

LAVORO ORIGINALE

Evidenze di sicurezza e tollerabilità dell'acido zoledronico 5 mg una volta all'anno nell'osteoporosi postmenopausale: il progetto HORIZON

Evidences of safety and tolerability of the zoledronic acid 5 mg yearly in the post-menopausal osteoporosis: the HORIZON project

L. Dalle Carbonare, F. Bertoldo, V. Lo Cascio

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Clinica di Medicina Interna D, Università degli Studi di Verona

SUMMARY

Bisphosphonates are the most commonly prescribed medications for the treatment of osteoporosis. Despite evidence supporting the anti-fracture efficacy of aminobisphosphonates approximately 50% of patients do not follow their prescribed treatment regimen and/or discontinue treatment within the first year. Poor compliance is associated with negative outcomes, including increased fracture risk. Tolerability and safety are among the causes of poor compliance. Intravenous bisphosphonates avoids the gastrointestinal intolerance and the complex dosing instruction of the oral route ensuring full compliance which may provide improved efficacy. However, there are some concerns regarding potent intravenous bisphosphonates as zoledronic acid with respect to tolerability, mainly the acute phase response and to safety, mainly a theoretical risk of over suppression of bone turnover, renal toxicity and osteonecrosis of the jaw. In the HORIZON study, 152 patients on active treatment (82) or placebo (70) underwent to a bone biopsy after double tetracycline labeling. Bone biopsies (iliac crest) were obtained at the final visit at month 36, 1 year after the last infusion. The biopsies were analyzed by histomorphometry on bone sections and by micro-CT (μ CT) analysis. 143 biopsies (76 zoledronic acid, 67 placebo) had at least one μ CT parameter measured and 111 were available for quantitative histomorphometry (59 zoledronic acid, 52 placebo). Micro-CT analysis of bone structure revealed higher trabecular bone volume (BV/TV), decreased trabecular separation (Tb.Sp), and a strong trend towards improvement in connectivity density in biopsies obtained from patients treated with zoledronic acid, indicating preservation of trabecular bone structure with respect to placebo. Histomorphometric analysis obtained from patients treated with zoledronic acid exhibited reduction of bone turnover, as suggested by decreased activation frequency (Ac.F) by 63%, mineralizing surface (MS/BS), bone formation rate (BFR/BV). In addition, mineral appositional rate (MAR), reflecting the bone-forming capacity of osteoblastic teams at the bone multicellular unit (BMU) level, was significantly higher in patients on active treatment. No sign of excessive suppression of bone turnover or mineralization impairment was detected, confirming the safety of the treatment with intravenous zoledronic acid once a year. These interesting findings are discussed in the article, particularly in terms of new histomorphometric results and clinical findings supporting the tolerability and safety of zoledronic acid.

Reumatismo, 2009; 61(1):54-64

INTRODUZIONE

L'osteoporosi postmenopausale è una condizione cronica che richiede prolungati periodi

di trattamento. Pertanto il profilo di efficacia e sicurezza sono elementi fondamentali per la registrazione di ogni nuovo trattamento per la riduzione della fragilità scheletrica e per garantire una buona adesione alla terapia. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza si basa essenzialmente sui risultati ottenuti nei grandi studi clinici multicentrici, ma ogni nuova molecola viene anche valutata in studi istologici rivolti a valutare l'effettivo impatto dei farmaci sul rimodellamento e sulla struttura dell'osso.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Luca Dalle Carbonare
Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche
Clinica di Medicina Interna D
Università di Verona
Piazzale Scuro, 10 - 35134 Verona
E-mail: luca.dallecarbonare@univr.it

L'istomorfometria ossea è una tecnica che consente la valutazione qualitativa e quantitativa del tessuto scheletrico (1, 2). È la sola indagine che fornisce informazioni dinamiche sul metabolismo del tessuto osseo permettendo di acquisire informazioni sull'andamento del turnover scheletrico nel tempo.

Attraverso questa metodica, è pure possibile una valutazione della struttura e dell'organizzazione microstrutturale dell'osso (3-5). Queste caratteristiche fanno dell'approccio istologico un elemento imprescindibile nella valutazione dell'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un farmaco attivo sull'osso (6).

Scopo di questa trattazione è quello di esaminare le principali evidenze scientifiche che hanno por-

tato alla registrazione dell'acido zoledronico per la patologia osteoporotica, con particolare riguardo ai dati istomorfometrici sul turnover e la struttura ossea e ai dati clinici relativi alla sicurezza.

Risultati istomorfometrici del trattamento con acido zoledronico

Lo studio HORIZON-PFT (Pivotal Fracture Trial) su acido zoledronico ha evidenziato una significativa efficacia di questa molecola nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e femorali (7), mentre un altro importante studio (HORIZON RFT-Recurrent Fracture Trial) ha mostrato anche la capacità di questo trattamento di ridurre la mortalità dopo frattura di femore (8).

Per valutare le basi fisiopatologiche dell'efficacia,

Figura 1A - Schema della marcatura dell'osso con tetraciclina nello studio HORIZON.

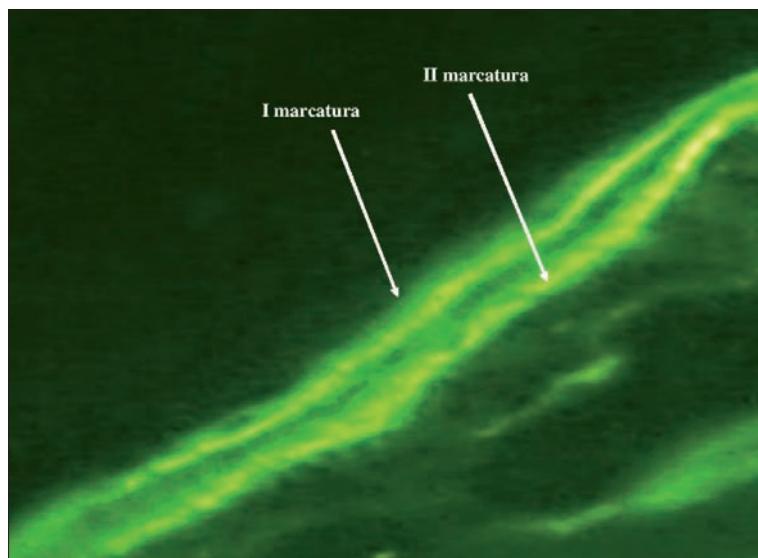
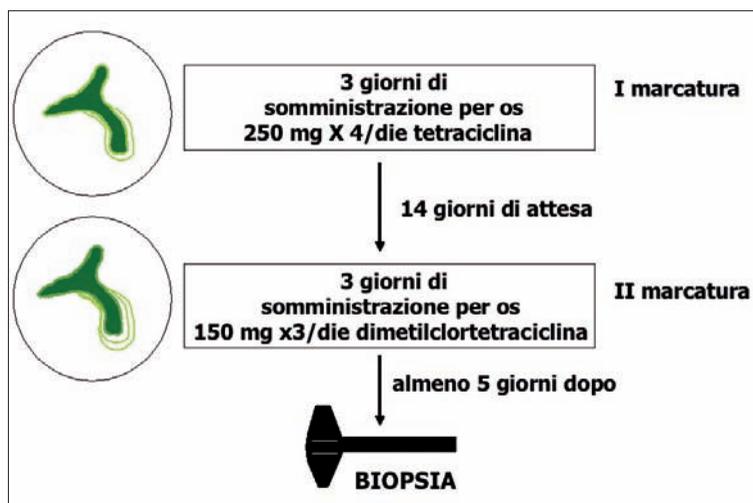


Figura 1B - Esempio di doppia marcatura con tetraciclina.

Tabella I - Principali risultati istomorfometrici dopo trattamento con acido zoledronico.

	Acido Zoledronico	Placebo	p
Trabecular Bone Volume (BV/TV, %)	16,9 (13,6-190,9)	14,2 (12,5-16,0)	0,046
Eroded Surface (ES/BS, %)	1,45 (0,99-2,25)	2,13 (1,52-2,47)	0,094
Osteoid Thickness (Os.Th, μm)	5,1 (4,8-5,5)	5,7 (5,3-6,0)	0,009
Wall Thickness (μm)	31,2 (30,4-32,1)	30,3 (29,2-31,7)	0,165
Mineral Apposition Rate (MAR, $\mu\text{m}/\text{die}$)	0,60 (0,54-0,68)	0,53 (0,47-0,55)	0,0002
Mineralizing Surfaces (MS/BS, %)	0,45 (0,29-1,39)	4,79 (3,17-6,83)	<0,0001
Bone Formation Rate (BFR/BV, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{anno}$)	0,05 (0,01-0,13)	0,15 (0,03-0,58)	<0,0001
Activation frequency (N/yr)	0,10 (0,06-0,13)	0,27 (0,23-0,51)	<0,0001
Formation Period (FP, anni)	0,68 (0,54-1,05)	0,58 (0,43-0,71)	0,138

BS: Bone Surface; BV: Bone Volume. Modificato da Recker RR et al, ref. n. 9.

sicurezza e tollerabilità dimostrate da acido zoledronico negli studi clinici, un sottogruppo di 152 pazienti coinvolte nel primo studio, di cui 80 in trattamento attivo e 72 in placebo sono state sottoposte a biopsia ossea dopo doppia marcatura con tetraciclina (9) (Fig. 1A e B). Le biopsie alla cresta iliaca sono state ottenute alla visita finale dopo 36 mesi, un anno dopo l'ultima infusione. È stata effettuata la valutazione istomorfometrica su sezione istologica e mediante analisi con micro-CT (μCT). Su 143 biopsie (76 acido zoledronico, 67 placebo) è stata possibile la misurazione di almeno un parametro di μCT , mentre 111 erano utilizzabili per l'istomorfometria quantitativa (59 acido zoledronico, 52 placebo).

L'analisi μCT della struttura ossea ha evidenziato un più elevato volume trabecolare (BV/TV), un maggior numero di trabecole (Tb.N), associato ad una diminuita separazione trabecolare (Tb.Sp) e ad una tendenza all'aumento della connettività trabecolare nelle pazienti trattate con acido zoledronico, a testimonianza della conservazione della struttura trabecolare.

L'analisi istomorfometrica sulle biopsie delle pazienti trattate con acido zoledronico ha inoltre confermato una significativa riduzione del turnover scheletrico, evidenziata dalla riduzione della frequenza di attivazione (Ac.F) del 63%, delle superfici mineralizzate (MS/BS), dei parametri relativi all'osteoidi, quale lo spessore osteoidi (Osteoid Thickness), dell'attività osteoclastica (Eroded surface) e del Bone Formation Rate (BFR/BV). Inoltre, il Mineral Apposition Rate (MAR), che riflette la capacità di formare osso da parte degli osteoblasti a livello delle unità di rimodellamento (BMU), era significativamente più elevato nelle pazienti in trattamento attivo rispetto al placebo (Tab.

I). Aumentato, anche se non in maniera significativa, il wall thickness, che rappresenta il prodotto finale dell'attività osteoblastica.

Dal punto di vista strutturale, si osservava una preservazione della microarchitettura nel gruppo trattato rispetto al placebo. In particolare, alla valutazione effettuata mediante μCT veniva evidenziato un incremento del numero delle trabecole, con diminuzione della separazione fra esse e una chiara tendenza ad una migliore connettività nel gruppo trattato con acido zoledronico. Non si osservavano invece differenze significative nell'effetto sull'osso dell'acido zoledronico nei pazienti che assumevano altri trattamenti attivi concomitanti (Strato II).

Significato dei risultati istomorfometrici

Come già precedentemente accennato, la valutazione istomorfometrica rappresenta un approccio fondamentale nella valutazione dell'efficacia e sicurezza di un farmaco attivo sull'osso. Anche nel caso dei pazienti trattati con acido zoledronico, i risultati hanno confermato il profilo di sicurezza già osservato nei precedenti studi su altri aminobisfosfonati (10-12).

In particolare, dal punto di vista istologico non sono stati rilevati segni di eccessiva soppressione del turnover osseo, quali quadri di "adynamic bone" o di "osso congelato", né presenza di osso disorganizzato (woven bone) o di tossicità cellulare, né di alterazioni della mineralizzazione, quali osteomalacia.

Il risultato più significativo che emerge dallo studio istomorfometrico sull'acido zoledronico è senza dubbio la riduzione del turnover scheletrico dell'ordine del 63%, (riduzione Ac.F), associato ad una diminuzione dell'attività osteoclastica e ad

un mantenimento della struttura trabecolare. Sorprendentemente, questo non si associa ad un aumento del grado medio di mineralizzazione (MAT-DEN), testimonianza di un incremento della mineralizzazione secondaria, solitamente associata alla diminuzione significativa del turnover dopo trattamento con bisfosfonati.

Questo risultato, se da una parte potrebbe suggerire una peculiarità dell'acido zoledronico rispetto agli altri bisfosfonati, andrà tuttavia rivalutato utilizzando tecniche più accurate per la misurazione del grado di mineralizzazione (13). Un risultato sicuramente originale dello studio è l'incremento significativo del MAR. Quest'ultimo risultato, insieme al riscontro di un aumento, seppur appena significativo, del volume osseo trabecolare, suggerisce un'azione positiva diretta dell'acido zoledronico sull'attività osteoblastica.

L'incremento del volume trabecolare potrebbe infatti essere il risultato di una stimolazione da parte dell'acido zoledronico a carico dei team di osteoblasti delle singole BMU, con conseguente incremento della quantità di matrice mineralizzata nell'osso (Fig. 2), aspetto senza dubbio nuovo e peculiare nell'ambito del trattamento con i bisfosfonati.

È stato osservato come tale risultato potrebbe essere influenzato da problemi tecnici in quanto il 36% dei pazienti trattati inseriti nello studio biotico erano stati esclusi dall'analisi perchè non presentavano una marcatura con tetraciclina che permettesse la valutazione dei parametri dinamici di turnover (14). Ciò potrebbe comportare una sovrastima del dato relativo al MAR. In realtà, è già sta-

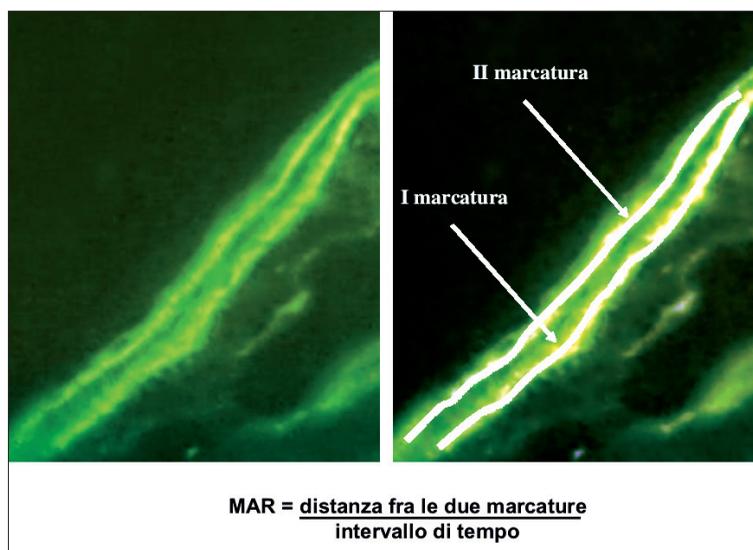
to segnalato in uno studio istomorfometrico ad hoc di alcuni anni fa che escludere dall'analisi i campioni che non risultavano idonei alla valutazione dinamica del turnover (che in quella casistica era del 35%), non comportava significative variazioni in termini di MAR (15). Inoltre, nello studio di Recker, dei 21 pazienti in trattamento esclusi dall'analisi, solo 3 presentavano esclusivamente singola marcatura in sede trabecolare o corticale (possibile testimonianza di una inibizione del turnover superiore al limite di discriminazione della metodica), mentre 16 mostravano una doppia marcatura a livello corticale e non trabecolare e 2 pazienti avevano subito una precedente marcatura con tetraciclina.

I pazienti esclusi non erano quindi solo quelli con minor MAR (singola marcatura) ma anche quelli in cui tale valutazione poteva risultare falsata da problemi tecnici.

Il campione utilizzato appare, quindi, idoneo alla valutazione dei parametri di turnover. Questo risultato, discrepante rispetto a precedenti osservazioni riguardanti i bisfosfonati, andrà sicuramente confermato con ulteriori approfondimenti, anche se ripropone una possibile azione di stimolo degli aminobisfosfonati sulla sintesi e mineralizzazione della matrice osteoblastica e quindi dell'attività di queste cellule, come già suggerito in precedenza (16, 17).

Se dal punto di vista istologico l'efficacia, la sicurezza dell'acido zoledronico appaiono ben caratterizzate, anche dal punto di vista clinico, il profilo di sicurezza di questo farmaco presenta numerose evidenze.

Figura 2 - Valutazione del Mineral Apposition Rate (MAR). Si tratta della misura della quantità di osso mineralizzato in un intervallo di tempo noto e rappresenta l'attività di un singolo team di osteoblasti all'interno di una unità multicellulare di base (BMU).



Profilo di sicurezza dell'acido zoledronico

I bisfosfonati orali si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di fratture da fragilità. La loro assunzione è vincolata a specifiche regole che prevedono il digiuno con la necessità di mantenerlo per circa un'ora in posizione eretta, non assumendo altri farmaci.

È stato stimato che circa il 50% dei pazienti a cui è stata prescritta la terapia per l'osteoporosi la abbandona entro il primo anno dalla prescrizione per scarsa aderenza e persistenza (18). Uno dei principali motivi di abbandono della terapia è la presenza di effetti collaterali (19). Ad aggravare il quadro, per quanto riguarda i bisfosfonati assunti per via orale c'è il fatto che circa un paziente su quattro non si attiene alle istruzioni di assunzione (20). Ciò non solo non garantisce un adeguato assorbimento del farmaco e quindi compromette l'efficacia globale della terapia ma aumenta il rischio di disturbi gastrointestinali (prevalentemente gastroesofagei) che appunto rappresentano l'effetto indesiderato principale dell'assunzione orale dei BP. L'adeguata aderenza alla terapia rappresenta uno dei principali problemi della terapia con BP orali nell'osteoporosi postmenopausale in quanto una scarsa aderenza aumenta del 16% l'incidenza fratturativa e del 14% i costi di procedure ospedaliere se confrontate con soggetti con buona aderenza alla terapia (21).

Nei trial clinici i soggetti trattati con alendronato e risedronato non hanno mostrato una significativa maggior incidenza di effetti collaterali rispetto al gruppo trattato con placebo, in particolare a carico del tratto gastrointestinale. Tuttavia numerosi studi osservazionali *post-marketing* sulla popolazione ambulatoriale non selezionata hanno documentato sia per alendronato che risedronato una incidenza tra il 20% e il 30% di abbandono della terapia per disturbi prevalentemente gastrointestinali (21, 22). Migliorare pertanto l'aderenza alla terapia anche riducendo l'incidenza di effetti collaterali è una buona strategia per migliorare l'efficacia della terapia dell'osteoporosi postmenopausale (18).

Lo sviluppo di formulazioni endovenose di aminobisfosfonati potenzialmente permette di aumentare la compliance alla terapia, particolarmente in pazienti non in grado di poter seguire le regole per l'assunzione orale o che debbano sospendere l'assunzione orale per disturbi gastrointestinali. Ibandronato (3 mg/3 mesi) e acido zoledronico (5 mg/12 mesi) per via endovenosa sono stati recentemente registrati anche in Italia per il trattamento

del rischio fratturativo con schema intermittente nell'osteoporosi postmenopausale. Lo schema intermittente permette per le formulazioni e.v. lunghi intervalli tra una somministrazione e l'altra (tre mesi per ibandronato, un anno per acido zoledronico) e ciò, particolarmente per acido zoledronico, garantisce contemporaneamente all'aderenza anche la persistenza.

La sicurezza e tollerabilità rappresentano comunque un importante fattore anche per le formulazioni per via endovenosa. Gli aspetti più importati per la sicurezza emersi dagli studi clinici sono la reazione di fase acuta, l'insufficienza renale, la fibrillazione atriale e l'osteonecrosi della mandibola (7, 8).

L'utilizzo di acido zoledronico per via endovenosa è relativamente nuovo per quanto riguarda l'osteoporosi, ma viene ampiamente utilizzato da molto tempo in ambito oncologico per il trattamento delle metastasi ossee (23).

Molte delle problematiche elencate sopra erano già in gran parte emerse dall'utilizzo dei bisfosfonati per via edovenosa in questo campo. Va tuttavia considerato che per le caratteristiche legate alla tipologia dei pazienti (la malattia di base e le terapie concomitanti) e gli schemi posologici utilizzati in questi pazienti (ac zoledronico 4 mg/21 gg) vi sono importanti differenze nell'incidenza e severità degli effetti collaterali rispetto all'utilizzo nell'osteoporosi.

La reazione di fase acuta

La reazione di fase acuta rappresenta una caratteristica tipica ed esclusiva degli amino-bisfosfonati sia se assunti per via endovenosa che per via orale (24, 25). Il disturbo tuttavia ha una qualche rilevanza quasi esclusivamente per le formulazioni endovenose. Esso si caratterizza per una sintomatologia simil-influenzale, con febbre, mialgie e artralgie diffuse, talvolta cefalea. La sintomatologia compare in genere entro le 12-24 ore dalla somministrazione e dura circa 72 ore risolvendosi spontaneamente.

Negli studi del progetto HORIZON (7, 8) la reazione di fase acuta si è verificata nel 30% circa dei casi.

Il meccanismo per cui essa si verifica è stato illustrato solo recentemente ed è legato alla liberazione di citochine proinfiammatorie a seguito della stimolazione dei linfociti $\gamma\delta$ T. Si è ipotizzato che la stimolazione fosse diretta da parte del BP ma più probabilmente è indiretta tramite isopentil pirofosfato (IPP) che si accumula come conseguenza del blocco da parte dei BP della farnesil pirifosfa-

to sintasi nel ciclo del mevalonato (26). Questo meccanismo spiega anche perchè l'intensità e la frequenza della reazione di fase acuta sia in qualche modo in relazione con la potenza dei diversi aminobisfosfonati.

Questo effetto, riportato come un avvento avverso, rappresenta in realtà il segnale della stimolazione di una sottopopolazione linfocitaria che oggi viene valorizzata nel trattamento di soggetti neoplastici, come un ulteriore meccanismo antineoplastico indiretto di acido zoledronico (27).

Una caratteristica tipica della reazione di fase acuta legata agli amino-bisfosfonati è che l'incidenza del disturbo si riduce significativamente dopo la prima somministrazione.

Negli studi del progetto HORIZON con acido zoledronico 5 mg dal circa 30% dei casi dopo la prima somministrazione si passava al 6% alla seconda e al 2,8% alla terza (7, 8). La sintomatologia generalmente è di modesta intensità, controllabile con paracetamolo o FANS, e non richiede mai la sospensione del trattamento.

La tossicità renale

I bisfosfonati vengono escreti sostanzialmente immodificati per via renale e la somministrazione di elevate dosi per via endovenosa in tempi inferiori ai 15 minuti può determinare un deterioramento della funzione renale.

Il danno renale sembra a carico del tubulo con un meccanismo non dissimile da quello che ne determina l'effetto terapeutico, ovvero il blocco della via del mevalonato, con conseguente apoptosi delle cellule tubulari (28).

Il profilo di sicurezza di acido zoledronico relativo alla funzione renale è stato ampiamente studiato in pazienti con metastasi ossee affetti da carcinoma della mammella, prostata, mieloma e altre neoplasie solide (29).

In questa categoria di pazienti spesso la patologia di base, la chemioterapia concomitante, l'uso frequente di FANS, l'ipercalcemia e le dosi particolarmente elevate di acido zoledronico (4 mg/21 gg) rispetto a quelle utilizzate per l'osteoporosi creano una condizione di rischio per la conservazione dell'integrità della funzione renale. Il profilo che emerge da metanalisi di studi registrativi in questi pazienti ha tuttavia evidenziato un profilo di elevata sicurezza, richiedendo cautelativamente la riduzione della dose infusiva solo se la clearance della creatinina è <30 mg/ml (30).

Considerando l'importanza del mantenimento della funzione renale, nello studio HORIZON PFT,

condotto su oltre 7.000 pazienti con osteoporosi postmenopausale, è stata monitorata accuratamente la funzionalità renale.

I dati globali a tre anni di terapia indicano che non vi è associazione tra l'infusione annuale di 5 mg di acido zoledronico e il deterioramento della funzione renale in pazienti con creatinina basale >30 ml/min (31).

In 31 pazienti del braccio di trattamento con acido zoledronico (in maggioranza con clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min e 35 ml/min) si è registrata una transitoria modificazione della creatinina, che tuttavia è rientrata nei livelli pretrattamento entro i 12 mesi successivi.

Nei soggetti con una lieve-moderata insufficienza renale prima di iniziare il trattamento (clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min) la percentuale di soggetti in cui i livelli di clearance della creatinina sono scesi sotto i 30 ml/min o in cui la clearance è scesa del 30% è stata sovrapponibile a quanto avvenuto nel gruppo placebo.

Gli studi clinici hanno dimostrato quindi che indipendentemente dalla funzione renale, non vi è accumulo di bisfosfonato anche dopo somministrazioni successive di acido zoledronico (32). Pertanto non è motivato aggiustare il dosaggio di acido zoledronico nella popolazione con osteoporosi postmenopausale in base alla funzione renale. Cautelativamente andrebbe evitata la somministrazione di acido zoledronico a pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min per l'assenza di dati clinici (33).

La fibrillazione atriale

Nel corso dello studio HORIZON PFT (7) è stata riportata una aumentata incidenza di fibrillazione atriale rispetto al gruppo in placebo.

Nello studio HORIZON PFT 50 pazienti su 3.862 in trattamento con acido zoledronico contro 20 pazienti su 3.852 placebo hanno presentato un episodio di fibrillazione atriale severa, mentre non vi era differenza di incidenza per le forme non severe di aritmia tra trattamento e placebo. L'evento si è verificato in media circa 30 giorni dopo l'infusione. Questo tipo di effetto collaterale non era mai stato riportato in precedenza.

Nello studio successivo (HORIZON RFT) condotto in pazienti con frattura di femore, questo dato non è stato confermato (8).

Da una revisione retrospettiva dei dati degli studi FIT (6.500 pazienti) con alendronato nell'osteoporosi postmenopausale è emerso un trend simile a quello rilevato per l'acido zoledronico. Circa

1,5% (47 pazienti) presentavano fibrillazione atriale contro 1% nel gruppo di controllo (31 soggetti) nei quattro anni di trattamento (relative hazard 1,51%, CI 95% 0,97 -2,40; p 0,07), mentre, analogamente all'acido zoledronico, non vi era differenza per le forme non severe di fibrillazione atriale tra alendronato e placebo (34).

Tuttavia, i dati in letteratura sono contrastanti. In una ricerca danese, utilizzando il database nazionale, sono state estratte più di 13.500 donne con fibrillazione e flutter atriale confrontate con 68.000 controlli per verificare l'associazione della fibrillazione atriale con etidronato ed alendronato. Da questi dati non emergeva una maggior incidenza di fibrillazione (3,2% e 2,9%, RR 0,95%) (35), mentre da una ricerca fatta nello stato di Washington, i soggetti che utilizzavano alendronato avevano un rischio di fibrillazione atriale significativamente maggiore rispetto ai controlli pari al 1,85% (CI 95% 1,09-3,15%) (36).

Come non è chiara l'associazione tra bisfosfonati e fibrillazione atriale, altrettanto si può dire per la patogenesi. È stato ipotizzato che la liberazione di citochine proinfiammatorie durante la fase di reazione di fase acuta possa determinare gli episodi di fibrillazione atriale (37), anche se la temporalità degli eventi (oltre 30 giorni dall'infusione) non sembrerebbe biologicamente plausibile (38). Questo effetto attribuito alla somministrazione di bisfosfonati va chiarito sia in termini di rischio reale che di patogenesi.

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ)

L'osteonecrosi della mandibola associata all'uso dei bisfosfonati (ONJ) è un quadro di osteomielite cronica sostenuta per lo più da miceti (*Actinomyces* Israelii) che colpisce elettivamente mandibola e mascella. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio anche se la povertà dei dati epidemiologici rende piuttosto difficile una loro precisa definizione.

Accanto all'uso attuale o pregresso di BP sarebbero particolarmente a rischio soggetti affetti da neoplasie solide o mieloma multiplo, sottoposti a chemioterapia o con qualunque forma di immunocompromissione o predisposizione alle infezioni, come i diabetici ed i soggetti in terapia steroidea. Fattore che inoltre accomuna questi soggetti è l'elevata incidenza di patologia dentaria e la necessità di sottoporsi frequentemente ad interventi odontoiatrici. Ciò oltre ad essere un fattore di rischio è spesso il fattore scatenante l'insorgenza di ONJ (39).

Da un punto di vista epidemiologico i dati di prevalenza ed incidenza di ONJ nell'osteoporosi sono piuttosto scarsi. In Germania ricavando i dati dal registro centrale per l'osteonecrosi si sono registrati 3 casi su 750.000 soggetti trattati con bisfosfonati per osteoporosi, con un rischio approssimativamente inferiore ad 1/100.000 (40, 41). Questa stima è simile a quella di 0,7/100.000 pazienti-anno riportata per l'uso di alendronato. In Australia uno studio di survey postale avrebbe stimato una prevalenza tra 0,01 e 0,04 percento (42). Comunque, pur nella diversità dei dati epidemiologici, il rischio di ONJ nell'osteoporosi appare estremamente basso.

Nello studio HORIZON PFT, su oltre 7.000 pazienti inclusi nell'analisi globale relativamente alla sicurezza di acido zoledronico 5 mg/12 mesi (3.248 trattati con 3 infusioni di acido zoledronico e 3.269 trattati con placebo in 3 anni) non vi erano state segnalazioni spontanee di ONJ. Dall'analisi retrospettiva degli eventi avversi sono stati identificati due casi di ONJ, uno nel gruppo di trattamento con acido zoledronico ed uno nel gruppo placebo (43).

I casi di ONJ sono state identificati come aree di tessuto necrotico esposto nel cavo orale che non guarivano dopo circa sei settimane di cure adeguate, secondo il criterio diagnostico a cui oggi si fa riferimento (44). Nel caso di ONJ verificatosi nel gruppo a cui veniva somministrato con acido zoledronico si trattava di una donna cinese di 76 anni, affetta da diabete tipo 2 con un cattivo controllo metabolico e con complicanze neurologiche e cardiovascolari.

La storia odontostomatologica della paziente evidenzia uno dei principali fattori di rischio per ONJ, la scarsa igiene orale e la necessità di essere sottoposta a numerose (circa 13) estrazioni dentarie con formazioni di ascessi e curretage che sono sfociati, dopo breve periodo dalle estrazioni, nel quadro di ONJ. Il caso incorso nel gruppo placebo era relativo ad una donna caucasica di 64 anni, in terapia corticosteroidica, che aveva tumefazione dolorosa della mandibola con una area di tessuto osseo esposto per cui era stata sottoposta a due curretage. Non era mai stata esposta in precedenza a bisfosfonati e si sottoponeva regolarmente a cure preventive odontoiatriche (43).

Il caso di osteomielite della mandibola rilevato in questa paziente solleva tra l'altro un importante quesito, ovvero quale sia la reale prevalenza ed incidenza di questa patologia nella popolazione generale.

Dal punto di vista fisiopatologico è stato da molti autori ipotizzato che la ONJ derivasse dalla necrosi primitiva del tessuto osseo mandibolare/mascelare (45-47) per effetto, in particolare, di acido zoledronico, anche sulla scorta dei dati riportati sul suo potenziale effetto angiogenetico.

In realtà i recenti dati istopatologici indicano come si tratti di un'osteomielite con, accanto ai segni di un intenso infiltrato cellulare flogistico, una massiva reazione osteoclastica e soprattutto osteoblastica con woven bone, segno di elevato turnover osseo (48).

È quindi un tessuto osseo vitale, come è peraltro stato documentato dalla biopsie della cresta iliaca in pazienti trattati con acido zoledronico per osteoporosi postmenopausale (9).

Non esiste oggi l'evidenza che esista una reale differenza di rischio tra tipi di BP e tra vie di somministrazioni diverse (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 alla 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 neoplasia e con storia di interventi alle ossa mascellari (49).

Sia nei pazienti neoplastici che osteoporotici l'uso della formulazione per via endovenosa aumenterebbe di circa 4 volte il rischio di ONJ rispetto a coloro che non fanno nessuna terapia (OR 4,01 (95% CI 2,06-7,78) mentre la formulazione orale sarebbe quasi protettiva (OR 0,65 (95%CI 0,54-0,79). Tuttavia i dati si riferiscono alla fase preregistrativa di ibandronato e acido zoledronico e non vengono riportate la posologia, la durata del trattamento e la molecola di BP utilizzata.

Ad oggi, comunque, non ci sono dati che suggeriscano alcuna differenza tra bisfosfonati IV o per os in termini di insorgenza di ONJ (44).

L'unico studio registrativo longitudinale adeguato per numerosità in cui siano stati segnalati casi di

ONJ, ha riportato un'incidenza inferiore ad un caso per 10.000 pazienti/anno (43).

Oggi il fattore di rischio maggiormente associato ai BP è la dose cumulativa. Per i bisfosfonati orali come l'alendronato la dose media rilevata all'insorgenza di ONJ è di circa 9000-9500 mg che corrisponde a circa 3 anni di terapia continuativa, per cui alcune cautele dal punto di vista odontoiatrico vengono suggerite dopo tale periodo di terapia (44). Per l'acido zoledronico i casi di ONJ riportati in letteratura insorgono dopo una dose cumulativa media di circa 62-65 mg. Questi dati sono stati rilevati in campo oncologico con pazienti che presentano un rischio intrinseco elevato, e la dose cumulativa corrisponde a circa 15 mesi di terapia utilizzando lo schema posologico per le metastasi ossee (4 mg/21 giorni). Se applichiamo all'indicazione osteoporosi questa soglia di 62-65 mg per l'acido zoledronico, occorreranno circa 12 anni di terapia per raggiungere teoricamente al rischio di ONJ.

Per quanto riguarda lo studio HORIZON-PFT relativamente alla ONJ è da sottolineare come una rilevante parte della popolazione avesse comunque assunto già in precedenza bisfosfonati (circa il 14% per almeno un anno e circa il 5% per più di quattro anni omogeneamente distribuito in entrambi i gruppi) ma non vi sia stato un'aumento del rischio di ONJ in questa sottopopolazione.

Infine un dato estremamente interessante che emerge dallo studio HORIZON-PFT, sebbene la ridotta numerosità dei casi di ONJ ne limiti il valore, è la prognosi sostanzialmente migliore nei casi di osteoporosi rispetto quella descritta nei casi sviluppati in pazienti oncologici.

In linea con quanto segnalato da altri autori (47) e sebbene non vi sia ancora uno staging clinico ed un trattamento standardizzato (44, 46, 50), vi sono crescenti segnalazioni che il quadro di presentazione sia meno severo e l'outcome della ONJ nell'osteoporosi sia significativamente migliore con risoluzione spesso grazie alla sola terapia conservativa (4). Questo aspetto di fondamentale importanza clinica necessita di essere confermato con dati più consistenti.

RIASSUNTO

I bisfosfonati sono il gold standard per la terapia per l'osteoporosi post-menopausale. Nonostante le evidenze sulla efficacia antifratturativa degli amino-bisfosfonati, circa il 50% dei pazienti abbandona la terapia entro il primo anno. La ridotta compliance per la terapia si traduce in un significativo incremento del rischio fratturativo. Fra le principali cause di una ridotta persistenza e aderenza alla terapia la tollerabilità e la sicurezza giocano un ruolo fondamentale. Le formulazioni endovenose recentemente registrate permettono di superare l'intolleranza gastro-intestinale e le complesse regole d'assunzione delle formulazioni orali, permettendo una sicura aderenza e migliorando l'efficacia. Tuttavia, l'utilizzo della formulazione endovenosa di potenti bisfosfonati come l'acido zoledronico solleva alcuni aspetti relativi alla sicurezza (reazione di fase acuta) e tollerabilità (potenziale eccessiva soppressione del turnover osseo, tossicità renale ed osteonecrosi della mandibola), in parte diversi da quelli noti per le formulazioni per via orale.

Nello studio HORIZON-PFT, 152 pazienti in trattamento attivo (n=80) o in placebo (n=72) sono state sottoposte a biopsia ossea dopo doppia marcatura con tetraciclina. Le biopsie alla cresta iliaca sono state ottenute alla visita finale (mese 36), un anno dopo l'ultima infusione. È stata effettuata la valutazione istomorfometrica su sezione istologica e mediante analisi con micro-CT (μ CT). Su 143 biopsie (76 acido zoledronico, 67 placebo) è stata possibile la misurazione di almeno un parametro di μ CT, mentre 111 erano utilizzabili per l'istomorfometria quantitativa (59 acido zoledronico, 52 placebo).

L'analisi micro-CT della struttura ossea ha evidenziato un più elevato volume trabecolare (BV/TV), un maggior numero di trabecole (Tb.N), associato ad una diminuita separazione trabecolare (Tb.Sp) e ad una tendenza all'aumento della connettività trabecolare nelle pazienti trattate con acido zoledronico, a testimonianza della conservazione della struttura trabecolare. L'analisi istomorfometrica sulle biopsie delle pazienti trattate con acido zoledronico ha mostrato una significativa riduzione del turnover scheletrico, evidenziata da riduzione della frequenza di attivazione (Ac.F) del 63%, delle superfici mineralizzate (MS/BS) e del Bone Formation Rate (BFR/BV). Inoltre, il Mineral Apposition Rate (MAR), che riflette la capacità di formare osso da parte degli osteoblasti a livello delle unità di rimodellamento (BMU), era significativamente più elevato nelle pazienti in trattamento attivo, a conferma della persistenza dell'attività osteoblastica.

Non sono stati rilevati segni di eccessiva soppressione del turnover osseo o di alterazioni della mineralizzazione, a conferma della sicurezza del trattamento e.v. con acido zoledronico una volta all'anno. Questi interessanti risultati sono discussi nell'articolo con particolare riguardo ai nuovi risultati istomorfometrici e alle evidenze cliniche a supporto della tollerabilità e sicurezza di acido zoledronico.

Parole chiave - Histomorphometry, modeling, ONJ, safety, zoledronic acid.

Key words - Istomorfometria, modeling, ONJ, sicurezza, acido zoledronico.

BIBLIOGRAFIA

1. Parfitt AM. in: Recker RR (ed.) Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1983, 143-224.
2. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone Histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. J Bone Miner Res 1987; 2: 595-610.
3. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. J Bone Miner Res 1989; 4: 3-11.
4. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. J Bone Miner Res 2000; 15: 13-9.
5. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Bertoldo F, Zanatta M, Zenari S, Realdi G, et al. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. Micron 2005; 36: 609-16.
6. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. J Bone Miner Res 2005; 20: 1244-53.
7. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22.
8. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1799-809.
9. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, García-Hernandez PA, et al. Effects of Intravenous Zoledronic Acid Once Yearly on Bone Remodeling and Bone Structure. J Bone Miner Res 2008; 23: 6-16.
10. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 1997; 100: 1475-80.
11. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, et al. Histomorphometric

- evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 231-7.
12. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31: 620-5.
 13. Boivin G, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 503-11.
 14. Ebeling PR, Burr DB. Positive effects of intravenous zoledronic acid on bone remodeling and structure: are different effects on osteoblast activity to other oral bisphosphonates responsible? *J Bone Miner Res* 2008; 23: 2-5.
 15. Hauge E, Mosekilde LE, Melsen F. Missing observations in bone histomorphometry on osteoporosis: implications and suggestions for an approach. *Bone* 1999; 25: 389-95.
 16. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-74.
 17. Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004; 25: 4105-15.
 18. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of antifracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 711-9.
 19. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;
 20. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259-8.
 21. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women. Relationship top vertebral and non vertebral fractures from 2 US Claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013-22.
 22. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115: 209-16.
 23. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. *Drugs* 2008; 68: 507-34.
 24. Adami S, Zamberlan N. Adverse effect of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Saf* 1996; 14: 158-70.
 25. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf* 2007; 30: 755-63.
 26. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 101-11.
 27. Caccamo N, Meraviglia S, Scarpa F, La Mendola C, Santini D, Bonanno CT, et al. Aminobisphosphonate-activated gammadelta T cells in immunotherapy of cancer: doubts no more. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 875-83.
 28. Lühe A, Künkele KP, Haiker M, Schad K, Zihlmann C, Bauss F, et al. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl biphosphonate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicology in vitro* 2008; 22: 899-909.
 29. Conte PF, Guarnieri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9: 28-37.
 30. Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2394-9.
 31. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008; 74: 641-8.
 32. Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, et al. Pharmaokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases *J Clin Pharmacol* 2002; 43: 154-62.
 33. Skerjanec C, Berenson J, Hsu C Major P, Miller WH Jr, Ravera C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003; 42: 1228-36.
 34. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation 5 [letter]. *N Engl J Med* 2007; 356: 1895-6.
 35. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-6.
 36. Heckbert S, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women *Arch Intern Med* 2008; 168: 826-31.
 37. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006-10.
 38. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1101-17.
 39. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4: 711-21.
 40. Felsemberg D, Hoffmeister B, Amling M. Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Arzteblatt* 2006; 103: 3078-81.
 41. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 801-3.
 42. Bertoldo F. Bisphosphonates and osteonecrosis of the mandible/maxilla in osteoporosis: no reason to panic. *Aging Clin Exp Res* 2008; 20: 87-90.

43. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *JADA* 2008; 39: 32-40.
44. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the Jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. ASBMR Task Force on Bisphosphonate-Associated ONJ. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.
45. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-52.
46. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
47. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-2410.
48. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105: 358-64.
49. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 23-30.
50. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1363-70.