in pazienti trattati con alte dosi di BF e.v. per ipercalcemia maligna, mieloma multiplo e K metastatico; in questi casi le alte concentrazioni plasmatiche erano da ritenersi responsabili del danno glomerulare e tubulare [79,89].

Alle dosi registrate per l'OP, sia ZOL sia IBN e.v. hanno indotto solo lievi e transitorie modificazioni della funzionalità renale, clinicamente non rilevanti, in pazienti con ClCr >30 ml/min. Nello studio HORIZON-PFT, l'infusione annuale di 5 mg, della durata di 15 minuti, non si è accompagnata a variazioni significative della ClCr rispetto al placebo al termine dei 3 anni di trattamento [21]; inoltre le concentrazioni sieriche della creatinina nei 9-11 giorni dopo l'infusione, valutate in >5000 pazienti dello studio, hanno mostrato un aumento di 0,5 mg/dl rispetto al placebo solo dopo la seconda infusione [90]. Un incremento >0,5 mg/dl è stato osservato in 5 pazienti trattati con ZOL e in 1 paziente del gruppo placebo, nei quali la ClCr stimata era compresa fra 30 e 35 ml/min [90]. La riduzione rispetto al basale di 8 ml/min dei valori di ClCr dopo 3 anni, presente sia nel gruppo ZOL sia nel gruppo placebo (Fig. 7), è da considerarsi del tutto sovrapponibile a quella della popolazione generale della stessa fascia di età nell'arco di 3 anni [90]. Un'insufficienza renale acuta tale da richiedere l'ospedalizzazione è stata segnalata in 4 pazienti del gruppo ZOL e in 3 del gruppo placebo, e nel complesso l'incidenza di insufficienza renale era simile nei due gruppi (0,10% nel gruppo ZOL e 0,18% nel gruppo placebo) [90]. Pertanto le variazioni transitorie annuali della creatinina sierica dopo l'infusione di ZOL, significative nei confronti del placebo (1,3% vs 0,4% rispettivamente), alla fine dei 3 anni non hanno avuto un impatto sulla funzione renale differente da quello del placebo stesso. Tale aspetto è confermato anche dall'altro studio con ZOL (HORIZON-Recurrent Fracture Trial), che includeva 2000 pazienti di ambo i sessi con un'età media più avanzata (75,5 anni) rispetto a quella del *trial* HORIZON-PFT; anche da tale studio non sono emerse differenze fra ZOL e placebo nella

FIGURA 7. VARIAZIONI DELLA CLEARANCE DELLA CREATININA NEI 3 ANNI DELLO STUDIO HORIZON-PFT (MOD. DA [90])



percentuale di pazienti con incremento della creatinina sierica di 0,5 mg/dl o con riduzione della ClCr a valori inferiori a 30 ml/min [24].

Nello studio DIVA (Dosing IntraVenous Administration), che ha confrontato IBN orale (2,5 mg) ed e.v. (2 mg ogni 2 mesi e 3 mg ogni 3 mesi) in 1395 donne con OP post-menopausale, l'incidenza di EA renali è risultata bassa e non sono state segnalate riduzioni della ClCr o casi di insufficienza renale acuta [68,91]. Un *database* cumulativo che includeva oltre 3000 donne con OP post-menopausale, trattate con IBN e.v. a dosi annuali comprese fra 2 e 12 mg, non ha evidenziato significativi EA renali [81].

Non esistono studi "testa a testa" fra IBN e.v. e ZOL e pertanto non disponiamo di dati comparativi sulla tossicità renale dei due BF; tuttavia due rassegne retrospettive derivate da *database* oncologici tedeschi, uno di pazienti con vari tipi di K [92] e l'altro di pazienti con mieloma multiplo [93], suggeriscono una maggiore nefrotossicità di ZOL rispetto a IBN (Fig. 8). Questo aspetto sembrava in realtà emergere anche dagli RCT condotti con IBN nell'OP post-menopausale [68,91], nei quali non è stato segnalato alcun caso di insufficienza renale acuta. Una possibile spiegazione della minore nefrotossicità di IBN rispetto a ZOL [85] potrebbe essere fornita dal maggior legame con le proteine (87% vs 56%) e dalla più breve emivita terminale tissutale (24 giorni vs 150-200 giorni) di IBN. Se dunque nei pazienti con OP il rischio di EA renali appare nel complesso molto basso, non solo per i BF orali, ma anche per i BF e.v. [9,84,85], vengono comunque suggerite per questi ultimi alcune precauzioni [84,85] (Tab. 6) come un'adeguata idratazione, la correzione dell'insufficienza vitaminica D, la misurazione della ClCr e quando possibile anche del filtrato glomerulare stimato (eGFR).

Di fronte a pazienti con Fx e con compromissione della funzione renale (soprattutto se di stadio 4 e 5) [94,95], che rappresenta una controindicazione all'uso di BF, la decisione terapeutica può peraltro divenire difficile. Nella Tabella

FIGURA 8. INCIDENZA DI INSUFFICIENZA RENALE IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO TRATTATI CON ZOLEDRONATO O IBANDRONATO (MOD. DA [93])

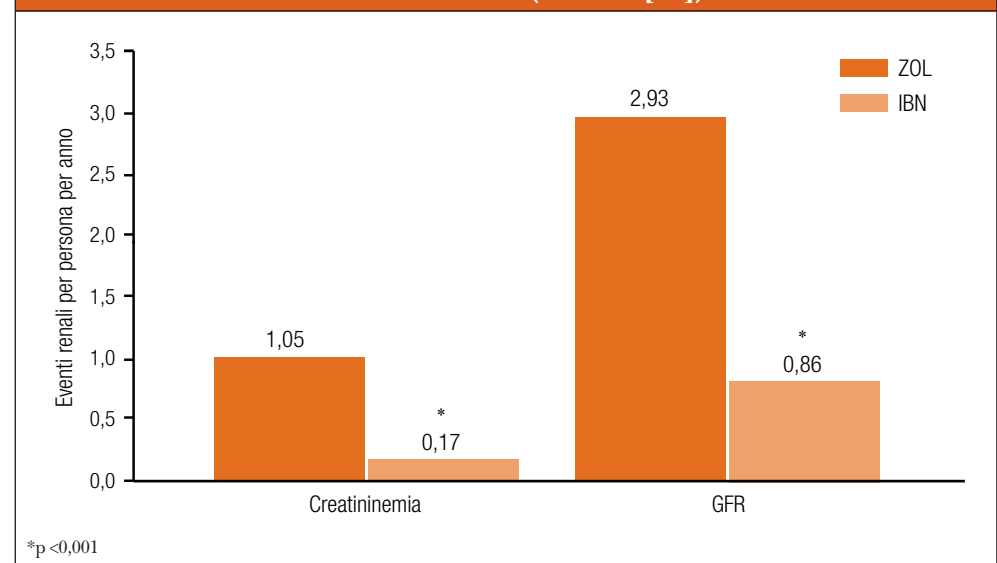


TABELLA 6. RACCOMANDAZIONI PER GLI EVENTI AVVERSI RENALI IN CORSO DI TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI E.V.

- La creatinina sierica dovrebbe essere valutata prima della somministrazione di qualsiasi BF e.v. (come precauzione per l'effetto di classe)
- I BF e.v. dovrebbero essere evitati nei pazienti con GFR <30 ml/min; considerare che pazienti con tali valori possono presentare normali livelli sierici di creatinina
- I pazienti dovrebbero essere ben idratati
- Il livello sierico della 25(OH)D dovrebbe essere ≥ 30 ng/ml
- Nel complesso il rischio di danno renale nei pazienti che ricevono BF e.v. per OP risulta essere molto basso e può essere ridotto ulteriormente assicurando adeguata idratazione e appropriati tempi di infusione

TABELLA 7. INDICAZIONI PER LA SOMMINISTRAZIONE DI BISFOSFONATI ORALI ED E.V. IN RAPPORTO ALLA FUNZIONALITÀ RENALE (MOD. DA [84])

GFR <90-30* ml/min (CKD di stadio 1-3) <ul style="list-style-type: none"> • Seguire le stesse indicazioni utilizzate per il trattamento dell'OP post-menopausale con le dosi usuali di BF • Se i parametri biochimici suggeriscono una CKD-MBD** considerare le strategie raccomandate dal gruppo KDIGO (Moe SM et al Kidney Int 2009) 	GFR <30-15 ml/min (CKD di stadio 4) Trattare (<i>off-label</i>) i pazienti con OP severa ad alto rischio fratturativo: <ul style="list-style-type: none"> • orale: dosi usuali per 2-3 anni; e.v.: dosi usuali somministrate lentamente (>30 min) GFR <15 ml/min (CKD di stadio 5): Considerare soltanto pazienti fratturati con OP severa: <ul style="list-style-type: none"> • orale: ½ dose per 2-3 anni; e.v.: ½ dose somministrata molto lentamente (>60 min)
--	---

* Le schede tecniche FDA differiscono per i vari BF

** Malattia del metabolismo minerale osseo (MBD) associata a CKD

7 vengono suggerite modalità di trattamento dell'OP, in presenza o meno di Fx, che tengono conto della definizione delle malattie del metabolismo minerale osseo associate a malattia renale cronica (CKD-MBD) e della loro classificazione in stadi di gravità [84,96,97]; tali modalità prevedono per esempio una riduzione della dose di BF sia orali sia infusionali, una durata del trattamento che non superi 3 anni, una maggiore durata del tempo di infusione in rapporto alla riduzione dell'eGFR [84,98,99].

FX FEMORALI (SUBTROCANTERICHE E DIAFISARIE) ATIPICHE

L'utilizzo dei BF si è accompagnato a una significativa riduzione dell'incidenza di Fx e, in coincidenza con la loro crescente diffusione nel mercato dei farmaci, si è assistito sia in Canada [100] sia negli Stati Uniti [101] a una riduzione delle Fx di femore.

Le Fx di femore si realizzano tipicamente a livello del collo e nella regione intertrocanterica, ma recentemente è stato segnalato un numero crescente di Fx localizzate nella regione diafisaria e distalmente al piccolo trocantere, che rappresentano il 5-10% delle Fx femorali; nell'ambito di queste, il 17-29% rientra nella definizione di Fx atipica [102] di cui sono stati ritenuti responsabili i BF, in particolare ALN [8,103-106]. Alla base di tale ipotesi sta soprattutto la presupposizione che la soppressione del *turnover* osseo, fisiologicamente importante nella riparazione dei microdanni strutturali ossei, se eccessiva e prolungata a seguito dell'uso dei BF, possa interferire con tale finalità riparativa e compromettere la competenza meccanica dell'osso [107-109] favorendo, a fronte

della riduzione delle Fx tipiche da OP, un'aumentata incidenza di Fx atipiche [110-112]. Queste Fx hanno caratteristiche in comune con le Fx da stress [113], come il fatto di essere inizialmente incomplete e spesso bilaterali, e la Task Force della American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) [102] le ha pertanto definite con criteri molto specifici e dettagliati, sottolineando che Fx femorali che soddisfacevano completamente tali criteri sono state riportate anche in soggetti mai trattati con BF [102]. Questo rapporto di non causalità con i BF è stato confermato anche in una rassegna sistematica di *case report* che ha identificato 141 casi, da cui emerge che né il trattamento con BF né tantomeno la sua durata rappresentano un prerequisito alla comparsa di Fx atipiche, in quanto alcune si erano verificate già nei primi 13-24 mesi e in un quarto dei casi si erano manifestate entro 3 anni dall'inizio del trattamento [114]. Un altro studio che ha confrontato l'incidenza di tali Fx in pazienti trattati con BF vs pazienti trattati con altri farmaci antiosteoporotici [115] ha messo in evidenza un aumento del rischio di Fx femorali atipiche con ALN e CLO, ma gli Autori sottolineano che tale aumento era presente già prima del trattamento con BF e con gli altri farmaci antiosteoporotici, ipotizzando il possibile ruolo patogenetico della malattia di base.

Nella rassegna di 20 anni di letteratura (1990-2010) effettuata dalla Task Force dell'ASBMR [102] vengono riportati 286 casi di Fx atipiche in associazione al trattamento con BF, per una durata di terapia compresa tra 1,3 e 17 anni (Tab. 8). La Task Force conclude pertanto che l'incidenza di Fx atipiche è estremamente bassa in rapporto al diffuso impiego dei BF, soprattutto se confrontata col numero delle Fx prevenute; che un rapporto di causalità non può essere al momento stabilito, anche se recenti osservazioni suggeriscono un aumento del rischio in rapporto a una esposizione prolungata ai BF; che una maggiore vigilanza su questo evento è comunque auspicabile.

Un ampio studio osservazionale di coorte in un registro danese [116] ha evidenziato che la distribuzione nella popolazione di tali Fx era del tutto simile a

TABELLA 8. REPORT DELLA TASK FORCE DELLA AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH (ASBMR) SULLE FRATTURE FEMORALI ATIPICHE (MOD. DA [102])

Rassegna della letteratura (gennaio 1990-30 aprile 2010)

Numero totale di casi riportati: 310

286 casi verificatisi in associazione con trattamento con BF per OP e 5 in pazienti in trattamento con BF per forme tumorali (mieloma o carcinoma renale metastatico). In 19 casi l'utilizzo dei BF non è stato identificato

Terapia:

- la maggioranza dei casi (160/189) si è verificata dopo monoterapia orale con ALN
- 12 pazienti trattati con RIS orale (di questi, 1 aveva assunto successivamente ALN orale, mentre 2 erano stati trattati precedentemente con ALN e un altro era stato trattato precedentemente con PAM)
- 4 pazienti trattati con una combinazione di PAM e.v. seguito da ZOL e.v. (mieloma)
- 4 pazienti trattati con PAM sia orale sia e.v. (OP)
- 2 pazienti trattati con ZOL e.v. (carcinoma renale e OP)
- 2 pazienti trattati con ALN orale seguito da IBN orale
- 102 pazienti trattati con un BF orale non specificato

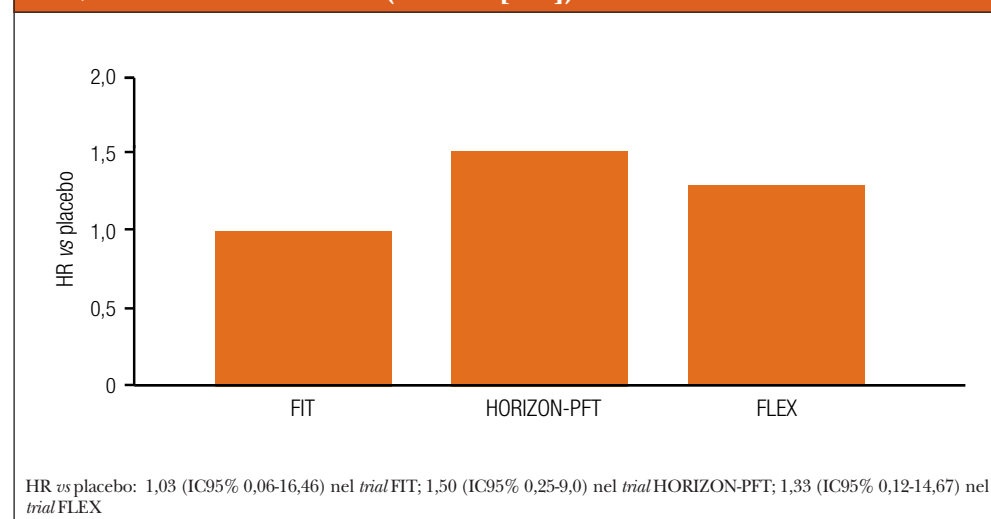
Durata della terapia con BF: 1,3-17 anni (la durata non è stata identificata in 1 paziente).

La durata mediana è risultata di 7 anni

quella delle Fx femorali tipiche, che l'esposizione ad ALN era la stessa nei vari tipi di Fx, che i pazienti che assumevano BF avevano un numero di Fx atipiche, rapportato al numero di Fx tipiche, sovrapponibile ai pazienti che non assumevano BF e che l'aderenza al trattamento con ALN riduceva il rischio di entrambi i tipi di Fx (almeno nel periodo di osservazione medio dello studio, di circa 2,5 anni). Gli stessi Autori, utilizzando i dati del medesimo registro, hanno osservato successivamente [117] che l'incidenza di Fx femorali atipiche nei pazienti trattati con ALN per un periodo medio di 6 anni non aumentava in base alla durata dell'esposizione, che tale incidenza era comunque molto bassa anche per una esposizione di 8,7 anni e che, se l'aderenza al trattamento rimaneva ottimale, si aveva un rischio significativamente ridotto sia per le Fx femorali tipiche sia per quelle atipiche. Anche i dati forniti da uno studio statunitense confermano la bassa incidenza di Fx atipiche (inferiore a 30 su 100.000 pazienti-anno) [118]; inoltre l'analisi dello Study of Osteoporotic Fractures (SOF), che ha utilizzato un ampio *database* prospettico di oltre 9000 donne seguite per 24 anni, evidenzia un'incidenza di 3 Fx subtrocanteriche vs 103 Fx femorali su 100.000 pazienti-anno [119]. Nei 3 RCT *pivotal* FIT, FLEX e HORIZON-PFT [4,6,21] sono state riportate 283 Fx femorali e di bacino su un *database* complessivo di 14.195 donne (Fig. 9) [120]; di queste, 12 Fx in 10 donne sono state classificate come Fx femorali atipiche, con un'incidenza di 2,3 su 10.000 donne-anno. In nessuno dei 3 studi, incluso il FLEX, in cui il trattamento con ALN arrivava a 10 anni, è emerso un aumento significativo del RR [120]. Un ampio studio caso-controllo su un *database* californiano ha riportato invece un'incidenza di Fx atipiche in 10 anni di esposizione ad ALN di 125 su 100.000 pazienti-anno [121].

L'ampio *range* di durata del trattamento con BF al momento della diagnosi di Fx atipica è un altro elemento che mette in dubbio il rapporto di causalità [102,114,118], sebbene da alcuni, inclusa la Task Force dell'ASBMR [8,102,118], venga suggerito di rivalutare, dopo 3-5 anni di terapia continuativa, l'ulteriore prosecuzione alla luce della presenza o meno di fattori di rischio (Fx prevalenti

FIGURA 9. HAZARD RATIO PER LE FRATTURE FEMORALI ATIPICHE NEI 3 STUDI PIVOTAL FIT, HORIZON-PFT E FLEX (MOD. DA [120])



e incidenti, uso di GC, malattia concomitante ecc.). Uno studio che ha specificamente valutato aspetti di *imaging* caratteristici delle Fx atipiche, come l'ispesimento della corticale, la bilateralità, l'aspetto iniziale di Fx incompleta, la localizzazione e così via, conclude peraltro che, nonostante la relativa rarità dell'evento, i radiologi dovrebbero prestare particolare attenzione all'identificazione di tali Fx [122], la cui incidenza, secondo un ampio *database* statunitense di controllo sulla prescrizione dei farmaci nella popolazione non istituzionalizzata (MEPS), sarebbe in crescita, sia pure di poco, a partire dal 1999 nelle donne in menopausa (ogni 100 Fx femorali di collo o intertrocanteriche tipiche, è stata rilevata 1 Fx atipica) [123]. Recentemente uno studio di popolazione che ha utilizzato un *database* svedese di 12.777 donne che avevano riportato una Fx femorale ha identificato, sulla base di specifici criteri radiografici, 59 pazienti con Fx atipiche. Gli Autori concludono che il rischio assoluto è comunque modesto (5 casi su 10.000 pazienti-anno), che la durata del trattamento (≥ 2 anni) influenzava il rischio e che dopo l'interruzione del farmaco il rischio diminuiva del 70% per anno dall'ultima assunzione [124].

Anche l'ECCEO ha istituito un gruppo di lavoro per l'identificazione delle Fx subtrocanteriche atipiche [125]; dopo una revisione della letteratura nel periodo 1994-2010, gli Autori concludono che il numero stimato di Fx atipiche in associazione con l'uso di BF è di 1 su 1000 pazienti-anno, che il rapporto rischi/benefici rimane sicuramente favorevole per i BF e, sebbene il nesso di causalità con tali farmaci debba essere meglio documentato, si raccomanda comunque una vigilanza da parte dei medici su questo evento.

Alla luce del crescente utilizzo dei BF in tutto il mondo, sembra pertanto opportuno, come suggerito dalla Task Force dell'ASBMR [102], dal gruppo di lavoro dell'ECCEO [125], dalla stessa FDA [126] e recentemente dall'EMA [127], considerare il possibile rischio di tali Fx legato all'assunzione di BF; per il momento non c'è comunque alcuna indicazione a sospendere l'impiego di questi farmaci, il cui beneficio in termini di Fx tipiche evitate sopravanza di gran lunga il rischio di un evento comunque molto raro.

L'EMA ha concluso recentemente, sulla base di una revisione dei dati disponibili su tali Fx, che si tratta comunque di un effetto di classe e pertanto non ascrivibile al solo ALN e ha esteso l'avvertenza su tale tipo di rischio a tutti i BF, soprattutto se utilizzati per 5 anni e oltre [127].

FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia che rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per ictus, episodi tromboembolici e scompenso cardiaco [128]. Il rischio di avere almeno un episodio di FA nell'arco della vita è $\geq 20\%$ nella popolazione generale [129] e l'*odds ratio* (OD), come per tutti gli eventi cardiovascolari (CV), aumenta nella popolazione anziana di 2,2 per ogni 10 anni di età [130] e raddoppia nell'arco di 3 anni in donne con età ≥ 75 anni in confronto a donne più giovani [131].

Un aumentato rischio di FA in associazione con l'uso dei BF è stato segnalato per la prima volta nello studio *pivotal* HORIZON-PFT [21], con un'incidenza di 6,9% vs 5,3% e, per quanto riguarda le forme di FA severa, di 1,3% vs 0,5%, rispettivamente nel gruppo trattato e nel gruppo placebo. Questo evento non è stato peraltro confermato nell'altro studio con ZOL (HORIZON-Recurrent Fracture

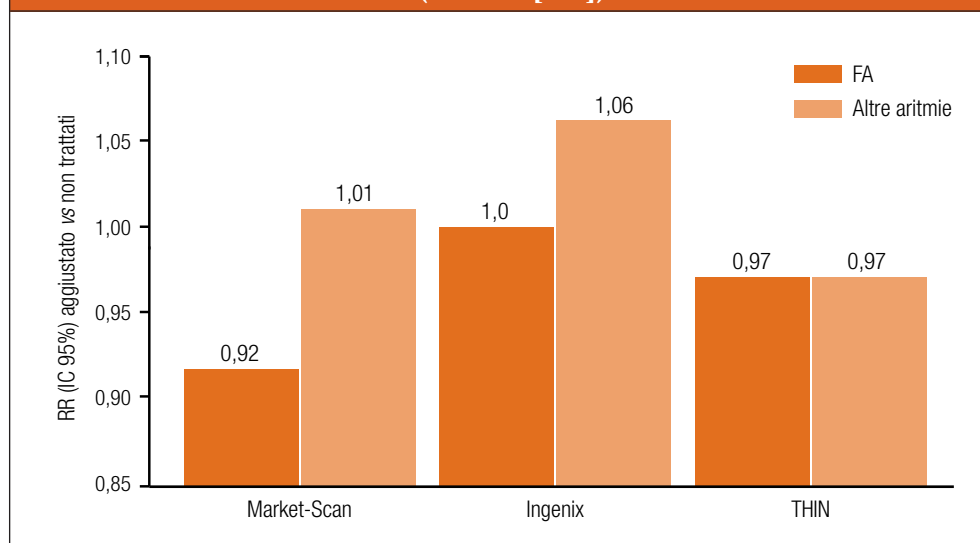
Trial), sebbene la popolazione arruolata fosse ancora più anziana [24]. La preoccupazione per tale tipo di evento, potenzialmente molto grave, ha indotto ad analisi retrospettive dei più importanti RCT *pivotal* condotti con ALN, RIS e IBN [132-134], che non hanno evidenziato un significativo aumento del rischio, anche se tale risultato potrebbe essere inficiato dal fatto che soprattutto nei primi RCT tale evento, precedentemente non segnalato, potrebbe non essere stato registrato.

Numerosi studi osservazionali, di coorte, caso-controllo, rassegne e metanalisi sono stati pubblicati successivamente, spesso con risultati contrastanti [8]. Per esempio, due studi di popolazione che hanno utilizzato entrambi un *database* danese sono arrivati a conclusioni opposte. Il primo ha valutato 13.586 pazienti con FA e *flutter* e 68.054 controlli, evidenziando il 3,2% di pazienti in trattamento con BF e il 2,9% di controlli con FA [135], con un RR di 0,95 associato all'uso attuale dei BF; tale RR non risultava influenzato dal numero delle prescrizioni ed era sovrapponibile in chi iniziava il trattamento e in chi era in trattamento da lungo tempo. Il secondo studio ha confrontato invece 15.795 pazienti che iniziavano la terapia con BF orali per un episodio fratturativo con 31.590 pazienti con Fx, ma non trattati con BF [136]. Il rischio di FA è risultato significativamente più elevato nei pazienti trattati con BF (1,29; IC 1,17-1,41) e rimaneva tale, anche se in misura ridotta (1,18; IC 1,08-1,29), dopo aggiustamento per concomitanti trattamenti e malattie. Tuttavia un aumento del rischio era presente anche nei pazienti che avevano interrotto la terapia dopo la prima confezione di farmaco e non risultava aumentato dall'elevata aderenza al trattamento; anzi, nei pazienti trattati, che risultavano a più elevato rischio di ospedalizzazione per FA, il rischio era inversamente proporzionale all'aderenza. Pertanto gli Autori hanno concluso che l'aumentata incidenza di FA nei pazienti con Fx in trattamento con BF orali (20,6% su 1000 pazienti-anno) vs pazienti con Fx non trattati (16,5% su 1000 pazienti-anno) poteva ricondursi all'uso di BF in pazienti già di per sé a rischio di eventi CV [136].

Studi epidemiologici retrospettivi, derivati da *database* statunitensi, hanno dato anch'essi risultati contrastanti. Il primo [137] è uno studio caso-controllo di piccole dimensioni relativo all'uso di ALN, condotto su 719 donne con FA e su 966 donne senza FA che fungevano da gruppo di controllo. Un numero significativamente maggiore di donne con FA (6,5%) aveva assunto ALN rispetto a quelle del gruppo di controllo (4,1%); l'uso di ALN si accompagnava a un aumento del rischio (OR 1,86; IC 1,09-3,15) dopo aggiustamento per varie comorbidità (malattie CV, diabete ecc.), ma il rischio non risultava comunque più elevato nelle pazienti in trattamento attuale rispetto a quelle in trattamento pregresso.

Il secondo è uno studio di coorte che ha analizzato 3 ampi *database* indipendenti di donne di età compresa fra 50 e 89 anni, in trattamento o meno con BF orali: 2 statunitensi (447.855 donne da Market-Scan e 156.103 donne da Ingenix) e 1 britannico (69.805 donne da THIN); tutte le donne erano state seguite dal 2002 al 2006 per comparsa di FA, per un periodo fino a 3 anni [138]. Dai 3 *database* non è emerso un aumentato rischio di FA e di altre aritmie in associazione al trattamento con ALN e RIS. I RR di FA dei 3 *database* sono risultati infatti di 0,92 (IC 0,85-0,99), 1,00 (IC 0,87-1,16) e 0,97 (IC 0,79-1,20) rispettivamente, e anche i RR di qualunque tipo di aritmia non erano significativi in tutti e 3 i *database* (Fig. 10).

FIGURA 10. RISCHIO RELATIVO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE IN TUTTI GLI STUDI CONDOTTI CON ALENDRONATO E RISEDRONATO (MOD. DA [138])



I risultati del *database* britannico hanno trovato conferma in un altro studio che ha utilizzato il *database* UK-GPRD, valutando 40.253 donne alle quali venivano prescritti BF orali [139]. Il rischio di comparsa di FA o *flutter* è risultato di 1,07 (IC 0,94-1,21), ma l'aumento del rischio compariva nelle prime settimane di trattamento per poi ridursi successivamente. Numerose rassegne e metanalisi hanno valutato l'incidenza di questo EA, anch'esse con risultati spesso non univoci [8]. La metanalisi di Loke e coll. ha evidenziato un rischio significativo di eventi severi di FA (OR 1,47; IC 1,01-2,14), ma non di tutti gli eventi di FA (OR 1,14; IC 0,96-1,36), e gli Autori concludono che l'associazione fra uso di BF e FA resta indefinita [140].

La metanalisi di Bhuriya e coll., che ha selezionato 4 studi omogenei (26.126 donne) evidenzia invece un aumentato rischio di FA severa nelle donne trattate con BF rispetto al placebo (RR 1,525; IC 1,166-1,994) e gli Autori concludono per un aumentato rischio di tale EA [141].

La metanalisi di Kim e coll. [142], che ha valutato complessivamente 266.761 pazienti, non ha evidenziato un aumentato rischio di FA (OR 1,04; IC 0,92-1,16), anche se gli Autori sottolineano una certa eterogeneità degli studi.

La metanalisi di Barrett-Connor e coll. [143] ha invece valutato tutti gli RCT condotti con ALN a tutti i dosaggi, esaminando complessivamente 9518 pazienti in trattamento con ALN e 7773 pazienti in trattamento con placebo. L'aumento del rischio di tutti gli eventi di FA è risultato non significativo (RR 1,16; IC 0,87-1,55), analogamente al rischio di eventi gravi (RR 1,25; IC 0,82-1,93); il rischio si riduceva a 0,97 (IC 0,51-1,85) quando dalla metanalisi veniva esclusa la coorte con Fx cliniche del FIT [132], che pertanto appariva influire in modo rilevante sull'incidenza di eventi gravi di FA. Anche il RR per altri eventi CV è risultato <1,0.

Recentemente uno studio di coorte retrospettivo, che ha utilizzato un *database* coreano [144], ha evidenziato che su 120.319 pazienti trattati con BF, lo 0,52% era andato incontro a episodi di FA e l'incidenza saliva a 0,67% nei pazienti trattati con farmaci antiosteoporotici diversi dai BF. Complessivamente il rischio di

sviluppare FA nel gruppo trattato con BF era inferiore (HR 0,52; IC 0,29-0,91) e si riduceva ulteriormente (HR 0,41; IC 0,23-0,75) nei pazienti con aderenza al trattamento >70%. Gli Autori ipotizzano dunque un effetto protettivo da parte dei BF nei confronti della FA.

Complessivamente, analizzando con attenzione i vari tipi di studi, metanalisi e rassegne, sembra di poter concludere che per il momento l'associazione fra uso di BF e FA sia probabile, ma comunque molto rara [8].

Già nel 2007 l'FDA [145], dopo una revisione di segnalazioni *post-marketing* di casi di FA in associazione a BF orali ed e.v., arrivò alla conclusione che non si poteva stabilire una chiara associazione fra tale evento e l'utilizzo di BF, conclusione confermata successivamente nel 2009 [146]. Anche l'EMA si è pronunciata sull'argomento, arrivando alla conclusione che il rischio di FA in associazione con BF appare comunque molto basso [147], ma lo ha considerato come possibile EA di ZOL, PAM e ALN.

Per quanto riguarda il ruolo patogenetico dei BF nella comparsa di FA, sono stati chiamati in causa diversi potenziali meccanismi: alterazione dell'omeostasi elettrolitica, effetti pro-fibrotici e pro-angiogenici, aumentata espressività di citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL-6) da parte dei BF infusionali [148-150]. In particolare, i BF possono causare piccole riduzioni dei livelli sierici di calcio e fosforo, alle quali l'atrio è molto sensibile [148], inducendo un rimodellamento atriale responsabile della comparsa dell'aritmia.

OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ), ben nota complicanza della radioterapia per K delle regioni oro-facciali, è stata segnalata per la prima volta nel 2003 in pazienti trattati con BF, specificamente con N-BF, per malattia metastatica scheletrica. Da allora è stato riportato un numero crescente di casi con l'utilizzo di N-BF infusionali a elevati dosaggi, sempre nell'ambito di pazienti oncologici (mieloma multiplo e metastasi ossee), mentre il numero di casi verificatisi in pazienti con OP trattati con BF orali rimane considerevolmente basso [8,151-153]. Uno dei numerosi studi di popolazione, condotto in Australia, ha riportato una prevalenza stimata di 0,88-1,15% in pazienti oncologici trattati con BF infusionali vs una prevalenza di 0,01-0,04% in pazienti osteoporotici trattati con BF orali [154] (Tab. 9) e la rassegna della Task Force dell'ASBMR riporta, in quest'ultima categoria di pazienti, un'incidenza stimata fra 1/10.000 e <1/100.000 pazienti-anno [155]. Nonostante i *case report*, gli studi di popolazione e i *position paper* di molte società scientifiche, l'esatta prevalenza e incidenza di questo EA rimangono ancora incerte, come lo rimangono la precisa definizione del quadro anatomo-patologico e clinico, la patogenesi e soprattutto il rapporto di causalità con i BF [8,151,152,155-157].

La patogenesi dell'ONJ sembra riconoscere come elemento determinante la ri-

TABELLA 9. PREVALENZA STIMATA DI ONJ IN ASSOCIAZIONE ALL'USO DI BISFOSFONATI E.V. E ORALI

Utilizzo dei bisfosfonati per via endovenosa: 0,88-1,15%
Utilizzo dei bisfosfonati per via orale: 0,01-0,04%

Prevalenza derivata da studi retrospettivi e case report. Mancano studi prospettici nell'OP

duzione del *turnover* osseo, particolarmente elevato nell'osso mandibolare e mascellare, a opera dei BF; in conseguenza di ciò il processo di guarigione, in risposta ai microtraumi fisiologici e soprattutto a procedure invasive (estrazioni dentarie, chirurgia periapicale, impianti ecc.), viene a essere ostacolato, essendo l'attività osteoclastica fondamentale per il processo riparativo [158,159]. Nel microambiente osseo intervengono poi l'infezione batterica (frequentemente da actinomiceti), favorita dagli effetti citotossici dei BF sui macrofagi e sugli osteociti [160], e la ridotta angiogenesi, con conseguente comparsa di osteomielite che si associa all'ONJ [152,160-162] (Fig. 11). Il ruolo determinante dell'inibizione del *turnover* osseo sembra comunque emergere sia dalla segnalazione di osteomielite mandibolare in due malattie rare, geneticamente determinate, come l'osteopetrosi e la picnodisostosi, entrambe caratterizzate da ridotta attività degli osteoclasti [163,164], sia dalla comparsa di casi di ONJ in pazienti trattati con denosumab (anticorpo monoclonale anti-RANKL) per metastasi ossee [165] e per OP (dati non pubblicati) nella fase di estensione dello studio *pivotal* FREEDOM [166].

Nella patogenesi dell'ONJ si possono dunque identificare fattori di rischio legati al paziente (scarsa igiene orale, periodontopatie, abuso di alcool e di caffè, neoplasie, trattamenti immunosoppressori, età avanzata), legati al farmaco (N-BF infusionali come ZOL e PAM, utilizzati nei pazienti oncologici a dosi elevate e ravvicinate, comparabili a quelle che si ottengono in pazienti con OP solo dopo decine di anni) (Tab. 10), legati a traumatismi (Fig. 12), a procedure odontoiatriche e a patologie del cavo orale [151-153,155-157,167].

È stata pertanto elaborata tutta una serie di raccomandazioni per il precoce riconoscimento delle lesioni iniziali, per la stadiazione dell'ONJ, per le specifiche procedure invasive odontoiatriche da adottare quando si intervenga in pazienti in trattamento con BF orali e infusionali e per una adeguata profilassi con antimicrobici orali (clorexidina) e antibiotici sistemici, raccomandazioni che ven-

FIGURA 11. PRINCIPALI MECCANISMI PATOGENETICI IPOTIZZATI PER L'ONJ (MOD. DA [152])

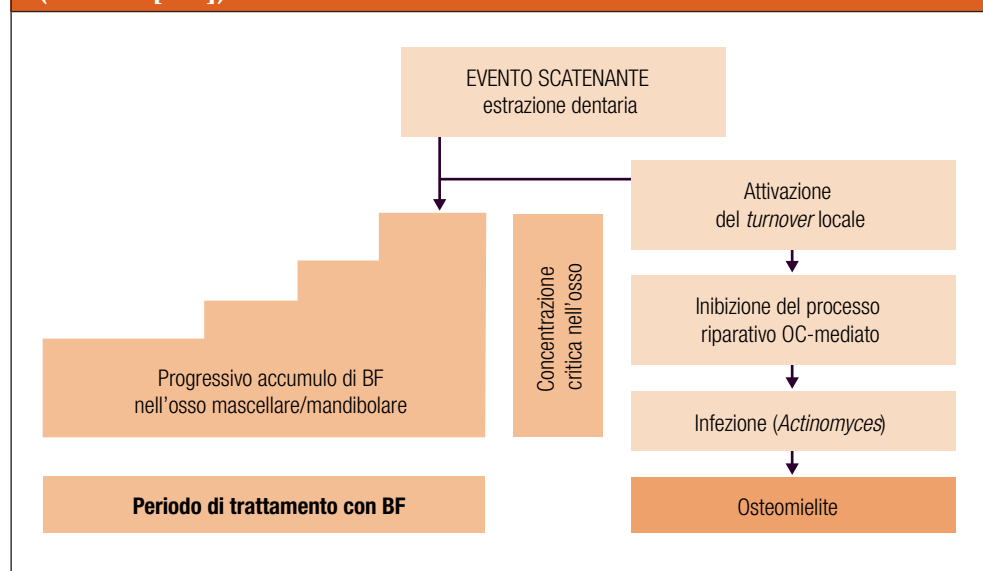
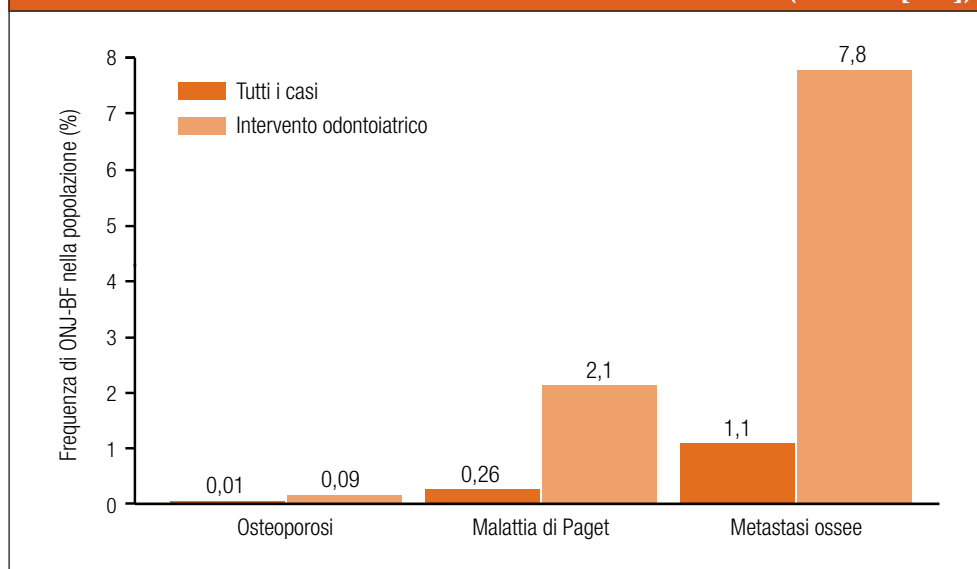


TABELLA 10. DOSE CUMULATIVA MEDIA DI BISFOSFONATI ALL'INSORGENZA DI ONJ IN PAZIENTI ONCOLOGICI E DOSE CORRISPONDENTE IPOTIZZATA IN PAZIENTI OSTEOPOROTICI (MOD. DA [152,154])

Farmaco	Mesi	Dose media (range) (mg)	Durata di trattamento corrispondente per OP (anni)
Zoledronato	15,5	62 (4-240)	12
Alendronato	43,1	9060 (900-26.100)	26
Ibandronato	36,5	210 (180-310)	17,5

FIGURA 12. RUOLO DELLE PROCEDURE ODONTOIATRICHE NELLA FREQUENZA DI ONJ NELL'OSTEOPOROSI, NELLA MALATTIA DI PAGET E NELLE METASTASI OSSEE (MOD. DA [154])



gono sottoposte a periodici aggiornamenti da parte delle principali società scientifiche e associazioni di medici odontoiatrici e chirurghi maxillofacciali [151,155,157,167]. Anche la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) e l'Associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI) hanno prodotto un documento congiunto che affronta l'epidemiologia, la patogenesi e i fattori di rischio per ONJ ed elabora raccomandazioni per i pazienti a rischio (<http://www.giornaledellasiommms.it/index.html?cat=1&id=22>). Nelle conclusioni, peraltro recentemente condivise in rassegne e raccomandazioni [2,152,157,167] anche di specifica provenienza odontoiatrica [151], si conferma il grande beneficio antifratturativo ottenuto con i BF in confronto al modesto rischio di ONJ. Nei pazienti oncologici, immunodepressi e in tutti i soggetti che utilizzano BF, soprattutto se infusionali (ZOL, PAM), si raccomandano norme generali di igiene orale e periodiche visite odontoiatriche, si indicano specifiche procedure da adottare quando si debba intervenire in modo invasivo e si permette una eventuale sospensione della terapia con BF per un periodo di alcune settimane prima e dopo l'intervento (tre mesi

di interruzione prima dell'intervento sono raccomandati specificamente solo nelle linee guida dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) [167], purché l'OP e il rischio fratturativo lo consentano, anche se non esiste un razionale scientificamente documentato per tale provvedimento.

Bibliografia

1. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in post-menopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 333:1437-1443
2. IMS HEALTH, National Prescription Audit *Plus*™, 2008
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al (2000) Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124
5. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al (2000) Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of post-menopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3109-3115
6. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938
7. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19:733-759
8. Pazianas M, Abrahamsen B (2011) Safety of bisphosphonates. *Bone* 49:103-110
9. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J (2009) Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 122[2 Suppl.]:22-32
10. Musette P, Brandi ML, Cacoub P et al (2010) Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int* 21:723-732
11. European Medicines Agency (2008) Alendronate. Summary of product characteristics
12. US Food and Drugs Administration (2009) *Pharmapendium*
13. Schnyder B, Pichler WJ (2009) Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 84:268-272
14. Macarol V, Fraunfelder FT (1994) Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 118:220-224
15. Asensio Sánchez VM, Botella Oltra G, Carrasco E (2004) Bisphosphonates and intraocular inflammation. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 79:85-87
16. French DD, Margo CE (2008) Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina* 28:889-993
17. Pouvreau I, Zech JC, Thillaye-Goldenberg B et al (1998) Effect of macrophage depletion by liposomes containing dichloromethylene-diphosphonate on endotoxin-induced uveitis. *J Neuroimmunol* 86:171-181
18. Papapoulos SE, Harinck HI, Bijvoet OL et al (1986) Effects of decreasing serum calcium on circulating parathyroid hormone and vitamin D metabolites in normocalcaemic and hypercalcaemic patients treated with APD. *J Bone Miner Res* 1:69-78
19. Chesnut CH III, McClung MR, Ensrud KE et al (1995) Alendronate treatment of the post-menopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 99:144-152
20. Jodrell DI, Iveson TJ, Smith IE (1987) Symptomatic hypocalcaemia after treatment with high-dose amino-hydroxypropylidene diphosphonate. *Lancet* 1:622
21. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
22. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV et al (2006) Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract* 12:48-53
23. Wysowski DK, Chang JT (2005) Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 165:346-347
24. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799-1809
25. Caplan L, Pittman CB, Zeringue AL et al (2010) An observational study of musculoskeletal pain among patients receiving bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 85:341-348
26. Severe pain with osteoporosis drugs. FDA patient safety news: show #73, March 2008 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=73#3> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=746> Accessed Dec 2, 2010
27. MacLean C, Newberry S, Maglione M et al (2008) Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 148:197-213
28. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R (1997) Primary aminobisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs – comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol* 92:1322-1325

29. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA et al (1999) Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 12:1152-1157
30. Peter CP, Handt LK, Smith SM (1998) Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 43:1998-2002
31. Blank MA, Gibson GW, Myers WR et al (2000) Gastric damage in the rat with nitrogen-containing bisphosphonates depends on pH. *Aliment Pharmacol Ther* 14:1215-1223
32. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA (2003) Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 14:507-514
33. Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR (1998) Alendronate-induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture—radiographic features. *Radiology* 206:389-391
34. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al (1996) Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 335:1016-1021
35. Hamilton B, McCoy K, Taggart H (2003) Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 14:259-262
36. Lieberman UA, Hirsch U (1996) Esophagitis and alendronate. *N Engl J Med* 335:1069-1070
37. Lanza F, Rack MF, Simon TJ et al (1998) Effects of alendronate on gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol* 93:753-757
38. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11:83-91
39. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al (2008) Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* CD001155
40. Cryer B, Miller P, Petruschke R et al (2005) Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 21:599-607
41. Naylor G, Davies MH (1996) Oesophageal stricture associated with alendronic acid. *Lancet* 348:1030-1031
42. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK (1997) A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 92:704-706
43. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA et al (2009) Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 20:1735-1747
44. Thomson AB, Marshall JK, Hunt RH et al (2002) 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in post-menopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 29:1965-1974
45. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB et al (2000) Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in post-menopausal women. *Gastroenterology* 119:631-638
46. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP et al (2006) Comparison of weekly treatment of post-menopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637
47. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al (2005) Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 20:141-151
48. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM et al (2010) Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 86:110-115
49. Graham DY (2002) What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 47:1665-1678
50. Peter CP, Handt LK, Smith SM (1998) Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 43:1998-2002
51. Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA (2001) Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol* 59:193-202
52. Lichtenberger LM, Romero JJ, Gibson GW, Blank MA (2000) Effect of bisphosphonates on surface hydrophobicity and phosphatidylcholine concentration of rodent gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 45:1792-1801
53. Naniwa T, Maeda T, Mizoshita T et al (2008) Alendronate-induced esophagitis: possible pathogenic role of hypersensitivity to alendronate. *Intern Med* 47:2083-2085
54. Wysowski DK (2009) Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:89-90
55. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R (2009) More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:1789
56. Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. (2009) More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:1789-1790
57. Hofbauer LC, Mielhke S (2009) More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:1790
58. Robins HI, Hoken KD (2009) More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:1790
59. Siris ES, Oster MW, Bilezikian JP (2009) More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:1791
60. Ries LA, Melbert D, Krapcho M et al SEER cancer statistics review, 1975-2005. Bethesda, MD:National Cancer Institute. (Accessed March 24, 2009, at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/.)
61. Green J, Czanner G, Reeves G et al (2010) Oral bisphosphonates and risk of cancer of esophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 341:c4444
62. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ (2010) Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 304:657-663

63. Olson K, Van Poznak C (2007) Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract* 13:223-229
64. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R et al (1987) The acute-phase response after bisphosphonates administration. *Calcif Tissue Int* 41:326-331
65. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S et al (2010) Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 25:447-454
66. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P et al (2010) Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4380-4387
67. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in post-menopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65:654-661
68. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al (2006) Intravenous ibandronate injections in post-menopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 54:1838-1846
69. Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P et al (1997) An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 61:386-392
70. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D et al (2003) Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 23:649-654
71. Roelofs AJ, Jauhainen M, Mönkkönen H et al (2009) Peripheral blood monocytes are responsible for gamma-delta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol* 144:245-250
72. Srivastava T, Dai H, Haney CJ, Alon US (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 26:437-438
73. Silverman SL, Kriegman A, Goncalves J et al (2011) Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid. *Osteoporos Int* 22:2337-2345
74. Thompson K, Keech F, McLernon DJ et al (2011) Fluvastatin does not prevent the acute-phase response to intravenous zoledronic acid in post-menopausal women. *Bone* 49:140-145
75. Russell RG, Rogers M (1999) Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 25:97-106
76. Lafage-Proust MH (2008) Once-yearly intravenous zoledronate does not impair renal function in post-menopausal women. *Kidney Int* 74:557-559
77. Mitchell DY, Barr WH, Eusebio RA et al (2001) Risedronate pharmacokinetics and intra- and inter-subject variability upon single dose intravenous and oral administration. *Pharm Res* 18:166-170
78. Luhe A, Kunkele KP, Haiker M et al (2008) Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonates inhibition of farnesyl diphosphate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicol In Vitro* 22:899-909
79. Body JJ, Pfister T, Bauss F (2005) Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist* 19[Suppl. 1]:3-7
80. Kanis JA, Preston CJ, Yates AJ et al (1983) Effects of intravenous diphosphonates on renal function. *Lancet* 1:1328
81. Lewiecki EM, Miller PD (2007) Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf* 6:663-672
82. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/1449fnl.pdf> 1998 Accessed 3/29/2010
83. Conte P, Guarneri V (2004) Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 9[Suppl. 4]:28-37
84. Miller PD (2011) The kidney and bisphosphonates. *Bone* 49:77-81
85. Perazella MA, Markowitz GS (2008) Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 74:1385-1393
86. Miller PD, Roux C, Boonen S et al (2005) Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 20:2105-2115
87. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al (2007) Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 22:503-508
88. Green JR, Seltenmeyer Y, Jaeggi KA, Widler L (1997) Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 80:225-230
89. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ et al (2003) Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 64:281-289
90. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K et al (2008) Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic post-menopausal women. *Kidney Int* 74:641-648
91. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in post-menopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 35: 488-497
92. Diel IJ, Weide R, Köppler H et al (2009) Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer* 17:719-725
93. Weide R, Köppler H, Antras L et al (2010) Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. *J Cancer Res Ther* 6:31-35
94. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al (2006) Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69:1945-1953

95. Lindberg JS, Moe SM (1999) Osteoporosis in end-state renal disease. *Semin Nephrol* 19:115-122
96. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CHD-MBD Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBO). *Kidney Int Suppl* 113:1-130
97. National Kidney Foundation (2009) National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:1-266
98. Miller PD (2009) Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach. *Cleve Clin J Med* 76:715-723
99. Miller PD (2007) Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial* 20:186-190
100. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S et al (2009) Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 302:883-889
101. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB (2009) Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 302:1573-1579
102. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al (2010) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 25:2267-2294
103. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O et al (2009) Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 32:775-785
104. Goh SK, Yang KY, Koh JS et al (2007) Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 89:349-353
105. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM (2008) Atypical fractures of the femoral diaphysis in post-menopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 358:1304-1306
106. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al (2005) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301
107. Burr DB, Turner CH, Naick P et al (1998) Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J Biomech* 31:337-345
108. Wasserman N, Yerramshetty J, Akkus O (2005) Microcracks colocalize within highly mineralized regions of cortical bone tissue. *Eur J Morphol* 42:43-51
109. Kwek EB, Goh SK, Koh JS et al (2008) An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 39:224-231
110. Schilcher J, Aspenberg P (2009) Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 80:413-415
111. Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A (2010) Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bone with remodelling at the crack. *Acta Orthop* 81:460-462
112. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S et al (2009) Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 20:1353-1362
113. Salminen S, Pihlajamaki H, Avikainen V et al (1997) Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma* 43:117-122
114. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM et al (2011) Atypical fractures and bisphosphonate therapy: A cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 48:966-971
115. Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L (2011) Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 22:993-1001
116. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R (2009) Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 24:1095-1102
117. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R (2010) Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5258-5265
118. Nieves JW, Cosman F (2010) Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 8:34-39
119. Kelly MP, Wustrack R, Bauer DC et al (2010) Incidence of subtrochanteric and diaphyseal fractures in older while women: Data from the Study of Osteoporotic Fractures. *ASBMR 2010 Annual Meeting, Toronto, Canada. J Bone Miner Res* 25 [Suppl. 1]
120. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al (2010) Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 362:1761-1771
121. Dell R, Greene D, Ott SM et al (2010) A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 [Suppl. 1]
122. Feldman F (2011) Atypical diaphyseal femoral fractures-new aspects. *Skeletal Radiol* Mar 4 [Epub ahead of print]
123. Wang Z, Bhattacharyya T (2011) Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 26:553-560
124. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P (2011) Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 364:1728-1737
125. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M et al (2011) Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 22:373-390
126. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>
127. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf
128. Kannel WB, Benjamin EJ (2008) Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 92:17-40

129. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27:949-953
130. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271:840-844
131. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al (1997) Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96:2455-2461
132. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM (2007) Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:1895-1896
133. Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E et al (2010) Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract* 64:821-826
134. Karam R, Camm J, McClung M (2007) Yearly zoledronic acid in post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 357:712-713
135. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F et al (2008) Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 336:813-816
136. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K (2009) Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med* 265:581-592
137. Heckbert SR, Li G, Cummings SR et al (2008) Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 168:826-831
138. Pazianas M, Cooper C, Wang Y et al (2011) Atrial fibrillation and the use of oral bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag* 7:131-144
139. Grosso A, Douglas I, Hingorani A et al (2009) Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS One* 4:e4720
140. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S (2009) Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 32:219-228
141. Bhuriya R, Singh M, Molnar J et al (2010) Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 142:213-217
142. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, Solomon DH (2010) Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 12:R30
143. Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM et al (2011) Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int* Mar 3 [Epub ahead of print]
144. Rhee CW, Lee J, Oh S et al (2011) Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis. *Osteoporos Int* Mar 24 [Epub ahead of print]
145. FDA: Early communication of an ongoing safety review on bisphosphonates: alendronate (Fosamax, Fosamax Plus D), etidronate (Didronel), ibandronate (Boniva), pamidronate (Aredia), risedronate (Actonel, Actonel W/Calcium), tiludronate (Skelid), and zoledronic acid (Reclast, Zometa) [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070303.htm>].
146. Food and Drug Administration (FDA). Drug safety communications—volume 2, number 1, 2009. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm118262.htm>. Accessed August 28, 2010
147. European Medicines Agency (EMA). Aclasta (zoledronic acid): European public assessment report, revision 9. London: EMA; Jul 8, 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aclasta/aclasta.htm>. Accessed August 28, 2010
148. Van Wagoner DR, Nerbonne JM (2000) Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 32:1101-1117
149. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P (2005) Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 20:21-25
150. Pazianas M, Compston J, Huang CL (2010) Atrial fibrillation and bisphosphonates therapy. *J Bone Miner Res* 25:2-10
151. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR (2011) A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 56:2-9
152. Bertoldo F, Dalle Carbonare L, Pancheri S et al (2007) L'osteonecrosi della mandibola associata alla terapia con bisfosfonati. *Aggiornamento in tema di Bisfosfonati* 8:3-21
153. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA et al (2007) A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 29:1548-1558
154. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A (2007) Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65:415-423
155. Khosla S, Burr D, Cauley J et al (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22:1479-1491
156. Silverman SL, Landesberg R (2009) Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122[2 Suppl.]:33-45
157. Khan AA, Sándor GK, Dore E et al (2008) Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 35:1391-1397
158. Rody WJ Jr, King GJ, Gu G (2001) Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 120:477-489
159. Schell H, Lienau J, Epari DR et al (2006) Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing. *Bone* 38:547-554
160. Pazianas M (2011) Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 103:232-240
161. Allen MR, Burr DB (2009) The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 67[5 Suppl.]:61-70

162. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V (2007) Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 4:711-721
163. Bathi RJ, Masur VN (2000) Pyknodysostosis--a report of two cases with a brief review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29:439-442
164. Steiner M, Gould AR, Means WR (1983) Osteomyelitis of the mandible associated with osteopetrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 41:395-405
165. Brown JE, Barrios CH, Diel IJ et al (2010) Incidence and outcomes of osteonecrosis of the jaw from an integrated analysis of three pivotal randomized double-blind, double-dummy phase 3 trials comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients or myeloma. 10th International Conference on Cancer-Induced Bone Disease, Sheffield 22-25 Sept 2010 OC-15
166. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756-765
167. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67[5 Suppl.]:2-12