

MODENA
04-03-2015
Aula Magna Hesperia Hospital
Ordine Provinciale Medici Chirurghi ed Odontoiatri

Terapia con BIFOSFONATI (via orale o endovenosa)

Farmacologia

Farmacocinetica

EFFETTI COLLATERALI



Struttura dell'OSSO

- Il tessuto osseo è costituito, oltre che da cellule, da una abbondante **MATRICE di natura proteica**, prodotta dalle cellule del tessuto, nella quale le cellule stesse sono disperse, grosso modo simile a quella degli altri connettivi, ed una **componente MINERALE CALCIFICA**.
- La frazione organica della matrice ossea è formata da una **componente fibrillare**, costituita da fasci intrecciati di fibre, e da una componente amorfa di natura proteoglicanica.
- Altri componenti della matrice, oltre a proteoglicani e collagene, sono **glicoproteine di vario tipo**, che hanno per lo più ruolo di proteine di adesione. Fra di esse possono essere menzionate la **fibronectina**, la **trombospondina**, l'**osteopontina**, tutte proteine che hanno il compito di ancorare le cellule alla matrice. Una proteina particolare della matrice ossea è invece l'**osteocalcina**, coinvolta presumibilmente nella sintesi del tessuto. Anche l'**Osteonectina** è una proteina molto comune nella matrice ossea, ed il suo ruolo è quello di promuovere la mineralizzazione della matrice stessa



- Il tessuto mineralizzato è per lo più composto di calcio e fosforo, di cui circa il 60% di calcio.
- La quantità di calcio, nel corpo umano, è di ca. 1.5% del peso corporeo (a 70 kg ca. 1'000 gr).
- Gli osteoclasti, al giorno, scompongono ca. 1/2 grammo di calcio.
- Questo significa che lo scheletro, in un periodo di 5 - 6 anni, viene completamente demolito e ricostruito (1'000gr / 0.5gr/dì).



Struttura dell'OSSO

- una delle caratteristiche distintive del tessuto osseo, che lo differenzia dagli altri tipi di connettivi, è quella di possedere elementi minerali nella sua matrice, che vanno a costituire una impalcatura dura e compatta essenziale per le funzioni di sostegno e di locomozione proprie dell'osso stesso. Il processo di mineralizzazione inizia già durante lo sviluppo embrionale dei vertebrati, ma incrementa e giunge al completamento solo durante lo sviluppo postnatale; in un individuo adulto, **la componente minerale costituisce circa il 65% del peso secco del tessuto osseo.**
- Tale **componente minerale** è costituita principalmente da CALCIO combinato con OSSIGENO, FOSFORO e IDROGENO a formare una molecola cristallina definita **IDROSSIAPATITE** ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), un composto minerale che forma sottili cristalli
- E' importante notare come le diverse componenti della matrice, quella organica e quella minerale, conferiscano proprietà diverse ed interdipendenti al tessuto: **la frazione calcificata è responsabile della durezza dell'osso**, mentre **quella fibrillare è responsabile della flessibilità** e, dunque, della robustezza e della resistenza alla trazione del tessuto

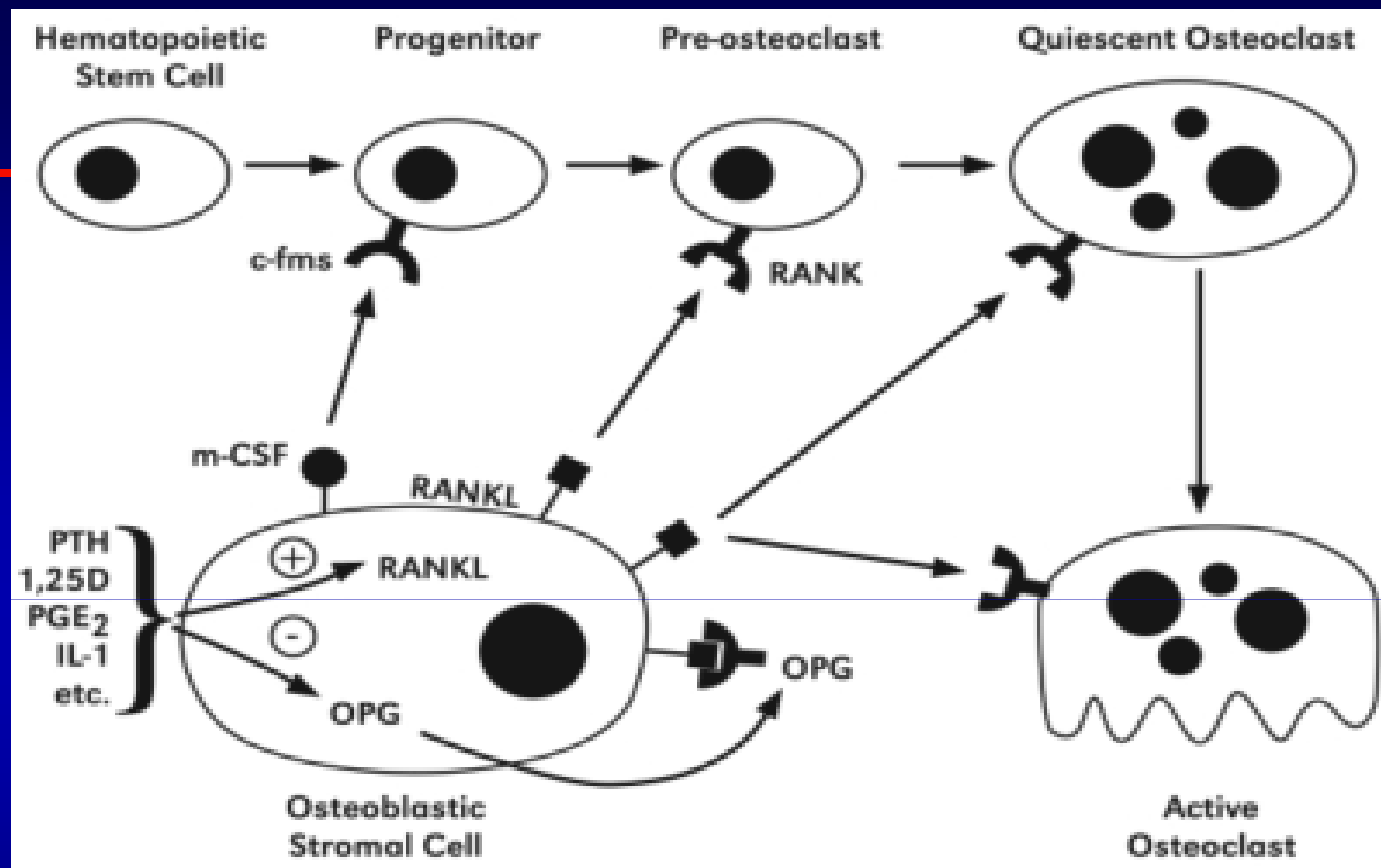


Regolazione attività OSTEOLASTICA

1. Il **Paratormone (PTH)** ed altre molecole come il **PTHrP** o **peptide correlato al paratormone** stimolano l'osteoclastogenesi in maniera indiretta, agendo cioè sugli **OSTEOBLASTI**.
 - Questi ultimi sotto l'influenza del PTH secernono una citochina, la M-CSF, per la quale i **MONOCITI** possiedono un recettore specifico.
 - Inoltre, sempre stimolati dal PTH gli osteoblasti secernono una proteina chiamata **RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor K B - Ligand)**, per la quale i monociti possiedono il recettore specifico **RANK**. Questa molecola, prodotta dagli osteoblasti, interagisce quindi con i monociti, inducendoli a differenziarsi in osteoclasti.
 - Infine gli osteoblasti per mitigare l'azione di RANKL secernono un finto recettore solubile, chiamato **osteoprotegerina (OPG)**, che legandosi a RANKL, ne impedisce l'interazione con il corretto recettore (RANK) presente, come detto, sulla superficie dei monociti. L'equilibrio fra la produzione di RANKL, M-CSF e OPG stabilisce il livello di osteoclastogenesi.



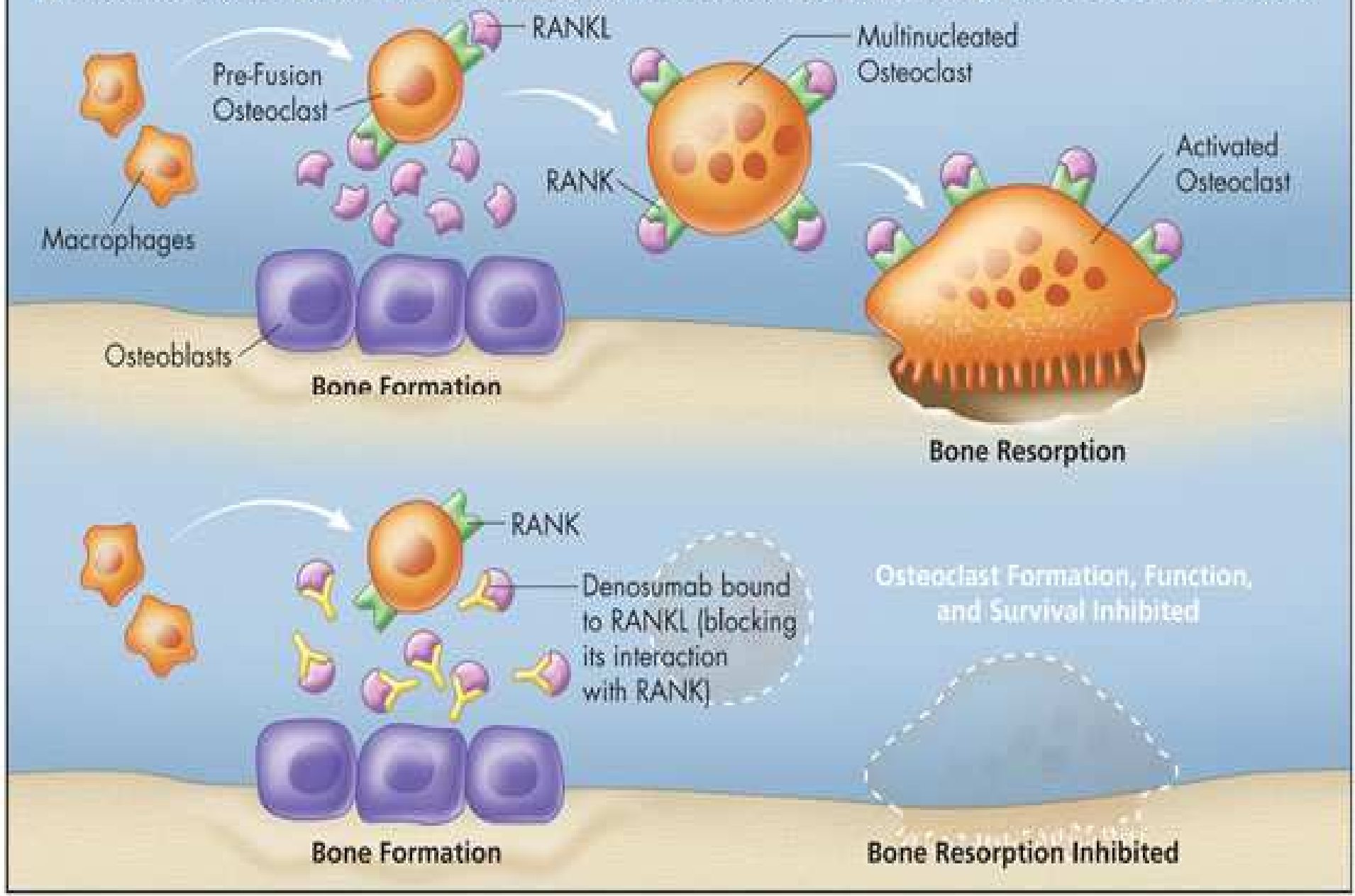
- **L'interazione tra RANK-RANKL e Osteoprotegerina (OPG)** è ritenuta determinante nella regolazione del riassorbimento osseo. In particolare, il **RANK-Ligando**, proteina espressa sugli osteoblasti e che viene attivato dai linfociti T, si lega al **RANK** (recettore attivante dell'*NF- κ B*, presente sugli osteoclasti e su tutte le cellule della linea monocitaria) portando alla trasduzione di un segnale diretto **all'*NF- κ B* (fattore nucleare di trascrizione che regola la produzione di molte citochine pro-infiammatorie)** che, a sua volta, induce alla **differenziazione, allo sviluppo e all'attivazione degli osteoclasti**. Successivamente l'unione di più osteoclasti forma una cellula gigante attiva, la quale provoca assorbimento e perdita di osso.
- Per interrompere questo circuito è necessario bloccare l'interazione del RANKL con il RANK tramite la **OPG, la quale è prodotta dagli stessi osteoblasti!!!**
- **OPG: è una glicoproteina inibitrice del riassorbimento osseo** importante nella regolazione della degradazione ossea. OPG si lega come *recettore* "esca" al RANKL e ne diminuisce la disponibilità per il recettore RANK. OPG, quindi, controbilancia gli effetti biologici del RANKL.



Maturazione degli OSTECLASTI mediante il sistema RANKL-RANK-OPG

Figure 1:

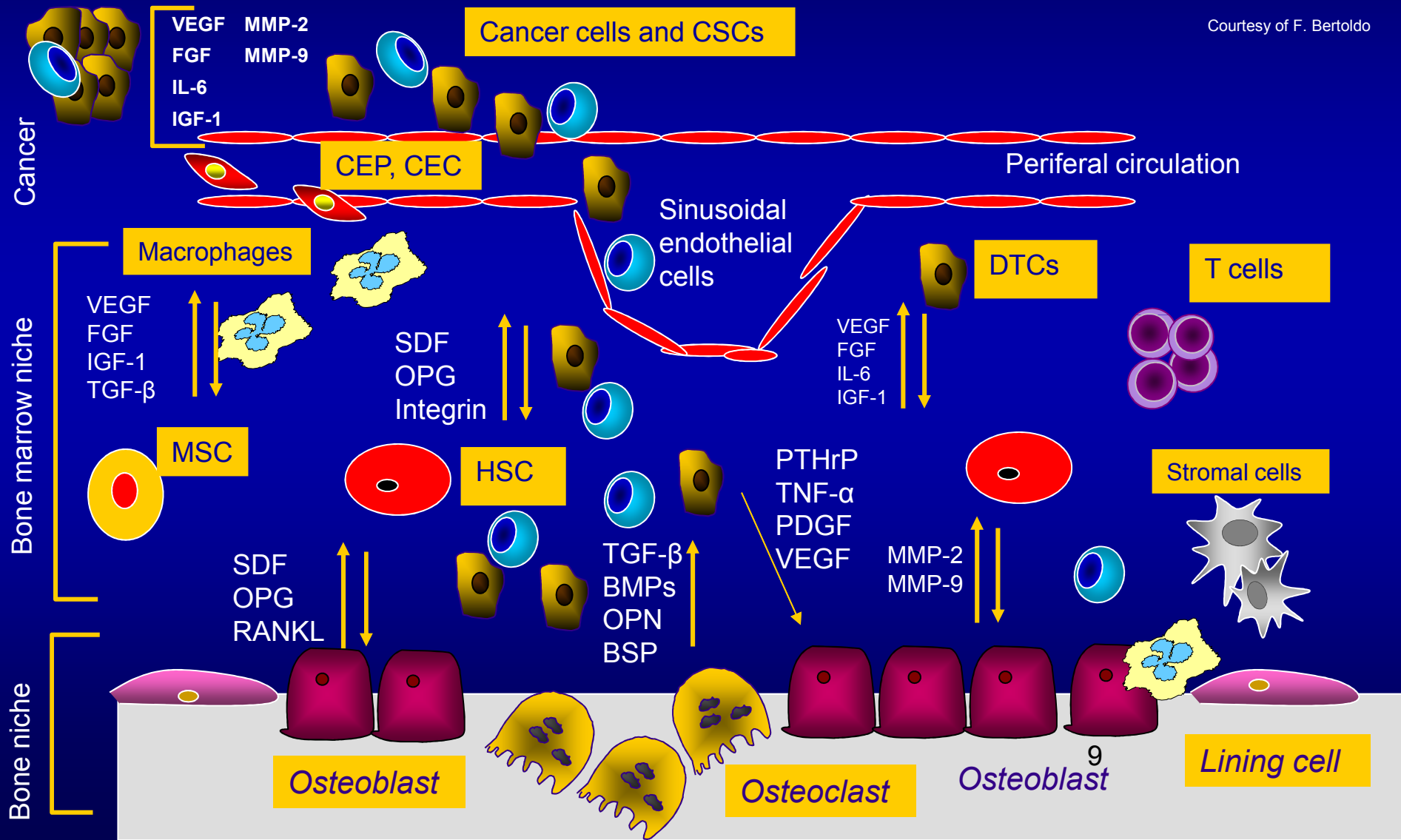
Denosumab and Its Role in the Inhibition of Osteoclast Formation, Function, and Survival





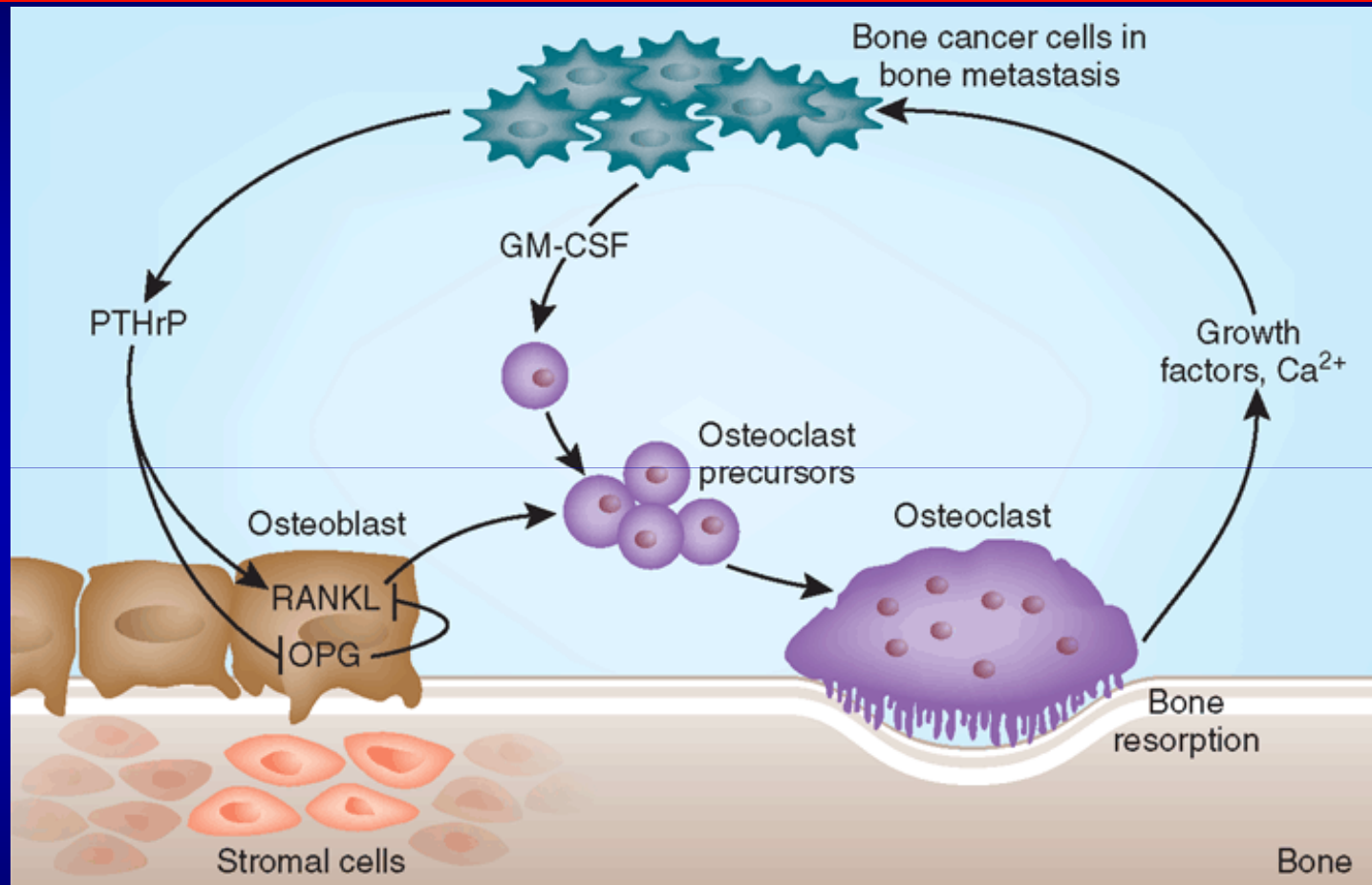
The "Pre-Metastatic Niche": Within Bone and Beyond

Courtesy of F. Bertoldo





Breast cancer cells produce factors such as PTHrP and GM-CSF,¹⁰ which enhance the formation of osteoclasts



GM-CSF expands the osteoclast precursor pool and PTHrP increases RANK ligand and decreases osteoprotegerin (OPG) production by osteoblasts; OPG is a decoy receptor that blocks RANKL. RANKL then induces osteoclast precursor differentiation and increases osteoclast formation. The increase in bone resorption releases growth factors and calcium, which then enhances tumor growth.

Bone-breaking cancer treatment: G David Roodman *Nature Medicine* 13, 25 - 26 (2007)



Bifosfonati

- **Composti chimici analoghi del pirofosfato inorganico con elevata affinità per calcio e idrossiapatite**
- **Si legano nei siti ossei in fase di riassorbimento, ove la sostanza inorganica è maggiormente esposta**
- **Vengono incorporati nello scheletro e vi rimangono per molti anni . L'emivita dell'alendronato è di oltre 10 anni**



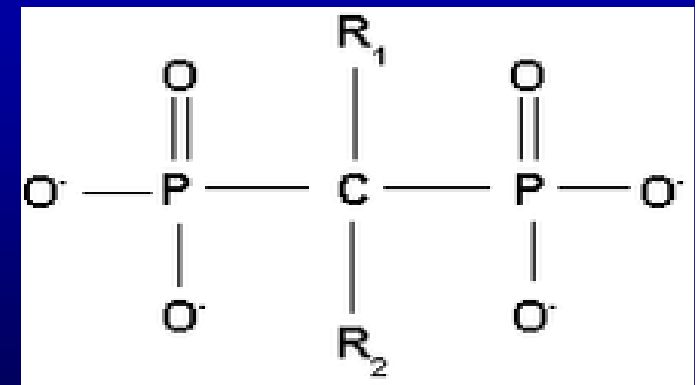
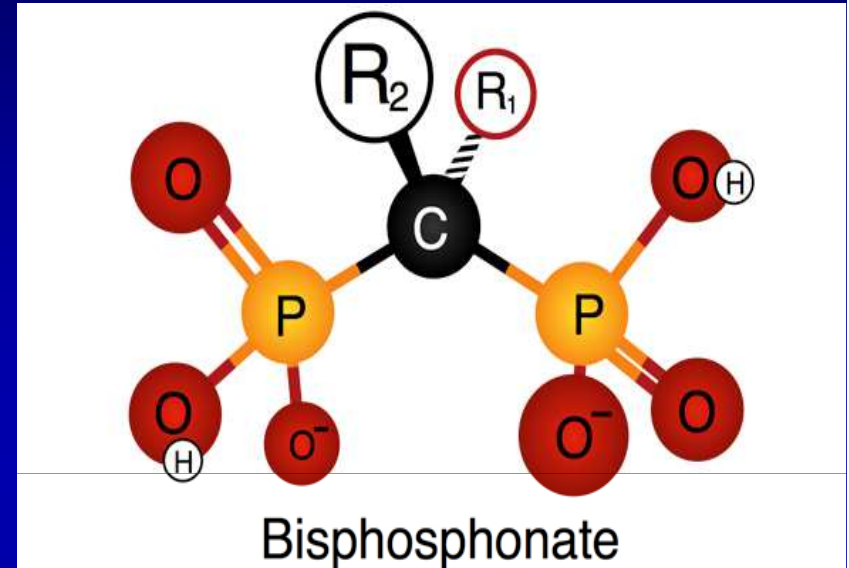
Bifosfonati Struttura chimica

- Gruppo Fosforo-Carbonio-Fosforo (P-C-P) unite da legame covalente non idrolizzabile all'atomo di carbonio

- **2 catene laterali R1 ed R2:**

R1: responsabile della affinità alla componente minerale dell'osso

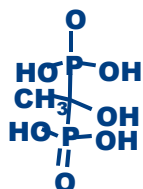
R2: (*catena lunga*) determina la capacità dei BPs di inibire il processo di riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (potenza!)



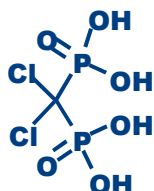


Generazioni di bisfosfonati a confronto

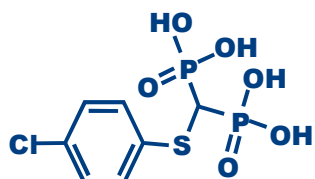
1° generazione



etidronato

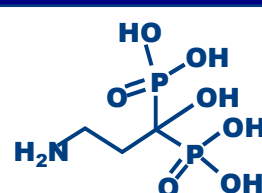


clodronato

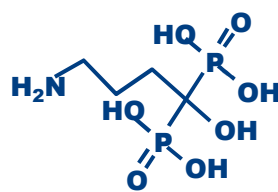


tiludronato

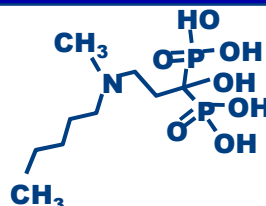
2° generazione



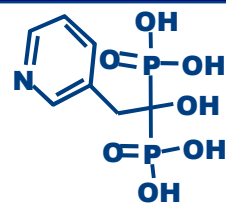
pamidronato



alendronato



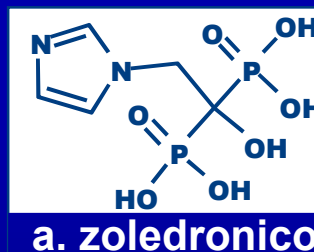
ibandronato



risedronato

**R2 contenente
composti azotati
(aminobisfosfonati)**

3° generazione

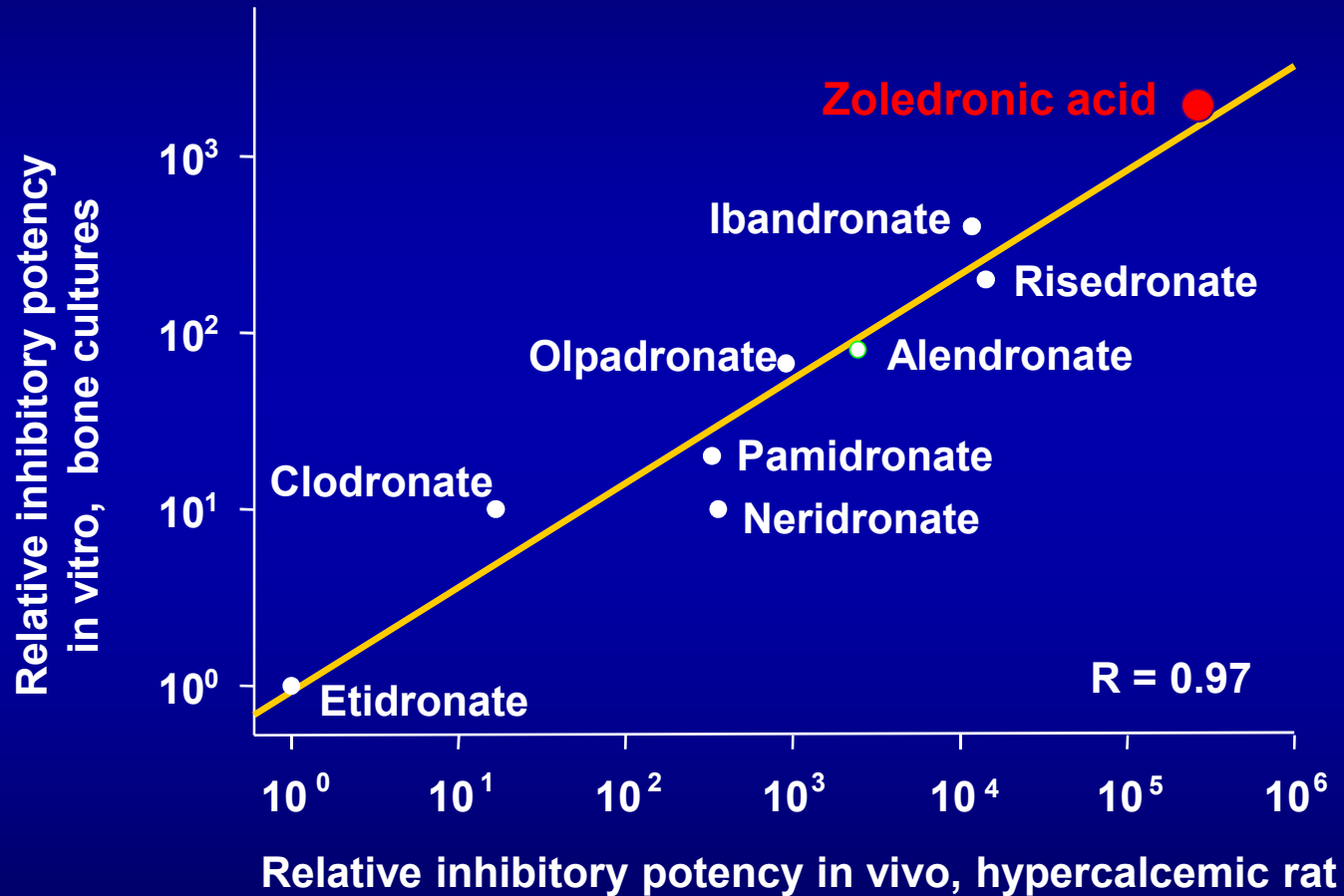


a. zoledronico

**R2 contenente gruppo
imidazolico
(potenza 100-10.000 volte
rispetto agli altri BPs)**



Efficacia dei diversi bisfosfonati



Green JR, et al. *J Bone Miner Res.* 1994;9:745-751.



Caratteristiche dei Bifosfonati

- I bisfosfonati privi del gruppo funzionale azotato nella struttura chimica di R2 (quali etidronato e clodronato) vengono metabolicamente incorporati negli osteoclasti come analoghi non idrolizzabili dell'ATP e ne provocano quindi un deficit funzionale per esaurimento energetico.
- **I bisfosfonati dotati di un gruppo funzionale azotato** (quali pamidronato, ibandronato, alendronato, acido zoledronico) inibiscono la modificazione post-traduzionale (prenilazione) di proteine con gruppi farnesilici o geranylgeranilici, essenziale per la loro localizzazione nelle membrane e quindi per la loro funzione biologica.
- L'inibizione della prenilazione causa inoltre profonde modifiche sulla morfologia cellulare, sulla proliferazione e sulla trasduzione di segnali e causa infine la morte cellulare programmata per apoptosi



Caratteristiche e attività dei Bifosfonati

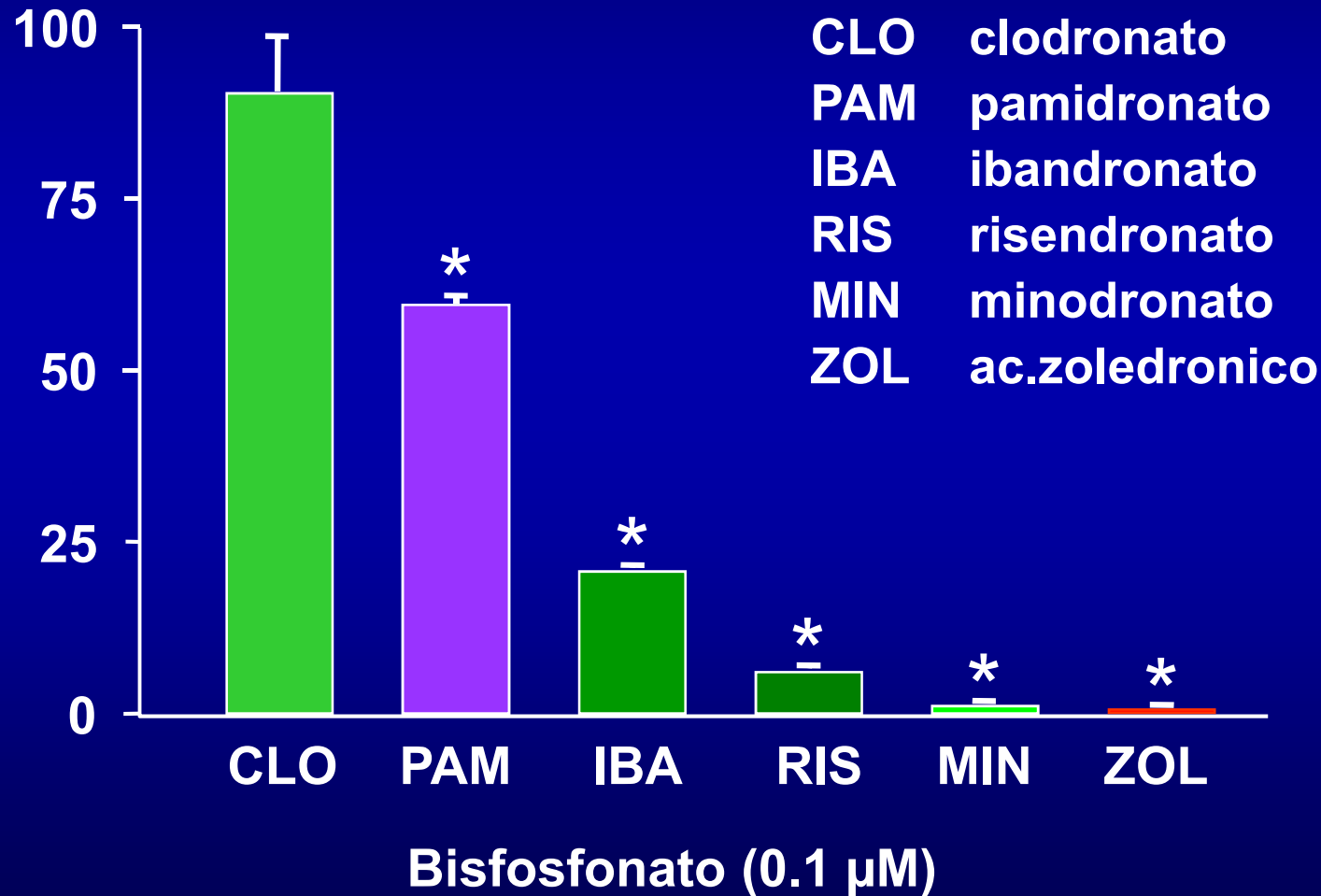
- I bifosfonati contenenti azoto sono in grado di bloccare l'enzima **Farnesil-pirorofato sintetasi**, facente parte della via metabolica dell'**Acido Mevalonico**.
- Il blocco di tale via fa sì che non vengano sintetizzati alcuni metaboliti (farnesil pirofosfato e geranil pirofosfato) essenziali per consentire la modificazione post-traduzionale (chiamata prenilazione) del **proto-oncogene H-Ras** e piccole proteine G (small G proteins), come il regolatore citoscheletrico Rho A.
- Senza "coda" prenilica, Ras e le proteine analoghe non possono ancorarsi alla membrana cellulare per stimolare le chinasi attivate dai mitogeni (Mitogen-Activated protein Kinases; **MAPKs**). Tutto ciò interferisce nella trasmissione dei segnali cellulari richiesti per la proliferazione, comportando alterazioni morfologiche fino alla **morte per apoptosi**.



Riduzione dell'attività della FPP sintetasi da parte di diversi bisfosfonati

18

Attività della FPP sintetasi (% rispetto al controllo)



* $P < 0.001$

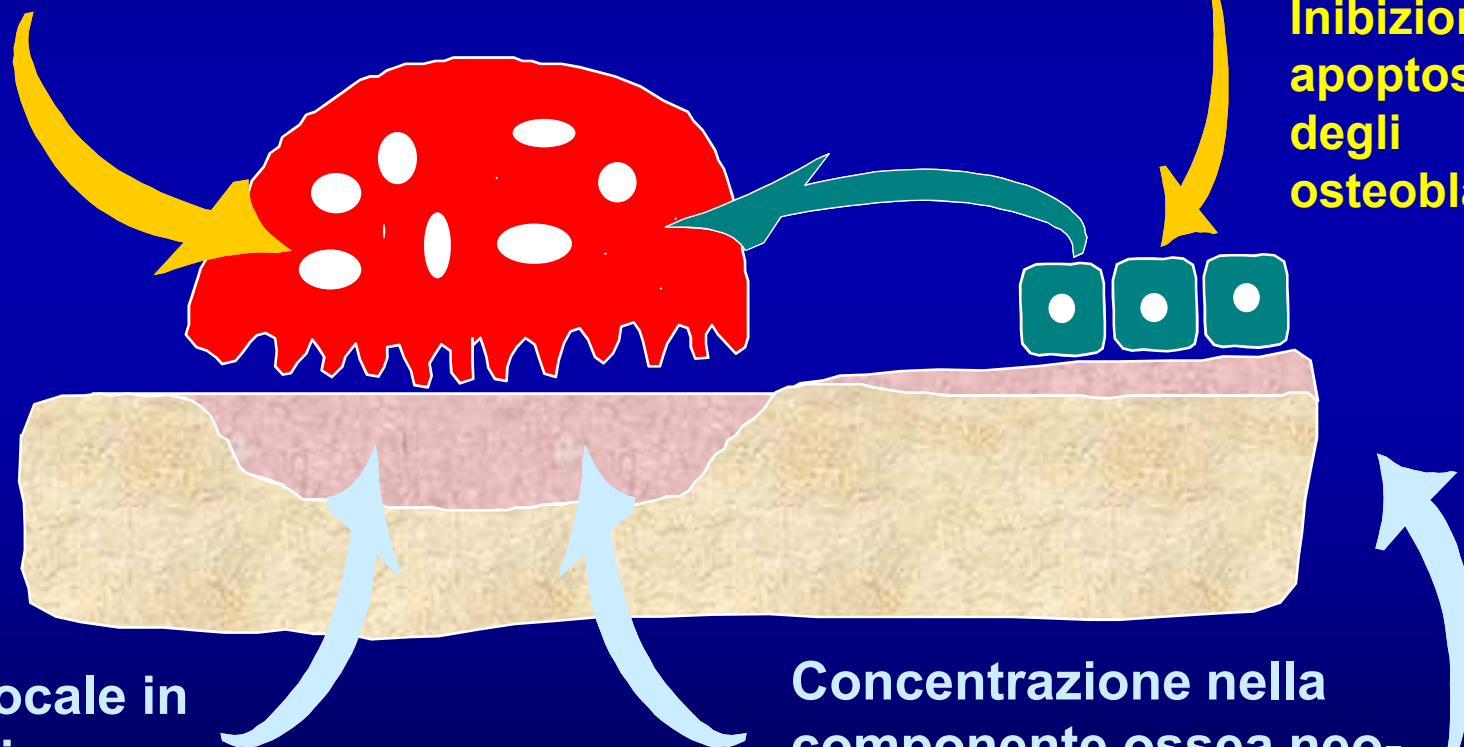


Attività dei bisfosfonati

Inibizione formazione-migrazione e attività degli osteoclasti; promozione dell'apoptosi osteoclastica

Modulazione del segnale osteoblasti-osteoclasti

Inibizione apoptosi degli osteoblasti



Rilascio locale in corso di riassorbimento osseo

Concentrazione nella componente ossea neoformata



Effetti sul TURNOVER osseo

- Rallentamento globale del turnover osseo, fino a sopprimerlo in caso di uso prolungato
- Riduzione drastica della capacità di rimaneggiare e “riparare” la struttura ossea in caso di traumi o infezioni
- La somministrazione prolungata influenza l'architettura scheletrica rendendo l'osso **più mineralizzato e duro, quindi più fragile**



Farmacocinetica dei BIFOSFONATI

- Scarso assorbimento orale (1-5%) e maggiore a stomaco vuoto.
- Circa il 70% della quota assorbita è eliminata per via renale ed il restante 30% viene depositato nell'osso. Questa quota incrementa nelle condizioni di elevato turnover osseo o di deficit della escrezione renale.
- I bifosfonati sono rapidamente eliminati dal plasma (1 ora circa), ma possono persistere nell'osso **per tutta la vita del paziente !!**



Indicazioni dei Bifosfonati

- **M. di Paget osseo**
- **Osteogenesi imperfetta (tipo I: Lobstein, tipo II: Vrolik)**
- **Osteoporosi:**
 1. Spontanea
 2. indotta da steroidi o altri farmaci (AI, t. ormonosoppressiva in maschi con neoplasia prostatica)
 3. in Artrite Reumatoide
 4. CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss)
- **Ipercalcemia**
- **Mieloma multiplo**
- **Metastasi ossee**



Trattamento dell'IPERCALCEMIA

- **Clodronato** : dose singola 900-1500 mg/die (in 4 ore) o in dose di 300-500 mg/die per 5 giorni consecutivi:
normalizzazione della calcemia in 48-72 ore (persistente x 2 settimane)
- **Pamidronato**: dose singola 90 mg in 2 ore:
normalizzazione della calcemia in 1 giorno (persistente x 4 settimane)
- **Ibandronato**: dose singola 4-6 mg in 1-2 ore:
normalizzazione della calcemia entro 7 giorni (persistente x 18-26 giorni)
- **Zoledronato**: dose singola 4 mg in 15 minuti:
normalizzazione della calcemia in 4-7 giorni (persistente x 4 settimane)



Obiettivi “ONCOLOGICI” del trattamento con bisfosfonati

24

- **Prevenzione delle complicanze scheletriche**
- **Trattamento del dolore osseo**
- **Prevenzione delle metastasi ossee**
- **Preservazione della normale struttura dell'osso**
- **Effetto antitumorale ?**



Meccanismi implicati nella diminuzione della Densità Minerale Ossea (BMD)

25

- **Mieloma**

- **Ipogonadismo**

 - **nella donna**

 - menopausa precoce da chemioterapia
 - menopausa precoce da LHRH-analoghi
 - deficit di estrogeni da inibitori delle aromatasi

 - **nell'uomo**

 - andropausa precoce da chemioterapia
 - orchiectomia / LHRH-analoghi

- **Altri fattori**

 - chemioterapia (effetto diretto)
 - glucocorticoidi



Terapia adiuvante (precauzionale) con Bisfosfonati

26

■ Razionale

- inibizione del rilascio di **fattori di crescita e citochine** derivati dal tumore
- riduzione della **capacità di invasione** della matrice ossea da parte delle cellule tumorali
- prevenzione della **disseminazione metastatica** ossea in modelli animali

■ Obiettivo

- riduzione delle metastasi ossee nei pazienti ad alto rischio



Studi di terapia adiuvante con Acido Zoledronico

27

Neoplasia	Studio	Scopo
Ca. mammario	AZURE	Prevenz. MO
	IG-S0307	Prevenz. MO
	ABCSG12 (Michael Gnant)	riduzione recidive
	Z-Fast/ZO-Fast/E-ZOFast	incremento BMD
Ca. prostatico	RADAR	Prevenz. MO
	CECOG	Prevenz. MO
	EAU-ZEUS	Prevenz. MO
	MRC-STAMPEDE	Prevenz. / ritardo MO
NSCLC (IIIA-IIIB)	G2419	Prevenz. / ritardo MO



Effetti antineoplastici dell'Acido Zoledronico

28

- Si è visto che queste molecole hanno azioni indirette e dirette contro le cellule neoplastiche.
- Fra le prime: favoriscono la proliferazione degli osteoblasti, rendono più difficile l'impianto delle cellule stesse, contrastano l'angiogenesi e modulano la risposta immunitaria.
- Le risposte dirette includono il favorire l'apoptosi e inibire la crescita delle cellule neoplastiche, oltre a potenziare l'effetto degli altri chemioterapici e della radioterapia



Effetti antineoplastici dell'Acido Zoledronico





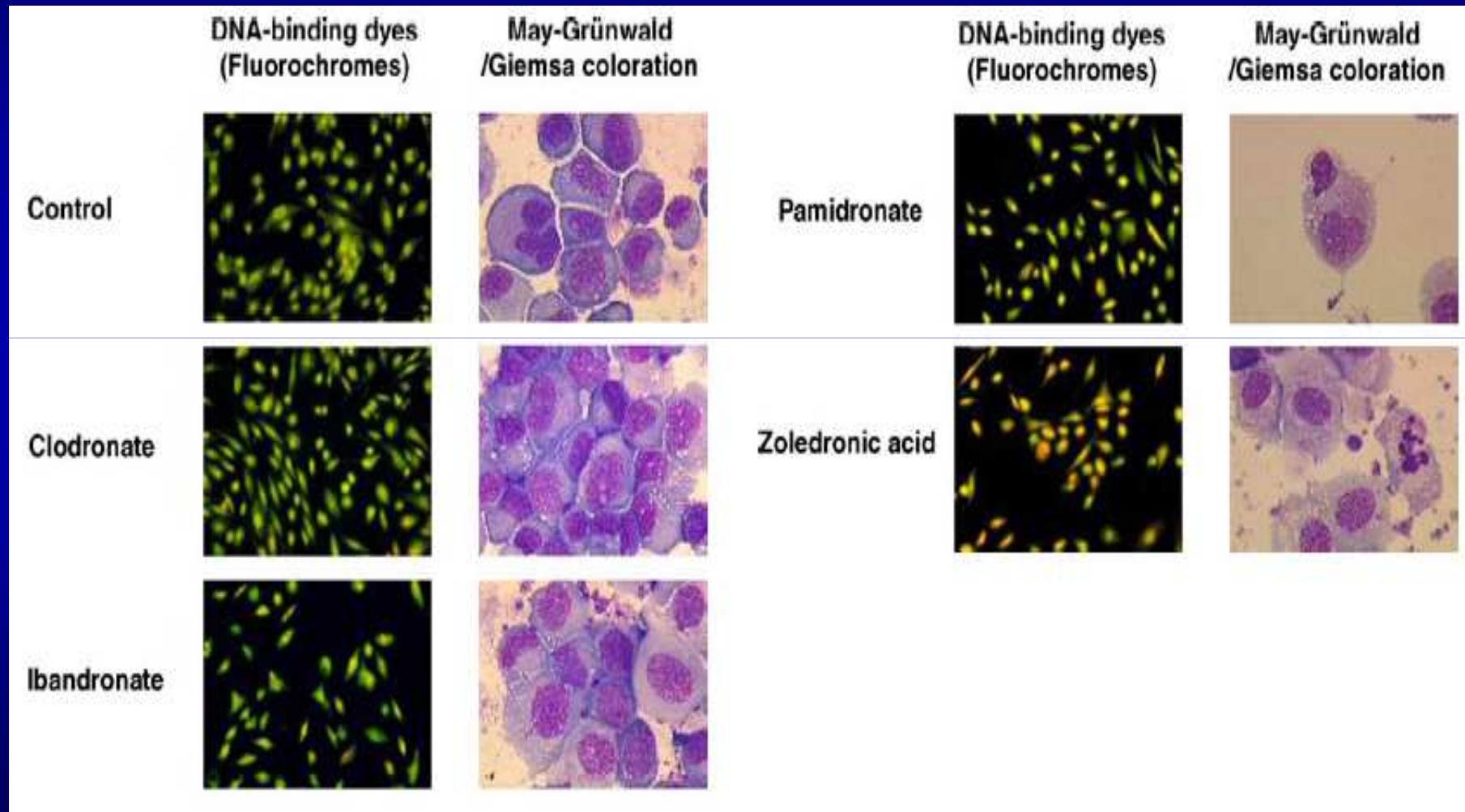
Preclinical evidences of antineoplastic effects³⁰ on different cancer cell lines

Author (year)	Cancer cell line	Type of effect
Neville-Webbe HL (2005)	breast cancer cell line prostate cancer cell line	Induction of apoptosis
Boissier S (2000)	breast cancer cell line prostate cancer cell line	Inhibition of cell migration and cell adhesion
Donoyelle (2003)	breast cancer cell line prostate cancer cell line	Inhibition of cell invasion
Matsumoto S (2005)	small cell lung cancer line	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation
Dumon JC (2004)	prostate cancer cell line	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation
Tassone P (2003)	pancreatic cancer cell line	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation
Evdokiou A (2003)	human osteogenic sarcoma	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation
Forsea AM (2004)	human melanoma cell line	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation
Vorotnjak M (2004)	neuroblastoma cell line	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation
Corso A (2005)	human myeloma cell line	Induction of apoptosis Inhibition of cell proliferation



Attività citostatica e apoptotica di diversi bisfosfonati su cellule di ca. prostatico

31





Evidenze di sinergia tra Ac. Zoledronico e altri farmaci antineoplastici

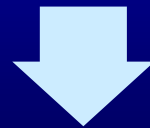
32

Author (year)	Cancer cell line	Type of drug	Type of effect
Neville-Webbe HL (2005) Woodward J (2005)	breast, prostate	Doxorubicin	Synergistic, timing and schedule- dependent
Evans (2005)	breast, prostate	Paclitaxel	Synergistic, timing and schedule- dependent
Jagdev SP (2001)	breast, MCF-7 and MDA-MB-231	Paclitaxel	Synergistic
Vogt U (2004)	breast	Epirubicin / cyclophosphamide / docetaxel / paclitaxel	Synergistic
Neville-Webbe HL (2005)	breast	Letrozole	Synergistic, timing and schedule- dependent
Trojan J (2005)	gastric cancer	Gemcitabine / oxaliplatin	Synergistic
Matsumoto S (2005)	SCLC	Paclitaxel / etoposide / cisplatinum / irinotecan	Synergistic
Tassone P (2000)	human myeloma	Dexamethasone	Synergistic
Ullen A (2005)	prostate	Docetaxel	Synergistic



Azione antitumorale dell'Acido Zoledronico

- ↓ osteolisi indotta dal tumore
- ↓ proliferazione e vitalità delle cellule tumorali
- ↓ capacità di metastatizzazione delle cellule tumorali
- ↑ efficacia di farmaci antitumorali
- ↓ angiogenesi



Riduzione del carico tumorale *in vivo*



Bifosfonati

EFFETTI COLLATERALI







Osteonecrosi della mandibola

36

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

BRONJ (bisphosphonated-associated ONJ)

MRONJ (Medication-related ONJ): ulteriore definizione (2015) della AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon)

- Prima review (36 casi) sulla osteonecrosi della mascella da BPs

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Mxillofac Surg **2003**,61: 1115-1117



Osteonecrosi della mandibola

37

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

- I BPs di accumulano prevalentemente nelle ossa mascellari per **l'abbondante vascolarizzazione**, l'elevato **turnover osseo** (cospicua attività funzionale) e per la presenza dei **denti**, frequentemente soggetti a **colonizzazione batterica**
- Frequenza della **patologie odontoiatriche** necessitanti di trattamenti
- **Sottile strato della mucosa e del periostio** che riveste le ossa mascellari

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

- *A number of authors have now studied the prevalence of ONJ in cohorts of patients with a variety of malignancies.*
- Hoff et al.: review on 4000 cancer patients treated with BPs at the MD Anderson Cancer Centre. Half of these patients had either **breast cancer or multiple myeloma**, of which **1.2% and 2.8%**, respectively, developed ONJ. However *in the half of the cohort suffering from other malignancies, there were only two cases of ONJ, giving a prevalence of 0.09%* in that group. It is unclear whether this substantial difference between breast cancer and multiple myeloma on the one hand, and other malignancies, is attributable to different patterns of use of bisphosphonates, or whether it is an effect of the underlying disease conditions.
- Abu-Id has recently reviewed seven case series comprising 7500 patients, and found *ONJ to occur in* **2-11% of myeloma patients,**
1-7% of breast cancer patients and
6-15% of those with prostate cancer.

These figures suggest that these three malignancies do not differ in their risk of ONJ, and suggest that the overall prevalence is about 5%.

- These case series also demonstrate that *ONJ can* **occur less than 6 months after initiation of bisphosphonate treatment for malignancy, or up to 60 months later.**
- It is probable with longer follow-up, that the mean time to onset and ONJ prevalence will increase, since Durie has shown an approximately linear relationship between prevalence and duration of therapy, and risk increases with the number of bisphosphonate infusions administered

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

Bisphosphonate exposure, underlying conditions, and affected sites in 626 published cases of osteonecrosis of the jaw

Drugs		Conditions	
Zoledronate	43%	Myeloma	48%
<i>Pamidronate</i>	27%	Breast	36%
<i>Zoledronate + pamidronate</i>	23%	<i>Prostate</i>	7%
<i>Ibandronate intravenous</i>	2%	<i>Other</i>	3%
<i>Alendronate</i>	4%	<i>malignancy</i>	
<i>Ibandronate oral</i>	0.5%	<i>Osteoporosis</i>	5%
<i>Risedronate</i>	0.5%		
<i>Clodronate</i>	0.2%		
Sites		Abu-Id et al., J Cran Max Surg 36: 95, 2008.	
<i>Mandible</i>	67%		
<i>Maxilla</i>	26%		
<i>Both</i>	8%		

*Common precipitating events are tooth **extractions**, **mandibular exostoses**, **periodontal disease** and local trauma from ill-fitting dentures. **Dental implants** have also been suggested to be common precipitating factors. Co-existent use of **cytotoxic drugs** and **glucocorticoids** is very common in the patients that develop this condition. A case-control study has recently implicated **smoking** and **obesity** as independent risk factors and others have suggested that **diabetes** is a common concomitant condition*



ONJ - Incidenza (LG AIOM 2014)

- La frequenza di ONJ è stata stimata in varie popolazioni di pazienti oncologici. Un'analisi retrospettiva eseguita dall' MD Anderson su 3994 pazienti trattati con terapie anti-tumorali, ha stimato una frequenza complessiva pari allo **0.73% (25)**. Nelle pazienti con carcinoma mammario la frequenza stimata è dell' **1.2%** e nei malati di mieloma multiplo del **2.4%**. In tale studio non sono stati individuati casi di ONJ in pazienti con tumori del polmone, del rene o della prostata. Allo stato attuale, il calcolo della frequenza di ONJ è ancora difficoltoso e controverso, con dati derivati per lo più da analisi retrospettive su campioni selezionati. Misure più valide della frequenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con BP in combinazione con altri farmaci antitumorali deriveranno da studi prospettici a lungo termine che sono attualmente ancora in corso.



Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

FATTORI FAVORENTI/CONDIZIONANTI:

- Bifosfonati per via EV (più potenti).
- **Durata del trattamento.**
- Tipi di carcinoma (**mieloma, mammella**)
- Chemioterapia e radioterapia, farmaci biologici: **BEVACIZUMAB; TKI (rene), THALIDOMIDE**
- **Glucocorticoidi**
- Fumo
- **Preesistenti malattie odontoiatriche**
- Protesi dentarie in cattive condizioni
- Estrazioni dentarie e implantologia
- Diabete
- Fattori genetici



Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

- Può rimanere asintomatica per settimane (anche per mesi) e deve essere identificata dal punto di vista clinico, in termini di **comparsa di osso esposto nel cavo orale.**

SINTOMI:

- Segni di flogosi locale, perdita di denti, presenza di sostanza purulenta, dolore localizzato e difficoltà alla masticazione e a parlare, disestesia
- Imaging radiologica di tipo litico (fase avanzata)



Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

Stadiazione

43

(severità dei sintomi)

Grado 1	Asintomatico
Grado 2	Lieve
Grado 3	Moderato
Grado 4	Severo



Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

44

Criteria di Weitzman 2006

GRADO	DIMENSIONI (diametro)
1A	Singola lesione <0,5 cm
1B	Lesioni multiple, la maggiore <0,5 cm
2A	Singola lesione 0,5-0,99 cm
2B	Multiple lesioni, la maggiore 0,5-0,99 cm
3A	Singola lesione 1-2 cm
3B	Multiple lesioni, la maggiore 1-2 cm
4A	Singola lesione > 2 cm
4B	Multiple lesioni, la maggiore > 2 cm



Necessità di Protocolli di prevenzione e sorveglianza concordati con l'Odontoiatra

45

1. Controllo preliminare RX ortopantomica arcate dentarie
2. Valutazione ODONTOIATRICA
3. Inizio terapia con DIFOSFONATI dopo consenso dell'odontoiatra o dopo adeguata bonifica del cavo orale (dopo 2 mesi?)
4. Follow-up odontoiatrico periodico (3-4 mesi)
5. **NON rispetto del protocollo:** necessità di inizio precoce del trattamento in caso di:
 - ipercalcemia paraneoplastica
 - metastatizzazione ossea sintomatica in neoplasia aggressiva, (esempio neoplasia del POLMONE)

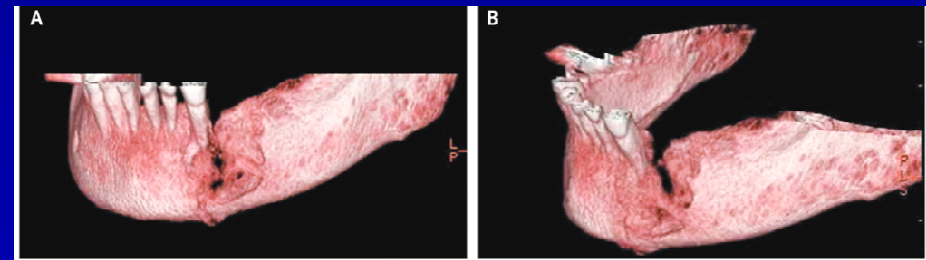


Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw

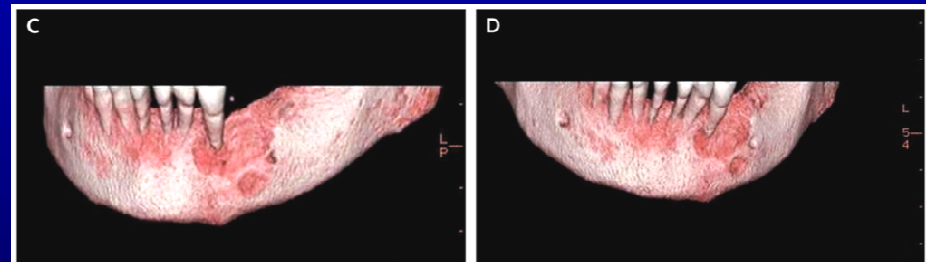
- An 88-year-old woman presented to our clinic with a 12-month history of pain, suppuration, and failed healing of a mandibular socket after tooth extraction, despite débridement and the administration of antibiotics.
- Computed tomographic imaging revealed necrosis of the left mandible consistent with the diagnosis of osteonecrosis of the jaw (Figure 1A and 1B).
- For 20 years, the patient had been taking prednisolone (at a dose of 5 mg per day) for the treatment of asthma. After a hip fracture 10 years earlier, she had begun taking 70 mg of alendronate per week, along with daily calcium carbonate (1500 mg) and cholecalciferol (25 µg).
- **The patient provided written informed consent for off-label therapy with subcutaneous teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) at a dose of 20 µg per day.**
- **After 8 weeks of treatment, her symptoms resolved, with healing of the osteonecrosis (Figure 1C and 1D).**

Computed Tomographic Reconstruction of Osteonecrosis of the Jaw in an 88-Year-Old Woman.

Before Teriparatide



After 8 weeks of Teriparatide



RACCOMANDAZIONI





”trattamento delle metastasi ossee” 2014

Valide in generale per le metastasi ossee di tutte le neoplasie con alcuni distinguo.

- **Effetto ANTALGICO**: i dati nel complesso sono indicativi per un significativo effetto sul dolore che permetta di ridurre la terapia antalgica. I BPs non sono da considerarsi come alternativa alla terapia antidolorifica, ma vanno affiancati ad essa
- Per neoplasia mammaria con metastasi ossee **IBANDRONATO, PAMIDRONATO e ZOLEDRONATO** hanno raccomandazione positiva forte
- **DENOSUMAB 120 mg** x SC ogni 4 settimane è utilizzabile in alternativa (raccomandazione positiva debole metodo GRADE)



Linee guida AIOM 2014

Scelta del Bifosfonato

49

- Deve tenere conto delle preferenze del paziente e delle sue condizioni (mobilità, trasportabilità)
- Sono considerati di prima scelta gli **aminobifosfonati** (pamidronato, ibandronato, zoledronato)
- E' considerata preferibile la **somministrazione EV** (tranne non mobilità o trasportabilità del paziente) per la potenza e la sicurezza del dosaggio: **l'assorbimento dei BPs per OS è inferiore all'1% della dose somministrata.**
- Vi sono dati suggestivi di un vantaggio dello **zoledronato**

(evidenza particolarmente importante
per il **tumore della mammella**)



Inizio e Durata del trattamento (pazienti con metastasi ossee o Mieloma)

- La durata consigliata, in assenza di sufficienti dati, è di **almeno 2 anni** (studi ASCO 2009). Il proseguimento del trattamento è consigliato, tenendo conto del rischio di sviluppo di eventi scheletrici, della tollerabilità, della funzione renale e delle condizioni generali.
- Ulteriori studi sono necessari per meglio definire la durata del trattamento, in particolare per il **DENOSUMAB** che non si accumula nell'osso rispetto ai bifosfonati.
- Nel trattamento del MM molti clinici dopo 2 anni fanno una pausa di alcuni mesi (per riprenderne la somministrazione a comparsa di un evento scheletrico) o passando ad una somministrazione EV ogni 3 mesi (*UpToDate 2015*).
- Viene consigliato, in assenza di dati di confronto, di iniziare il trattamento **al momento dell'evidenza di radiologica di metastasi ossee**, anche in assenza di sintomi.



Linee guida AIOM 2014

Schedule della somministrazione

51

- PAMIDRONATO: 90 mg in 1-2 ore di infusione ogni 4 settimane
- ZOLEDRONATO: 4 mg in 15 minuti di infusione ogni 3-4 settimane
- IBANDRONATO: 6 mg in 15 minuti di infusione ogni 3-4 settimane
- **DENOSUMAB 120 mg** x SC ogni 4 settimane

Dosaggi da adeguare alla funzione renale
(non per il DENOSUMAB)



Linee guida AIOM 2014

Supplementazione di Calcio e vit. D

Ipovitaminosi D, frequente nella popolazione generale e oncologica, determina un rischio di ipocalcemia anche sintomatica successiva alla somministrazione EV di potenti bifosfonati

- A tutti i pazienti che effettuano BPs per via EV o ORALE è raccomandata una supplementazione di Calcio e Vit.D.
- Consigliabile somministrare **1000 UI al dì di Vit. D** (DIBASE 10.000 UI: 4-5 gtt/die o 30 gtt/w) e **500 mg al dì di Calcio**
- Utile monitoraggio Calcemia (ionizzata o corretta per albumina)



Nella Osteoporosi post-menopausale

(UpToDate 2015)

53

- In caso di procedure dentali invasive (estrazioni, impianti) dilazionare l'inizio di almeno 2 mesi (o più se possibile, anche in base alla invasività del trattamento).
- Costante supplemento di Calcio e vit. D.
- Preferenza per le preparazioni orali.

In alternativa):

- ZOLEDRONATO 5 mg EV 1 somministrazione annuale (15 minuti)
- IBANDRONATO 3 mg ogni 3 mesi (bolo EV)
- DENOSUMAB 60 mg x SC ogni 6 mesi
- TERIPARATIDE 20 µg/die x SC (nota AIFA 79) durata max 24 mesi

Per la osteoporosi post-menopausale:

Durata della terapia: 5-10 anni. Monitoraggio: MOC.



Nella Osteoporosi post-menopausale

(UpToDate 2015)

54

- La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons raccomanda che nelle pazienti che hanno assunto bifosfonati orali per 3 anni o più vi sia una discontinuazione di almeno 3 mesi prima di iniziare una chirurgia dentaria



Prevenzione ONM: LG AIOM 2014

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Un consulto tra chirurgo maxillofacciale, oncologo e dentista è fortemente consigliato, poiché la stretta combinazione delle cure dentarie ed oncologiche è critica per ottenere una cura ottimale dell'ONJ e della patologia neoplastica di base.	Positiva forte
D	Si raccomanda di effettuare procedure dentoalveolari di tipo preventivo prima di iniziare il trattamento con BP.	Positiva forte
D	Nel caso si rendano necessari interventi curativi e di ripristino dell'igiene orale in corso di trattamento con BP, si suggerisce di intraprendere interventi conservativi, adottando le più recenti tecniche meno invasive.	Positiva forte



Staging and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

MRONJ* staging	Treatment strategies ¶
At risk category No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates	<ul style="list-style-type: none"> No treatment indicated Patient education
Stage 0 No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes and symptoms	<ul style="list-style-type: none"> Systemic management, including the use of pain medication and antibiotics
Stage 1 Exposed and necrotic bone, or a fistula that probes to bone, in a patient who is asymptomatic and has no evidence of infection	<ul style="list-style-type: none"> Antibacterial mouth rinse Clinical follow-up on a quarterly basis Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2 Exposed and necrotic bone, or a fistula that probes to bone, associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatic treatment with oral antibiotics Oral antibacterial mouth rinse Pain control Debridement to relieve soft tissue irritation and infection control
Stage 3 Exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in a patient with pain, infection, and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (ie, inferior border and ramus of the mandible, maxillary sinus, and zygoma in the maxilla), resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	<ul style="list-style-type: none"> Antibacterial mouth rinse Antibiotic therapy and pain control Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain

* Exposed or probable exposed bone in the maxillofacial region without resolution for greater than eight weeks in patients treated with an antiresorptive and/or an antiangiogenic agent who have not received radiation therapy to the jaws.

¶ Regardless of the disease stage, mobile segments of bony sequestrum should be removed without exposing uninvolved bone. The extraction of symptomatic teeth within exposed, necrotic bone should be considered since it is unlikely that the extraction will exacerbate the established necrotic process.

Reproduced from: Ruggiero et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10):1949. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.



Bifosfonati

**ULTERIORI
EFFETTI
AVVERSI**



Effetti avversi bifosfonati

58

(dati estrapolati da studi di fase III con zoledronato)

S. simil-influenzale	9%
Febbre	7,2%
Dolore osseo	9,1%
Astenia	4,1%
rigidità	2,9%
Artralgia e mialgia	3%
Ipofosfemia (asintomatica)	20%
Ipocalcemia (asintomatica)	3% (?)
Nausea (formulazioni per OS)	5,6%
Vomito (formulazioni per OS)	2,8%
Anoressia (formulazioni per OS)	1,5%
Reazioni al sito di inoculo	1%
Insufficienza renale	2,3%
Anemia	5,2%



Effetti avversi bifosfonati

PAMIDRONATO:

- Effetti avversi più limitati (ipocalcemia e febbre)

IBANDRONATO:

- Di scarso rilievo: cefalea, vertigini, diarrea, dolori gastrointestinali, dispepsia, mal di gola, mailgia, astenia, sindrome simil-influenzale



Safety RENALE

- Gli effetti sulla funzione renale dipendono dalla **dose** e dalla **velocità di somministrazione**.
- In caso di funzione renale compromessa si consiglia di iniziare il trattamento con riduzione di dose: ZOMETA® Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2009.
- In caso di insuff. renale severa occorre interrompere il trattamento per riprenderlo quando i livelli di creatinina rientrano in una variazione non più del 10% dei valori normali.
- Possibile **ipocalcemia** o **ipomagnesiemia** inizialmente, ma anche diversi mesi dopo somministrazioni ripetute .
- Da MONITORARE: creatinina e proteinuria (albuminuria).

IBANDRONATO:

- Non rilevate differenze rispetto al placebo in quanto a tossicità renale. Pertanto non necessita di riduzione in caso di ridotta funzione renale. Da scheda tecnica necessario comunque il controllo della funzione renale prima della somministrazione x EV.



Eventi gastrointestinali con BPs per OS

**Grave evento gastrointestinale entro 3 mesi
dalla assunzione (perforazione o
sanguinamento perforazione)**

- 8.608 pazienti (USA, Nutley)
- Ibandronato mensile: 0,52%
- BPs orali settimanali: 0,81%

Carcinoma dell'esofago

- Vari studi, nessuno conclusivo in senso positivo



Fibrillazione atriale e ictus

Alcuni studi hanno messo in relazione l'uso di bifosfonati col successivo sviluppo di FA

- Studio in 6.857 pazienti anziani (>65 anni) con cancro trattati con BPs per EV nel periodo 1995-2003 (*HORIZON Pivotal Fracture Trial. NEJM:2007*): solo modesta associazione (HR=1,30) con aumento del rischio di FA, TPS (1,28) e ictus (1,30)
- Studio successivo (*HORIZON Pivotal Fracture Extension Trial: J Bone Miner Res: 2012*) NON confermava il dato.
- Il relativo aumento di incidenza di FA potrebbe essere causato da transitoria ipocalcemia.
- Ulteriori e più recenti studi in Danimarca su pazienti con osteoporosi post-menopausale trattati per anni con Alendronato suggeriscono che il rischio di incremento di FA se esiste è molto basso (*UpToDate 2014*)



Fratture femorali atipiche

- Sono stati riportati casi di frattura atipiche (particolarmente **sottotrocanteriche o diafisarie: “fratture da stress”**) da severa soppressione del turnover osseo in pazienti in trattamento a lungo termine (mediana di trattamento di 7 anni)

NEJM 2008: Atypical Fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate.

J Bone Miner Res: 2013: Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture : a systematic review and meta-analysis.

DENOSUMAB

Anticorpo monoclonale completamente umanizzato (IgG2) che lega RANKL (RANK-Ligand) con alta affinità e specificità.



DENOSUMAB

Meccanismo d'azione:

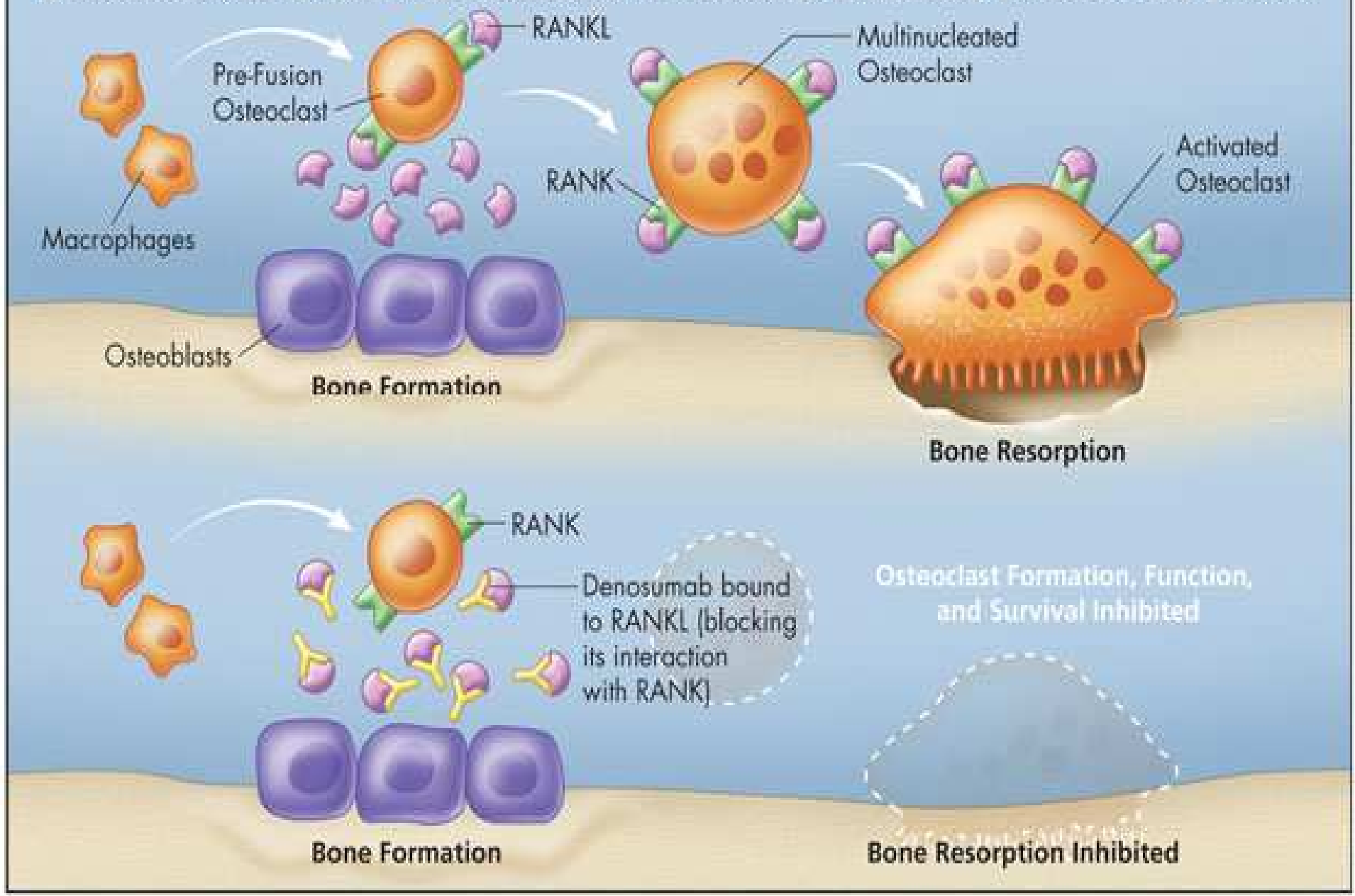
- **Blocco del legame RANKL – RANK (mimando l'effetto della osteoprotegerina)**

Risultato:

- **inibizione della genesi e della sopravvivenza degli OSTEOCLASTI**

Figure 1:

Denosumab and Its Role in the Inhibition of Osteoclast Formation, Function, and Survival





DENOSUMAB

67

(UpToDate 2015)

- Ha dimostrato efficacia nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e in pazienti con K prostata con osteoporosi legata a endocrinoterapia androgeno-soppressiva.
- In trials di fase III condotti in pazienti con metastasi ossee da K mammario e K prostata ha dimostrato di prolungare significativamente il tempo al primo evento scheletrico (SRE) se comparato a ZOLEDRONATO
- Risultati promettenti in Trials clinici in pazienti con mieloma e metastasi ossee ad vari tumori, ma nessun allungamento della sopravvivenza o del TTP.
- NON richiede monitoraggio della funzione renale (non ha nefrotossicità)
- Ipocalcemia e osteonecrosi con incidenza analoga allo ZOLEDRONATO



DENOSUMAB

68

(UpToDate 2015)

- Negli USA (FDA) ed in Europa (EMA) approvato per le metastasi ossee da tumori solidi ma non per il Mieloma Multiplo.
- Dosaggio: 120 mg x SC ogni 4 settimane.
- Supplementazione di Vit. D e Calcio come per i bifosfonati
- GReFO raccomandazione d'uso n° 28 gennaio 2014 con metodo GRADE:
 1. Raccomandazione positiva debole per le metastasi ossee da **carcinoma mammario**.
 2. Raccomandazione negativa debole nei pazienti con metastasi ossee da neoplasia prostatica ormono-resistente (HRPC).
 3. Raccomandazione negativa forte per le metastasi ossee da altri tumori solidi escluso mammella e prostata.



DENOSUMAB

- Anche per DENOSUMAB:
- Si deve **considerare una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale prima del trattamento** con DENOSUMAB in pazienti con fattori di rischio concomitanti. Durante il trattamento, questi pazienti devono **evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive**.
- Durante il trattamento con DENOSUMAB deve essere mantenuta una buona igiene orale. Nei pazienti che sviluppano l'ONJ **durante il trattamento con PDENOSUMAB , la chirurgia dentale può peggiorare la condizione**. Se durante il trattamento con DENOSUMAB si sviluppasse una ONJ, il piano di gestione di ciascun paziente dovrà essere basato sul giudizio clinico del medico e sulla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.



DENOSUMAB

Effetti collaterali:

- **Ipocalcemia (rischio più elevato e con maggior gravità rispetto ai bifosfonati)**
- **Infezioni cutanee (cellulite)**
- **Osteonecrosi della mandibola (incidenza apparentemente maggiore rispetto ai bifosfonati)**
- **stitichezza, dolore agli arti, sciatica, infezioni urinarie, respiratorie , cataratta.**
- **Ipercolesterolemia**
- **Fratture atipiche femorali**

In pazienti con metastasi ossee da K prostata:

- **Diverticoliti**
- **cataratta**

Toxicity comparison for bisphosphonates versus denosumab

	Denosumab	Bisphosphonates
Route of administration	Subcutaneous	Intravenous
Osteonecrosis of the jaw	X	X
Hypocalcemia	X	X
Nephrotoxicity		X
Renal elimination/need for dose adjustment in renal insufficiency		X
Flu-like symptoms (acute-phase reaction)		X
Bone, joint, muscle pain		X



NTX (frammento poliaminoacidico N-terminale del collagene di tipo I

Poiché i bisfosfonati e denosumab inibiscono profondamente il metabolismo osseo, i marcatori di turnover osseo si prestano per essere i primi parametri surrogati di efficacia. Poiché il target del trattamento con questi farmaci sono gli osteoclasti, **i marcatori di lisi del collagene rappresentano i primi potenziali marcatori surrogati.**

Gli studi principali e più importanti sul ruolo predittivo di efficacia dei marcatori di lisi del collagene sono stati condotti nell'ambito dei pazienti randomizzati negli studi registrativi di confronto fra acido zoledronico e pamidronato o placebo. In tutti questi studi, infatti, **i livelli urinari di NTX (frammento poliaminoacidico N terminale del collagene di tipo I)** sono stati monitorati ogni 3 mesi circa in tutti i pazienti.

La domanda che ci si deve porre è se l'NTX possa essere utilizzato come end point surrogato di efficacia dell'acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee.



NTX (frammento poliaminoacidico N-terminale del collagene di tipo I (LG AIOM 2014))

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In pazienti con metastasi ossee, l'impiego di NTX come parametro surrogato di efficacia della terapia non è raccomandabile	Negativa debole

Take home message: valori basali di NTX e variazioni di NTX dopo acido zoledronico o denosumab correlano con l'efficacia di tali farmaci. A tutt'oggi tuttavia l'NTX non possiede tutti i requisiti per poter essere considerato un valido end point surrogato di efficacia dei farmaci inibitori del riassorbimento osseo nel trattamento di pazienti con metastasi ossee.



FINE