

Commento all'articolo “Osteonecrosi mandibolare/mascellare da bifosfonati in reumatologia: revisione critica della letteratura” di Capsoni Franco

Reumatismo 2008; 60: 6-13

Egregio Editore,

abbiamo letto con interesse la revisione critica della letteratura relativa all'osteonecrosi mandibolare/mascellari da bisfosfonati apparsa sul numero 60/2008 di Reumatismo (1).

Il problema dell'osteonecrosi da bisfosfonati (ONJ) ha coinvolto fin dall'inizio prevalentemente il modo oncologico. Oggi vi è molta più confusione ed incertezza negli altri campi di utilizzo dei bisfosfonati (BP) in particolar modo nell'osteoporosi, dove peraltro il rischio risulta estremamente raro. Le revisioni della letteratura, in considerazione anche della subentrante comparsa di articoli sull'argomento, rispondono alla necessità di riordino e di inquadramento razionale delle informazioni disponibili.

Vi sono alcuni punti della review in esame che tuttavia non ci vedono d'accordo alla luce anche delle recenti posizioni di Società Scientifiche Internazionali e di alcune Agenzie Regolatorie (2).

L'aspetto più cruciale è che, in più punti della revisione, non vengono adeguatamente sottolineate fondamentali differenze tra le forme di ONJ che insorgono nei pazienti trattati per metastasi ossee e quelle dei pazienti trattati per osteoporosi e morbo di Paget, in termini di epidemiologia, fattori di rischio, posologia dei BP, outcome e raccomandazioni.

L'autore sottolinea come vi sia un notevole aumento del numero di casi di ONJ tra i pazienti con osteoporosi e prevede un trend in aumento. Il punto debole della valutazione dell'ONJ nell'osteoporosi è proprio l'epidemiologia. I *case report* o le *case series* probabilmente aumentano ma ciò ha ov-

viamente poco a che vedere con l'epidemiologia della ONJ (3). Restando nel campo delle ipotesi, in futuro sarà più probabile che, grazie alla sensibilizzazione al problema e con l'applicazione di pochissime e semplici misure cautelative il già minimo rischio di ONJ si riduca come sta già avvenendo in oncologia (4, 5). Tra i fattori di rischio l'autore riporta il tipo di bisfosfonato, sottolineando come vada segnalato al dentista l'uso di acido zoledronico e pamidronato.

Questo tipo di suggerimento non tiene conto delle fondamentali differenze di posologia (dose e frequenza di somministrazione) tra pazienti osteoporotici e neoplastici, in quanto in questi pazienti vengono fatte dosi significativamente più elevate di BP.

Ad esempio per l'ac. zoledronico o l'ibandronato, che hanno indicazioni per entrambe le situazioni, un soggetto con metastasi ossee riceverà in un anno una dose cumulativa che un paziente con osteoporosi riceverà in circa 12 anni (6).

Va sottolineato inoltre il fatto che il pamidronato ancorché per via endovenosa, è di gran lunga meno potente di alendronato, risedronato ed ibandronato a riprova che la sua associazione con l'ONJ è dovuta all'elevata dose raggiunta in tempi brevi in soggetti a rischio come i pazienti neoplastici. Nello studio Horizon, in più di 7.000 pazienti nel gruppo di trattamento con l'ac. zoledronico (5 mg/anno) per tre anni non si è verificato un numero di casi di ONJ diversa da quella del gruppo placebo (7). Non esiste oggi l'evidenza di un diverso rischio tra vari BP, utilizzati con indicazione osteoporosi, per tipo o formulazione.

Oggi il fattore di rischio maggiormente associato ai BP è la dose cumulativa (4, 8).

Per quanto riguarda la patogenesi vi sono dati diretti che dimostrano che l'osso mascellare e mandibolare in corso di ONJ ha un turnover molto attivo (9, 10) e gli stessi dati istomorfometrici dello studio HORIZON dimostrano incontrovertibil-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Francesco Bertoldo

Medicina D

Policlinico G.B. Rossi

P.zza La Scura - 37134 Verona

E-mail: francesco.bertoldo@univr.it

mente un'ottima vitalità del tessuto osseo dopo tre anni di terapia con acido zoledronico per osteoporosi (11).

Nella sezione "Prevenzione e cura" l'autore consiglia una visita odontoiatrica prima di iniziare la terapia con bisfosfonati per osteoporosi. Va innanzitutto sempre sottolineato che questi consigli non derivano da linee guida basate sull'evidenza ma da opinioni di *panel* di esperti.

Comunque la visita preventiva dall'odontoiatra in realtà è suggerita ai pazienti oncologici mentre nei soggetti osteoporotici si consiglia solo di sottoporsi regolarmente ad una corretta igiene orale professionale (2, 3, 8).

Nessun panel di esperti consiglia un controllo odontoiatrico periodico in pazienti osteoporotici in terapia con BP e la proscrizione di interventi invasivi come l'implantologia dopo il limite di tre anni di terapia non è così universalmente condivisa (2, 3, 8).

La stessa sospensione del farmaco per un periodo antecedente e susseguente all'intervento odontoiatrico non ha particolare significato scientifico. L'uso di terapie alternative ai bisfosfonati nei pazienti a rischio di ONJ andrà valutato in base al rapporto rischio/beneficio (rischio di ONJ/riduzione del rischio fratturativo) dei pazienti, che comunque è ad esempio nettamente sfavorevole per il clodronato. Andrebbe infine sottolineato il diverso outcome clinico delle forme di ONJ descritte nell'osteoporosi, con risoluzioni frequentemente con la sola terapia conservativa (12, 13).

In conclusione rileviamo come questa revisione da una lato perda l'occasione di una chiarificazione del problema, come peraltro sta emergendo dalla recente letteratura, dall'altro confermi la necessità di un documento condiviso tra Società Scientifiche operanti nel campo delle malattie metaboliche dello scheletro e dell'odontoiatria, che verrà a breve elaborato dalla SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi e delle Malattie Metabolismo Minerale e Scheletrico) e dall'ANDI (Associazione Nazionale Odontoiatri Italiani) ad uso sia della classe medica e che della popolazione.

Francesco Bertoldo

*Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche, Policlinico G.B. Rossi
Università di Verona*

Gerolamo Bianchi

*U.O. di Reumatologia, Ospedale La Colletta
Arenzano (GE)*

BIBLIOGRAFIA

1. Capsoni F. Osteonecrosi mandibolare/mascellare da bisfosfonati in reumatologia: revisione critica della letteratura. *Reumatismo* 2008; 60: 6-13.
2. www.afssap.sante.fr Recommendations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. Agence de sécurité des produits de santé 18/12/2007.
3. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.
4. Ripamonti C, Maniezzo M, Cislighi E. Application of preventive measures minimizes the occurrence of the osteonecrosis of the jaw (ONJ) in solid tumors patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a single institution series. *Abst. s212 San Antonio Breast Cancer Symposium* 2007.
5. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 1545-8.
6. Bertoldo F. Bisphosphonates and osteonecrosis of the mandible/maxilla in osteoporosis: no reason to panic. *Aging Clin Exp Res* 2008; 20: 87-90.
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. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 841-7.
9. Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-21.
10. 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.
11. 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.
12. 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; 139: 32-40.
13. Marx RE, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.

Risposta dell'Autore

Ho apprezzato le osservazioni sulla Rassegna in oggetto, osservazioni che sottolineano come la Rassegna non sia stata un'occasione persa per chiarire il problema ma piuttosto un'occasione per iniziare e stimolare uno scambio di opinioni sull'argomento in ambito reumatologico nella speranza che ciò porti ad un documento condiviso con il contributo di diverse Società Scientifiche coinvolte nella problematica della osteonecrosi mandibolare/mascellare (ONM) da bisfosfonati.

Nello specifico molte delle osservazioni critiche proposte nella lettera hanno una risposta nella Rassegna.

Ad esempio, è stata ben sottolineata in diversi punti della rassegna la differenza evidente tra ONM nei pazienti neoplastici e in quelli di competenza reumatologica così come è stato sottolineato il rapporto tra tipo di bisfosfonato, durata della terapia, dose cumulativa e incidenza di ONM. Queste osservazioni hanno contribuito a definire le dimensioni (ridotte) del problema ONM nei pazienti reumatologici e non a creare ingiustificati timori.

Non esistono ovviamente dati che documentino un diverso rischio di ONM per i diversi bisfosfonati utilizzati nella prevenzione e cura dell'osteoporosi e non vi sono indicazioni in tal senso nella Rassegna. Alendronato resta il bisfosfonato per os di più largo impiego e solo per questo è il più citato nelle casistiche di pazienti osteoporotici con ONM.

Per quanto riguarda il suggerimento ad un controllo odontoiatrico preventivo ed altre misure di prevenzione della ONM, oltre alla necessità di una

esauriente informazione del paziente, vi sono chiari suggerimenti anche per i pazienti non oncologici (voci bibliografiche 18 e 74 della Rassegna) che, se pur non universalmente condivisi, meritano di essere presi in considerazione. L'assenza di linee guida non riduce il significato di tali suggerimenti pur lasciando ampio margine di manovra e di opinione a chi non li ritiene opportuni.

Anche l'indicazione all'uso di farmaci alternativi agli aminobisfosfonati, per i quali il rischio di ONM è da ritenersi attualmente assente, è stato chiaramente proposto nella Rassegna per pazienti selezionati e "quando possibile". Non è sembrato necessario sottolineare il profilo meno favorevole di clodronato (qualificarlo come "nettamente sfavorevole" sembra troppo punitivo) in quanto ciò è ampiamente noto.

Poiché lo scopo della Rassegna non è quello di creare allarmismo ma di fornire un aggiornamento per il Reumatologo su un problema esistente, ritengo che le osservazioni riportate nella lettera e le nuove indicazioni bibliografiche (alcune non disponibili al momento della stesura della Rassegna) siano un utile contributo alla Rassegna stessa, soprattutto quando tendono a sottolineare un diverso atteggiamento verso il problema della ONM da bisfosfonati.

Prof. Franco Capsoni

U.O. di Reumatologia Universitaria,
Istituto Ortopedico Galeazzi I.R.C.C.S.,
Università di Milano