

Osteonecrosi da bifosfonati: meccanismo d'azione e linee guida terapeutiche

Giovannoni A, Cioni E

Introduzione

I bifosfonati sono farmaci inibitori del riassorbimento osseo e vengono per questo comunemente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, ipercalcemia, Malattia di Paget e neoplasie maligne della prostata e della mammella in grado di produrre metastasi ossee nel 50% dei casi.

L'osteoporosi è una malattia reale, determinata da una perdita di densità dell'osso che diventa molto più fragile ai traumi e, in caso di frattura, presenta difficoltà di riparazione.

La diagnosi di osteoporosi viene effettuata con la MOC (mineralometria ossea computerizzata). I valori di riferimento utilizzati in alcuni paesi occidentali per definire la durezza dell'osso sono quelli di un giovane maschio adulto in piena attività e non quelli comparati per età. Alcuni paesi quali Svezia e Turchia hanno cambiato i valori limite per l'osteoporosi perché quelli dello standard USA sono troppo restrittivi, tanto da classificare come malate molte donne sane. Secondo l'International Osteoporosis Foundation "200 milioni di donne nel mondo soffrono di osteoporosi". Tali dati fanno riferimento ad una interpretazione della MOC che tende a definire come osteoporotici tutti gli individui con uno scheletro meno tonico di quello di un giovane maschio adulto perfettamente sano. In Italia lo Studio ESOP (prima indagine epidemiologica italiana) effettuato in connessione col Ministero della Salute e svolto principalmente nell'area toscana evidenzia che il 23% delle donne sopra i 40 anni sarebbe affetto da osteoporosi e il 14% degli uomini sopra i 60 anni soffrirebbe di osteoporosi; i casi invece di osteopenia sarebbero doppi in entrambi i gruppi campione succitati. La lettura comune dei valori di MOC porta ad una proiezione dell'osteoporosi come una malattia sociale ben più diffusa di quanto non sia in realtà.

Va considerato che un osso vitale rimane flessibile anche se non è duro come a 20 anni ed è la flessibilità che determina la resistenza ad alcuni tipi di sollecitazione. La maggior parte dei farmaci oggi in uso addensa l'osso senza però mantenerlo flessibile. La durezza ossea e l'eccesso di calcio corporeo sono correlati a maggior frequenza di malattie degenerative.

Visto la grande diffusione dei casi di osteoporosi, le case farmaceutiche del mondo occidentale hanno rincorso una terapia rapida, efficace e costosa per il paziente, e che determinasse nelle popolazioni una sorta di dipendenza duratura a cotali farmaci: i bifosfonati.

Da un punto di vista chimico sono analoghi stabili del pirofosfato costituiti da una struttura in cui si rinviene un legame fosforo-carbonio-fosforo (P-C-P) e si differenziano in base alle catene laterali in aminobifosfonati e bifosfonati non aminici: la diversa struttura chimica ne caratterizza il meccanismo d'azione.

I bifosfonati non aminici, come il clodronato, determinano l'inibizione del trasporto energetico (ATP) dal mitocondrio al citoplasma osteoclastico tramite l'AppCCl₂p derivante dal metabolismo del farmaco. Tale metabolita inibisce il carrier ADP/ATP traslocasi che si trova sulla membrana mitocondriale. L'azione, non citotossica in quanto reversibile in presenza di ATP, determina l'inibizione delle cellule pre-osteoclastiche, stimola la differenziazione osteoblastica e la mineralizzazione ossea; presenta inoltre attività antinfiammatoria in quanto si ha una riduzione dei mediatori flogogeni rilasciati dai macrofagi nel liquido sinoviale ed una riduzione della distruzione della cartilagine articolare.

Gli aminobifosfonati (Alendronato) inibiscono la farnesil-difosfato sintetasi, enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo inducendo un meccanismo a cascata: la riduzione della prenilazione delle proteine contenenti GTP blocca la funzione degli osteoclasti inibendo il reclutamento degli stessi, diminuendone l'adesione alla matrice mineralizzata e producendo modificazioni morfologiche a carico degli osteoclasti per attivazione della caspasi pre-apoptotica. Inducono pertanto l'apoptosi e riducono la formazione degli osteoclasti. Gli aminobifosfonati hanno effetti pro-infiammatori in quanto aumentano la secrezione di citochine (IL-TNF) indotta da LPS da parte dei macrofagi (effetto citotossico irreversibile), effetti antitumorali (in vitro) e anti-angiogenetici (in vivo).^{1,2)} Pamidronato e Zoledronato sembrano inibire la neoangiogenesi ed i fattori di crescita endoteliali

vascolari. La soppressione dell'angiogenesi è collegata direttamente allo sviluppo della BRONJ pertanto il livello di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) nel sangue può essere considerato come un buon marker predittivo; il limite base del VEGF è risultato essere di 62.5 pg/ml.(3)

La somministrazione dei bifosfonati può avvenire per via orale (alendronato, etidronato, risedronato) e e.v. (zoledronato, pamidronato, neridronato) indicata nel trattamento di metastasi ossee; il clodronato è disponibile sia nella formulazione orale che in quella e.v. (fiale per uso i.m. da 100 mg e fiale per infusione e.v. da 300 mg) ed è indicato in pazienti con osteoporosi post-menopausale, in soggetti anziani, in pazienti con osteoporosi secondaria a trattamento corticosteroidico cronico.(4)

I bifosfonati, una volta in circolo, vengono rimossi dall'emuntorio renale per un 50% mentre la restante quota si deposita a livello osseo grazie all'elevata affinità di queste molecole per i cristalli di idrossiapatite, dove rimangono fissati parecchi anni presentando emivita estremamente lenta;(5) la loro distribuzione non è però omogenea, in quanto prediligono strutture ossee ad elevato turnover.(6) Dobbiamo considerare però che una terapia continuativa con bifosfonati, in via teorica, potrebbe opporsi allo scopo biologico del rimodellamento osseo, cioè alla riparazione dei microcrack dovuti alle normali attività quotidiane con conseguente aumento della fragilità ossea.(7) Odvina(8) in un articolo del 2004 ha segnalato 9 casi di pazienti con fratture spontanee in sede extravertebrale riconducibili a terapia prolungata con alendronato; in 6 casi è stata osservata una incapacità dell'osso di riparare le lesioni per periodi che variano dai 3 mesi ai 2 anni. Ensrud et al.(9) afferma che dopo trattamento con alendronato per 5 anni i markers del riassorbimento e della formazione ossea rimangono soppressi per almeno 5 anni dopo interruzione della terapia. Effetto diverso sembra avere il clodronato in quanto Mc Closkey e coll.(4) ha dimostrato che dopo trattamento continuativo per 3 anni, la reversibilità dell'effetto, cioè la ripresa del rimodellamento osseo, inizia dopo il primo anno di sospensione.

Revisione della letteratura

Negli ultimi anni sono stati descritti numerosi casi di osteonecrosi (fig.a-b) dei mascellari associata all'utilizzo di bifosfonati sia con somministrazione orale che e.v. Nel 2004 Ruggiero et al. riporta 63 casi dei quali 56 dovuti a somministrazione di bifosfonati per via e.v. per 1 anno e 7 per via orale per 3 anni(10); Oltolina descrive 5 casi di osteonecrosi in pazienti sottoposti ad avulsione dentale e tutti sotto terapia con bifosfonati.(11)

Casistica più ampia è riportata da Marx con 119 casi il quale ha potuto osservare che l'esposizione ossea è risultata spontanea nel 25% dei casi, per avulsione nel 37%, periodontite avanzata nel 28%, chirurgia parodontale nell'11%, interventi di implantologia nel 3% e chirurgia endodontica nello 0.8%.(12)

In un recente articolo, Jeffcoat sembra però contrastare con quanto riportato nella letteratura affermando che l'uso di bifosfonati somministrati per via orale (alendronato) non è associato con l'osteonecrosi dei mascellari.(13) Egli valuta in un primo studio l'effetto sull'osso alveolare dell'alendronato in pazienti con malattia parodontale grave o moderata; in un secondo studio, il successo implantare in pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati orali. Da sottolineare è la brevità del periodo di osservazione di entrambi gli studi (nel primo di 2 anni, nel secondo di 3 anni) poiché il tempo di "induzione" dell'esposizione ossea è stato valutato essere di 3 anni nei pazienti trattati con Fosamax (alendronato), 14.3 mesi per chi aveva assunto Aredia (pamidronato), 9.4 mesi per chi aveva ricevuto Zometa (zoledronato)(12)(14).



a.



b.

Recentemente è stata vista una relazione diretta esponenziale tra la quantità di osso esposto e la durata di assunzione dei bifosfonati orali. E' anche emerso come il test CTX (quantità serica di telopeptide c-terminale mattutina) permetta una valutazione sulla durata dell'uso di bifosfonati orali e possa indicare la ripresa del rimodellamento osseo una volta cessata la terapia.

E' stato visto che sospendere l'uso dei BF in un quadro clinico che presentava valori di CTX serico superiori a 150 pg/ml portava a guarigione spontanea il tessuto osseo del paziente.

Perciò il dosaggio del CTX serico mattutino sembra un utile parametro per il clinico per valutare i rischi di possibile osteonecrosi da BF⁽¹⁵⁾.

Conclusioni

Considerando l'elevato numero di casi di osteonecrosi e l'impossibilità di trattamento risolutivo della patologia è indispensabile attuare un protocollo odontoiatrico mirato per i pazienti che assumono bifosfonati⁽¹⁶⁾.

Per pazienti che devono iniziare il trattamento con bifosfonati è importante effettuare almeno 30 giorni prima una visita odontoiatrica con controllo radiologico, interventi necessari e motivazione all'igiene orale a cui fa seguito un follow-up ogni 3 mesi.

Per i pazienti già in trattamento con bifosfonati è fondamentale la prevenzione delle lesioni dei tessuti molli con particolare attenzione ai portatori di protesi mobili, evitare interventi chirurgici, ma preferire terapie odontoiatriche conservative ed endodontiche anche in caso di residui radicolari.

In caso di pazienti che presentano osteonecrosi è indispensabile una terapia medica con amoxicillina e acido clavulanico (1 gr x 2v/die in cicli di 10 gg), metronidazolo (1,5 gr/die), terapia antimicotica e clorexidina (0.12%) applicata localmente. Nei pazienti allergici alle penicilline è indicato l'utilizzo di macrolidi.

Una volta che abbiamo l'infezione dell'osso esposto, si presentano fistole, ascessi e dolore; fratture patologiche non sono frequenti se non è stata compiuta chirurgia demolitiva ritenuta controproducente in questi casi.⁽¹²⁾ Può essere indicata, invece, l'asportazione degli actinomyces dalla superficie ossea con curettage.

BIBLIOGRAFIA

1. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al "Biphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats" *Cancer Res* 2002;62:6538.
2. Zometa Lyophilized Powder: prescribing information- Novartis Sept 2005.
3. Tonini G. et al."Serum VEGF levels as predictive marker of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw".*J Hematol Oncol*.2012;5:56.
4. Mc Closkey "Early offset of the action of clodronate after 3 years of treatment in osteoporosis" *Osteoporosis Int*. 2004;15(Suppl 2):S55-S56 Abs 139.
5. Delmas PD "treatment of postmenopausal osteoporosis" *Lancet* 2002;359:2018-26
6. Lin JH " Biphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties" *Bone* 1996;18:75-85.
7. Ott SM "Long term safety of biphosphonates" *J Clin Endocr Metab* 2005;90(3):1897-99.
8. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao S, Maalouf N, Gottshalk FA, Pak CYC " Severely suppressed bone turnover: a potential complication of aledronete terapy" *J Clin Endocr Metab* 2005;90(3):1924-1301.
9. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC "Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from fracture intervention" *Trial Long-Term Extension Research Group. J Bone Miner Res* 2004;19(8):1259-69.
10. Ruggiero SL, Merhotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of biphosphonates: a review of 63 cases" *J Oral Maxillof Surg* 2004;62(5):527-534.
11. Oltolina A, Achilli A, Lodi G, Denarosi F, Sardella A "Osteonecrosis of the jaws in patients treated with biphoaphonates. Review of the literature and the Milan experience" *Minerva Stomatol* 2005;54(7-8):441-445.
12. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand "Biphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment" *J Oral Maxill Surg* 2005;63(11):1567-75.
13. Jeffcoat MK "Safety of oral biphosphonates: controlled studies on alveolar bone" *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006 May-Jun;21(3):349-53.
14. Watts NB, Marciani RD "Osteonecrosis of the jaw" *South Med J*. 2008 Feb;101(2):160-5.
15. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ "Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment." *J Oral Maxillof Surg*. 2007 Dec;65(12):2397-410
16. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C "Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates?" *CGG-Klinik GmbH, Institute for Gynecological Oncology, Quadrat P7* 16-18.