



REGIONE
PIEMONTE
ASSESSORATO TUTELA DELLA SALUTE E SANITÀ



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

COR

Commissione Oncologica Regionale



Raccomandazioni per l'uso di bifosfonati nei pazienti oncologici

Versione dicembre 2012

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet del CPO-Piemonte all'indirizzo: <http://www.cpo.it/pubblicazioni/show/raccomandazioni-uso-bifosfonati> e sul sito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta all'indirizzo: http://www.reteoncologica.it/index.php?option=com_content&view=article&id=122&Itemid=70

Progetto grafico e revisione editoriale: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)

PRESENTAZIONE DELL'ASSESSORE

La pubblicazione di queste “Raccomandazioni per l'utilizzo di Bifosfonati nei pazienti oncologici”, elaborate da un gruppo di professionisti di diverse specialità, con il coordinamento della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e del Centro di riferimento per l'epidemiologia e la Prevenzione Oncologica – CPO Piemonte, mi offre una gradita opportunità per ribadire alcuni temi fondamentali del nuovo PSSR 2012-2015 e per riflettere sul ruolo cruciale che i professionisti che operano nella sanità possono svolgere per contribuire al miglioramento qualitativo e alla sostenibilità economica del sistema sanitario pubblico.

In particolare tengo a sottolineare come sia necessario, affinché gli indirizzi di politica sanitaria si traducano in risultati concreti di miglioramento della qualità e dell'efficienza dell'assistenza, che il personale che opera ai diversi livelli dell'organizzazione condivida gli obiettivi di fondo del Piano e si impegni a trovare quotidianamente occasioni per tradurre in decisioni razionali, eque e attente ai bisogni dei pazienti i principi generali delineati nei documenti di programmazione regionale. Per quanto ci si sforzi di introdurre correttivi economici ed organizzativi a livello di sistema o di macro-decisioni, la maggior parte delle scelte in sanità che determinano i risultati globali vengono prese a livello di micro-organizzazioni e spesso da singoli professionisti nei confronti di singoli pazienti. Questa parcellizzazione delle decisioni, elemento molto peculiare dell'assistenza sanitaria, determina un elevato livello di complessità, responsabilità ed autonomia nelle scelte, difficilmente governabile solo con i tradizionali strumenti della programmazione politica sanitaria e con gli interventi di razionalizzazione organizzativa. Per questi motivi, sono convinto che strumenti come le Linee Guida, che aiutano i singoli, sia medici, sia pazienti, nel prendere decisioni appropriate, siano di straordinaria importanza in una sanità moderna, che sempre di più deve conciliare esigenze a volte contrastanti, costituite dai vincoli economici, dalla imponente produzione di evidenze scientifiche, dalle preoccupazioni di natura medico-legale, dalle pressioni del mercato e dalle crescenti aspettative dei pazienti.

Nel caso di queste Linee Guida si rileva facilmente, anche da parte di un non esperto della materia, che sono frutto di un notevole impegno da parte del gruppo che le ha elaborate, per il rigore metodologico e la vastità della letteratura consultata e per l'impostazione attenta a considerare per ciascuna indicazione analizzata, sia le prove disponibili sull'efficacia clinica, sia i dati relativi ai rischi di complicanze (alcune anche gravi ed invalidanti) e ai costi dei trattamenti disponibili.

Questa Linea Guida conferma quanto sia essenziale per il buon funzionamento della sanità un ruolo attivo e responsabile da parte dei professionisti impegnati quotidianamente in scelte difficili, e quanto siano consolidate nella nostra regione modelli di organizzazione a rete, come quella oncologica, che favoriscono un approccio multidisciplinare ai pazienti oncologici di tutta la regione, e strutture di elevato profilo scientifico, come il CPO, che hanno collaborato nel corso degli anni a produrre diverse linee guida clinico-organizzative sui tumori più frequenti, contribuendo a fare del Piemonte una delle regioni di riferimento per l'assistenza oncologica nel contesto nazionale.

Concludo con un ringraziamento rivolto a tutti coloro che si sono impegnati nella produzione di questo importante documento e invitando tutti i soggetti potenzialmente interessati da questa Linea Guida a prendere seriamente in considerazione le raccomandazioni contenute, non solo nell'interesse generale del sistema sanitario regionale, ma soprattutto per contribuire a migliorare l'appropriatezza delle singole decisioni, valutando in modo informato, e con un corretto coinvolgimento del paziente i benefici ed i rischi attesi dall'impiego di tali farmaci in diverse situazioni oncologiche.

Ing. Paolo Monferino
Assessore alla Tutela della Salute e Sanità, Politiche sociali e Politiche per la famiglia
Regione Piemonte

Componenti del gruppo di lavoro regionale che ha elaborato il documento

L.Ciuffreda*	COES	AO Città della Salute e della Scienza di Torino
A. Berruti	Oncologia	AOU San Luigi, Orbassano
G. Ciccone	Epidemiologia	AO Città della Salute e della Scienza di Torino - CPO Piemonte
R. Dionisio	Oncologia	AOU San Luigi, Orbassano
P. Falco	Ematologia	ASL TO4 Ciriè, Torino
C. Galassi*	Epidemiologia	AO Città della Salute e della Scienza di Torino - CPO Piemonte
R. Ferracini	Ortopedia	AO Città della Salute e della Scienza di Torino
V. Fusco	Oncologia	ASO Alessandria
A. Loidoris	Oncologia	ASO Alessandria
C. Ortega	Oncologia	IRCC Candiolo
D. Ottaviani	Oncologia	Presidio Sanitario Gradenigo, Torino
V. Prati	Oncologia	IRCC Candiolo
L. Scaglione	Medicina	AO Città della Salute e della Scienza di Torino
M. Tucci	Oncologia	AOU San Luigi, Orbassano
A. Vandone	COES	AO Città della Salute e della Scienza di Torino

**Coordinatori del gruppo di lavoro*

Revisori esterni:

Giuseppe Longo Oncologia, Modena
 Fausto Roila Oncologia, Terni

Ringraziamenti

Oscar Bertetto, Rete Oncologica Regione Piemonte e Valle D'Aosta
 Iolanda De Martino, Centro Documentazione Osteonecrosi Alessandria

Abbreviazioni

BF	Bifosfonati
BMD	Bone mineral density (densità ossea)
EA	Eventi avversi
EBC	Carcinoma della mammella in stadio precoce (early breast cancer)
FDA	Food and Drug Administration
I.V.	Via endovenosa
LG	Linee guida
MM	Mieloma multiplo
N.A.	Non applicabile
NNT	Number needed to treat (numero di pazienti da trattare)
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
ONJ	Osteonecrosi delle ossa mascellari e mandibolari
QoL	Qualità di vita
RCT	Trial controllato randomizzato
RS	Revisione sistematica
SRE	Skeletal related events (eventi scheletrici)
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

INDICE

1.	INTRODUZIONE	7
1.1	PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI.....	7
1.2	OBIETTIVI E DESTINATARI DELLA LINEA GUIDA.....	10
1.3	METODI DI ELABORAZIONE DELLA LINEA GUIDA.....	10
1.4	GRADAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI.....	11
1.5	NOTE DI BUONA PRATICA CLINICA.....	13
1.6	IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO.....	13
2.	EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'UTILIZZO DI BF	15
2.1	EVENTI AVVERSI GASTROINTESTINALI.....	16
2.2	SINTOMI SIMIL-INFLUENZALI ACUTI E CRONICI.....	16
2.3	EVENTI AVVERSI RENALI.....	17
2.4	IPOCALCEMIA.....	22
2.5	OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI E MANDIBOLARI (ONJ).....	22
2.6	DISTURBI OCULARI.....	35
2.7	ALTRI EVENTI AVVERSI RECENTEMENTE SEGNALATI.....	35
3.	UTILIZZO DI BF IN PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI	37
3.1	CARCINOMA DELLA MAMMELLA.....	37
3.2	CARCINOMA DELLA PROSTATA.....	47
3.3	PAZIENTI CON METASTASI OSSEE DA TUMORI SOLIDI DIVERSI DA MAMMELLA O PROSTATA.....	53
4.	UTILIZZO DI BF IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPO (MM)	57
5.	UTILIZZO DI BF PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCALCEMIA MALIGNA	67
6.	BIBLIOGRAFIA	71
	APPENDICI	89
1.	RACCOMANDAZIONI AAOMS 2009.....	89
2.	METODI DELLE RICERCHE BIBLIOGRAFICHE.....	97
3.	MARCATORI DI TURN-OVER OSSEO.....	101
4.	ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI.....	103

1. INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

1.1 PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI

I Bifosfonati (BF) sono farmaci che agiscono sul turnover osseo, principalmente attraverso una inibizione del riassorbimento osteoclastico.

Una possibile classificazione dei BF distingue tra:

- BF di prima generazione (anche detti non-aminobifosfonati), tra cui etidronato e clodronato;
- BF di seconda generazione (aminobifosfonati contenenti un atomo di Azoto) caratterizzati da un differente meccanismo d'azione e da una maggiore potenza rispetto ai BF di prima generazione; includono pamidronato, alendronato, risendronato e ibandronato;
- Imidazol-BF, aminobifosfonati contenenti due atomi di azoto. Appartiene a questa categoria lo zoledronato, il BF che ha dimostrato la maggiore potenza in termini di affinità per la matrice ossea e di inibizione del riassorbimento osseo, il cui uso è stato autorizzato dalla FDA a partire dal 2001-2002.

Alcuni BF sono utilizzati nel trattamento del morbo di Paget [Smith 1971; Altman 1973], dell'ipercalcemia maligna [Singer 1991; Purohit 1995; Body 1994], dell'osteoporosi postmenopausale e dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi [Harris 1999; Wallach 2000]. Dagli anni '90 il loro uso è stato esteso ai pazienti affetti da mieloma multiplo o da alcuni tumori solidi metastatici all'osso per la prevenzione delle complicanze scheletriche (SRE). L'utilizzo di BF in questi pazienti è, di fatto, divenuto una pratica corrente, anche a seguito delle raccomandazioni sull'utilizzo dei BF in pazienti con mieloma multiplo e carcinoma della mammella fornite da panel di esperti sotto l'egida dell'ASCO [Berenson 2002; Hillner 2003]. Alcuni studi in vitro sembrano suggerire anche un effetto antitumorale dei BF [Santini D; 2003 e 2007]. I dati preliminari di recenti studi clinici in pazienti con carcinoma della mammella [Gnant 2009; Coleman 2010] suggeriscono una capacità dei BF di migliorare gli effetti positivi della ormonoterapia postoperatoria e della chemioterapia preoperatoria, in termini di sopravvivenza o attività, in alcuni sottogruppi di popolazioni. Se tali dati fossero confermati, si potrebbe assistere a futuri allargamenti delle indicazioni dei BF.

L'utilizzo di questi farmaci è attualmente molto diffuso. Il rapporto OSMED [2008] segnala che, in Italia, nel gruppo terapeutico di farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico, "la spesa più consistente a livello territoriale continua a essere sostenuta dai farmaci per l'osteoporosi e in particolare dai bifosfonati, che registrano, rispetto all'anno precedente, un aumento di consumo e di spesa (...) rispettivamente del +15,9% e +9,3%. (...) Il principio attivo più prescritto continua ad essere l'acido alendronico (3,8 DDD/1000 abitanti die)". Il rapporto segnala inoltre che "il principio attivo con la spesa più elevata è l'acido risedronico, il quale mostra un incremento sia di spesa che di consumi (rispettivamente +17,3% e +15,9%)" pur se "Si ricorda che non esistono studi clinici di confronto diretto tra alendronato e risedronato, e i dati che hanno dato credito a una maggiore efficacia della seconda

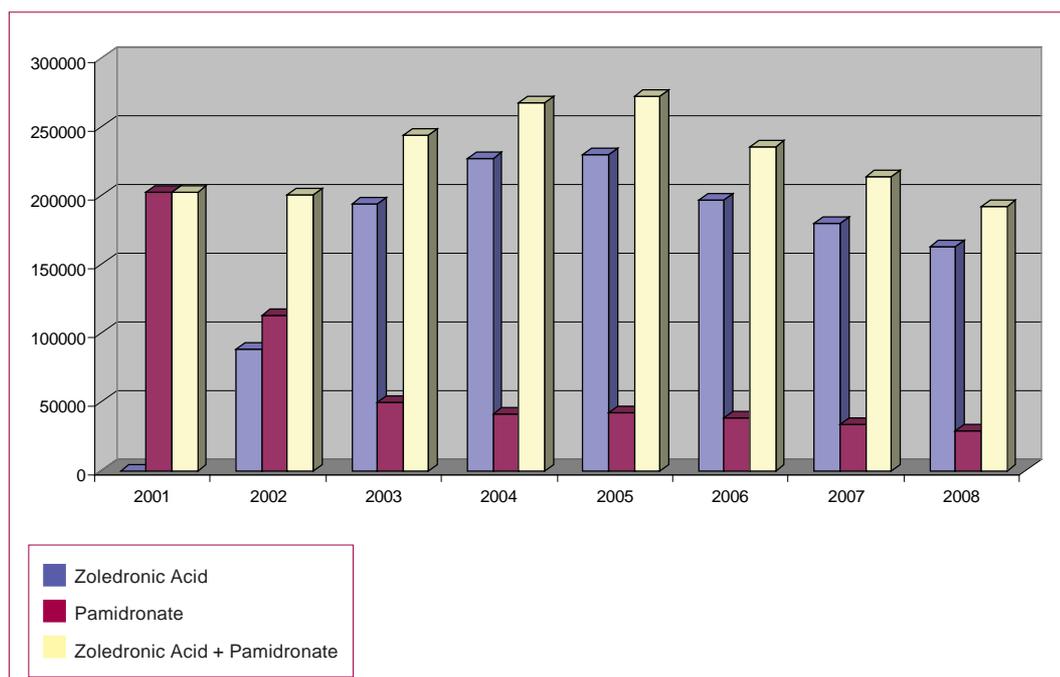
molecola rispetto alla prima derivano dallo studio osservazionale REAL [Silverman 2007], il quale presenta rilevanti limiti metodologici”.

Sono scarsi i dati relativi ai consumi dei BF più spesso utilizzati nei pazienti oncologici (pamidronato e zoledronato per via endovenosa (I.V.), clodronato e ibandronato per os o I.V.). Dati dell’AIFA indicano che il consumo di pamidronato (AREDIA) e zoledronato (ZOMETA) in Italia è andato progressivamente aumentando dal 2001 al 2004; in questo periodo si è peraltro verificata una quasi totale sostituzione del pamidronato con lo zoledronato (Figura 1). Negli anni successivi, che hanno visto l’immissione in commercio di diversi farmaci generici a base di pamidronato, lo zoledronato è rimasto il farmaco più prescritto, anche se con un progressivo decremento tra il 2005 ed il 2008. Di gran lunga meno prescritto è l’ibandronato; i consumi di ibandronato endovena (Bondronat f 6 mg) coprono circa il 2% del totale.

I dati disponibili per la Regione Piemonte indicano un andamento temporale sovrapponibile a quello nazionale.

Figura 1 - Numero di unità prescritte di pamidronato (Aredia e generici, F 15-30-60-90 mg; 1 unità = 90 mg) e zoledronato (ZOMETA F 4 mg; 1 unità = 4 mg) in Italia tra il 2001 e 2008 (rielaborazione da dati AIFA).

Non sono riportati i dati relativi all’ibandronato, Bondronat f 6 mg, che copre circa il 2% del totale



Sono stati pubblicati dati non univoci sulla cost-effectiveness dei BF nella prevenzione di SRE nei pazienti oncologici ed ematologici con osteolisi [Mc Keage 2008; Schivazappa 2008]. Sarebbe necessario uno studio aggiornato di cost-effectiveness dell’utilizzo dei BF nei pazienti oncologici italiani, al momento non presente. Accanto a vari studi internazionali [tra cui Dhillon 2008; McKeage 2008], sono stati pubblicati due studi realizzati in Italia [Schivazappa 2007; Schivazappa 2008] di confronto tra pamidronato I.V., zoledronato I.V. e ibandronato os.

Tali dati andrebbero però integrati con gli ulteriori cambiamenti registrati nella recente pratica clinica:

1. esecuzione di visite odontoiatriche preventive per il rischio di ONJ;
2. controlli seriati di calcemia e funzionalità renale;
3. modificazioni nella durata dei trattamenti e nelle schedule terapeutiche;
4. riduzione dei prezzi effettivi dei farmaci praticati dalle aziende produttrici alle aziende sanitarie ed ospedaliere, specie dopo l'immissione in commercio di farmaci generici.

I prezzi grezzi dei diversi bifosfonati sono illustrati nella tabella seguente.

	Prezzo di listino	Esempio di prezzo praticato (Piemonte)
Pamidronato Hospira 90 mg	201,25 euro	19,71 euro
ZOMETA f 4 mg	373,58 euro	203,59 euro
BONDRONAT f 6 mg	348,28 euro	230,49 euro
BONDRONAT cp 50 mg (28)	402,16 euro	219,24 euro

La terapia con bifosfonati è stata recentemente associata alla comparsa di osteonecrosi delle ossa del cavo orale (ONJ, Osteonecrosis of the jaw). Nella nota AIFA n. 79 (Gazzetta ufficiale 1-07-2009) è riportato che “numeroso evidenze scientifiche hanno ormai dimostrato la correlazione tra l'ONJ e l'impiego terapeutico dei BF, nonché il meccanismo patogenetico molecolare che sottende l'insorgenza di questo effetto collaterale. ...Studi clinici hanno inoltre stimato che l'insorgenza dell'ONJ è associata non solo alla somministrazione endovenosa di bifosfonati ad alte dosi, ma anche a quella orale normalmente impiegata per il trattamento dell'osteoporosi, anche se con una incidenza inferiore”.

Nel settembre 2009 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha emesso una “Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella\mandibola da bifosfonati”, invitando le Direzioni delle Aziende Sanitarie ad elaborare una procedura\protocollo (www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf) e chiedendo la compilazione di un questionario conoscitivo sulla situazione già in atto.

A seguito delle prime segnalazioni di questo evento avverso comparse in letteratura (2003), in molte realtà sono stati attivati sistemi di ricerca attiva dei casi di ONJ. Nell'area regionale Piemonte-Valle d'Aosta a dicembre 2008 erano stati riportati 247 casi di ONJ, la maggior parte dei quali (oltre il 91%) si era verificata in pazienti oncologici in trattamento con BF (di cui il 90% per via I.V.).

La preoccupazione per l'aumentata incidenza di ONJ e di altri possibili eventi avversi associati all'uso prolungato dei BF [Kuehn 2009], così come le implicazioni economiche per l'utilizzo diffuso di questi farmaci in ambito oncologico, hanno reso urgente la necessità di ridefinire l'appropriatezza del loro impiego su solide evidenze scientifiche.

Nel 2008 la Commissione Oncologica Regionale (COR) e la Rete Oncologica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta hanno attivato un gruppo di lavoro multidisciplinare (che includeva oncologi, ematologi, epidemiologi, internisti, ortopedici), affidando il coordinamento metodologico al CPO, con il compito di predisporre delle Linee Guida (LG) di indirizzo per l'uso dei BF nei pazienti oncologici.

1.2 OBIETTIVI E DESTINATARI DELLA LG

Questo documento dovrebbe contribuire a:

- diffondere informazioni corrette tra i medici sulle attuali conoscenze relativamente alla efficacia e sicurezza dell'uso dei BF nei pazienti oncologici;
- migliorare l'appropriatezza delle misure per ridurre il rischio di eventi avversi conseguenti all'uso dei BF nei pazienti oncologici.

Per la vastità delle tipologie di pazienti oncologici affrontati da queste Linee Guida dovrebbe impegnarsi a conoscere ed utilizzare queste linee guida:

- tutto il personale che opera in centri specialistici (medici e infermieri) direttamente coinvolti nella gestione clinica dei pazienti oncologici (soprattutto oncologi, ematologi, urologi, internisti, radioterapisti ... palliativisti);
- i medici di medicina generale ed il personale sanitario che opera sul territorio;
- il personale impegnato in organizzazioni (anche non profit) coinvolte sui temi dell'assistenza ai pazienti oncologici.

Inoltre, per le implicazioni organizzative e per la responsabilità ricoperta nell'ambito della Rete Oncologica e delle strutture sanitarie regionali, dovrebbero contribuire alla diffusione e facilitare l'applicazione della linea guida:

- i responsabili dei Poli Oncologici;
- il personale dei CAS;
- le Direzioni Sanitarie delle Aziende Sanitarie (ospedaliere e territoriali)
- i responsabili di strutture finalizzate a promuovere la qualità dell'assistenza.

1.3 METODI DI ELABORAZIONE DELLA LINEA GUIDA

La Linea Guida è stata elaborata seguendo una metodologia già utilizzata per le precedenti cinque Linee Guida regionali [Gelormino 2007; [Il processo di elaborazione del documento è avvenuto attraverso diverse riunioni del gruppo di lavoro e con la circolazione via Internet dei documenti.](http://www.cpo.it/it/pubblicazioni/[:alnum:]]*/guidelines/[:alnum:]]*], con alcune modifiche legate da un lato alla specificità dell'argomento trattato e dall'altro tenendo conto di alcune importanti innovazioni introdotte dal metodo GRADE. Le fasi principali del lavoro sono state: 1) definizione degli ambiti generali e dei quesiti specifici da affrontare; 2) definizione degli outcome di efficacia e di sicurezza più importanti ai fini della formulazione delle raccomandazioni per ciascun quesito; 3) ricerca e valutazione di LG specifiche per neoplasia; 4) ricerca sistematica di letteratura primaria per aggiornare i periodi o coprire gli argomenti non inclusi nelle linee guida di riferimento. La ricerca sistematica della letteratura sull'efficacia dei BF (aggiornata a luglio 2011) è stata limitata agli studi randomizzati; la ricerca sulla sicurezza dei BF è stata invece condotta senza limitazioni predefinite per tipologia di disegno di studio, con modalità meno sistematiche e con un importante contributo di articoli segnalati da componenti del gruppo di lavoro; 5) classificazione della qualità delle evidenze e della forza delle raccomandazioni secondo il metodo definito nel manuale metodologico del Programma Nazionale per le Linee Guida.</p>
</div>
<div data-bbox=)

La procedura di lavoro seguita è stata quella di prendere in esame ed analizzare criticamente le LG e gli studi di efficacia del trattamento con BF per ciascun quesito relativo alle neoplasie selezionate (in particolare mammella, prostata, mieloma multiplo). Gli argomenti

per i quali non è stato possibile reperire letteratura sufficiente sono stati affrontati sulla base del parere degli esperti e sottoposti a discussione da parte del gruppo multidisciplinare. Poiché la maggior parte degli eventi avversi associati all'uso dei BF sono stati considerati più in relazione al tipo di farmaco che alla neoplasia, si è ritenuto opportuno sintetizzare tutte le evidenze sui possibili eventi avversi e formulare alcune raccomandazioni specifiche sugli aspetti di sicurezza in un unico capitolo iniziale della LG. Nella formulazione di raccomandazioni per ciascuna neoplasia si è infine tenuto conto del rapporto tra i benefici (ricavati dagli studi specifici) ed i rischi (derivati dall'insieme degli studi considerati).

Una volta formulate le raccomandazioni (in occasione di riunioni di tutto il gruppo), l'assegnazione del grading definitivo è avvenuta in due fasi. Inizialmente ogni componente del gruppo di lavoro, in modo indipendente, ha proposto un grado; successivamente le singole proposte sono state confrontate e, in caso di discordanze, discusse da tutto il gruppo che ha espresso la valutazione definitiva.

La LG è stata sottoposta ad alcuni revisori esterni (oncologi, metodologi) per una revisione critica del documento; i commenti ricevuti sono stati discussi nel corso della riunione plenaria finale del gruppo di lavoro; nel corso del 2011 è stata condotta l'ultima revisione sistematica della letteratura e all'inizio del 2012 è stata effettuata la revisione editoriale finale del documento.

1.4 GRADAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Per la classificazione delle evidenze e del grado delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria) ed adottato dal Sistema Nazionale Linee Guida (www.pnlg.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf).

La qualità delle prove di efficacia è classificata secondo uno schema in 6 livelli, in base alla qualità metodologica del disegno di studio utilizzato.

LIVELLO DELLE PROVE DI EFFICACIA

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Il grado delle raccomandazioni tiene conto di due fattori principali:

- il livello qualitativo delle prove scientifiche disponibili;
- la rilevanza che viene attribuita dagli operatori a quella determinata decisione nell'ambito delle scelte possibili.

Il grado delle raccomandazioni è classificato secondo uno schema in 5 livelli che va da "A" a "E", dove "A" indica una raccomandazione positiva forte, che di norma dovrebbe essere applicata (nella maggior parte dei casi si deve utilizzare una determinata procedura/intervento) ed "E" una raccomandazione negativa forte (non si dovrebbe mai utilizzare una determinata procedura/intervento). Le raccomandazioni di grado "B" e "D" (rispettivamente positive e negative, ma con minori elementi di certezza) dovrebbero essere considerate attentamente. La categoria "C" rappresenta invece una situazione di maggiore incertezza, che richiede un attento bilancio tra vantaggi e rischi, caso per caso, o un'area sostanzialmente priva di evidenze e con opinioni non fortemente orientate.

GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI

A

Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

B

Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato.

C

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

D

La procedura o l'intervento non è raccomandato.

E

Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento.

La logica sottostante questo schema è che la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura/intervento dipende, oltre che dalla qualità delle prove scientifiche a favore o contro, anche da altri fattori. Ciò è particolarmente importante in situazioni dove la disponibilità di studi randomizzati e controllati è limitata (per rarità della condizione o per scarsa fattibilità di studi sperimentali). In questi casi devono essere considerati altri fattori, come il peso assistenziale di uno specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento, le preferenze ed i valori sociali e culturali percepiti. Tutti questi elementi sono assai difficilmente quantificabili, uno ad uno e per ogni raccomandazione, e fanno comunemente parte del giudizio applicato alla realtà concreta del paziente da parte di ogni operatore, con un inevitabile grado di soggettività.

La presente Linea Guida include attualmente 27 raccomandazioni, di cui 10 relative alla sicurezza d'uso dei BF e 17 relative alle indicazioni d'uso nei pazienti con specifiche patologie oncologiche (di cui 5 raccomandazioni per il carcinoma della mammella, 4 per il carcinoma della prostata, 6 per il mieloma multiplo, 1 per altri tumori metastatici all'osso e 1 per il trattamento dell'ipercalcemia maligna). Rispetto al sistema di grading adottato, sono state formulate 13 raccomandazioni "forti" (7 positive, di grado A, e 6 negative, di grado E), 11 raccomandazioni positive "deboli" (di grado B) e 3 "incerte" (di grado C).

1.5 NOTE DI BUONA PRATICA CLINICA

Alcune parti del documento sono state evidenziate come "Note di buona pratica clinica". Con questa denominazione si indicano le parti che riguardano soprattutto aspetti pratici per cui sarebbe insensato o non etico proporre delle sperimentazioni e per i quali l'applicazione è diventata, o dovrebbe diventare, parte della pratica clinica comune.

1.6 IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Le LG verranno rese disponibili per la consultazione online su diversi siti web, tra cui quelli della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta (www.reteoncologica.it/) e del CPO Piemonte (www.cpo.it).

Parallelamente alla diffusione della LG è prevista l'attivazione di un sistema di monitoraggio del grado di applicazione delle raccomandazioni, utilizzando sia i database di dati correnti, sia studi di audit su campioni di pazienti.

Un aggiornamento delle raccomandazioni contenute nella LG è prevedibile dopo 2 anni dalla pubblicazione, in assenza di motivazioni particolari quali la pubblicazione di risultati di studi su questioni importanti che implicano una sostanziale modifica delle raccomandazioni principali.

2. EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'UTILIZZO DI BF

EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'UTILIZZO DI BF

I BF possono avere effetti tossici sia sul breve sia sul lungo periodo; questi ultimi non sono ancora completamente quantificati [Kuehn 2009]. I trials che hanno condotto alla registrazione di pamidronato (versus placebo) e di acido zoledronico (versus pamidronato o placebo) avevano avuto una ridotta durata del trattamento (12-24 mesi) e del follow-up; di nessuno di questi studi sono stati successivamente pubblicati update includenti stime di incidenza di effetti collaterali a medio e lungo termine, anche se la somministrazione prolungata (indefinita) di BF I.V. ogni 3-4 settimane è diventata pratica clinica comune nei pazienti con mieloma multiplo e metastasi ossee da carcinoma mammario ed altre neoplasie solide, anche sulla base di raccomandazioni fornite da panel di esperti sotto l'egida dell'ASCO [Berenson 2002; Hillner 2003].

La frequenza di eventi avversi è superiore per i BF a somministrazione endovenosa (I.V.), in ragione delle più alte dosi somministrate e/o della loro maggiore potenza; gli eventi avversi dei BF I.V. ad oggi noti includono diverse forme di nefrotossicità, osteonecrosi della mandibola, ipocalcemia, iperpiressia e sintomi simil-influenzali [Perazella 2008].

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

I pazienti devono essere adeguatamente informati dei possibili benefici ed eventi avversi associati all'uso dei BF.

Si ricorda che i medici sono tenuti a segnalare alla rete nazionale di farmacovigilanza l'eventuale insorgenza di reazioni avverse in pazienti trattati con BF.

METODI

Gli eventi avversi (EA) associati all'uso dei BF sono frequentemente riportati con scarso dettaglio negli articoli contenenti i risultati dei RCT che valutavano l'efficacia di questi farmaci per il trattamento dei pazienti oncologici. Nelle RS e LG consultate nel presente documento, più spesso non sono riportate stime metanalitiche del rischio di eventi avversi, a causa dello scarso dettaglio nel loro reporting, della eterogeneità con cui l'informazione sugli eventi avversi era stata raccolta (in particolare per quanto riguarda gli eventi avversi renali e l'ONJ), della eterogeneità dei pazienti inclusi negli studi e della eterogeneità dei tipi e delle dosi di BF utilizzate.

La sintesi delle evidenze di seguito riportata si basa su una revisione non sistematica della letteratura; sono stati inclusi sia RCT, sia studi osservazionali, sia alcune revisioni (non sistematiche) di singoli esperti o panel di lavoro, con un particolare riferimento agli articoli pubblicati negli ultimi 5 anni.

2.1 EVENTI AVVERSI GASTROINTESTINALI

Rappresentano gli eventi avversi più comuni del trattamento con BF per via orale. Si osservano più spesso effetti di moderata gravità, che possono interessare l'intero apparato digerente (nausea, dispepsia, dolore addominale, diarrea). La tossicità gastrointestinale (nausea e vomito) è stata la causa dell'abbandono dello studio nel 25% dei partecipanti trattati con pamidronato orale [van Holten 1987]. In uno studio, la difficoltà nella deglutizione delle pastiglie di clodronato è stata la causa di abbandono nell'11% delle pazienti [Robertson 1995]. Gli studi sull'ibandronato orale in donne con carcinoma della mammella [Body 2004; Tripathy 2004] hanno mostrato che gli eventi gastrointestinali (dispepsia, nausea, esofagiti) si verificavano con frequenza leggermente maggiore nel gruppo trattato con 50mg di ibandronato orale rispetto al placebo.

L'uso di alendronato e, meno frequentemente, di risedronato è stato causa di eventi rari ma gravi quali esofagiti e ulcerazioni [Diel 2007]. Questo rischio, insieme alla necessità di facilitare l'assorbimento dei BF orali e quella di evitare l'interazione con cibo ed altri farmaci, impone l'adozione di misure specifiche nell'assunzione del farmaco, che possono influenzare la compliance dei BF orali.

Recentemente, un ricercatore dell'FDA ha segnalato che nel periodo 1995-2008 l'FDA ha ricevuto 23 segnalazioni di carcinoma esofageo in pazienti statunitensi che avevano assunto alendronato [Wysowski 2009]. In due recenti studi [Cardwell 2010; Green 2010; Wysowski 2010] sono stati analizzati gli archivi dei medici di medicina generale inglesi; gli studi forniscono risultati non conclusivi circa l'associazione tra l'uso di bifosfonati orali e carcinoma esofageo.

**V-VI
B**

Al fine di ridurre la tossicità gastrointestinale da BF orali si raccomanda di ricordare al paziente:

- di attenersi strettamente alle dosi indicate
- di assumere il farmaco con 200 dl di acqua, a stomaco vuoto
- di rimanere in posizione eretta per il tempo indicato (circa 1 ora per il clodronato e 30 minuti per l'ibandronato)
- di aspettare un adeguato intervallo di tempo prima di assumere cibo

2.2 SINTOMI SIMIL-INFLUENZALI ACUTI E CRONICI

La reazione di fase acuta comprende una serie di segni e sintomi simil-influenzali (iperpiressia, leucocitosi, astenia, dolore muscolare e osseo), che si verificano dopo somministrazione di BF per via endovenosa (pamidronato, zoledronato, ibandronato), generalmente dopo la prima somministrazione. I sintomi si risolvono più spesso entro 48 ore e rispondono al trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei e trattamenti antipiretici. La causa è un aumento transitorio di citochine pro-infiammatorie [Diel 2007].

La frequenza e la gravità dei sintomi riportate in letteratura sono molto variabili, e i confronti tra i RCT sono difficoltosi a causa dell'eterogeneità nella definizione e nel reporting dei sintomi [Diel 2007].

Nel trial comparativo di Rosen et al. [2003a] in pazienti con carcinoma della mammella o

mieloma la frequenza di questi sintomi era riportata nel 38% dei pazienti trattati con zoledronato e nel 31% di quelli trattati con pamidronato.

Nel RCT di pazienti con carcinoma del polmone e altri tumori solidi la iperpiressia si era verificata nel 26% dei pazienti trattati con zoledronato e nel 23% dei controlli trattati con placebo [Rosen 2003b].

In altri RCT [Small 2003-prostata; Kohno 2005-breast] la frequenza di iperpiressia e sintomi influenzali arriva fino a circa il 55% dei pazienti trattati con zoledronato rispetto al 33% di quelli trattati con placebo.

Queste “reazioni di fase acuta” (acute phase reactions), solitamente di breve durata, non sembrano influenzare in maniera determinante la compliance dei BF I.V. e non devono necessariamente portare alla sospensione o modifica del trattamento pianificato.

A gennaio 2008 l'FDA ha allertato i medici circa la possibilità che alcuni pazienti possano manifestare dolore muscolo-scheletrico severo dopo giorni, mesi o anni dall'inizio dell'assunzione di BF. La frequenza ed i fattori di rischio per questi sintomi non sono noti. L'FDA afferma che i medici dovrebbero considerare se l'uso dei BF può essere responsabile di questi sintomi (dolore muscoloscheletrico severo) e considerare una sospensione temporanea o permanente del farmaco.

2.3 EVENTI AVVERSI RENALI

Gli studi su animali e le osservazioni di casi clinici hanno evidenziato che tutti i BF sono potenzialmente in grado di causare necrosi tubulare acuta. Tuttavia, la frequenza e il tipo di danno renale variano molto a seconda del tipo di BF e delle modalità di somministrazione, in relazione alle specifiche caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche [Diel 2007; Perazella 2008; Tanvetyanon 2006].

I BF con la maggiore nefrotossicità potenziale sono quelli somministrabili per via endovenosa.

EA renali nei pazienti oncologici

Una stima della frequenza di eventi avversi renali sulla base degli studi epidemiologici è difficoltosa, a causa della eterogeneità con cui l'informazione sul danno renale è stata raccolta e riportata, alla eterogeneità dei pazienti inclusi negli studi, ai diversi tipi di BF utilizzati e alle diverse durate del trattamento. Risultano particolarmente difficoltose la stima della frequenza del danno renale sul lungo periodo ed il confronto della tossicità di diversi tipi di BF in assenza di adeguati trial comparativi.

Per i BF somministrati per via I.V. sono importanti determinanti della tossicità renale la dose, la frequenza e la velocità di infusione. Secondo Diel [2007] una riduzione della dose e un rallentamento della velocità di infusione riducono il rischio di effetti acuti, mentre l'incremento dell'intervallo tra le somministrazioni riduce la tossicità cronica [Diel 2007].

La somministrazione di zoledronato I.V. alla dose di 8 mg infusi in 5 minuti ogni 3-4 settimane è associato ad una consistente frequenza di danni renali gravi. Diversi RCT [Saad-prostata; Rosen-mammella e mieloma; Rosen-altri tumori solidi; Gnant 2009] hanno dovuto per questo motivo modificare il protocollo di studio, riducendo sensibilmente le dosi

(scendendo a 4 mg infusi in almeno 15 minuti). Nel RCT di Major et al. [2001] 287 pazienti con ipercalcemia moderata/grave furono randomizzati a ricevere 90 mg di pamidronato oppure due diversi dosaggi di zoledronato (4mg o 8 mg, infusi in 5 minuti). Nel braccio in trattamento con 8 mg si è osservata una maggiore frequenza di danni renali di grado 3-4 (5,2%) ed una maggiore mortalità per tutte le cause a 56 giorni (33%) rispetto al braccio in trattamento con 4 mg (2,3% e 19%, rispettivamente) [Major 2001; Schwartz 2009, FDA-Zometa]

**I
A** **Nei pazienti con funzionalità renale nella norma la somministrazione di zoledronato I.V. non deve superare le dosi di 4 mg, infusi in almeno 15-30 minuti.**

Nel RCT di Saad et al. [2002] la frequenza di danno renale in pazienti trattati per carcinoma della prostata era di 15,2% nel braccio trattato con zoledronato (4mg) e 11,5% in quello trattato con placebo. La frequenza di eventi renali gravi (aumento della creatinina di grado 3) era di 3,3% e 1,3% per lo zoledronato e il placebo rispettivamente.

Nel RCT di Rosen [2003b] in pazienti con metastasi da tumori solidi di vario tipo, e che non includeva i MM, la frequenza di eventi renali avversi era del 10,9% nel braccio trattato con zoledronato e 6,7% nel gruppo placebo.

La frequenza di eventi renali avversi di pamidronato e zoledronato ai dosaggi attualmente indicati (90 mg di pamidronato infusi in almeno due ore ogni 3-4 settimane e 4 mg di zoledronato infusi in almeno 15 minuti ogni 3-4 settimane) sembra simile sul breve periodo, ancorchè superiore per lo zoledronato. Nel RCT comparativo di Rosen [2001] nei 12 mesi di trattamento di pazienti con carcinoma della mammella o mieloma la frequenza di danno renale (aumento della creatinina sierica $\geq 0,5\text{mg/dl}$) era dell'8,2% per il pamidronato e 8,8% per lo zoledronato; la frequenza di eventi renali gravi (grado 3 o 4) era di 0,2% e 0,5% per il pamidronato e lo zoledronato rispettivamente. Nel sottogruppo di pazienti con carcinoma della mammella [Rosen 2004] la frequenza di danno renale era di 7,7% nel braccio trattato con zoledronato e 6% in quello trattato con pamidronato.

In un RCT che ha esaminato l'ibandronato I.V. in donne con carcinoma della mammella viene riportata l'assenza di differenze significative nella tossicità renale fra i gruppi in trattamento e con placebo [Body 2003; Bell 2004; Body 2006; Pecherstorfer 2006]. Un'analisi retrospettiva di pazienti affetti da varie patologie oncologiche (tra cui il 56% carcinomi della mammella e 25% MM) ha evidenziato un maggior rischio di danno renale nei pazienti trattati con zoledronato rispetto a quelli trattati con ibandronato [Diel 2009]. Tuttavia, non esistono RCT comparativi che permettano di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'ibandronato verso altri tipi di BF, ed il numero di pazienti trattati con questo BF è ad oggi limitato. L'Unità di valutazione dell'efficacia del farmaco della regione Veneto afferma che "Questi pur incoraggianti dati di safety devono essere confermati dai report di sorveglianza post marketing e da studi comparativi su popolazioni omogenee di pazienti. Nel frattempo, l'unica popolazione che possa veramente giovare di ibandronato rimane quella dei pazienti con insufficienza renale grave in cui l'uso degli altri bifosfonati trova una controindicazione assoluta" [UVEF 2006].

Un recente RCT di fase 3 ha confrontato acido zoledronico e denosumab in 2046 pazienti affette da metastasi ossee da carcinoma mammario; il dosaggio di acido zoledronico era

di 4 mg (o aggiustato per clearance della creatinina) ogni 4 settimane, la durata mediana in studio era stata di 17 mesi. Gli autori riportano una frequenza di eventi avversi di grado 3 o superiori potenzialmente associati a tossicità renale del 2,2% nel braccio in trattamento con zoledronato e dello 0,4% in quello in trattamento con denosumab [Stopeck 2010].

Sono riportati in letteratura i risultati di alcuni studi retrospettivi che, nonostante i limiti legati al disegno osservazionale dello studio, hanno fornito dati sulla frequenza del danno renale in un contesto di pratica clinica generalmente superiori rispetto a quelli osservati nei trials clinici [Diel 2007; Tanvetyanon 2006].

Chang et al. [2003] ha riportato 72 casi di insufficienza renale acuta segnalati all'FDA dopo somministrazione di zoledronato, alcuni dei quali sono risultati fatali. La maggior parte dei pazienti era affetta da Mieloma Multiplo, quindi a maggior rischio di danno renale.

In 60 pazienti ambulatoriali precedentemente in trattamento con pamidronato e successivamente trattati con zoledronato (4mg in 15 minuti), Johnson et al. hanno valutato i livelli di creatinina sierica prima e dopo il trattamento con zoledronato. Un rialzo della creatinina $\geq 0,5$ mg/dl dal basale si è osservato nel 23% dei pazienti (14/60); la durata media di uso di zoledronato era di 7,6 mesi; l'incremento medio di creatinina era di 1,2 mg/dl [Johnson, ASCO, 2003; Diel 2005].

Chen et al. [ASCO, 2006] e Nickolas et al. [ASCO, 2006] riportano in forma di abstract i risultati di un'analisi retrospettiva condotta in pazienti diagnosticati rispettivamente con carcinoma della mammella e mieloma multiplo afferenti a diverse strutture sanitarie. Gli autori hanno utilizzato i dati delle prescrizioni farmaceutiche e degli esami di laboratorio per valutare la frequenza di danno renale (definito come una riduzione del 25% del GFR dalla baseline), in rapporto all'utilizzo di zoledronato, pamidronato o nessun BF ed in relazione alla durata di esposizione. I risultati sono sintetizzati nella tabella successiva. Gli autori hanno anche condotto un'analisi che considerava il numero di multipli eventi avversi renali per persona, aggiustando per potenziali fattori di confondimento; da questa analisi risulta un rischio di eventi renali multipli significativamente più alto per lo zoledronato rispetto al pamidronato sia per i pazienti con carcinoma della mammella sia per i pazienti con mieloma multiplo.

Frequenza di danno renale (definito come una riduzione del 25% del GFR dalla baseline) negli studi di Chen e Nickolas [2006]

Patologia	Trattamento	N° pazienti	Danno renale in pazienti con durata dell'esposizione a BF < 6 mesi	Danno renale in pazienti con durata dell'esposizione a BF > 18 mesi
Ca mammella [Chen 2006]	Zoledronato	312	15,8%	42,0%
	Pamidronato	166	15,6%	40,0%
	Nessun BF	2.862	7,3%	16,9%
Mieloma Multiplo [Nickolas 2006]	Zoledronato	122	21,7%	53,8%
	Pamidronato	90	22,9%	50,0%
	Nessun BF	213	17,0%	33,7%

Joyce et al. [abstract ASCO 2007] hanno condotto uno studio retrospettivo mediante ricerca su archivi sanitari in pazienti con Mieloma Multiplo diagnosticati tra il 2002 e il 2006 e trattati (n=401) o non trattati (n=431) con BF I.V. (zoledronato o pamidronato). Il danno renale, definito utilizzando i codici ICD 9 per l'insufficienza renale, è risultato dell'8,5% nei pazienti trattati con BF e del 4,9% nei pazienti non trattati. Il RR era di 1,72 (IC95% 1,22-2,42); gli autori riportano che il rischio era simile nei pazienti trattati con zoledronato e in quelli trattati con pamidronato.

Nordstrom et al. [2007] hanno esaminato 875 pazienti con tumori solidi o Mieloma che avevano ricevuto almeno una dose di zoledronato: gli autori riportano una frequenza di danno renale del 10% dopo un tempo mediano di 19 settimane; il danno renale era definito come un incremento della creatinina sierica maggiore di 0,5mg/dl rispetto al basale.

Oh et al. [2007] hanno condotto uno studio retrospettivo su 122 pazienti trattati presso un singolo istituto con zoledronato (almeno una dose) per carcinoma della prostata ormonorefrattario e metastasi ossee; la durata mediana del trattamento era di circa 10 mesi, e il periodo medio di osservazione era di circa 12 mesi. Il danno renale era definito sia come incremento della creatinina sierica rispetto al basale (> 0,5 mg/dl) sia come decremento del 25% del GFR. Un danno renale misurato attraverso la creatinina sierica era stato osservato nel 23,8% dei pazienti, con un rischio aumentato in relazione alla durata del trattamento (< 6 mesi: 11%; >=24 mesi: 26,3%). Frequenze più elevate si sono osservate considerando la variazione del GFR, con una frequenza globale del 41,8%, e sempre con un rischio inferiore per più brevi durate del trattamento (< 6 mesi: 23,9%; >24 mesi: 36,8%).

EA renali nei pazienti in trattamento con BF I.V. per osteoporosi

Un RCT includeva 3889 pazienti con osteoporosi randomizzate a ricevere placebo o 5mg di zoledronato ogni 12 mesi per due anni per valutare il beneficio del farmaco nella riduzione del rischio di fratture. Nel gruppo in trattamento con zoledronato si è osservata una più alta frequenza (1,3%) di incremento della creatinina sierica tra il 9° e l'11° giorno dopo il trattamento rispetto al gruppo trattato con placebo (0,4%). Gli autori riportano che il danno si risolveva in più dell'85% delle pazienti entro 30 giorni, e nelle rimanenti entro il follow-up successivo (a 12 mesi), e che a tre anni non vi erano differenze significative nei livelli di creatinina sierica o di GFR fra i due gruppi [Black 2007]. Va sottolineato che la dose cumulativa di farmaco mediamente somministrata in questo studio (15 mg in 24 mesi) è sensibilmente inferiore a quella comunemente utilizzata in ambito oncologico.

A seguito della segnalazione post-marketing di gravi casi di insufficienza renale acuta successivi alla somministrazione di zoledronato 5mg (Reclast) l'FDA ha modificato il foglio illustrativo del farmaco raccomandando che esso non sia somministrato ai pazienti con clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min o ai pazienti con evidenza di danno renale acuto.

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270464.htm>)

Misure di prevenzione

In relazione alla potenziale nefrotossicità dei BF, in particolare di quelli somministrabili per via I.V., il gruppo di lavoro ritiene necessaria una valutazione basale della funzionalità renale dei pazienti.

IV
A

La valutazione dei livelli sierici di creatinina e della stima del filtrato glomerulare (GFR calcolato) sono raccomandate prima di ogni somministrazione di aminobifosfonati per via endovenosa. La dose, la velocità di infusione e la frequenza di infusione devono essere eventualmente ridotte in relazione ai valori osservati, o in alternativa può essere proposto un altro tipo di BF.

Sulla base delle schede tecniche dei prodotti, l'uso di pamidronato I.V. e zoledronato I.V. non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min. La scheda tecnica dell'ibandronato I.V. (BONDRONAT I.V. 1FL 6 mg 6 ml) prevede che in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min sia effettuato un aggiustamento del dosaggio. L'uso del clodronato orale non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 12 ml/min [Terpos 2009].

I
E

In pazienti con grave insufficienza renale (creatinina > 3 mg/dl o clearance creatinina < 30 ml/min) si raccomanda di non utilizzare pamidronato I.V. o zoledronato I.V. *

*Questa raccomandazione non necessariamente si applica ai pazienti con grave ipercalcemia maligna

Le schede tecniche dei prodotti riportano schemi di riduzione delle dosi in relazione alla funzionalità renale rilevata alla baseline; una sintesi dello schema di riduzione delle dosi per il clodronato orale, pamidronato I.V. e zoledronato I.V.-4 mg è riportata nel position paper sull'uso dei BF nei pazienti con MM prodotto dall'EMN [Terpos 2009, si veda il successivo riquadro, modificato da Terpos 2009].

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio raccomandato di CLODRONATO (1600 mg):
>80	100%
50-80	75%
12-50	50%-75%
<12	50% o sospensione

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio raccomandato di ZOLEDRONATO-4 mg (mg):
>60	4,0
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3,0
< 30	Non raccomandato

Clearance della creatinina (ml/min)	Tempo di infusione raccomandato per il PAMIDRONATO (90 mg/500 ml di salina I.V.):
>30	2-4 ore
<30	Non raccomandato

Lo zoledronato I.V.-5 mg non deve essere somministrato ai pazienti con clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min o ai pazienti con evidenza di danno renale acuto; è necessaria una valutazione della funzionalità renale dei pazienti prima della somministrazione del farmaco.

La scheda tecnica dell'ibandronato I.V. (BONDRONAT I.V. 1FL 6 mg 6 ml) prevede che:

- in pazienti con clearance della creatinina > 50 ml/min la somministrazione sia di 6 mg/15 minuti, per un volume di infusione pari a 100 ml.
- in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min, il tempo di infusione sia di 6 mg/1 ora per un volume di infusione di 500 ml
- in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min il dosaggio ed il tempo di infusione debbano essere di 2 mg/1 ora per un volume di infusione di 500 ml.

VI
B

Nei pazienti che mostrano durante il trattamento con BF segni di alterazione renale non imputabili ad altre cause, il trattamento con BF dovrebbe essere sospeso ed eventualmente ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale.

2.4 IPOCALCEMIA

Tutti i BF possono causare ipocalcemia, indipendentemente dalla via di somministrazione, anche se raramente questo diventa un evento avverso clinicamente rilevante.

Nello studio di comparazione tra zoledronato I.V. (4 mg e 8 mg) e pamidronato I.V. (90 mg) [Rosen 2001], non si è osservata una frequenza elevata di ipocalcemia, ma lo studio prevedeva l'uso giornaliero di calcio orale (500 mg) e vitamina D (400-500 IU) in tutti i partecipanti.

Negli studi dove non veniva dato un supplemento di calcio e Vitamina D unitamente allo zoledronato, come nel trial di Kohno [2005], si è riscontrata una più alta incidenza di ipocalcemia di grado 1 con lo zoledronato (39%) rispetto al placebo (7%).

Nella RS Cochrane [Mhaskar 2010] sull'uso dei BF nei pazienti con mieloma multiplo la somministrazione di BF è risultata associata in maniera non significativa con l'insorgenza di ipocalcemia (3 studi, 5/462 pazienti esposti a BF, 2/451 pazienti nel gruppo di controllo; RR= 2,19, IC95% 0,49-9,74, p=0,30;).

VI
B

Nei pazienti in trattamento con BF I.V. è raccomandato il monitoraggio dei livelli sierici di calcio (valori corretti per livelli di albuminemia) e la correzione dell'eventuale ipocalcemia con adeguati dosaggi di Vitamina D e calcio.

2.5 OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI E MANDIBOLARI (ONJ)

L'osteonecrosi delle ossa mascellari e mandibolari (ONJ) è stata segnalata a partire dal 2003 come una grave complicanza associata all'uso di BF [Ruggiero 2004; Woo 2006; Diel 2007; Edwards 2008].

Le prime segnalazioni in letteratura di un possibile nesso tra patologia "necrotica" di mandibola e mascella e somministrazione di BF I.V. risalgono al 2003 [Marx 2003; Carter 2003; Wang 2003], ma casi di diagnosi a posteriori tra i pazienti trattati con BF negli anni '90 sono stati successivamente riportati [Ruggiero 2009; Edwards 2008].

La patogenesi dell'ONJ associata all'uso di BF non è completamente nota [Bertoldo 2007; Diel 2007; Burr 2009; Allen 2009; Kyrgidis 2009; Lesclous 2009] i BF potrebbero indurre la ONJ mediante una soppressione del rimodellamento del tessuto osseo e/o attraverso l'in-

duzione di una “osteomielite cronica”; inoltre è stato dimostrato che sono dotati di attività anti-angiogenetica. Ulteriori dati fanno ipotizzare altri co-fattori, quali la tossicità cellulare dei BF su altre cellule (diverse dagli osteoclasti) ed una modificazione del sistema immunitario.

Tale patologia presenta una ampia variabilità in termini di esordio, di quadro clinico, di evoluzione spontanea, di possibili complicanze. In taluni casi questa complicanza può avere pesanti conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti, potendo compromettere la masticazione, la possibilità di esprimersi verbalmente, la deglutizione, oltre ad indurre dolore difficilmente trattabile [Woo 2006]. La malattia ha frequentemente un lungo decorso (essendo la sopravvivenza legata essenzialmente all'andamento clinico della patologia di base per cui sono prescritti i BF), con possibili fasi di remissione e di eventuali recrudescenze e/o comparsa di nuove lesioni.

La severità della ONJ può essere stratificata secondo diversi sistemi di staging, di cui il più diffuso attualmente è quello redatto inizialmente dall'AAOMS [2007], basato su 3 stadi, e recentemente modificato per l'inserimento di uno “stadio 0”, per comprendere quei pazienti che accusano sintomi non specifici, o hanno anomalie cliniche o radiologiche che possono essere ricondotte al trattamento con BF, in assenza di osso necrotico esposto [AAOMS 2009; si veda l'appendice 1]. E' verosimile attendersi ulteriori modifiche nel sistema di stadiazione dell'ONJ, in particolare volte a meglio categorizzare i pazienti in stadio precoce (con sintomi e/o segni clinici fortemente indicativi di patologia osteonecrotica ma in assenza di osso esposto), per i quali poter tempestivamente adottare le misure preventive più idonee ad evitare la progressione della patologia [Powell 2008, ASCO; Woo 2009; Mawardi 2009; Colella 2009; Yarom 2010a; EMA 2009].

Il trattamento ottimale della ONJ non è noto, anche se l'AAOMS ha emesso raccomandazioni basate sul suo sistema di staging [AAOMS 2009; si veda l'appendice 1] che prevedono una terapia quanto più possibile conservativa, con la limitazione della chirurgia ai casi più severi e con complicanze maggiori: tale atteggiamento non è totalmente condiviso in Europa, dove alcuni Autori hanno riportato risultati positivi con chirurgia (più o meno estesa) anche in fasi più precoci di malattia [Wutzl 2008; Vescovi 2008; Stockmann 2009].

FREQUENZA DI ONJ

Pazienti oncologici

Le tabelle 1-5 riportano i risultati dei principali studi sulla frequenza di ONJ, separatamente per sede oncologica primitiva. I risultati sono presentati separatamente per disegno di studio, distinguendo tra RCT (che valutavano l'efficacia del trattamento con BF nei pazienti oncologici e rilevavano l'occorrenza di ONJ), e studi osservazionali (che analizzavano la frequenza di ONJ in casistiche di pazienti oncologici in trattamento con BF).

RCT

I trials che hanno condotto alla registrazione di pamidronato (versus placebo) e di acido zoledronico (versus pamidronato o placebo) non forniscono risultati relativamente al rischio di questo evento avverso. Alcuni di essi sono stati condotti prima che comparissero in letteratura le prime segnalazioni di ONJ [2003]; la revisione a posteriori delle CRF di

tali studi si è rilevata poco affidabile, oltre che per l'assenza di "awareness" della possibile patologia, anche per la ridotta durata del trattamento (1-2 anni) e l'assenza di adeguato follow-up post-studio. Peraltro, molti degli articoli che presentavano i risultati dei RCT sull'efficacia di pamidronato e zoledronato I.V. non riportavano gli eventi avversi che si erano verificati in meno del 15% dei pazienti [Major 2001 ipercalcemia; Berenson 1998 Mieloma Multiplo; Saad 2002 carcinoma della prostata; Rosen 2001; 2003 carcinoma mammella e mieloma; Rosen 2003 carcinoma del polmone; Kohno 2005 carcinoma della mammella]. Di nessuno di questi studi sono stati successivamente pubblicati aggiornamenti includenti stime di incidenza di effetti collaterali a medio e lungo termine, anche se la somministrazione prolungata (indefinita) di BF I.V. ogni 3-4 settimane è diventata pratica clinica comune nei pazienti con mieloma multiplo e in quelli con metastasi ossee da carcinoma mammario ed altre neoplasie solide, anche sulla base di raccomandazioni fornite da panel di esperti sotto l'egida dell'ASCO [Berenson 2002; Hillner 2003].

Solo gli RCT pubblicati più di recente riportano dati sull'occorrenza di questo evento avverso, anche se in alcuni RCT l'individuazione dei casi di ONJ poteva essere avvenuta in maniera retrospettiva. Peraltro, tutti gli studi si limitano a riportare l'incidenza grezza di ONJ, senza aggiustamento per possibili rischi competitivi e senza stratificazioni per dose cumulata/durata di trattamento.

Nonostante questo, i risultati degli RCT sembrano indicare una incidenza di ONJ per trattamento con zoledronato ai dosaggi e col timing abitualmente utilizzati nei pazienti oncologici (4 mg ogni 4 settimane) di almeno l'1% dopo un anno di trattamento.

Altri dati disponibili derivanti da RCT riguardano pazienti trattati con BF con dosi cumulative sensibilmente inferiori a quelle abitualmente utilizzate in ambito oncologico per il trattamento dei pazienti con metastasi ossee o mieloma multiplo: ad esempio, Grant et al. [2009] hanno esaminato 1.803 pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario ormono-responsivo radicalmente operato, randomizzate a ricevere goserelin più tamoxifene o anastrozolo, con o senza acido zoledronico (4 mg I.V. ogni 6 mesi) per 3 anni. Gli autori riportano di aver riscontrato 3 casi sospetti di ONJ nelle pazienti trattate con zoledronato, ma che questi non sono stati confermati dopo dettagliata revisione delle cartelle odontoiatriche. In questo studio le pazienti erano state arruolate tra il 1999 e il 2006, per cui non si possono escludere potenziali perdite o misclassificazioni dei casi di ONJ in quanto i potenziali casi di ONJ erano stati identificati per lo più retrospettivamente e sulla base di criteri non disponibili ai ricercatori nel momento in cui lo studio era stato condotto. Nel RCT (AZURE) di Coleman et al. [2011] condotto su 3.360 pazienti con Ca mammario in stadio II/III senza metastasi ossee trattate con terapia standard, che includeva anche chemioterapia (neo)adiuvante e/o terapia endocrina, le pazienti erano randomizzate a non ricevere ulteriori trattamenti oppure a ricevere acido zoledronico (4 mg I.V.) inizialmente ogni 3-4 settimane per 6 dosi, poi ogni 3 mesi per 8 dosi, quindi ogni 6 mesi per 5 dosi, per un totale di 5 anni di trattamento (e 19 dosi complessive). Vengono riportati 17 casi confermati (1,1%) e 9 casi sospetti di ONJ nel gruppo in trattamento con zoledronato, mentre nessun caso è stato riscontrato nel braccio non in trattamento con zoledronato [Coleman 2011].

Altri studi sono stati condotti (o sono in corso) con zoledronato in pazienti oncologici per la prevenzione dell'osteoporosi indotta da ormonoterapia o comunque in assenza di metastasi ossee, prevalentemente con dosi cumulative inferiori a quelle normalmente utilizzati per il trattamento delle metastasi ossee; in questi studi sono state riportate segnalazioni

di casi di ONJ [Mauri 2009] ma anche in questo caso valgono le osservazioni soprariportate per lo studio di Gnant et al. [2009] [Kyrgidis 2010]. In un piccolo studio randomizzato [Wadhwa BJUI 2009], 58 pazienti con carcinoma prostatico non metastatico trattato con ormonoterapia e conseguente osteoporosi sono stati sottoposti a 5 somministrazioni di zoledronato 4mg (ogni 3 mesi, per un anno): furono registrati 2 casi di ONJ (3,5%).

Studi osservazionali

Una stima della frequenza di ONJ tra i pazienti oncologici ed ematologici trattati con gli schemi più usuali (ogni 3-4 settimane) è ottenibile da alcuni studi osservazionali e serie di casi, quasi sempre retrospettivi. Gli studi, più spesso di scarsa qualità metodologica, sono di difficile comparazione, in relazione all'eterogeneità dei pazienti inclusi e dei tipi e dosaggi di BF utilizzati, nonché delle modalità di individuazione dei casi di ONJ, che più spesso era avvenuta in maniera retrospettiva; questo rende difficoltosa la stima quantitativa definitiva circa l'incidenza della complicanza o dei fattori di rischio implicati.

Nei pazienti trattati per motivi oncologici, le stime di "frequenza" riportate negli studi osservazionali variano generalmente tra l'1 e il 10% sull'intera popolazione dei pazienti trattati con BF I.V.. Diversi studi, in particolare quelli più recenti dove i casi venivano individuati attraverso visite odontoiatriche, riportano frequenze superiori al 10% in alcuni sottogruppi [Boonyapakorn 2008; Walter 2008; Aragon-Ching 2009; Reuter abstract ECCO-ESMO 2009]. Nella revisione Cochrane sull'utilizzo dei BF nei pazienti con MM [Mhaskar 2010], dall'esame degli studi osservazionali e case reports selezionati si afferma che l'ONJ può essere un evento avverso comune (range 0-51%).

Pochi studi osservazionali hanno valutato il rischio cumulativo a due, tre o più anni dall'inizio del trattamento con BF I.V. Nello studio retrospettivo di Hoff [2008] è stimata un'incidenza cumulativa a 3 anni dell'1,6% (IC: 0,5%-2,7%) nelle pazienti con carcinoma della mammella e del 3% nei pazienti con mieloma (IC: 0,9%-5%). Altri studi osservazionali hanno riportato rischi cumulativi di ONJ superiori al 5% a 2 o 3 anni dall'inizio della terapia in casistiche più o meno omogenee, con stime più elevate per l'esposizione a zoledronato [Bamias 2005, Durie 2005; Dimopoulos 2006; Jadu 2007; Ripamonti 2009].

Tabella 1 - Principali studi sulla frequenza di ONJ in pazienti con CARCINOMA DELLA MAMMELLA trattati con BF.

RCT

Studio	Paz. N	Trattamento	ONJ N (%)	Caratteristiche dei pazienti	BF utilizzati, durata di trattamento (o dose cumulata)	Note
Gnant [2009]	1803	Goserelin+Tamoxifen/ anastrozolo, zoledronato	0	Ca mammella ormono-responsivo radicalmente operato, non metastatico. Arruolamento 1999-2006.	Zoledronato I.V. ogni 6 mesi, 4 mg Durata prevista 3 anni (in totale 6-7 dosi).	Studio ABCSG-12. Gli autori riportano di aver riscontrato 3 casi sospetti di ONJ nelle pazienti trattate con zoledronato, ma che questi non sono stati confermati dopo dettagliata revisione delle cartelle odontoiatriche.
Stopeck [2010]	1020	Zoledronato Vs Denosumab	14 (1,4%) 20 (2%)	Ca mammella con metastasi ossee. Arruolamento 2006-2007.	Zoledronato I.V. ogni 4 settimane, 4 mg o aggiustato per clearance creatinina. Durata mediana di circa 17 mesi.	
Coleman [2011]	3360	Zoledronato Vs Nessun ulteriore trattamento	17 (1,1%) 0	Ca mammario in stadio II/III senza metastasi ossee in terapia standard, con o senza ulteriori trattamenti. Arruolamento concluso nel 2006	Zoledronato I.V. 4 mg, con frequenza variabile per max 5 anni (in totale 19 dosi previste)	Studio AZURE. Gli autori riportano inoltre 9 casi di sospetta ONJ

Studi osservazionali

Studio	Paz. N	ONJ N (%)	Metodologia	BF utilizzati (periodo)	ONJ, modalità di individuazione	Predittori
Durie [2005]	299	13 (4,3%)^	web survey di MMG di pz trattati con BF	Zol – Pam (?-2004)	Retrospectiva (web-survey)	- Durata d'uso dei BF - Uso di zoledronato - storia di problemi dentali
Bamias [2005]	70	2 (2,9%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con BF	almeno 6 infusioni di I.V. BF (1997-2003)	Retrospectiva	- uso solo zoledronato - durata uso BF
Guarnieri [2005]	48	3 (6,2%)	Analisi retrospettiva di pazienti con metastasi e trattati con BF	almeno 24 mesi di I.V. BF	Retrospectiva	
Sanna [2006]	81	5 (6,2%)	Pz trattati con BF	NS		
Ortega [2006]	126	2 (1,6%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con BF	I.V. Zol	Retrospectiva	
Wang [2007]	81	2 (2,5%)	Analisi retrospettiva di pz	I.V. BF (2000-2005)	Retrospectiva	
Ibrahim [2008]	220	5 (2,3%)	Analisi retrospettiva di serie di pz	I.V. BF (2002-2006)	Retrospectiva	
Hoff [2008]	1338	16 (1,2%)	Analisi retrospettiva di serie di pz	I.V. BF (1996-2004)	Retrospectiva	-dose cumulativa di BF -estrazioni dentali
Boonyapakorn [2008]	10	5 (50%)	Studio prosp. di pz oncologici trattati con BF e inviati al Dip. Oral Surgery prima e dopo chemioterapia	I.V. BF, almeno 6 infusioni	Prospettica (7/2005-12/2006)	- Uso di zoledronato
Vahtsevanos [2009]	1041	32 (3,1%)	Analisi di pazienti trattati con BF	I.V. BF, per almeno 5 mesi 2000-2008	Parzialmente prospettica	- Uso di zoledronato - Storia di estrazioni dentali - Dosi di zoledronato e pamidronato

Tabella 2 - Principali studi sulla frequenza di ONJ in pazienti con CARCINOMA DELLA PROSTATA trattati con BF.

RCT

Studio	Paz. N	Trattamento	ONJ N (%)	Caratteristiche dei pazienti	BF utilizzati, durata di trattamento (o dose cumulata)
Wadhwa BJUI [2009]	58	LHRH vs Bicalutamide, in tutti zoledronato	2 (3,5%)	Pazienti con osteoporosi e ca prostata non metastatico	Zoledronato 4 mg ogni 3 mesi, per 12 mesi.
Fizazi Lancet [2011]	1904	Zoledronato vs Denosumab	12 (1%) 22 (2%)	Pazienti con ca prostata metastatico ormono-refrattario	Zoledronato 4mg (o aggiustato per clearance creatinina) ogni 4 settimane. Durata mediana di circa 11 mesi.

Studi osservazionali

Studio	Paz. N	ONJ N (%)	Metodologia	BF utilizzati (periodo)	ONJ, modalità di individuazione	Predittori
Bamias [2005]	46	3 (6,5%)	Analisi retrospettiva di cartelle di pz trattati con BF	almeno 6 infusioni di I.V. BF (1997-2003)	Retrospettiva	- uso solo zoledronato - durata uso BF
Ortega [2007]	52	6 (12%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con zoledronato	I.V. Zol 4 mg ogni mese (1/2002 – 10/2005)	Retrospettiva	- numero infusioni zoledronato
Wang [2007]	69	2 (2,9%)	Analisi retrospettiva di pz oncologici trattati con I.V. BF	I.V. BF (1/2000-12/2005)	Retrospettiva	
Boonyapakorn [2008]	3	1 (33%)	Studio prosp. di pz oncologici trattati con BF e inviati al Dip. Oral Surgery prima e dopo chemioterapia	almeno 6 infusioni I.V. BF (7/2005 -12/2006)	Prospettiva	
Walter [2008]	43	8 (18,6%)	Studio prosp. di 43 pz oncologici trattati con BF e inviati a visita odontoiatrica	BF (zoledronato e/o altri) 7/2006-10/2007	Prospettiva	
Aragon-Ching [2009]	55	11 (20%)	Trial di fase II	Zoledronato (arruolamento 2005-2007)	Prospettiva	
Vahtsevanos [2009]	41	2 (4,9%)	Analisi di pazienti trattati con BF	I.V. BF, per almeno 5 mesi 2000-2008	Parzialmente prospettica	- Uso di zoledronato - Storia di estrazioni dentali - Dosi di zoledronato e pamidronato

Tabella 3 - Principali studi sulla frequenza di ONJ in pazienti con MIELOMA MULTIPLO trattati con BF.

RCT

Studio	Paz. N	Trattamento	ONJ N (%)	Caratteristiche dei pazienti	BF utilizzati, durata di trattamento (o dose cumulata)	Note
Attal [2006]	200 (A) 196 (B) 201 (C)	A) Nessun trattamento B) Pamidronato C) Pamidronato+talidomide	0 (0%) 1 (1,2%) 1 (1%)	Pazienti di età inferiore ai 65 anni con MM sottoposti a trapianto, in trattamento fino a progressione di malattia. Arruolamento tra 2000 e 2003	Pamidronato I.V. Durata mediana: 21 mesi (range 0,2-51).	
Musto [2008]	82 (A) 81 (B)	A) Nessun trattamento B) Zoledronato	0 (0%) 1 (1,2%)	Pazienti con mieloma asintomatico. Arruolamento tra 2001 e 2004.	Zoledronato I.V., 4 mg al mese per 12 mesi.	
Gimsing [2010]	382 valutabili per ONJ (su 504)	A) Pamidronato I.V. 90 mg B) Pamidronato I.V. 30 mg	8 2	Arruolamento tra 2001 e 2005.	Pamidronato I.V., per almeno 3 anni.	Individuazione dell'ONJ retrospettiva.
Morgan [2010]	983 (A) 979 (B)	A) Zoledronato I.V. 4mg B) Clodronato OS	35 (4%) 3 (0,3%)	In trattamento fino a progressione di malattia. Arruolamento tra 2003 e 2007.	Durata mediana di trattamento: 350 gg (IQ range 137-632)	
Henry [2011]	878 (A) 878 (B)	A) Zoledronato I.V. 4 mg B) Denosumab	11 (1,3%) 10 (1,1%)	Pazienti con mieloma multiplo (10%) e metastasi ossee da altre sedi primitive (90%)	Mediana dosi zol. somministrate: 7 (IQR 4-14)	

Studi osservazionali

Studio	Paz. N	ONJ N (%)	Metodologia	BF utilizzati (periodo)	ONJ, modalità di individuazione	Predittori	Note
Durie [2005]	904	62 (6,8%) [^]	web survey di MMG di pz trattati con BF	Zol – Pam (?-2004)	Retrospettiva (web-survey)	- Durata d'uso dei BF - Uso di zoledronato - Storia di problemi dentali	[^] escluse le ONJ sospette.
Dimopoulos [2006]	202	15 (7,4%)	Serie di pz trattati con I.V. BF, singolo centro	I.V. BF, almeno 6 infusioni (1995-6/2005)	NC	- Durata d'uso dei BF - Uso di zoledronato	
Zervas [2006]	254	28 (11%)	Analisi retrospettiva di serie di pazienti	I.V. BF, almeno 4 mesi di trattamento (11/1991-1/2005)	Parzialmente prospettica	- Uso di zoledronato - Durata d'uso dei BF - Uso di talidomide	
Badros [2006]	90	22 (24,4%)	Analisi retrospettiva di pazienti con valutazione odontoiatrica, singolo centro	I.V. BF	Retrospettiva	- Durata del follow-up - Storia di problemi dentali	
Calvos-Villas [2006]	64	7 (10,9%)	NR	Zoledronato (solo o dopo pamidronato), almeno 6 infusioni (1996-2006)	NC	- Procedure chirurgiche d'odontoiatrica - Durata d'uso di zoledronato	
Tosi [2006]	259	9 (3,5%)	Analisi retrospettiva di pazienti arruolati in un trial clinico	I.V. zoledronato, almeno 4 mesi di trattamento (2002- ?)	Retrospettiva	- Durata d'uso di zoledronato	

continua...

continua Tabella 3

Studio	Paz. N	ONJ N (%)	Metodologia	BF utilizzati (periodo)	ONJ, modalità di individuazione	Predittori	Note
Garcia-Garay [2006]	143	14 (9,8%)	Analisi di pazienti di due ospedali	I.V. BF		- Durata d'uso di BF	
Pozzi [2007]	1402	28 (1,9%)	Survey retrospettiva di pazienti trattati con BF, diversi centri	I.V. BF (2002-2005)	Retrospettiva		" the nature of the present study may have resulted in an underestimation of ONJ cases".
Jadu [2007]	655	21 (3,2%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con BF e con visita odontoiatrica	I.V. Pam (2001-2006)	Retrospettiva		
Corso [2007]	51 (A) 55 (B)	6 (12%) 1 (2%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con I.V. BF, comparazione di due schedule di trattamento*	I.V. BF, almeno 12 mesi	Retrospettiva	- Frequenza di somministrazione di BF - Uso di zoledronato	*Gruppo A= cicli standard, Gruppo B=cicli ridotti nel secondo anno (ogni 3 mesi)
Wang [2007]	292	11 (3,8%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con BF	I.V. BF (2000-2005)	Retrospettiva		"minimum incidence" su un periodo di 5 anni.
Cafo [2008]	105	17 (16%)	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	I.V. BF, almeno 12 mesi di trattamento	Retrospettiva	- Uso di zoledronato - Numero di infusioni	
Ibrahim [2008]	59	2 (3,4%)	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	I.V. BF (2002-2006)	Retrospettiva		
Hoff [2008]	548	13 (2,4%)	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	I.V. BF (1996-2004)	Retrospettiva	- Dose cumulativa di BF - Estrazioni dentali	Studio sponsorizzato dall'Industria
Boonyapakorn [2008]	58	10 (17,2%)	Studio prosp. di pz oncologici trattati con BF e inviati al Dip. Oral Surgery	I.V. BF, almeno 6 infusioni	Prospettiva (7/2005-12/2006)	- Uso di zoledronato	
Vahisevanos [2009]	539	46 (8,5%)	Analisi di pazienti trattati con BF	I.V. BF, per almeno 5 mesi 2000-2008	Parzialmente prospettica	- Uso di zoledronato - Storia di estrazioni dentali - Dosi di zoledronato e pamidronato	
Altri studi							
			ONJ %	Metodologia			
Mhaskar [2010] (RS Cochrane)			0-51%	Revisione di casistiche di pazienti con MM in trattamento con BF			

Tabella 4 - Stime di incidenza cumulativa e tempo alla ONJ per tipo di BF in pazienti con Mieloma Multiplo.

Studio	Paz. N	Metodologia	Esposizione	Incidenza cumulativa a 12 mesi	Incidenza cumulativa a 24 mesi	Incidenza cumulativa a 36 mesi	Incidenza cumulativa a 48 mesi	Incidenza cumulativa a 60 mesi	Time to ONJ mediana (range)
Dimopoulos [2006]	202	Serie di pz trattati con I.V. BF, (almeno 6 infusioni)	Zoledronato (n. 105) Pam/Zol/ib (n.127)	1%	5%	15%	15%	15%	30 mesi (11-53) 62 mesi (23-76)
Zervas [2006]	254	Analisi retrospettiva di serie di pazienti (almeno 4 mesi di trattamento)	Zoledronato (n. 91) Pam/Pam+Zol (n. 163)	0%	1%	1%	1%		27,5 mesi 67,5 mesi
Tosi [2006]	259	Analisi retrospettiva di pazienti arruolati in un trial clinico (almeno 4 mesi di trattamento)	Zoledronato		6,6%				
Jadu [2007]	120	Analisi retrospettiva di pz trattati con BF e con visita odontoiatrica	Pamidronato		11%				
Hoff [2008]	548	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	Solo Zoledronato Solo pamidronato Pam+Zol.			2,2%(0-5%) 3,9%(0,4-7%) 1,3%(0-3,9%)		inadeguato 3,9%(0,4-7,4%) 9,4%(0-21%)	1,26 anni (0,57-3,10) 1,59 anni (0,25-2,72) 4,18 anni (2,18-5,35)
Musto [2008]	81	RCT (12 mesi di trattamento)	Zoledronato	1,2%					

Tabella 5 - Durata di trattamento e numero di trattamenti nei pazienti con MM con (casi) e senza (non-casi) ONJ da studi retrospettivi.

Studio	Paz. N	Metodologia	Durata trattamento, mediana	Numero trattamenti (range)	Note
Dimopoulos [2006]	202	Serie di pazienti trattati con I.V. BF, singolo centro	Casi: 39 mesi Non-casi: 28 mesi	N° medio Casi: 30 Non-casi: 23	"In view of the data reported by us as well as by others, caution should be exercised when using pamidronate and zoledronic acid for more than 2 years."
Tosi [2006]	259	Analisi retrospettiva di pazienti arruolati in un trial clinico	Zoledronato: Casi: 17 mesi Non-casi:10 mesi	Solo Zoledronato Casi: 25 (12-42) Non-casi:17 (6-60)	
Hoff [2008]	548	Analisi retrospettiva di serie di pazienti trattati con BF	Pamidronato\$: Casi: 1,6 anni Non-casi: 0,3 anni Zoledronato\$: Casi: 1,9 anni Non-casi: 0,7 anni	Pamidronato *\$: Casi: 1800 mg Non-casi: 270 mg Zoledronato*: Casi: 58 mg Non-casi: 24 mg	* Dose mediana \$ L'esposizione non era mutuamente esclusiva a pamidronato o zoledronato.

Pazienti non oncologici in trattamento con BF per osteoporosi

Nei pazienti non oncologici in trattamento con BF orali per l'osteoporosi, le stime di frequenza di ONJ sono sensibilmente inferiori rispetto a quelle osservate nei pazienti oncologici, ancorchè molto variabili. Una stima derivante dalle segnalazioni di una ditta farmaceutica indicava un'incidenza cumulativa inferiore a 1/100.000 pazienti trattati per anno con alendronato [AAOMS 2009; Bilezikian 2006]. Una survey rivolta ai medici dentisti condotta in Australia ha stimato nei pazienti in trattamento con BF per l'osteoporosi una frequenza di ONJ tra 0,01% e 0,04%; in presenza di una estrazione dentaria, le frequenze variavano invece tra 0,09% e 0,34% [Mavrokokki 2007]. Un recente, ma discusso, report di un centro odontoiatrico statunitense sottolineerebbe la sottostima di queste valutazioni [Sedghizadeh 2009].

Lo studio di Black et al. [2007] ha utilizzato zoledronato I.V. per la prevenzione delle fratture in 7.714 donne con osteoporosi postmenopausale (5 mg I.V. alla baseline, a 12 e a 24 mesi). Gli autori riportano un caso di ONJ nel braccio in trattamento con zoledronato ed uno nel gruppo placebo [Grbic 2008] a 3 anni. Una limitazione dello studio è rappresentata dal fatto che l'identificazione dei casi di ONJ è avvenuta in maniera retrospettiva, in assenza di una visita specialistica in quanto non era prevista una valutazione prospettica odontoiatrica [Migliorati 2009]. Inoltre, all'epoca del reclutamento dei casi (2002-2003) la definizione utilizzata nello studio per identificare i casi di ONJ ("exposed bone in the maxillofacial area that had delayed healing for more than six weeks despite appropriate care.") non era ancora stata universalmente adottata; i potenziali casi di ONJ sono stati identificati sulla base di criteri non disponibili ai ricercatori nel momento in cui lo studio è stato condotto [Migliorati 2009]. Questo può avere comportato una potenziale perdita di casi [Migliorati 2009], o una misclassificazione dei casi di ONJ.

FATTORI ASSOCIATI ALL'INSORGENZA DI ONJ

Le evidenze attualmente disponibili in letteratura supportano il ruolo di alcuni fattori di rischio associati all'insorgenza di ONJ.

L'utilizzo di BF per via endovenosa rappresenta il principale fattore di rischio di insorgenza di ONJ. Nella revisione di Woo [2006], che includeva 368 casi di ONJ segnalati nella letteratura, è riportato che il 94% dei pazienti con ONJ aveva ricevuto il pamidronato o lo zoledronato.

Tre studi retrospettivi di popolazione condotti mediante consultazione di archivi sanitari e amministrativi hanno esaminato il rischio di ONJ in pazienti oncologici trattati con BF I.V.; la stima di ONJ è stata fatta indirettamente, attraverso gli interventi chirurgici alla mandibola [Zavras 2006; Wilkinson 2007; Cartsos 2008] e la presenza di codici ICD di infiammazione della mandibola [Wilkinson 2007; Cartsos 2008]. In tutti gli studi, i pazienti che avevano fatto uso di BF per via endovenosa avevano un rischio di interventi chirurgici/infiammazioni mandibolari significativamente superiore rispetto ai pazienti che non avevano utilizzato BF I.V. Nello studio di Wilkinson, il rischio assoluto di eventi avversi a carico della mandibola a 6 anni era di 5,5 eventi ogni 100 pazienti che avevano utilizzato BF I.V., rispetto a 0,3 eventi ogni 100 pazienti che non li avevano usati. Nello studio di Zavras, il rischio relativo di procedure chirurgiche mandibolari era di 4,24 (2,67-6,72) per coloro che avevano ricevuto BF I.V. rispetto a coloro che non li avevano ricevuti. Nello studio di Cartsos [2008] il trattamento con BF orali non è risultato associato ad un aumentato rischio di interventi chi-

rurgici alla mandibola, mentre l'uso dei BF I.V. (sia nei pazienti oncologici sia nei pazienti con osteoporosi) è risultato associato ad un aumento di 4 volte del rischio di infiammazioni e di 6 volte del rischio di interventi chirurgici alla mandibola.

Alcuni studi hanno cercato di stimare eventuali differenze di rischio di ONJ in relazione al *tipo di BF I.V. utilizzato*. Frequenze di ONJ più elevate sono più spesso riportate per lo zoledronato rispetto al pamidronato [ad es. Zervas 2006; Hoff 2008; Ripamonti 2009; Vathsevanos 2009]. Nello studio di Zervas in 303 pazienti con mieloma, l'uso del solo zoledronato è risultato associato ad un rischio relativo di 9,5 (1,0-83,2) rispetto all'uso del solo pamidronato o al non uso di BF. Tuttavia, l'eterogeneità delle casistiche considerate, il disegno retrospettivo degli studi e la frequente assenza di controllo dei fattori di confondimento non consentono una stima precisa del maggiore rischio relativo.

La *dose cumulata di BF* è un importante fattore associato all'insorgenza di ONJ [EMA 2009]. Nello studio di Wilkinson, gli autori osservano una associazione significativa con la dose cumulata di BF I.V.: rispetto ai pazienti che avevano assunto meno di 3 dosi equivalenti di BF I.V. (baseline), il rischio relativo di interventi chirurgici era di 3,63 (0,8-17,1) in coloro che avevano assunto tra 4 e 8 dosi equivalenti (DE), di 5,91 (1,2-28,2) tra coloro che avevano assunto da 9 a 13 DE, di 8,72 (1,8-41,2) tra coloro che avevano assunto da 14 a 21 DE e di 9,18 (1,7-48,5) tra coloro che avevano assunto più di 21 DE [Wilkinson 2007]. La revisione di Woo [2006] riporta che nelle casistiche di ONJ esaminate la durata mediana del trattamento (che rispecchia la dose cumulativa dei BF I.V., generalmente somministrati sistematicamente ogni 3 o 4 settimane) variava tra 22 e 39 mesi [Woo 2006]. Numerosi studi riportano un'associazione tra il rischio di ONJ e la durata del trattamento con BF e/o il numero di trattamenti [es. Bamias 2005; Ripamonti 2009; Dimopoulos 2009; Vathsevanos 2009]. Le mediane di durata di trattamento con BF I.V. sono in genere più brevi nei pazienti che hanno sviluppato ONJ dopo trattamento con zoledronato rispetto a quelli trattati con pamidronato.

Nello studio di Hoff [2008], che ha esaminato una casistica di 4.019 pazienti (oncologici e non) trattati con BF I.V., nell'analisi univariata la dose e la durata mediana del trattamento con BF sono risultati associati al rischio di ONJ. Hoff e coll. concludono come sia evidente che lo sviluppo di ONJ è associato ad una più lunga durata della malattia metastatica, che a sua volta è associata ad una più lunga durata del trattamento, ovvero ad una più alta dose cumulata di BF I.V. Alcuni autori [Dimopoulos 2006; Zervas 2007] affermano che, in ragione dei dati riportati in letteratura, è necessaria cautela nell'utilizzo di zoledronato per un periodo di tempo superiore ai due anni. Le più recenti raccomandazioni sul trattamento con BF dei pazienti con MM fornite da panel di esperti (LG ASCO, LG canadesi, position paper Mayo Clinic, panel EMN) sostanzialmente suggeriscono la sospensione del trattamento con BF dopo i due anni nei pazienti con risposta o malattia stabile. A dicembre 2008 è stato avviato un RCT multicentrico di grandi dimensioni (Zoledronic Acid in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Metastatic Prostate Cancer, or Multiple Myeloma With Bone Involvement. NCT00869206) per confrontare l'efficacia e la sicurezza di due schedule di trattamento dello zoledronato (4mg ogni 4 settimane vs 4mg ogni 3 mesi, per due anni) nel trattamento di pazienti con MM o metastasi da tumori solidi.

In gran parte delle casistiche pubblicate sono comunque riportati alcuni casi di ONJ insorti dopo un numero limitato di somministrazioni di BF (o dopo durate di trattamento molto brevi), indicando la presenza di casi a rischio precoce in cui possono avere rilevanza altri fattori di rischio, ad oggi non completamente noti.

Nella revisione di Woo [2006] tra i fattori predisponenti più frequenti per lo sviluppo di ONJ viene riportata *un'anamnesi di chirurgia dentale, di traumi dentali o infezioni dentali*; più della metà dei casi riportati nella revisione (60%) si verificava dopo chirurgia dentale (es. un'estrazione dentale) per il trattamento di un'infezione [Woo 2006]. Vari studi hanno osservato una associazione tra una storia di estrazione dentale o l'utilizzo di protesi dentarie e la presenza di ONJ [Marx 2003; Ruggiero 2004; Kyrgidis 2008; Sarin 2008; Vahtsevanos 2009]; sono stati segnalati inoltre altri possibili traumi scatenanti (es. traumi da protesi dentarie non congrue) ed altre patologie odontoiatriche apparentemente predisponenti alla ONJ (parodontopatia, ecc.). Il carattere retrospettivo degli studi non consente tuttavia di escludere che il risultato possa essere almeno in parte dovuto ad una "causalità inversa", dal momento che le procedure odontoiatriche (estrazioni dentarie) potrebbero essere la conseguenza (invece della causa) di una preesistente ONJ in fase iniziale [EMA 2009].

Alcuni studi recenti riportano una frequenza maggiore di ONJ in pazienti oncologici trattati contemporaneamente con BF e bevacizumab, un *farmaco con proprietà antiangiogenetiche*, nonché con altri farmaci biologici di ultima generazione (es. sunitinib). [Christodoulou 2009; Ayllon 2009; Brunello 2009; Yarom 2010b]. Sono stati anche segnalati alcuni casi di ONJ in pazienti trattati esclusivamente con bevacizumab [Estilo 2008; Greuter 2008].

MISURE DI PREVENZIONE

Un position paper della American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons [AAOMS 2007; 2009] afferma che ai pazienti deve essere raccomandato di effettuare una visita odontoiatrica di baseline prima di iniziare il trattamento con BF, per identificare e trattare le infezioni orali che possono portare ad una successiva necessità di interventi chirurgici odontoiatrici, e di effettuare periodici controlli odontoiatrici.

L'indicazione del position paper, inizialmente basata su osservazioni di casi e giudizi di esperti [es. Ruggiero 2004; AAOMS 2007], viene supportata da due studi retrospettivi [Ripamonti 2009; Dimopoulos 2009] che riportano una sensibile riduzione dei casi di ONJ (ma non la loro scomparsa) dopo applicazione delle misure preventive, e da una casistica pubblicata in USA [Mehrotra 2008 in forma di abstract ASCO] che suggerisce che l'individuazione dei casi di ONJ in stadio precoce possa portare ad una stabilizzazione o ad un miglioramento nella maggior parte dei casi; nella casistica di Methrota et al. in tutti i pazienti con ONJ veniva interrotto il trattamento con BF.

In letteratura è presente un altro studio osservazionale pubblicato solo in forma di abstract [Bamias ASCO 2008] che non riporta benefici a seguito dell'adozione di misure preventive in pazienti con carcinoma della mammella trattate con zoledronato, mentre sembra suggerire benefici di queste misure nei pazienti con carcinoma della prostata.

A causa dell'assenza di studi metodologicamente rigorosi, non è ad oggi possibile quantificare l'effettivo beneficio delle misure di prevenzione odontoiatriche, sia per i pazienti che ancora non sono stati avviati al trattamento con BF sia per i pazienti già in trattamento con BF e che necessitano di procedure chirurgiche del cavo orale; su quest'ultimo aspetto è attualmente in corso una revisione sistematica Cochrane [Oliver 2010].

La riduzione dei casi di ONJ riportata negli anni recenti anche nella nostra regione [Fusco 2009] può essere attribuibile, oltre che all'attivazione di visite preventive odontoiatriche,

anche ad altri fattori che possono rientrare tra le “misure di prevenzione” attraverso una riduzione della dose cumulata del farmaco. Tra queste misure vi sono possibili modificazioni nelle schedule di trattamento, ad esempio per riduzione della frequenza di somministrazione [trimestrale anziché mensile: vedi Corso 2007], o interruzione del trattamento dopo 24 mesi, come suggerito da alcuni autori e da panel di esperti sul Mieloma multiplo [Dimopolous 2006; Zervas 2007; Kyle 2007; Imrie 2007; Lacy 2006; Terpos 2009], o ad una temporanea sospensione del trattamento in presenza di sintomi/segni suggestivi di ONJ in stadio iniziale.

In appendice alla LG si riportano le raccomandazioni presenti nel position paper dell'AAOMS per i pazienti in trattamento con BF [2009].

Le raccomandazioni per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati emesse dal Ministero della Salute nell'autunno 2009 sono scaricabili al seguente indirizzo:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf (Raccomandazione del 22 settembre 2009)

Le opinioni dell'EMA [Agenzia Europea del Farmaco, EMA 2009] sull'ONJ da BF, che includono l'opportunità dell'istituzione di un registro europeo dei casi e indicano numerose priorità di ricerca, tra le quali la necessità di studi che valutino il rapporto rischi/benefici di diverse schedule di trattamento, possono essere recuperate a questi indirizzi: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29247409en.pdf> e <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29112509en.pdf>.

**III
A**

In relazione al rischio di eventi avversi associati alla dose cumulata di BF ed in assenza di dati definitivi sulla durata ottimale della terapia e la sicurezza sul lungo periodo, il gruppo di lavoro ritiene che sia necessaria una rivalutazione del paziente dopo i primi 12 mesi dall'inizio del trattamento ed in occasione delle visite di follow-up.

**V-VI
B**

Sebbene l'effettivo beneficio delle misure di prevenzione odontoiatrica non sia quantificabile, il gruppo di lavoro concorda sulla opportunità che i pazienti oncologici che ancora non hanno iniziato il trattamento con BF effettuino una visita preventiva odontoiatrica.

**VI
A**

Nei pazienti in trattamento con BF, il gruppo di lavoro ritiene raccomandabile l'esecuzione di periodici controlli odontoiatrici affinché sia possibile una diagnosi tempestiva di eventuali problemi odontoiatrici e l'adozione tempestiva dei necessari trattamenti.

IV-VI
A

Nei pazienti con diagnosi di ONJ si raccomanda una attenta rivalutazione della utilità e dei rischi derivanti dalla prosecuzione o dalla sospensione del trattamento con BF.

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

Il gruppo di lavoro ritiene appropriato che le visite odontoiatriche (preventive e periodiche) dei pazienti oncologici in trattamento con BF avvengano a carico del SSN e presso centri con adeguata competenza.

2.6 DISTURBI OCULARI

Alcuni BF, in particolare il pamidronato, sono risultati associati a complicanze oculari. Si tratta di rare complicazioni, stimate nell'ordine dello 0,05%. Sono state segnalate, in ordine di frequenza, congiuntiviti, uveiti, scleriti ed episcleriti, edema palpebrale, infiammazione orbitale e paralisi del nervo ottico [Tanvetyanon 2006]. Disturbi oculari quali uveiti, scleriti, episcleriti, congiuntiviti e infiammazioni orbitali sono stati segnalati post-marketing anche in pazienti trattati con zoledronato [Novartis Zometa 2009].

2.7 ALTRI EVENTI AVVERSI RECENTEMENTE SEGNALATI

Fratture femorali atipiche

Recenti evidenze [Odvina 2005; Goh 2007; Lenart 2008] suggeriscono che il trattamento con bifosfonati orali (alendronato) a lungo termine può comportare un aumento del rischio di fratture femorali atipiche a bassa energia. Se da un lato i BF riducono il rischio di fratture a livello peritrocantero, le recenti evidenze suggeriscono che a lungo termine in un sottogruppo di pazienti il trattamento con BF per via orale sia associato con un caratteristico tipo di frattura traversa o obliqua della regione subtrocantero/diafisaria del femore. Sono state avanzate delle ipotesi possibili sottostanti a questo effetto, tra cui il rallentamento o l'arresto del rimodellamento osseo sul lungo periodo, e un effetto di indebolimento del collagene [Kuehn 2009; Shane 2010].

I trials clinici premarketing di questi farmaci hanno avuto durate comprese fra i 3 e i 5 anni. Alcuni autori [Schneider 2009; Yamaguchi 2009; Kuehn 2009] suggeriscono l'opportunità di considerare una sospensione del trattamento con BF orali dopo i 5 anni, in particolare se il rimodellamento osseo appare essersi arrestato [Kuehn 2009].

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato nel 2011 la revisione di sicurezza della classe dei bisfosfonati e fratture atipiche, concludendo che le rare fratture atipiche del femore sono un effetto di classe dei bisfosfonati, e che un'avvertenza sul rischio di fratture atipiche del femore deve essere aggiunta alle informazioni del prodotto di tutti i medicinali contenenti bisfosfonati (orali o I.V.) e autorizzati nell'Unione Europea (EMA 2011 a e b). Nel documento si afferma inoltre che i medici che prescrivono questi medicinali per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi devono periodicamente riconsiderare la necessità di continuare la terapia, soprattutto dopo cinque anni o più di utilizzo.

(http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

Fibrillazione atriale

Due studi hanno riportato tra gli eventi avversi dei BF la comparsa di fibrillazione atriale [Black 2007; Heckbert 2008]. Lo studio di Black [2007] su 3.889 donne con osteoporosi post-menopausale randomizzate a ricevere zoledronato (5 mg ogni 12 mesi per due anni) e 3.861 sottoposte a placebo riporta a 36 mesi di follow-up una frequenza significativamente maggiore di fibrillazione atriale nelle pazienti trattate con acido zoledronico (50 casi) rispetto al gruppo di controllo (20 casi). Tuttavia, un'analisi dell'FDA che includeva 19.687 pazienti che assumevano BF e 18.358 che assumevano placebo non ha trovato una chiara associazione tra l'uso di questi farmaci e le aritmie cardiache. L'FDA continua il monitoraggio post-marketing di segnalazioni di fibrillazione atriale in pazienti in trattamento con BF [FDA 2008].

Una revisione e metanalisi ha incluso sia RCT che studi osservazionali [Loke 2009]. Dalla metanalisi di 4 RCT emerge un rischio di fibrillazione atriale severa significativamente aumentato (OR 1,47; IC95% 1,01, 2,14; p= 0,04), mentre il rischio di fibrillazione atriale di qualunque gravità (severa e non severa) non era significativamente aumentato (pooled OR 1,14 (IC95% 0,96, 1,36; p= 0,15). Le metanalisi degli studi osservazionali mostravano risultati contrastanti. Gli autori concludono che, mentre vi sono alcune evidenze che mostrano un'associazione tra i BF e la fibrillazione atriale di grado severo, l'eterogeneità osservata nelle stime metanalitiche e la scarsità di informazioni su alcuni di questi farmaci precludono di arrivare a conclusioni definitive sull'esatta natura del rischio.

Due recenti studi osservazionali di coorte hanno analizzato l'associazione tra l'uso di I.V. BF in pazienti oncologici e l'insorgenza di fibrillazione atriale, utilizzando i dati del registro tumori della popolazione Danese [Erichsen 2011] e quelli Nord Americani del registro SEER-Medicare [Wilkinson 2010]. Entrambi gli studi hanno considerato i pazienti oncologici in trattamento con BF, e a ciascuno hanno appaiato (per sede di neoplasia, età, sesso, presenza di metastasi a distanza) due soggetti non trattati con BF. Entrambi gli studi osservano un incremento modesto ma significativo del rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di I.V. BF (HR= 1,30, IC95% 1,18-1,43 nello studio statunitense; HR= 1,7, IC95% 1,2-2,4 nello studio danese). Nello studio statunitense, l'incidenza di fibrillazione atriale a tre anni di follow-up era del 18% tra gli utilizzatori di BF e del 12,7% tra i non utilizzatori (differenza assoluta del 5,3%, IC95% 3,1%-7,7%). Nello stesso studio gli autori hanno stimato un aumento del 7% del rischio di tachicardia sopraventricolare (di ogni tipo) per ogni incremento di 5 dosi equivalenti di BF (HR 1,07; IC95% 1,02-1,12).

3. UTILIZZO DI BF IN PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

Le metastasi ossee rappresentano una evenienza frequente del paziente oncologico in fase avanzata. Alcuni tipi di tumore, quali quello della mammella, del polmone e della prostata hanno un particolare tropismo per l'osso; queste tre sedi rappresentano circa l'80% dei pazienti con tumori solidi che metastatizzano all'osso [Abrams 1950].

3.1 CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Razionale

Il carcinoma della mammella rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso femminile, e la principale causa di morte per tumore nelle donne. L'osso è la sede più frequente di metastasi. Le metastasi ossee possono essere causa di dolore, fratture patologiche, ipercalcemia e compressione spinale, e contribuiscono in maniera importante alla mortalità [Coleman 1985].

L'utilizzo di BF in pazienti con carcinoma della mammella metastatico è entrato nella pratica corrente da alcuni anni. Studi in corso stanno esaminando i possibili benefici dell'utilizzo dei BF come terapia adiuvante in donne con Early breast cancer (EBC).

Metodi

Il gruppo di lavoro ha proposto i quesiti clinici generali relativi all'utilizzo di BF in pazienti con Ca della mammella. I quesiti clinici specifici sono stati definiti sulla base di quelli proposti dalla Linea Guida più recente relativa all'utilizzo di BF in pazienti con Ca della mammella [Warr 2007].

I metodi utilizzati per la conduzione delle ricerche bibliografiche (Linee Guida, Revisioni sistematiche-RS, report di technology Assessment-TA, letteratura primaria) sono riportati in dettaglio in Appendice 2.

Al momento della revisione finale di questa Linea Guida (gennaio 2012), è stato pubblicato l'aggiornamento della revisione sistematica Cochrane sull'utilizzo dei BF nelle pazienti con carcinoma della mammella [Wong 2012]; i risultati (complessivamente in linea con quelli riportati nel precedente aggiornamento del 2005) sono stati incorporati in questa Linea Guida.

Le principali RS e Linee Guida prese in considerazione sono state le seguenti:

- Warr D, Johnston M, and members of the Breast Cancer Disease Site Group. Use of Bisphosphonates in Women with Breast Cancer Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Report #1-11 (Version 2.2002) (aggiornamento letteratura al 2004)
- Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub3. (aggiornamento letteratura ad aprile 2011)
- Pavlakis et al. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 3. Art. No.: CD003474. DOI:10.1002/14651858.CD003474.pub2. (aggiornamento letteratura al 2007)
- NICE. Breast cancer (advanced): diagnosis and treatment. Clinical Guideline February 2009. (aggiornamento letteratura aprile 2008)
- NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline. February 2009 (aggiornamento letteratura aprile 2008)
- SIGN. Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. Dec. 2005.
- Cardoso F, Stordeur S, Vlayen J, Bourgain C, Carly B, Christiaens MR, Cocquyt V, Lifrange E, Neven P,

- Scalliet P, Schobben JC, Van Goethem M, Villeirs G. Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2010. KCE Reports 143C. D/2010/10.273/77.
- Van Poznak C et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1221-7.

Quesiti clinici e raccomandazioni

- 1. I BF dovrebbero essere utilizzati per ridurre il dolore, la probabilità di eventi scheletrici (nuove metastasi ossee, fratture patologiche, compressione spinale, terapia radiante o chirurgia all'osso), migliorare la qualità di vita o migliorare la sopravvivenza nelle donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee?**

Evidenze disponibili sull'efficacia dei BF

Le evidenze riportate di seguito per diversi end-point sono estratte principalmente dalla Revisione Sistemica Cochrane aggiornata ad aprile 2011 [Wong 2012], che aveva incluso 34 studi clinici randomizzati in pazienti affette da carcinoma della mammella. Le conclusioni degli autori della RS sono che nelle donne con carcinoma della mammella e metastasi clinicamente evidenti i BF (os, I.V.) riducono il rischio di sviluppare eventi scheletrici e prolungano il tempo alla comparsa di nuovi SRE. Alcuni BF sono in grado di ridurre il dolore e migliorare la qualità di vita. Il timing e la durata del trattamento ottimale sono incerti.

Sopravvivenza

Dalla metanalisi di 7 studi, si evidenzia che il trattamento con BF non modifica la sopravvivenza in donne con carcinoma della mammella avanzato con metastasi ossee; RR=1,01, IC95% 0,92-1,11).

Proporzione di pazienti che sviluppano eventi scheletrici (SRE)

Dalla metanalisi di 9 studi, si osserva che i BF (confrontati con placebo o nessun BF) riducono il rischio assoluto di eventi scheletrici (escludendo l'ipercalcemia) dal 57,7% al 48,6% (RR=0,85, IC95% 0,77-0,94).

Il beneficio è evidente per lo zoledronato I.V. 4 mg (RR=0,59, IC95% 0,42-0,82; 1 studio incluso: Kohno 2005), per il pamidronato I.V. 90 mg (RR=0,77, IC95% 0,69-0,87; 1 studio pooled incluso: Lipton 2000), per l'ibandronato I.V. 6 mg (RR=0,80, IC95% 0,67-0,96; 2 studi inclusi: Body 2003; Heras 2009). e per il clodronato orale (RR=0,85, IC95% 0,73-0,99; 3 studi inclusi: Kristensen 1999; Paterson 1993; Tubiana-Hulin 2001).

Un solo studio di grandi dimensioni ha confrontato l'efficacia di I.V. zoledronato e I.V. pamidronato [Rosen 2001=analisi a 13 mesi di follow-up; Rosen 2003=analisi a 25 mesi di follow up e separatamente per breast cancer; Rosen 2004=analisi a 13 mesi di follow-up per sottogruppi di pazienti con/senza lesioni osteolitiche]. Lo studio di Rosen [2001; 2004] era stato disegnato come studio di equivalenza, ed ha dimostrato che i due BF avevano un'efficacia almeno equivalente nella riduzione della proporzione di pazienti che sviluppano SRE (esclusa l'ipercalcemia), ovvero nell'end-point primario dello studio, così come nel tasso di eventi scheletrici (eventi per anno) e nel tempo alla comparsa di SRE (si vedano paragrafi successivi). Nel sottogruppo di pazienti con breast cancer e lesioni metastatiche osteolitiche, a 13 mesi di follow-up la proporzione di pazienti con almeno un SRE era del 10% inferiore nel braccio trattato con zoledronato (48% vs 58%, p=0,058), tuttavia questa era un'analisi retrospettiva di sottogruppo non pianificata.

Un solo studio ha confrontato l'efficacia del pamidronato I.V. 60 mg verso il clodronato (2.400 mg orale e 900 mg I.V.) [Diel 1999, abstract ASCO]. Le analisi ad interim mostrano una minor proporzione di pazienti che riportano fratture vertebrali nel gruppo trattato con clodronato orale (11/112) rispetto ai pazienti trattati con clodronato I.V. (25/103) o pamidronato I.V. (26/103). I risultati completi dello studio non sono ancora stati pubblicati.

Tasso di SRE

Le modalità con cui vengono riportati i tassi di eventi scheletrici sono molto variabili da studio a studio, e la RS Cochrane non ha eseguito una formale metanalisi.

I BF riducevano il tasso di SRE in tutti i 10 studi considerati, con riduzioni statisticamente significative riportate in 8 studi (RR da 0,6 a 0,9).

Nel singolo studio comparativo di Rosen [2003], a 25 mesi di follow-up non si evidenziavano differenze significative nel tasso di morbidità scheletrica (eventi per anno, esclusa l'ipercalemia; end-point secondario dello studio); il tasso di morbidità scheletrica era di 0,9 nel braccio trattato con zoledronato 4 mg rispetto a 1,49 nel braccio trattato con pamidronato I.V. 90 mg ($p=0,125$). Una analisi per eventi multipli condotta col metodo di Anderson-Gill mostrava una riduzione del rischio a 25 mesi di follow-up di sviluppare eventi scheletrici di ogni tipo, inclusa l'ipercalemia (zoledronato 4 mg vs pamidronato 90 mg, $RR=0,80$, $IC95\% 0,66-0,97$, $p=0,025$).

Tempo alla comparsa di SRE

Nelle donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee i BF riducono significativamente il tempo medio alla comparsa di SRE in 9 su 11 studi.

Nel singolo studio comparativo di pamidronato I.V. vs zoledronato I.V. [Rosen 2004] non si evidenziavano differenze nel tempo di comparsa di SRE nel totale della popolazione di donne con Ca della mammella metastatico. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti con almeno una lesione osteolitica (analisi retrospettiva di sottogruppo non pianificata), 4 mg di zoledronato prolungavano significativamente il tempo di comparsa di SRE rispetto al pamidronato 90 mg a 13 mesi di follow-up (mediana: 310 giorni verso 174 giorni rispettivamente, $p=0,013$). Nello stesso studio, nel sottogruppo di donne trattate con terapia ormonale 4 mg di zoledronato prolungavano significativamente il tempo di comparsa di SRE rispetto al pamidronato 90 mg a 25 mesi di follow-up (mediana: 415 giorni verso 370 giorni rispettivamente, $p=0,047$).

Dolore osseo

11 studi hanno valutato l'efficacia dei BF nella riduzione del dolore osseo utilizzando scale di misura validate. Il trattamento con BF migliora significativamente il dolore osseo in 6 studi, rispetto al placebo o al non-trattamento con BF. Differenze significative si sono osservate in due studi pooled con pamidronato I.V. 90 mg (Aredia), uno studio con ibandronato I.V. 6 mg [Body 2003], uno studio con clodronato orale [Tubiana Hulin 2001], uno studio con pamidronato orale [Van Holten 1987], due studi pooled con ibandronato orale 50 mg [Body 2004].

Nello studio comparativo di Diel 1999 veniva riportata una maggior riduzione del dolore utilizzando i BF per via endovenosa (clodronato o pamidronato) rispetto al clodronato orale, ma i risultati completi dello studio non sono ancora stati pubblicati.

Nello studio comparativo di Rosen [2001] non si sono osservate differenze significative nel dolore (rilevato mediante Brief pain inventory) rispetto alla baseline nei gruppi a diverso trattamento (4 mg zoledronato I.V. o 90 mg pamidronato I.V.).

Qualità di vita (QoL)

Un miglioramento nel QoL globale è stato riportato in tre studi con ibandronato [Body 2003; Body 2004 pooled]. Nello studio comparativo di Rosen non si sono osservate differenze nella QoL (FACT-G) tra il braccio trattato con zoledronato 4 mg e quello trattato con pamidronato 90 mg [Rosen 2004; QoL data reported in conference presentation only].

La LG pubblicata dal NICE su diagnosi e trattamento del carcinoma della mammella avanzato [febbraio 2009] ha incluso le evidenze riportate nella LG canadese [Warr 2002] e nella RS Cochrane [Pavlakis 2005], ed ha aggiornato la letteratura ad aprile 2008, senza condurre una formale metanalisi degli studi disponibili. La LG NICE conclude che, sebbene i BF non abbiano un impatto rilevante sulla sopravvivenza globale delle pazienti con carcinoma mammario metastatico, essi possono ridurre il dolore e l'occorrenza di eventi scheletrici. L'evidenza disponibile non permette invece di arrivare a conclusioni definitive circa la superiorità di un tipo di bifosfonato rispetto ad un altro.

Durata del trattamento

La LG canadese [Warr 2002] e la RS Cochrane [Wong 2012] concludono che non vi sono evidenze per definire la durata ottimale del trattamento con BF in queste pazienti.

Solo tre dei 16 RCT inclusi nella RS Cochrane relativamente a questo quesito [Wong 2012] avevano avuto durate di trattamento superiori ai 2 anni (Paterson 1993, Conte 1996; van

Holten 1987, 1993) (Tabella 6); va però sottolineato come, in tutti i trials, in una elevata percentuale di pazienti l'effettiva durata di trattamento sia stata molto inferiore a quella prevista, a causa dell'alto numero di pazienti persi al follow-up (Tabella 6).

I RCT che hanno condotto alla registrazione di pamidronato (versus placebo) e di acido zoledronico (versus pamidronato o placebo) avevano avuto una durata del trattamento non superiore ai 24 mesi, più spesso di 12 mesi; peraltro, nel documento "FULL PRESCRIBING INFORMATION" del farmaco ZOMETA [Novartis 2009] si afferma che, per la valutazione di efficacia, è stata considerata solo la "core phase" dei RCT che avevano esaminato lo zoledronato (rispetto al pamidronato nei pazienti con MM o cancro della mammella metastatico), in quanto un'alta percentuale di pazienti aveva scelto di non partecipare all'estensione dello studio. Si afferma quindi che "il disegno di questi RCT non permette di valutare se la somministrazione di Zometa superiore ad un anno sia di beneficio. La durata ottimale della somministrazione di Zometa non è nota". [Novartis 2009: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf]

La recente LG ASCO [2011] riporta come non esistano RCT che supportino l'uso di "bone-modifying agent" per periodi superiori ad un anno, soprattutto per i pazienti con una speranza di vita superiore ad un anno, e come la scarsità di studi prospettici sulla tossicità a lungo termine dei bifosfonati non permetta una valutazione bilanciata del rapporto rischi/benefici di terapie con BF di lungo periodo; tuttavia, la raccomandazione circa la durata di trattamento con BF è quella di proseguire fino allo scadimento del performance status del paziente [la raccomandazione è invariata rispetto alla precedente versione della LG, Hillner 2003].

Valutazioni economiche

La LG NICE riporta i risultati della valutazione economica sull'uso dei BF per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con Ca della mammella con metastasi ossee. La LG conclude che nel contesto inglese (ma non in quello americano) l'utilizzo dei BF sia costo-efficace, mentre non vi è chiarezza su quale dei BF sia quello col miglior rapporto costo/efficacia. (NICE, evidence review; <http://guidance.nice.org.uk/index.jsp?action=download&o=44046>).

Una valutazione di costo-efficacia di diversi tipi di BF a diverse modalità di somministrazione per il trattamento di donne con tumore della mammella e metastasi ossee è stata recentemente condotta da Paterson et al. [2008] in due diversi contesti (inglese e tedesco). In entrambi i contesti, le analisi stimano costi sensibilmente inferiori per il clodronato orale rispetto all'ibandronato orale e al pamidronato o zoledronato I.V.

Eventi avversi

Per una descrizione completa degli EA associati all'uso di BF si veda il capitolo 2 di questa LG.

I risultati di un recente RCT su oltre 1.000 pazienti con Ca mammario metastatico trattate con zoledronato (4 mg IV ogni 4 settimane, o aggiustato per clearance creatinina basale) o denosumab riporta una incidenza grezza di ONJ confermata rispettivamente dell'1,4% e 2% a 17 mesi di mediana di trattamento [Stopeck 2010].

Nello stesso studio, la frequenza di eventi avversi di grado 3 o superiori potenzialmente associati a tossicità renale era del 2,2% e 0,4% nel braccio in trattamento con zoledronato e denosumab, mentre la comparsa di eventi avversi che ha portato all'interruzione del trattamento è stata del 12,3% e 9,6% rispettivamente [Stopeck 2010].

**I
B**

Alle donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee dovrebbe essere offerto un trattamento con BF (I.V., os) in aggiunta alle altre terapie sistemiche in corso.

**II-VI
B**

Il gruppo di lavoro ritiene che per le donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee la scelta del tipo di BF deve prendere in considerazione le preferenze della paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.

**VI
B**

In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che le donne con tumore della mammella con metastasi ossee in trattamento con BF debbano essere rivalutate dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.

Tabella 6 - Durata dei RCT sull'efficacia dei BF nelle pazienti con carcinoma della mammella avanzato, con o senza metastasi ossee, inclusi nella RS Cochrane [Wong 2012]

Pazienti con Ca mammella e metastasi ossee

Studio, autori	Farmaco in studio (controllo), dose e durata prevista	N. pazienti, durata effettiva di trattamento
MARTONI Oncology 1991	Clodronato (placebo - open) CLO: 300 mg I.V. /die x 1 settimana (vs placebo), poi CLO: 100 mg OS /die x 3 settimane (vs open), poi CLO: 100 mg OS /a giorni alterni x 2 mesi (vs open).	33 pazienti Non valutabile (no full text)
DIEL Abstract ASCO 1999	Clodronato (pamidronato) CLO: 2.400 mg OS/die CLO: 900 mg I.V. /3 sett PAM: 60 mg I.V. /3 sett	361 pazienti Non riportata la durata effettiva di trattamento. Follow-up mediano di 18 mesi (da Cochrane review).
ELOMAA Lancet 1983 +	Clodronato (placebo) 1.600 mg OS/die x 12 mesi	34 pazienti Non valutabile (no full text)
KRISTENSEN J Int Med 1999	Clodronato (open control) 800 mg OS/die x 2 anni	100 pazienti 17/49 pz (35%) non completano il trattamento.
PATERSON JCO 1993	Clodronato (placebo) 1.600 mg OS /die x 3 anni	173 pazienti Non valutabile (no full text)
TUBIANA_HULIN Bull Canc 2001	Clodronato (placebo) 1.600 mg OS /die x 12 mesi	144 pazienti 19/69 (clodronato) e 15/68 (placebo) hanno completato i 12 mesi previsti di studio.
BODY AnnOncol 2003+	Ibandronato (placebo) 2 mg o 6 mg I.V. x max 24 cicli	466 pazienti 15 cicli completati dal 53%, 24 cicli completati dal 40%
BODY BrJCanc 2004+	Ibandronato (placebo) 50 mg OS/die x max 24 mesi	564 pazienti 24 mesi completati dal 42% del gruppo in trattamento (simile per placebo).
TRIPATHY Ann Oncol 2004	Ibandronato (placebo) 20 mg OS/die 50 mg OS/die x max 24 mesi	435 pazienti Il 62% circa dei pazienti nei bracci in trattamento ha interrotto in anticipo lo studio
LIPTON (AREDIA study) Cancer 2000 +	Pamidronato (placebo) 90 mg I.V. x 24 cicli	754 pazienti 24 cicli completati dal 31% del gruppo in trattamento (simile per placebo).
CONTE JCO 1996 +	Pamidronato (placebo) 45 mg I.V. /3 settimane x indefinite	535 pazienti Somministrazione fino a tolleranza o progressione. Mediana di 9 infusioni per paziente, range 0-39.
HULTBORN Anticancer Res 1999	Pamidronato (placebo) 60 mg I.V. /4 settimane max 24 mesi	404 pazienti Non valutabile (no full text)
VAN HOLTEN Lancet 1987, JCO 1993 +	Pamidronato (nulla) 300 mg OS/die x indefinite	161 pazienti Mediana di 18 mesi (range 1-66) di follow-up. 23% di dropout attribuiti a EA del pamidronato.
KOHNO JCO 2005	Zoledronato (placebo) 4 mg I.V./ 4 settimane x 12 mesi	228 pazienti 67% dei pz nel gruppo in trattamento ha completato lo studio (simile per placebo).
ROSEN Cancer 2004+	Zoledronato (pamidronato) ZOL: 4 o 8 mg I.V. PAM: 90 mg I.V. ogni 3-4 settimane x 12 mesi	1130 pazienti Circa il 60% ha completato i 12 mesi di trattamento previsti. Riguardo all'estensione dello studio oltre i 12 mesi, si veda Nota Novartis*
HERAS Eur J C Care 2009	Ibandronato (placebo) 6 mg I.V./4 settimane x 24 mesi	150 pazienti Non riportata la durata effettiva di trattamento.

Pazienti con Ca mammella localmente avanzato o con metastasi extra-scheletriche, senza metastasi ossee (preventive studies)

KANIS Bone 1996	Clodronato (placebo) 1.600 mg OS/die x 3 anni	133 pazienti Completati i 3 anni (o più) in 13/66 pazienti (20%) nel gruppo in trattamento (e simile nel placebo).
MARDIAK Neoplasma 2000	Clodronato (placebo) 800 mg OS/die x 2 anni	73 pazienti 10 pazienti non valutabili perchè durata di trattamento inferiore a 2 mesi.
VAN HOLTEN Eur J Cancer 1996	Pamidronato (nulla) 300 mg OS/die x indefinite	124 pazienti 19/65 (29%) dropout a causa di EA nel gruppo pamidronato

* Nel documento "FULL PRESCRIBING INFORMATION" del farmaco ZOMETA [Novartis 2009] si afferma che, per la valutazione di efficacia, è stata considerata solo la "core phase" dei RCT che avevano esaminato lo zoledronato (rispetto al pamidronato nei pazienti con MM o cancro della mammella metastatico), in quanto un'alta percentuale di pazienti aveva scelto di non partecipare all'estensione dello studio. Si afferma quindi che "il disegno di questi RCT non permette di valutare se la somministrazione di Zometa superiore ad un'aveva sia di beneficio. La durata ottimale della somministrazione di Zometa non è nota".
[Novartis, ottobre 2009: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf]

2. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre la probabilità di metastasi ossee o migliorare la sopravvivenza nelle donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o con metastasi extrascheletriche?

Evidenze disponibili sull'efficacia dei BF

Le evidenze riportate di seguito sono estratte dalla Revisione Sistemática Cochrane aggiornata ad aprile 2011, che aveva incluso 34 studi clinici randomizzati in pazienti affette da carcinoma della mammella [Wong 2012].

Tre soli studi hanno valutato l'efficacia dei BF in donne con carcinoma della mammella in stadio avanzato (stadio III o IV) ma senza metastasi ossee clinicamente evidenti: Kanis 1996 (n=133, clodronato orale 1600 mg per 3 anni); Van Holten 1996 (n=124, pamidronato orale 300 mg/d, durata indefinita) Mardiak 2000 (n=73, clodronato orale 1600 mg per due anni). I trial hanno avuto un elevato numero di drop-outs (si veda tabella 6).

Sopravvivenza

Nessuno dei tre studi ha evidenziato un miglioramento significativo della sopravvivenza nelle pazienti trattate con BF (metanalisi dei tre studi: RR=0,91, IC95% 0,75-1,11, p=0,36).

Proporzione di pazienti che sviluppano nuove metastasi ossee

La metanalisi degli studi non evidenzia alcuna riduzione dell'incidenza di nuove metastasi scheletriche (RR=0,99; IC95% 0,67-1,47, p=0,97).

Altri outcomes

Un solo studio (clodronato orale 1600 mg vs placebo, Kanis 1996) ha evidenziato una riduzione significativa nel numero di metastasi e nel tasso di eventi scheletrici in 133 donne con Ca della mammella senza metastasi clinicamente evidenti, ma nessuna differenza nel tempo alla comparsa di SRE. Lo studio di Mardiak [2000] non ha mostrato differenze significative nel tempo alla comparsa di SRE tra i pazienti trattati con clodronato rispetto ai controlli. Nello studio di van Holten [1996] non si sono osservate differenze nella QoL tra i pazienti trattati con pamidronato orale 300mg rispetto ai controlli.

Eventi avversi

Si veda il capitolo 2 di questa LG.



L'uso dei BF non è raccomandato per la prevenzione delle metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella localmente avanzato o con metastasi non-scheletriche.

3. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati come terapia adiuvante per ridurre il rischio di metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza nelle donne con early breast cancer (EBC)?

Evidenze disponibili sull'efficacia dei BF

Le evidenze riportate di seguito sono estratte dalla Revisione Sistemática Cochrane aggiornata ad aprile 2011, che ha incluso 34 studi clinici randomizzati in pazienti affette da carcinoma della mammella [Wong 2012]. La revisione Cochrane ha incluso 7 studi condotti in donne con EBC per valutare l'efficacia dei BF rispetto a placebo o nessun trattamento.

Proporzione di pazienti che sviluppano nuove metastasi ossee

Dalla metanalisi dei 7 studi di confronto BF vs placebo o nessun trattamento non si evidenzia un beneficio dei BF nella prevenzione delle metastasi scheletriche (rischio assoluto di 9,2% nei pazienti trattati con BF rispetto a 10% nei controlli, RR=0,94, IV95% 0,82-1,07, p=0,36). Poiché gli studi avevano avuto diverse durate di follow-up (da 1 a 10 anni), gli autori della RS Cochrane hanno anche eseguito due metanalisi separatamente per gli studi con più (3 studi) o meno (4 studi) di 5 anni di durata di follow-up; entrambe le metanalisi non evidenziano un beneficio significativo del trattamento con BF, e si osserva che negli studi con più lungo follow-up (che valutavano tutti l'effetto del clodronato) la stima del rischio tendeva verso il valore nullo. I revisori Cochrane sottolineano come sia indispensabile disporre dei risultati di uno studio di grandi dimensioni in corso (NSABP-34) per poter arrivare a conclusioni definitive circa il ruolo adiuvante del clodronato.

Due soli studi che avevano utilizzato zoledronato erano stati adeguatamente dimensionati per valutare un effetto sull'incidenza di metastasi: ABCSG-12 [Gnant 2009] e AZURE [Coleman 2010]; entrambi non osservano un significativo beneficio del trattamento con BF su questo endpoint: lo studio ABCSG-12 rileva un'incidenza di metastasi ossee di 1,7% nel braccio in trattamento e di 3,2% in quello di controllo (RR=0,70, IC95% 0,37-1,32), mentre lo studio AZURE rileva un'incidenza di metastasi ossee di 6,4% e 7,3% rispettivamente (RR=0,88, IC95% 0,69-1,13). Secondo gli autori della RS, è ipotizzabile che il trial AZURE avesse reclutato pazienti con uno stadio di malattia più avanzato rispetto al trial ABCSG-12, e questo potrebbe spiegare il basso numero di eventi osservato nel trial ABCSG-12 e le differenze nelle stime di rischio osservate nei trials.

Proporzione di pazienti che sviluppano nuove metastasi viscerali o locoregionali

Dalla metanalisi degli studi di confronto BF vs placebo o nessun trattamento non si evidenzia un beneficio dei BF nella prevenzione delle metastasi viscerali (6 studi, rischio assoluto di 10% nel braccio in trattamento con BF e di 9,7% in quello di controllo, RR=1,03, IC95% 0,84-1,27, p=0,75) o nella prevenzione della diffusione locoregionale (4 studi, rischio assoluto di 4,2% nel braccio in trattamento con BF e di 4,3% in quello di controllo, RR=0,96, IC95% 0,64-1,44, p=0,84).

Ricorrenza globale (metastasi ossee o viscerali o diffusione locoregionale) e sopravvivenza globale

Dalla metanalisi di 6 studi di confronto BF vs placebo o nessun trattamento non si evidenzia un beneficio dei BF nella prevenzione della ricorrenza globale (rischio assoluto di 19,7% nel braccio in trattamento con BF e di 20,4% in quello di controllo, RR=0,97, IC95% 0,81-1,16, p=0,75) o nella sopravvivenza globale (rischio assoluto di 14,8% nel braccio in trattamento con BF e di 17,0% in quello di controllo, RR=0,84, IC95% 0,68-1,04, p=0,75). Gli autori della RS sottolineano come per questi end-point (ricorrenza globale e sopravvivenza) vi fosse una elevata eterogeneità tra gli studi, a differenza di quanto osservato relativamente all'incidenza di metastasi ossee; l'eterogeneità potrebbe almeno in parte derivare dalle differenze delle popolazioni incluse nei trials.

Gli autori della RS riportano anche alcuni risultati che sembrano suggerire un beneficio dei BF nella prevenzione della ricorrenza globale di malattia nel sottogruppo di donne in post-menopausa incluse nel trial AZURE e nelle donne con menopausa indotta dal trattamento nel trial ABCSG-12. Poiché questi risultati derivano da analisi esplorative di sottogruppi, gli autori della RS ritengono che essi debbano essere considerati ancora come preliminari.

Nella revisione Cochrane [Wong 2012] è inoltre riportata una metanalisi condotta su 3 studi che esaminavano il trattamento con BF precoce rispetto al trattamento differito (early vs delayed); la metanalisi non evidenzia un beneficio del trattamento precoce rispetto al tardivo per gli endpoint soprariportati.

La metanalisi condotta da Ha et al. (2007) di 7 RCT che confrontavano clodronato e placebo non ha trovato differenze significative nella sopravvivenza globale (HR 0,75, IC95% 0,31-1,82), nella sopravvivenza libera da metastasi ossee (HR 0,68, IC95% 0,38-1,23) e nella sopravvivenza libera da metastasi non scheletriche (HR 0,89, IC95% 0,40-1,98) (stime ad effetti casuali).

Gli autori di una meta-analisi che ha incluso 13 RCT (6.886 pazienti) concludono che le evidenze attualmente disponibili non permettono di raccomandare l'utilizzo routinario dei BF in un setting adiuvante nelle donne con early breast cancer, e che è necessario attendere i risultati di diversi trials clinici di grandi dimensioni attualmente in corso [Mauri 2010].

Eventi avversi

Si veda il capitolo 2 di questa LG.



L'uso dei BF non è attualmente raccomandato come terapia adiuvante per prevenire lo sviluppo di metastasi o per migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella early-stage*.

*Sono in corso studi di grandi dimensioni che potrebbero modificare questa raccomandazione.

4. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio di fratture ossee osteoporotiche in donne sottoposte a terapie per il carcinoma della mammella in stadio iniziale che possono indurre una riduzione della massa ossea?

Nelle donne con tumore della mammella in stadio iniziale ed in premenopausa, la soppressione ovarica (come strategia terapeutica o come conseguenza della chemioterapia adiuvante) può portare ad una accelerata perdita di massa ossea dovuta ad una induzione prematura della menopausa.

Inoltre, la maggioranza delle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale è sottoposta a trattamenti adiuvanti come chemioterapia ed ormonoterapia, con lo scopo di prevenire la recidiva di malattia; alla chemioterapia vengono anche spesso associati, seppure per breve periodo, glicocorticoidi a scopo antiemetico. Tali trattamenti possono avere un effetto negativo sull'omeostasi scheletrica, essendo in grado di provocare una più o meno rilevante perdita di massa ossea [Pfeilschifter 2000; Mincey 2003; McCloskey 2006; Mincey 2006; Reid 2008].

L'uso del tamossifene nelle donne in premenopausa è stato associato ad una riduzione della densità minerale ossea, mentre nelle donne in post-menopausa è stato osservato un effetto opposto [Reid 2008].

L'uso di inibitori dell'aromatasi in donne in post-menopausa è stato associato ad un aumentato rischio di riduzione della densità minerale ossea e di fratture ossee. Nello studio ATAC, ad esempio, la somministrazione di Anastrozolo ha causato un decremento significativo della densità minerale ossea rispetto al basale; tale decremento si è dimostrato massimo nei primi 2 anni di trattamento per poi diminuire dal 3° anno al 5° anno [Eastell 2008]. In particolare nessuna paziente con densità minerale ossea normale in condizioni basali è risultata osteoporotica al termine dei 5 anni di terapia [Eastell 2008], analogamente a quanto osservato in altri studi [Perez 2006].

Sempre nello studio ATAC (lo studio con il follow-up più lungo - ATAC 2008) la somministrazione di Anastrozolo è risultata associata ad un tasso annuo di fratture scheletriche superiore rispetto alla somministrazione di Tamossifene durante i 5 anni di trattamento (2,9% vs 1,9% rispettivamente), ma tale differenza non era più evidente nel periodo successivo alla sospensione del trattamento (1,56% vs 1,51%). La differenza osservata durante il periodo di trattamento deve comunque tener conto dell'effetto protettivo del Tamossifene sulla densità minerale ossea nelle donne in post-menopausa. Assumendo un tasso di frattura annuale di 17/1000 per le donne in post menopausa, si stima che tale rischio aumenti a 23/1000 per le pazienti trattate con Anastrozolo [Brufsky 2008]. Da questi dati emergereb-

be un danno osseo relativamente contenuto degli inibitori dell'aromatasi nella paziente con carcinoma mammario in post menopausa rispetto alla donna sana di pari età.

Nella paziente con osteoporosi post-menopausale i bisfosfonati si sono dimostrati efficaci nel prevenire le complicanze scheletriche [NICE TA 2008, NICE ER 2008; SIGN 2003]; tali farmaci potrebbero pertanto trovare indicazione anche nell'approccio terapeutico alle pazienti con carcinoma mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi, in attesa dei risultati degli studi specifici. Non è peraltro noto quanto l'osteoporosi indotta dagli inibitori dell'aromatasi possa essere paragonata all'osteoporosi post menopausale. Da un punto di vista fisiopatologico e patogenetico è possibile evidenziare alcune sostanziali differenze tra queste due condizioni cliniche [McCloskey 2006; Leung 2004; Lips 2006]. Le differenze sul piano fisiopatologico potrebbero influenzare non solo la densità minerale ossea ma anche la qualità del tessuto osseo e tale parametro non può essere valutato dalla densitometria ossea.

Un panel inglese ha proposto due possibili algoritmi decisionali (per le donne in pre e post menopausa) per il trattamento della perdita ossea causata dalle terapie per il carcinoma della mammella [Reid 2008]. Anche un panel di esperti sotto l'egida dell'ASCO ha prodotto raccomandazioni riguardanti il trattamento dell'osteoporosi da inibitori dell'aromatasi [Hillner 2003].

Una ridotta BMD rappresenta solo uno dei numerosi fattori di rischio per le fratture [Albrand 2003; Sign 2003]; frequentemente le fratture in postmenopausa si verificano in donne con BMD nella norma o nel range di osteopenia [Siris 2004]. Il rapporto OSMED 2008 ricorda "che una recente serie di articoli ha ridimensionato il significato predittivo della densitometria ossea in quanto, rispetto al rischio di fratture, è emersa in modo chiaro la correlazione fra le fratture e le cadute nella popolazione anziana in assenza di osteoporosi" [Alonso-Coello 2008; Jarvinen 2008; Cheung 2008]. Non è attualmente noto di quanto può aumentare il rischio di fratture nelle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi in presenza di altri fattori di rischio.

I risultati degli studi randomizzati ad oggi disponibili hanno dimostrato che l'uso dei bisfosfonati in queste pazienti induce un incremento significativo della densità minerale ossea [Wu 2007; Reid 2008]. L'ulteriore ricerca della letteratura pubblicata ha recuperato numerosi RCT i cui risultati confermano l'efficacia di diversi tipi di BF nella prevenzione della perdita di massa ossea a seguito della somministrazione di inibitori dell'aromatasi o tamossifene.

Non sono però attualmente disponibili dati conclusivi relativamente alla capacità di prevenzione del rischio di fratture [Gralow 2007], probabilmente anche in relazione al fatto che il follow-up degli studi in corso non è sufficientemente lungo per stimare correttamente questo effetto. Nello studio di Saarto et al. [2008] non viene riportata l'efficacia nella prevenzione del rischio di fratture nonostante il periodo di follow-up fosse di 10 anni. Gli studi che hanno riportato dati sulla frequenza di fratture nel breve periodo di follow-up non evidenziano differenze nei gruppi a diverso trattamento. Ad esempio, nello studio di Greenspan (risendronato 35 mg a settimana per 2 anni o placebo in una coorte di 87 donne in postmenopausa) si erano verificate tre fratture nel gruppo in trattamento con risendronato e due nel gruppo con placebo dopo i due anni di trattamento [Greenspan 2008]. Nello studio di Bundred et al. (2008 Zo-FAST), durante il primo anno di trattamento (Zoledronato 4

mg ogni 6 mesi per 5 anni) l'incidenza di fratture era simile nei gruppi con inizio immediato del trattamento (8 pazienti, 1,5%) e in quello con inizio del trattamento ritardato (9 pazienti, 1,7%). Nello studio di Gnant et al. [ABSCG-12, 2009] la frequenza di fratture gravi durante i tre anni di trattamento nelle pazienti con carcinoma mammario in premenopausa non differiva tra coloro che avevano ricevuto solo tamossifene (1,3%), tamossifene e zoledronato (0,9%), solo anastrozolo (0,9%) o anastrozolo e zoledronato (1,6%).

Una recente meta-analisi di 14 RCT sull'uso adiuvante dei BF in donne con early breast cancer non ha evidenziato una riduzione nel rischio di fratture rispetto al placebo o a nessun trattamento [Valachis 2010].

Eventi avversi associati all'uso di BF

Si veda il capitolo 2 di questa LG.

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

Nelle pazienti con carcinoma della mammella in stadio iniziale con menopausa indotta dal trattamento medico o sottoposte a terapie con inibitori dell'aromatasi è indicata una valutazione del rischio di fratture osteoporotiche. L'adozione di un eventuale trattamento dell'osteoporosi secondaria a trattamenti farmacologici deve basarsi sulle raccomandazioni di specifiche linee guida validate e deve prendere in considerazione il rischio di possibili eventi avversi e le preferenze della paziente.

3.2 CARCINOMA DELLA PROSTATA

Razionale

Il carcinoma prostatico è caratterizzato da una particolare propensione a metastatizzare a livello scheletrico. Più dell'80% dei pazienti con malattia metastatica presenta lesioni secondarie scheletriche [Mundy 2002]. Circa il 40% dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico va incontro a fratture patologiche, compressione midollare e, più raramente, ipercalcemia. Tali eventi avversi sono relativamente rari fintanto che la neoplasia è responsiva all'androgeno deprivazione mentre diventano molto più frequenti nel paziente con malattia ormonorefrattaria. In tale condizione clinica, gli effetti dell'osteolisi indotta dalla progressione ossea di malattia possono aggiungersi all'osteoporosi indotta dalle terapie ormonali intraprese [Berruti 2005].

Metodi

Il gruppo di lavoro ha proposto i quesiti clinici generali e specifici relativi all'utilizzo di BF in pazienti con Ca della prostata.

I metodi utilizzati per la conduzione delle ricerche bibliografiche (Linee Guida, Revisioni sistematiche-RS, report di technology Assessment-TA, letteratura primaria) sono riportati in dettaglio in Appendice 2.

Le principali linee guida/RS prese in considerazione sono state le seguenti:

- Berry S, Waldron T, Winquist E, Lukka H, and the Members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group. The Use of Bisphosphonates in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer. Practice Guideline Report #3-14. program in evidence based care. A Cancer Care Ontario Program. Report Date: January 10, 2005.
- Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD006250.
- NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008.

Quesiti clinici e raccomandazioni

1. **I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il dolore, ridurre il rischio di eventi scheletrici, migliorare la qualità di vita, migliorare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata ormono-refrattario e metastasi ossee?**

Evidenze disponibili sull'efficacia dei BF

Sopravvivenza globale e specifica per tumore della prostata

Le revisioni sistematiche disponibili [Yuen 2006; LG Cancer Care Ontario, NICE 2008] non evidenziano una efficacia dei bifosfonati nel ridurre la mortalità per tumore della prostata o migliorare la sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma della prostata. La meta-analisi condotta nella RS Cochrane [Yuen 2006], che comprendeva 4 studi in uno dei quali erano inclusi pazienti con malattia metastatica ormonosensibile, ha stimato un OR per la sopravvivenza da tumore della prostata a favore del trattamento con BF di 0,82 (IC95%: 0,61-1,11, p=0,21).

Frequenza di eventi scheletrici

La Linea Guida del NICE utilizza come fonte di evidenza la revisione sistematica della Cochrane Collaboration, [Yuen 2006]; i risultati di questa revisione sistematica (3 studi, 1.332 pazienti) evidenziano una proporzione di pazienti con qualsiasi evento scheletrico (includere fratture patologiche, compressione spinale, chirurgia e/o radioterapia all'osso, cambiamento nella terapia neoplastica per il trattamento del dolore osseo) del 37,8% e 43,0% per bifosfonati e placebo, rispettivamente (differenza assoluta del rischio del 5,2%; OR= 0,79, IC95%= 0,62 – 1,00, p= 0,05). Per quanto riguarda i singoli eventi scheletrici (fratture vertebrali, fratture non vertebrali, chirurgia spinale, radioterapia, chirurgia ossea) non si sono trovate differenze significative.

La Linea Guida dell'Ontario ha incluso 3 studi che valutavano l'uso di bifosfonati per la riduzione di eventi scheletrici; nello studio che utilizzava l'acido zoledronico si osservava una riduzione assoluta del rischio di eventi scheletrici dell'8% (dal 44% al 36%) a favore del bifosfonato a 15 mesi (NNT di 12 per prevenire un evento scheletrico). I due studi utilizzando il pamidronato [Small 2003] non mostravano differenze.

Controllo del dolore e qualità di vita

La Linea Guida del NICE utilizza come fonte di evidenza la revisione sistematica della Cochrane Collaboration [Yuen 2006]; i risultati di questa revisione sistematica mostrano una maggiore efficacia dei bifosfonati rispetto al placebo riguardo la riduzione del dolore (OR 1,54, IC95% 0,97 – 2,44, intention to treat analysis) ma non mostrano una variazione nel consumo di analgesici. Per quanto riguarda la qualità di vita, i due studi inclusi nella meta-analisi non riscontrano differenze tra il braccio bifosfonato e quello placebo.

La Linea Guida dell'Ontario ha valutato 9 studi che riguardavano il controllo del dolore: di 4 studi utilizzando il clodronato uno (di bassa qualità) mostrava un miglioramento statisticamente significativo del dolore e tre un trend favorente il farmaco versus il placebo. Altri due studi utilizzando il clodronato esaminavano il controllo del dolore in una subgroup analysis con risultati analoghi (favorente il clodronato). Due studi utilizzando il pamidronato [Small 2003] non mostravano differenze.

Per quanto riguarda la qualità di vita, i due studi analizzati non mostravano differenze.

I dati disponibili non consentono di valutare l'efficacia dei bisfosfonati nella prevenzione delle complicanze scheletriche nel sottogruppo di pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonosensibile. Un solo studio (311 pazienti) ha mostrato un vantaggio non significativo a favore del clodronato orale (2.080 gr/die fino a 3 anni) rispetto al placebo nel prevenire la comparsa di progressione sintomatica ossea [Dearnaley 2003], ed un vantaggio sulla sopravvivenza globale (HR 0,77, IC 0,60-0,98, p=0,032) a un follow-up mediano di 11,5 anni [Dearnaley 2009].

Sono in corso studi mirati a valutare l'efficacia dei BF di più recente generazione sulla sopravvivenza dei pazienti con carcinoma della prostata.

Durata del trattamento

Le durate dei 10 studi inclusi nella RS Cochrane [Yuen, 2006] sono riportate nella Tabella 7. Un solo studio [Ernst 2003] prevedeva la somministrazione del trattamento (clodronato I.V.) fino a progressione della malattia; uno studio [Dearnaley 2003, in pazienti ormonosensibili] prevedeva fino a 3 anni di somministrazione, gli altri studi hanno avuto durate comprese tra le poche settimane e i 15-24 mesi. L'effettiva durata di trattamento è stata spesso inferiore a quella prevista, a causa dell'alto numero di pazienti persi al follow-up. Nel documento "FULL PRESCRIBING INFORMATION" del farmaco ZOMETA si afferma che "la durata ottimale della somministrazione di Zometa non è nota". [Novartis, ottobre 2009:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf]

Eventi avversi

Per una descrizione completa degli EA associati all'uso di BF si veda il capitolo 2 di questa LG.

I risultati di un recente RCT su oltre 1.900 pazienti con Ca della prostata metastatico e ormonoresistente trattati con zoledronato (4 mg IV ogni 4 settimane, o aggiustato per clearance creatinina basale) o denosumab riporta una incidenza grezza di ONJ confermata rispettivamente dell'1% e del 2% a circa 11 mesi di mediana di trattamento [Fizazi 2011]. Nello stesso studio, la comparsa di eventi avversi che ha portato all'interruzione del trattamento è stata del 15% e 17% rispettivamente [Fizazi 2011].

**I
C**

I BF (in particolare zoledronato) possono essere utilizzati per prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee a rischio di sviluppare complicanze, dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.

**I
B**

IBF possono essere utilizzati nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee per il trattamento del dolore osseo, in associazione ad altri trattamenti (analgesici o radioterapia palliativa).

**VI
B**

In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che gli uomini con tumore della prostata ormonorefrattario con metastasi ossee in trattamento con BF debbano essere rivalutati dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.

Tabella 7- Durata dei trials inclusi nella RS Cochrane [Yuen 2006] in pazienti con Carcinoma della prostata metastatico.

Pazienti con Ca prostata e metastasi ossee

Studio, Autori	Farmaco in studio (controllo), durata prevista	N. pazienti, durata effettiva di trattamento
ADAMI Recent Results in Cancer Research 1989	Clodronato I.V. o OS (placebo o clodronato), x 2 - 8 settimane	56 pazienti Non valutabile (no full text)
DEARNALEY JNCI 2003 (e Lancet Oncology 2009)	Clodronato OS (placebo), x max 3 anni	311 pazienti <u>con CA metastatico ormonoresponsivo</u> Durata mediana di trattamento: 17,1 mesi (IQ range: 6.6-34.4)
ELOMAA International Journal of Urology and Nephrology 1992	Clodronato OS (placebo) x 6 mesi	75 pazienti Non valutabile (no full text)
ERNST JCO 2003	Clodronato I.V. (placebo) Fino a progressione malattia nei pz rispondenti	227 pazienti con bone pain Non riportata
KYLMALA European Journal of Cancer 1993	Clodronato OS (open) x 6 mesi	99 pazienti Non valutabile (no full text)
KYLMALA British Journal of Cancer 1997	Clodronato I.V.+OS (placebo) x 12 mesi	57 pazienti Non riportata
SAAD JNCI 2002	Zoledronato (4mg, 8 mg) (placebo) I.V./3 settimane x 15 mesi + estensione dello studio a 24 mesi	643 pazienti 15 cicli completati dal 38% del gruppo a 4 mg. Durata media: 9,4 mesi (DS 5,8) nel gruppo a 4 mg 422 pazienti inclusi nell'estensione dello studio.
SMALL JCO 2003	Pamidronato I.V. (placebo) /3 settimane x 27 settimane (9 dosi)	378 pazienti 27 settimane completate dal 57% del gruppo in trattamento (simile per placebo).
SMITH Journal of Urology 1989	Etidronato (placebo) Da 1 a 6 mesi	57 pazienti Non valutabile (no full text)
STRANG Anticancer Research 1997	Clodronato I.V.+OS (placebo) X 3 settimane	55 pazienti Non valutabile (no full text)

2. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio di metastasi ossee o per aumentare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata localmente avanzato?

Evidenze disponibili sull'efficacia dei BF

Tra le linee guida di qualità più elevata (chiara formulazione dei quesiti e revisione sistematica della letteratura) solo la Linea Guida del NICE affronta questo argomento. Un solo RCT ha valutato l'effetto di bifosfonati rispetto al placebo sulla comparsa di metastasi ossee e sulla sopravvivenza [Mason 2007]. Questo studio randomizzato e controllato in doppio cieco ha esaminato l'effetto di 2.080 mg/die di clodronato o del placebo in 508 uomini con neoplasia non metastatica della prostata. Dopo un follow-up medio di 7 anni non c'è stata una differenza significativa tra il clodronato e il placebo in termini di comparsa di metastasi ossee sintomatiche o morte per neoplasia prostatica (clodronato vs placebo HR 1,22 [IC95% 0,88–1,68]). Non vi è stata nessuna differenza tra la sopravvivenza globale nei due bracci (clodronato vs placebo HR 1,03 [IC95% 0,76–1,39]). Anche i risultati del follow-up di lungo periodo dello studio [Dearnaley 2009] confermano l'assenza di un beneficio del clodronato orale sulla sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma della prostata non metastatico.

Gli autori della Linea Guida NICE fanno notare che questo studio utilizzava un BF meno potente di altri di più recente introduzione.

Nella LG del NICE viene segnalato un RCT (Zometa 704) che valutava l'efficacia dello Zoledronato per la prevenzione delle metastasi ossee in pazienti con carcinoma della prostata in deprivazione androgenica e con ripresa biochimica di malattia (rialzo del PSA). Il trial è stato interrotto prima del previsto a causa del basso tasso di metastasi ossee osservato rispetto all'atteso. Sono stati pubblicati i risultati relativi al braccio di controllo su 201 pazienti [Smith 2005], mentre la ricerca di letteratura non ha trovato pubblicazioni dei risultati (di efficacia o di eventi avversi) relativi al gruppo in trattamento (somministrazione di zoledronato ogni 4 settimane, per 48 mesi).

Eventi avversi

Si veda il capitolo 2 di questa LG.

**II
E**

Non è raccomandato l'uso dei BF per ridurre il rischio di metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata localmente avanzato.

3. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio di fratture ossee osteoporotiche in uomini sottoposti a deprivazione androgenica per il trattamento del carcinoma della prostata?

Le terapie ormonali utilizzabili nei pazienti con carcinoma della prostata possono determinare una significativa riduzione della massa ossea [Berruti 2002]; l'effetto sembra essere maggiore durante i primi 12 mesi di trattamento [Greenspan 2005].

L'uso della deprivazione androgenica per periodi prolungati è stato associato ad un aumentato rischio di fratture in alcuni studi retrospettivi [Shahinian 2005; Krupski 2004; Townsend 1997; Hatano 2000; Oefelein 2001]. Shahinian et al. [2005] hanno esaminato retrospettivamente i dati relativi ad oltre 50.000 pazienti inclusi nei database SEER e MEDICARE, a cui era stato diagnosticato un tumore della prostata nel periodo 1992-1997. Tra gli uomini sopravvissuti almeno 5 anni dalla diagnosi, il 19,4% di coloro che avevano ricevuto deprivazione androgenica aveva avuto una frattura rispetto al 12,6% di coloro che non avevano avuto questo trattamento ($p < 0,001$); gli autori osservano una relazione dose risposta tra il numero di dosi di GnRH agonista nei 12 mesi dopo la diagnosi e il successivo rischio di fratture. In una casistica di 218 pazienti trattati per almeno 6 mesi con LHRH agonisti per tumore della prostata [Hatano 2000] viene riportata una frequenza di fratture del 6% (escludendo quelle avvenute a seguito di incidenti stradali); nessuna delle fratture si era verificata in una sede di metastasi. I pazienti con fratture avevano ricevuto LHRH agonisti per un periodo significativamente più lungo rispetto a quelli che non avevano avuto fratture (in media 28 vs 18 mesi rispettivamente).

Evidenze disponibili sull'efficacia dei BF

Tra le linee guida di qualità più elevata (chiara formulazione dei quesiti e revisione sistematica della letteratura) solo La linea Guida del NICE affronta questo argomento. Questo documento esamina 6 RCT che valutano l'effetto dei bifosfonati nei pazienti sottoposti a deprivazione androgenica. L'uso dei bifosfonati determina una significativa differenza della densità ossea rispetto al placebo (+ 5%). Tuttavia non sono attualmente disponibili studi che dimostrino che questo trattamento sia efficace nel ridurre il rischio di fratture sintomatiche: le fratture sintomatiche sono riportate da un solo studio [Smith 2003] con un breve follow-up durante il quale non si sono verificati eventi. La LG NICE afferma che i BF non dovrebbero essere utilizzati in maniera routinaria per la prevenzione dell'osteoporosi nei pazienti con tumore della prostata che ricevono deprivazione androgenica.

Sono stati recuperati diversi studi pertinenti a questo quesito pubblicati nel periodo 2007-2011 [es. Rodrigues 2007; Ryan 2007; Greenspan 2008], che utilizzavano come endpoint la densità minerale ossea. Questi studi confermano l'efficacia dei BF nel miglioramento della densità ossea, mentre non forniscono indicazioni sulla riduzione del rischio di fratture. Nello studio di Greenspan (2008, alendronato vs placebo in uomini con Ca prostata non metastatico) la frequenza di fratture nei due anni di studio non differiva tra i bracci in trattamento.

Eventi avversi

Si veda il capitolo 2 di questa LG.

In un piccolo studio randomizzato [Wadhwa 2009], 58 pazienti con carcinoma prostatico non metastatico trattato con ormonoterapia e conseguente osteoporosi sono stati sottoposti a 5 somministrazioni di zoledronato 4 mg (ogni 3 mesi, per un anno): furono registrati 2 casi di ONJ (3,5%).

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

In uomini sottoposti a deprivazione androgenica per il trattamento del carcinoma della prostata è opportuna una valutazione individuale del rischio di fratture osteoporotiche. L'adozione di un eventuale trattamento dell'osteoporosi secondaria a trattamenti farmacologici deve avvenire in accordo alle raccomandazioni di linee guida validate, tenendo in considerazione i possibili eventi avversi e le preferenze del paziente.

3.3 PAZIENTI CON METASTASI OSSEE DA TUMORI SOLIDI DIVERSI DA MAMMELLA O PROSTATA

METODI

I metodi utilizzati per la conduzione delle ricerche bibliografiche (Linee Guida, Revisioni sistematiche-RS, report di technology Assessment-TA, letteratura primaria) sono riportati in dettaglio in Appendice 2.

Sono state recuperate una RS Cochrane e un report TA sull'utilizzo dei BF per il trattamento del dolore secondario a metastasi ossee [Wong 2002; Wong 2004], e un report HTA sul ruolo dei BF nella malattia metastatica [Ross 2004]. Tutti i documenti hanno tuttavia incluso per lo più studi condotti in pazienti affetti da tumori della mammella, prostata o Mieloma multiplo. Non sono state recuperate RS relative all'efficacia dei BF esclusivamente nel trattamento di pazienti con metastasi da tumori solidi diversi da mammella e prostata o con mieloma multiplo.

E' stata recuperata e valutata la letteratura primaria pubblicata nel periodo 2000-2011.

QUESITI CLINICI E RACCOMANDAZIONI

- 1. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il dolore, ridurre il rischio di eventi scheletrici, migliorare la qualità di vita, migliorare la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi ossee da tumori primitivi diversi da mammella e prostata?**

Evidenze di efficacia**RS Cochrane [Wong 2002]**

La revisione ha incluso 30 studi (3.682 pazienti) che valutavano l'efficacia dei BF nel trattamento del dolore secondario a metastasi ossee o Mieloma; 10 degli studi inclusi (564 pazienti) erano stati condotti in pazienti con tumori primitivi di qualsiasi sede, i rimanenti in pazienti con metastasi da carcinomi della mammella o prostata o con mieloma multiplo. La conclusione degli autori è che vi sono alcune evidenze di efficacia dei BF per il trattamento del dolore da metastasi ossee, ma che non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare i BF per un effetto a breve termine, come terapia di prima linea, ne' per definire il BF più efficace o la loro efficacia relativa in relazione alla patologia oncologica primitiva.

I BF dovrebbero essere considerati quando gli analgesici e/o la radioterapia sono inadeguati per il controllo del dolore osseo da metastasi.

Report TA [Wong 2004]

Il report aggiorna la RS Cochrane sopracitata, includendo 51 articoli (9.425 pazienti); 12 degli studi inclusi erano stati condotti in pazienti con tumori primitivi di qualsiasi sede, i rimanenti in pazienti con metastasi da carcinomi della mammella o prostata o con mieloma multiplo.

Le conclusioni sono:

- i BF riducono in maniera modesta il dolore da metastasi ossee entro le 12 settimane di trattamento;
- non vi sono evidenze per individuare il dosaggio più efficace, né il tipo di BF da utilizzare;
- i BF sono generalmente ben tollerati, i più comuni eventi avversi sono nausea e vomito;
- rimangono non chiare le situazioni in cui i BF possono essere utilizzati. Questa review supporta la pratica corrente di utilizzo dei BF per il trattamento del dolore come cura palliativa, quando altri trattamenti sono inefficaci. L'uso generalizzato di BF in pazienti con dolore moderato o localizzato, tuttavia, potrebbe essere inappropriato.

HTA 2004 [Ross 2004]

Il report ha incluso 30 studi che valutavano l'efficacia dei BF nella prevenzione degli SRE, ma solo uno degli studi [Rosen 2003] era stato condotto in pazienti con metastasi da tumori solidi diversi da mammella e prostata o con mieloma multiplo, ed uno studio (Robertson 1995) era stato condotto in pazienti con metastasi da qualunque tumore primitivo.

La sintesi del report HTA è: "Bisphosphonates significantly reduce SREs and delay the time to first SRE in patients with bony metastatic disease but do not affect survival".

Studio di Rosen et al., 2003 (e successivi)

Lo studio ha esaminato l'efficacia dello zoledronato in pazienti con metastasi da tumori primitivi molto eterogenei (inclusivi di polmone, rene, colonretto) [Rosen 2003]. I 773 pazienti inclusi erano stati randomizzati a ricevere zoledronato (4 mg ogni 3 settimane, n=257) oppure zoledronato (8 mg, successivamente ridotti a 4 mg ogni 3 settimane, n=266;), oppure placebo (n=250), per una durata complessiva di 9 mesi di trattamento. Il sottogruppo a 8/4 mg non è stato utilizzato per derivare stime di efficacia. Erano stati esclusi dallo studio i pazienti con metastasi epatiche, metastasi cerebrali sintomatiche, livelli di bilirubina superiori a 2,5 mg/dl, creatinina sierica superiore a 3,0 mg/dl, diagnosi di grave patologia cardiovascolare, ipertensione refrattaria al trattamento, coronaropatia sintomatica, uso di bifosfonati nei 30 giorni precedenti, una gravidanza entro 6 mesi dalla randomizzazione. La stratificazione dei pazienti all'arruolamento era avvenuta sulla base della sede neoplastica primitiva, distinguendo tra carcinomi polmonari (NSCLC, non più del 49%) e altre sedi primitive. Lo studio era stato dimensionato (700 pazienti) per osservare una differenza di almeno il 14% nell'end-point primario dello studio, ovvero la proporzione di pazienti che sviluppava un SRE; negli SRE erano inclusi fratture patologiche, compressione spinale, radioterapia o interventi chirurgici all'osso. In una analisi secondaria anche l'ipercalemia è stata inclusa tra gli SRE. Tra gli altri end-point secondari dello studio vi erano il tempo alla comparsa di SRE, il tasso di SRE, il cambiamento del dolore osseo e della qualità di vita rispetto alla baseline, il tempo di progressione di malattia e la sopravvivenza globale. Gli autori riportano solo gli eventi avversi che hanno avuto una frequenza superiore al 15%.

Gli stessi autori hanno pubblicato successivamente i risultati del trial dopo un prolungamento del periodo di trattamento fino a 21 mesi [Rosen 2004]; solo 101 pazienti in totale (13% dei randomizzati) erano stati inclusi nell'estensione dello studio, e di questi solo 26 avevano completato i 21 mesi previsti di trattamento. Peraltro, nel documento "FULL PRESCRIBING INFORMATION" del farmaco ZOMETA [Novartis 2009] si afferma che, per la valutazione di efficacia, è stata considerata solo la "core phase" dei RCT che avevano esaminato lo zoledronato (rispetto al placebo nei pazienti con tumori solidi), in quanto un'alta percentuale di pazienti aveva scelto di non partecipare all'estensione dello studio. Si afferma quindi che "il disegno di questi RCT non permette di valutare se la somministrazione di Zometa superiore ad un anno sia di beneficio. La durata ottimale della somministrazione di Zometa non è nota". [Novartis 2009: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf]

Proporzione di pazienti con SRE

Non vi erano differenze significative tra i due bracci nell'end-point primario dello studio: dopo 9 mesi di trattamento avevano avuto un SRE il 38% dei pazienti in trattamento con zoledronato vs il 44% dei pazienti nel gruppo placebo ($p=0.127$). La differenza tra i due gruppi diventava significativa se l'ipercalemia veniva inclusa tra gli SRE (38% vs 47%, $p=0.039$) dal momento che nessuno dei pazienti in trattamento con zoledronato aveva avuto questo evento. Gli stessi risultati si sono osservati dopo 21 mesi di trattamento [Rosen 2004].

Sopravvivenza globale e tempo alla progressione di malattia

La sopravvivenza globale non differiva nei due bracci in trattamento (203 giorni per lo zoledronato 4 mg e 183 gg nel gruppo placebo; $p=0.623$), così come il tempo alla progressione di malattia (89 gg per lo zoledronato vs 84 gg nel gruppo placebo, $p=0.117$).

Tempo alla comparsa di SRE

Il tempo alla comparsa di SRE (escludendo l'ipercalemia, ed includendo il decesso come evento, vista l'alta mortalità della popolazione in studio) era superiore nel braccio con zoledronato (136 gg) rispetto al placebo (93 gg ($p=0.039$)). Questo outcome (escludendo l'ipercalemia dagli SRE) non è riportato nelle analisi riferite al periodo di trattamento di 21 mesi [Rosen 2004].

Tasso di SRE

Il tasso di eventi scheletrici (numero di SRE per anno, escludendo l'ipercalemia) non era significativamente diverso tra i due gruppi, ancorché inferiore nel gruppo trattato con zoledronato ($p=0,069$). L'analisi per eventi multipli (escludendo l'ipercalemia) mostrava una significativa riduzione in favore dello zoledronato ($HR= 0,732$, $p=0.017$). Questi outcome (escludendo l'ipercalemia dagli SRE) non sono riportati nelle analisi riferite al periodo di trattamento di 21 mesi [Rosen 2004].

Dolore Osseo e uso di analgesici

Non vi erano differenze significative tra i due bracci in studio; in entrambi i bracci si osservava un incremento nell'uso di analgesici nei 9 mesi. Questo outcome non è riportato nelle analisi riferite al periodo di trattamento di 21 mesi [Rosen 2004].

Qualità di vita

Non vi erano differenze significative tra i due bracci in studio sia a 9 sia a 21 mesi.

Gli stessi autori hanno inoltre pubblicato una analisi retrospettiva di sottogruppo (non pianificata a priori) nel ristretto gruppo di pazienti con tumore primitivo renale: 27 pazienti dei 254 nel braccio a 4 mg di zoledronato (10,6%) e 19 pazienti dei 247 nel braccio trattato con placebo (7,7%) [Lipton 2003]. L'esiguità e la selezione della casistica inclusa rendono scarsamente interpretabili le stime di beneficio derivanti da queste analisi.

Studio di Heras et al, 2007

In un piccolo RCT erano stati inclusi 73 pazienti con metastasi osse da carcinoma colo-rettale. I pazienti erano stati randomizzati a ricevere ibandronato (6 mg I.V. ogni 4 settimane

per 9 mesi) o nessun trattamento. Si era osservata una significativa riduzione nel gruppo in trattamento nella proporzione di pazienti con SRE (che includevano anche un cambiamento nella terapia antineoplastica), nel tasso di SRE e nel tempo alla comparsa di SRE rispetto al gruppo non trattato. Non venivano riportate differenze nella frequenza di eventi avversi renali. Gli autori concludono che sono necessari studi di maggiori dimensioni per confermare i risultati osservati [Heras 2007].

Studio di Pandya et al, 2010

In questo RCT multicentrico (Fase II) 150 pazienti con carcinoma polmonare non-small cell non operabile (stadio IIIB e IV) sono stati randomizzati a ricevere Docetaxel/Carboplatino (braccio B) o Docetaxel/Carboplatino + Zoledronato per 6 cicli o progressione di malattia (braccio A). I soggetti del braccio A rispondenti al trattamento sono stati successivamente randomizzati a ricevere zoledronato ogni 4 settimane (braccio A1) o nulla (braccio A2) per 12 mesi. I pazienti del braccio B (e i non-rispondenti del braccio A) non hanno avuto successivi trattamenti, ma sono stati seguiti con valutazioni cliniche per 12 mesi. Gli autori non osservano differenze significative nell'end-point primario dello studio (proporzione di pazienti senza progressione di malattia), nè in quelli secondari (tempo alla progressione, globale e nell'osso, sopravvivenza ad un anno). Oltre il 50% dei pazienti, in entrambi i bracci, era deceduto durante il periodo in studio.

Eventi avversi

Per una descrizione generale degli eventi avversi associati all'uso dei BF nei pazienti oncologici si veda il capitolo 2 di questa LG.

Lo studio di Rosen [2003] non riporta gli eventi avversi che si sono verificati in meno del 15% dei pazienti. Tra gli eventi avversi più frequentemente riportati nello studio vi erano la nausea (46%, 40% e 34% rispettivamente nel braccio a 4 mg, a 8/4 mg e con placebo) e il vomito (36%, 31%, 29% rispettivamente). Un incremento della creatinina sierica rispetto al basale si era osservato nell'11% dei pazienti in trattamento con zoledronato (4 mg infusi in 15 minuti) e nel 6,7% dei pazienti con placebo.

Nel RCT comparativo di Henry et al. [2011, zoledronato vs denosumab], che includeva sia pazienti con Mieloma Multiplo (10%) sia pazienti con metastasi ossee da tumori primitivi diversi da mammella o prostata (90%) viene riportata una frequenza di ONJ dell'1,3% tra gli 878 pazienti trattati con zoledronato (mediana di 7 dosi somministrate).

Nella maggior parte delle casistiche di ONJ pubblicate sono presenti casi di ONJ in pazienti trattati con BF per patologie oncologiche diverse da carcinoma della mammella, prostata o mieloma multiplo.

II C

L'uso di BF in pazienti con metastasi ossee da tumori primitivi diversi da mammella e prostata non è raccomandato di routine, ma può essere considerato nel singolo caso, dopo valutazione approfondita del danno osseo a rischio di complicanze e dell'aspettativa di vita.

4. UTILIZZO DI BF IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLIO (MM)

Razionale

Il mieloma multiplo (MM) è una patologia caratterizzata da una proliferazione neoplastica di un clone di plasmacellule a livello del midollo osseo.

L'International Myeloma Working Group [2003] ha definito i criteri diagnostici per distinguere tra Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS), MM "asintomatico" e MM "sintomatico". La MGUS rappresenta una condizione predisponente al MM: il rischio di progressione da MGUS a mieloma attivo è stimato in circa l'1% per anno [Kyle 2002; Kyle 2003]. Il MM asintomatico (definito anche smoldering mieloma) è caratterizzato da una prognosi relativamente favorevole, con un tasso di progressione annuo a MM sintomatico pari a circa il 10% nei primi 5 anni [Kyle 2007]. Nei pazienti con MGUS e con mieloma asintomatico in assenza di segni di interessamento d'organo, non è indicato l'avvio di trattamenti chemioterapici [Smith 2006; Kumar 2006].

Il mieloma sintomatico è invece definito dalla presenza di un danno d'organo che nella maggior parte dei casi si manifesta con sintomi e segni sintetizzati dall'acronimo CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, interessamento osseo) e richiede specifico trattamento chemioterapico e di supporto.

Una delle principali manifestazioni cliniche del mieloma multiplo è rappresentato dalle lesioni ossee di tipo osteolitico. L'interessamento osseo può determinare fratture patologiche, compressioni spinali, ipercalcemia e dolore osseo, che possono essere rilevanti cause di morbilità e mortalità. Il razionale per l'uso di BF nei pazienti con MM e lesioni ossee è rappresentato dal loro specifico ruolo di inibitori dell'attività osteoclastica. Alcuni studi in vitro sembrano suggerire un effetto antitumorale dei BF [Santini D, 2003 e 2007].

Metodi

Il gruppo di lavoro ha proposto i quesiti clinici generali relativi all'utilizzo di BF in pazienti con MM. I quesiti clinici specifici sono stati definiti sulla base di quelli proposti da raccomandazioni recenti di panel di esperti relative all'utilizzo di BF in pazienti con MM [Kyle 2007; Imrie 2007].

I metodi utilizzati per la conduzione delle ricerche bibliografiche (Linee Guida, Revisioni sistematiche-RS, report di technology Assessment-TA, letteratura primaria) sono riportati in dettaglio in Appendice 2.

Le principali linee guida, Revisioni (sistematiche e non sistematiche) e position papers presi in considerazione sono stati:

- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003188.
- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD003188.
- Imrie K., Stevens A Makarski J, Esmail R, Meharchand J, Meyer R, and the members of the Hematology Disease Site Group. The Role of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications for Patients with Multiple Myeloma: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). March 12, 2007.

- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlovski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-72.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-36.
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1047-53.
- Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x.
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, Ashcroft J, Bladé J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303-17.

Quesiti clinici e raccomandazioni

1. **I bisfosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio di complicanze scheletriche, aumentare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita, ridurre il dolore osseo in pazienti con mieloma multiplo e lesioni ossee litiche?**

Evidenze di efficacia dei BF nel trattamento del MM

Sono disponibili due revisioni sistematiche e metanalisi Cochrane sull'utilizzo dei BF nei pazienti con mieloma multiplo.

La prima [Djulfbegovic 2002] ha incluso 11 RCT, comprensivi di 1.113 pazienti nel braccio in trattamento e 1.070 pazienti nel braccio di controllo. La metanalisi ha evidenziato un beneficio dell'uso dei bifosfonati nella riduzione del rischio di fratture patologiche vertebrali e nella riduzione del dolore osseo, pur se gli autori commentano che i risultati relativi al dolore osseo devono essere interpretati con cautela in quanto le informazioni sul dolore erano raccolte in maniera eterogenea nei diversi RCT inclusi nella metanalisi. L'efficacia dei BF nella riduzione dell'incidenza di ipercalcemia è risultata borderline, mentre la metanalisi non ha evidenziato benefici significativi del trattamento con BF sulla sopravvivenza globale né sul rischio di fratture non vertebrali.

La seconda RS e metanalisi Cochrane [Mhaskar 2010] rappresenta un aggiornamento della RS pubblicata nel 2002; ha incluso 17 RCT comprensivi di 1.520 pazienti in trattamento con BF e 1.490 pazienti nel gruppo di controllo. Le conclusioni degli autori circa l'efficacia dei BF non sono sostanzialmente diverse da quelle riportate nella precedente revisione [2002]. Di seguito sono brevemente sintetizzati i risultati della RS, e per gli end-point risultati associati ad un beneficio del trattamento con BF sono riportate le stime dei NNT.

Sopravvivenza globale

Dalla metanalisi di 11 studi (2.221 pazienti), non si evidenzia un beneficio del trattamento con BF sulla mortalità dei pazienti con MM (HR=0,96, IC95% 0,80-1,14, p=0,64).

Sopravvivenza libera da malattia

Dalla metanalisi di 4 studi (364 pazienti), non si evidenzia un beneficio del trattamento con BF per questo end-point (HR=0,70, IC95% 0,41-1,19, p=0,18).

Pazienti che sviluppano fratture vertebrali

Dalla metanalisi di 7 studi (1.116 pazienti), si è osservato che i BF riducevano significativamente il rischio di fratture vertebrali (RR=0,74, IC95% 0,62-0,89, p=0,001). Assumendo un rischio di fratture vertebrali di baseline variabile tra il 20% e 50% in assenza di trattamento, gli autori hanno stimato che sia necessario trattare da 8 a 20 pazienti con MM per prevenire una o più fratture vertebrali in un paziente.

Pazienti che sviluppano fratture NON vertebrali

Dalla metanalisi di 6 studi (1.389 pazienti), non si evidenzia un beneficio del trattamento con BF per questo end-point (RR=1,03, IC95% 0,68-1,56, p=0,90).

Pazienti che sviluppano eventi scheletrici complessivi (SRE)

Dalla metanalisi di 7 studi (1.088 pazienti), si è osservato che i BF riducevano significativamente il rischio di SRE (RR=0,80, IC95% 0,72-0,89, p<0,0001). Assumendo un rischio di SRE di baseline variabile tra il 35% e l'86% in assenza di trattamento, gli autori hanno stimato che sia necessario trattare da 6 a 15 pazienti con MM per prevenire uno o più SRE in un paziente.

Incidenza di ipercalcemia (0> 2,65 mmol/l)

Negli 8 studi inclusi gli autori hanno individuato 80 casi di ipercalcemia tra i 932 pazienti trattati con BF e 106 casi nei 1.002 pazienti del gruppo di controllo con un RR=0,79, IC95% 0,56-1,11, p=0,17). Non si evidenziano dunque benefici certi nel trattamento con BF per questo end-point.

Dolore osseo

Gli autori riportano come vi fosse variabilità tra gli studi nel modo con cui il dolore veniva rilevato. Sono stati inclusi 8 studi (1.281 pazienti), per i quali era stato possibile categorizzare il dolore come presente/assente. Si è osservato un beneficio del trattamento con BF per questo end-point (RR=0,75, IC95% 0,60-0,95, p=0,01); tuttavia, gli autori sottolineano che questo risultato deve essere utilizzato con cautela, a causa della difformità nel reporting di questo sintomo e della significativa eterogeneità dei risultati tra i diversi studi. Gli autori della RS discutono peraltro circa l'appropriatezza nel trarre conclusioni su un endpoint quale il dolore in assenza di un confronto tra BF ed un adeguato trattamento palliativo.

La revisione della letteratura condotta da Imrie et al. aggiornata al marzo 2007 [Imrie] ha incluso anche lo studio di Rosen et al. [2001 e 2003] di confronto tra due BF (zoledronato vs pamidronato I.V.) in pazienti con carcinoma della mammella metastatico o MM. Lo studio di Rosen et al. aveva reclutato 1.648 pazienti (di cui 513 con MM), e 1.004 di essi avevano completato la fase principale dello studio (13 mesi di trattamento); per questa fase principale dello studio non sono disponibili risultati relativi al sottogruppo di pazienti con MM. Sono riportati in letteratura i risultati ottenuti nel ristretto sottogruppo di pazienti (606, di cui 194 con MM) che avevano completato la fase principale e avevano accettato di partecipare all'estensione dello studio, pur se solo 351 di essi (pari al 20% di quelli inizialmente arruolati) avevano completato i 25 mesi di trattamento previsti [Rosen 2003]; nel sottogruppo di pazienti con mieloma, alla fine dell'estensione dello studio, il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico, così come il numero di eventi scheletrici, non differiva significativamente nei due gruppi a diverso trattamento, né si osservavano differenze significative nel rischio di multipli eventi scheletrici tra i due gruppi (p=0,593).

Le LG canadesi [Imrie 2007], i panel di esperti ASCO e EMN [Kyle 2007; Terpos 2009], il position paper della Mayo Clinic [Lacy 2006] e le LG inglesi [Bird 2011] raccomandano l'uso di BF in questi pazienti.

Efficacia dei diversi BF nel trattamento del MM

La RS e metanalisi Cochrane del 2002 [Djulgovic 2002] conclude che, sulla base dell'evidenza disponibile, il clodronato e il pamidronato possono essere i farmaci preferibili. Nell'aggiornamento della RS Cochrane [Mhaskar 2010] gli autori hanno condotto dei con-

fronti meta-analitici indiretti, e non hanno rilevato la superiorità di un particolare tipo di BF rispetto agli altri.

Lo studio comparativo di Rosen et al. [2001 e 2003], pur con i limiti precedentemente descritti, suggerisce che nei pazienti con MM lo zoledronato I.V. (4 mg) abbia una efficacia equivalente a quella del pamidronato I.V. (90 mg).

L'ibandronato I.V. è stato valutato in un solo studio [Menssen 2002] su 198 pazienti con MM in stadio II o III. Il dosaggio utilizzato era di 2 mg ogni 4 settimane. Lo studio non ha evidenziato benefici del trattamento con ibandronato a questo dosaggio rispetto al placebo per gli endpoint esaminati.

Un recente RCT su 504 pazienti con MM ha confrontato l'efficacia di due differenti dosaggi del pamidronato I.V. [30 mg vs 90 mg ogni 4 settimane per almeno 3 anni, - Gimsing 2010]; gli autori non osservano differenze nell'endpoint primario dello studio (indice di funzionalità fisica dopo 12 mesi- questionario EORTC/QLQ C30), nè nel tempo alla comparsa di eventi scheletrici.

Il panel di esperti EMN afferma che zoledronato, pamidronato e clodronato orale sono utili per il controllo del dolore osseo dovuto al mieloma; tuttavia, dovrebbe essere usato il trattamento analgesico in associazione alla terapia con BF, in accordo con le raccomandazioni OMS [Terpos 2009].

Le raccomandazioni del panel di esperti ASCO indica come farmaci utilizzabili il pamidronato, lo zoledronato e il clodronato.

Durata del trattamento con BF in pazienti con MM

Non vi sono RCT che consentano di definire la durata ottimale del trattamento con BF in pazienti con MM e lesioni osteolitiche.

La maggior parte degli RCT pubblicati non prevedevano la somministrazione di BF per periodi superiori ai 12-24 mesi; inoltre, l'effettiva durata di trattamento è stata spesso inferiore a quella prevista, a causa dell'alto numero di pazienti persi al follow-up (Tabella 8).

Nello studio di comparazione fra zoledronato e pamidronato [Rosen 2003] meno del 40% dei 1.648 pazienti arruolati aveva completato la fase principale dello studio (13 mesi di trattamento) e aveva accettato di proseguire l'estensione dello studio, e solo il 20% degli arruolati (n. 351) arrivava ai 25 mesi previsti. Peraltro, nel documento "FULL PRESCRIBING INFORMATION" del farmaco ZOMETA [Novartis 2009] si afferma che, per la valutazione di efficacia, è stata considerata solo la "core phase" dei RCT che avevano esaminato lo zoledronato (rispetto al pamidronato nei pazienti con MM o cancro della mammella metastatico), in quanto un'alta percentuale di pazienti aveva scelto di non partecipare all'estensione dello studio. Si afferma quindi che "il disegno di questi RCT non permette di valutare se la somministrazione di Zometa superiore ad un anno sia di beneficio. La durata ottimale della somministrazione di Zometa non è nota".

[Novartis 2009: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf]

Lo studio di Attal et al. [2006], condotto su pazienti con MM dopo trapianto autologo, non ha mostrato benefici del trattamento di mantenimento con pamidronato (90 mg I.V.) rispetto a nessuna terapia di mantenimento nella proporzione di pazienti che a tre anni avevano sviluppato eventi scheletrici, né nella sopravvivenza libera da eventi scheletrici.

Il panel di esperti ASCO (Kyle 2007), anche sulla base dei risultati dello studio di Attal [2006], suggerisce che:

- la terapia con BF venga somministrata mensilmente per un periodo di due anni.
- dopo due anni, il medico deve seriamente considerare l'ipotesi di interrompere il tratta-

mento nei pazienti con risposta o malattia stabile, pur se l'ulteriore utilizzo è lasciato alla discrezione del medico.

- nei pazienti che dopo due anni hanno interrotto il trattamento, questo dovrebbe essere ripreso in presenza di progressione con comparsa di nuovi eventi scheletrici.

Le LG canadesi [Imrie 2007] ed il position paper della Mayo Clinic [Lacy 2006], forniscono indicazioni simili, anche sulla base della crescente evidenza di come il rischio di insorgenza di ONJ sia legato alla dose cumulativa di BF assunto. Sulla base del solo consenso di esperti, entrambi i documenti suggeriscono che, dopo i due anni di trattamento, qualora il paziente abbia un MM che necessiti ancora di un trattamento attivo, la frequenza di somministrazione di BF per via endovenosa possa essere ridotta a trimestrale (anziché mensile).

Sempre sulla sola base del consenso, il panel di esperti EMN [Terpos 2009] raccomanda una durata di trattamento con BF di 2 anni, e successivamente a discrezione del medico. La LG inglese della Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum afferma che non vi è consenso circa la durata di trattamento con BF, e che, in relazione al rischio di ONJ, può essere ragionevole considerare l'interruzione del trattamento in alcune circostanze, prendendo in considerazione diversi fattori (es. stato di remissione, estensione del danno osseo, funzionalità renale, preferenze del paziente) [Bird 2011].

Eventi avversi dei BF nei pazienti con MM

Di seguito vengono brevemente sintetizzati i principali eventi avversi associati all'uso dei BF, con particolare riferimento agli eventi osservati nei pazienti con Mieloma Multiplo. Per una descrizione completa degli EA associati all'uso di BF si veda il capitolo 2 di questa LG.

Nella RS Cochrane [Djulgovic 2002] sull'utilizzo dei BF nei pazienti con MM si afferma che gli unici eventi avversi valutabili dagli studi inclusi nella metanalisi erano quelli a carico dell'apparato gastrointestinale, e che i dati relativi ad altri eventi avversi non erano riferiti o non erano estraibili, sebbene frequentemente non fosse chiaro se nello studio non si erano verificati altri eventi avversi o se questi non venivano riportati. Anche nell'aggiornamento della RS Cochrane [Mhaskar 2010] si afferma che nei 17 RCT inclusi venivano riportati quasi esclusivamente gli EA a carico dell'apparato gastrointestinale e l'incidenza di ipocalcemia. In questa RS il rischio di ONJ è stato valutato esaminando 7 studi osservazionali (1.068 pazienti) e case-reports; questi studi suggeriscono che l'ONJ possa essere un evento comune, con frequenze più elevate nei pazienti trattati sia con pamidronato che con zoledronato (range: 5%-51%).

I trials che hanno condotto alla registrazione di pamidronato (versus placebo) e di acido zoledronico (versus pamidronato) non forniscono risultati relativamente al rischio di ONJ. Sono stati individuati solo quattro RCT che riportano l'occorrenza di ONJ in pazienti con MM:

- dal RCT di Musto [2008] è desumibile un'incidenza grezza dell'1,2% per un trattamento con zoledronato (4 mg ogni 3-4 settimane) della durata di 12 mesi in pazienti con Mieloma asintomatico non in trattamento per la patologia.
- nel RCT di Attal et al. [2006] condotto su 597 pazienti di età inferiore ai 65 anni con MM sottoposti a trapianto, è riportata una incidenza grezza dell'1% nei bracci in trattamento con pamidronato I.V. 90 mg ogni 4 settimane (196+201 pazienti), mentre nessun caso si

- era verificato nei pazienti senza alcuna terapia di mantenimento (200 pazienti). La durata mediana di trattamento con pamidronato era stata di 21 mesi (range 0,2-51).
- nel recente RCT di confronto fra clodronato e zoledronato somministrati per una mediana di 350 giorni (IQR 137-632) in pazienti con MM sintomatico gli autori riportano una frequenza di ONJ del 4% nel gruppo trattato con zoledronato e di 0,3% nel gruppo trattato con clodronato [Morgan 2010].
 - nel recente trial di confronto tra due dosaggi di pamidronato I.V. (90 mg vs 30 mg) è riferito un maggior numero di casi di ONJ nel gruppo in trattamento a 90 mg rispetto a quello in trattamento con 30 mg [Gimsing 2010].

Il potenziale impatto dei BF per via endovenosa sulla funzionalità renale deve essere attentamente valutato nei pazienti affetti da MM, in quanto a maggior rischio di preesistenti patologie croniche renali [Balla 2005; Imrie 2007]. In questi pazienti l'uso dei BF, in particolare dello zoledronato, deve avvenire in accordo alle raccomandazioni fornite in questa LG (capitolo 2) e alle istruzioni di aggiustamento del dosaggio previsto dalle schede tecniche dei prodotti. Inoltre, il panel di esperti ASCO [2007] raccomanda il periodico controllo (ogni 3-6 mesi) dell'albuminuria in tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati. In caso di comparsa di albuminuria (>500 mg/24 ore di albumina urinaria) si raccomanda la sospensione del farmaco fino a ripristino della normale funzionalità renale. Alla ripresa della terapia con bifosfonati si raccomanda un allungamento dei tempi di infusione (> 4 ore per il pamidronato, > 30 minuti per lo zoledronato) e un più stretto monitoraggio della proteinuria (ogni 3-4 settimane).

**I
A**

In pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche è raccomandato l'utilizzo di BF (clodronato orale, pamidronato I.V., zoledronato I.V.) per la riduzione del rischio di complicanze scheletriche vertebrali e del dolore osseo.

**II-VI
B**

Il gruppo di lavoro ritiene che nei pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche la scelta del tipo di BF debba prendere in considerazione le preferenze del paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.

**VI
B**

In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che i pazienti con mieloma multiplo sintomatico in trattamento con BF debbano essere rivalutati dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

In pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche il controllo del dolore osseo deve prevedere l'uso di analgesici in accordo alle raccomandazioni OMS, eventualmente associati ai BF.

Tabella 8 - Durata dei RCT inclusi nella RS Cochrane sul MM [Mhaskar 2010] e di altri RCT recenti inclusi nella presente Linea Guida.

Studio, autori	Farmaco in studio (controllo), durata prevista	N. pazienti, durata effettiva di trattamento
RCT inclusi nella RS Cochrane (2010)		
Attal Blood 2006	Pamidronato I.V. /4 sett. indefinito	597 pazienti Non riportata la durata media di trattamento. Median follow-up 39 mesi
Aviles Medical Oncology 2007	Zolendronato I.V. (nulla) /4 sett. (24 mesi?)	94 pazienti Non riportata la durata media di trattamento.
Belch JCO 1991	Etidronato OS (placebo) fino a tolleranza o morte	173 pazienti Non riportata
Berenson JCO 1998	Pamidronato I.V. /4sett (placebo) x max 21 mesi	377 pazienti 78% completa 9 mesi di trattamento; 41% completa 21 mesi. Median time on trial 17,5 mesi
Brincker BJH 1998	Pamidronato OS (placebo) x almeno 2 anni	300 pazienti Durata mediana di trattamento: 18 mesi
Daragon European Journal of Medicine 1993	Etidronato OS (placebo) x 4 mesi	78 pazienti Non valutabile (no full text)
Delmas Metab Bone Dis Relat Res 1982	Clodronato OS (placebo), x max 18 mesi	13 pazienti Non valutabile (no full text)
Heim Onkologie 1995	Clodronato OS (nulla) X max 12 mesi	170 pazienti Non valutabile (no full text)
Kraj Acta Pol Pharm 2000, Acta Haematol Pol 2000	Pamidronato I.V. /4 sett. (nulla) fino a 21 cicli	46 pazienti Non valutabile (no full text)
Lathinen Lancet 1992	Clodronato OS (placebo), x max 24 mesi	336 pazienti Non valutabile (no full text)
Leng 2002	Pamidronato I.V. (placebo) x due giorni	34 pazienti
Mc Closkey BJH 2001	Clodronato OS (placebo), fino a tolleranza o progressione	535 pazienti L'80% dei pazienti era in trattamento con clodronato ad un anno. Circa il 40% dei pazienti (in entrambi i bracci) ha interrotto anticipatamente il trattamento.
Menssen JCO 2002	Ibandronato I.V. /mese (placebo) x 24 mesi	198 pazienti 54% non completa lo studio. Durata mediana in studio: 18 mesi
Musto Leuk Lymph 2003	Pamidronato 60 mg /4sett. (nulla) x 12 mesi	81 pazienti con Inactive Myeloma Non riportata la durata media di trattamento.
Musto Cancer 2008	Zoledronato 4 mg/ 4 sett. x 12 mesi	163 pazienti con Inactive Myeloma Non riportata la durata media di trattamento
Terpos EJH 2000	Pamidronato I.V. /4 sett (nulla) x 14 mesi	62 pazienti Non riportata
Terpos Eur J Haematol 2003	Pamidronato I.V. (ibandronato I.V.) /4sett. x 4 mesi	43 pazienti Non riportata
Altri RCT		
Rosen Cancer 2003	Zolendronato I.V. (pamidronato I.V.) /4 sett. x 13 mesi (core phase) e per 25 mesi (estensione)	1.648 pazienti (con MM o breast cancer) 40% completa i 13 mesi previsti 20% arriva a 25 mesi. Riguardo all'estensione dello studio oltre i 12 mesi, si veda Nota Novartis*
Morgan Lancet 2010	Zolendronato I.V. (clodronato OS) fino a disease progression	1.970 pazienti Durata mediana di trattamento: circa 1 anno (IQ range circa 4.6-21 mesi)
Gimsing Lancet Oncology 2010	Pamidronato 30 mg vs 90 mg /4sett. x almeno 3 anni	504 pazienti Il 5% ha interrotto il trattamento a 12 mesi.

* Nel documento "FULL PRESCRIBING INFORMATION" del farmaco ZOMETA [Novartis 2009] si afferma che, per la valutazione di efficacia, è stata considerata solo la "core phase" dei RCT che avevano esaminato lo zoledronato (rispetto al pamidronato nei pazienti con MM o cancro della mammella metastatico), in quanto un'alta percentuale di pazienti aveva scelto di non partecipare all'estensione dello studio. Si afferma quindi che "il disegno di questi RCT non permette di valutare se la somministrazione di Zometa superiore ad un anno sia di beneficio. La durata ottimale della somministrazione di Zometa non è nota".
[Novartis 2009: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018bl.pdf]

2. **I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per prevenire la progressione di malattia, ridurre il rischio di complicanze scheletriche, aumentare sopravvivenza, migliorare qualità di vita, ridurre il dolore osseo in pazienti con mieloma multiplo sintomatico con osteopenia/osteoporosi senza lesioni ossee litiche?**

Evidenze di efficacia

I pazienti con queste caratteristiche sono stati inclusi in alcuni dei RCT esaminati nelle RS/LG analizzate, tuttavia essi non rappresentavano la popolazione su cui si focalizzava il trial; la loro numerosità è perciò troppo esigua e non consente la conduzione di analisi separate [ASCO 2007].

Sono stati pubblicati di recente i risultati di uno studio di confronto fra clodronato (1.600 mg/die) e zoledronato (4 mg ogni 3-4 settimane) nel trattamento di pazienti con MM sintomatico (di cui il 70% aveva "bone disease"); la mediana di trattamento con BF era stata di 350 giorni. Gli autori riportano una superiorità dello zoledronato rispetto al clodronato sulla prevenzione degli eventi scheletrici e sulla sopravvivenza globale [Morgan 2010].

In assenza di evidenze, e sulla base del consenso, il panel di esperti ASCO ritiene "ragionevole" l'inizio di bifosfonati I.V. in questi pazienti [ASCO 2007]. La stessa indicazione, sempre sulla base del consenso di esperti, viene fornita dal position paper della Mayo Clinic [Lacy 2006]. Le LG Ontario raccomandano l'uso di BF in pazienti con "patologia ossea", includendo tra questi sia la presenza di lesioni osteolitiche sia la presenza di osteopenia o osteoporosi. Il panel di esperti dell'European Myeloma Network [Terpos 2009] ritiene utile l'uso di BF in pazienti con MM con severa osteopenia anche in assenza di lesioni osteolitiche, sulla base di studi con risultati non consistenti. La LG inglese della Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum raccomanda l'uso di BF in tutti i pazienti con MM sintomatico, indipendentemente dalla presenza di lesioni ossee [Bird 2011].

Eventi avversi

Per gli eventi avversi associati all'uso dei BF si vedano il capitolo 2 e il paragrafo 4.1 di questa LG.

Nel recente RCT di confronto fra clodronato e zoledronato somministrati per una mediana di 350 giorni (IQR 137-632) in pazienti con MM, gli autori riportano una frequenza di ONJ del 4% nel gruppo trattato con zoledronato e dello 0,3% nel gruppo trattato con clodronato [Morgan 2010].

**II-VI
C**

In pazienti con mieloma multiplo sintomatico con osteopenia/osteoporosi senza lesioni ossee litiche è ragionevole l'utilizzo di BF qualora l'osteopenia/osteoporosi siano considerate manifestazioni del danno osseo secondario al mieloma stesso.

La scelta del tipo di BF deve prendere in considerazione le preferenze del paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.

3. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per prevenire la progressione di malattia in pazienti con mieloma multiplo asintomatico (smoldering o inactive mieloma) o con Plasmocitoma osseo solitario?

Evidenze di efficacia

Nella revisione di Imrie et al. [2007] viene incluso uno studio rilevante per questo quesito [Musto et al. 2003]. Si tratta di un trial di piccole dimensioni (n=90) condotto su pazienti con MM in stadio I o II non in trattamento, randomizzati a ricevere pamidronato I.V. per 1 anno. Dopo un follow-up mediano di 51 mesi, gli autori non osservano significative differenze nella progressione di malattia (25% nel gruppo trattato, 26,8% nel gruppo di controllo), né nel tempo alla progressione di malattia (16 mesi nel braccio trattato vs 17,4 mesi nei controlli). Nei 21 pazienti con progressione di malattia, le complicanze scheletriche (che includevano l'ipercalcemia) si erano verificate in 4/10 pazienti nel braccio in trattamento e in 9/11 pazienti nel braccio di controllo.

Anche sulla base delle evidenze fornite da questo studio, il panel di esperti ASCO [2007] e quello dell'EMN [2009] non raccomandano l'uso di BF in questi pazienti.

Nella RS Cochrane [Mhaskar 2010] è stato incluso un ulteriore studio rilevante per questo quesito [Musto 2008]. Si tratta di un RCT multicentrico su 163 pazienti con mieloma asintomatico (smoldering o inactive), randomizzati a ricevere zoledronato 4 mg ogni mese per 12 mesi, oppure nessun trattamento (osservazione). Il follow-up mediano era di 64,7 mesi/persona. Lo studio è stato interrotto dallo steering committee, che ha ritenuto inaccettabile il potenziale rischio di ONJ in pazienti che non necessitano di alcun trattamento specifico per la patologia, quando il reclutamento era al 71% del previsto. Gli autori osservano una ridotta frequenza di eventi scheletrici (che includevano l'ipercalcemia) alla progressione di malattia nel braccio in trattamento con zoledronato, ma non osservano benefici del trattamento con zoledronato nella progressione di malattia (endpoint primario dello studio) né nel tempo alla progressione (endpoint secondario dello studio) [Musto 2008].

La LG inglese della Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum non raccomanda l'uso di BF in questi pazienti [Bird 2011].

Eventi avversi

Per gli eventi avversi associati all'uso dei BF si vedano il capitolo 2 e il paragrafo 4.1 di questa LG.

Nel trial di Musto et al. [2008] gli autori osservano un caso di ONJ nel braccio in trattamento con zoledronato per 12 mesi (1/81, 1,2%).

**I
E**

In pazienti con mieloma multiplo asintomatico (smoldering o inactive mieloma) o con Plasmocitoma osseo solitario l'uso dei BF non è raccomandato.

4. I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per prevenire la progressione di malattia in pazienti con Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS)?

Evidenze di efficacia

Non vi sono studi che abbiano specificamente valutato l'efficacia dei BF in pazienti con MGUS.

Anche in relazione alla storia naturale di questo disordine [il rischio di progressione da MGUS a mieloma attivo è stimato in circa l'1% per anno -Kyle 2002, Kyle 2003], il panel di esperti ASCO [2007] non raccomanda l'uso di BF in questi pazienti. La stessa raccomandazione viene fornita dal panel di esperti EMN [Terpos 2009].

Eventi avversi

Non sono disponibili dati specifici sugli eventi avversi osservati in pazienti con queste caratteristiche trattati con BF. Per gli eventi avversi associati all'uso dei BF nei pazienti con MM si vedano il capitolo 2 e il paragrafo 4.1 di questa LG.

**VI
E**

In pazienti con Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS) l'uso dei BF non è raccomandato.

5. UTILIZZO DI BF PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCALCEMIA MALIGNA

L'ipercalcemia costituisce un evento che complica la storia naturale della patologia neoplastica in una percentuale di pazienti che varia dal 10% al 20% [Twycross 1997].

I tumori che più frequentemente si associano ad ipercalcemia sono: il mieloma multiplo, il carcinoma della mammella, il carcinoma renale ed il carcinoma del polmone ad istotipo squamoso [Grill 1998].

Nella maggior parte dei pazienti l'ipercalcemia maligna si associa alla presenza di metastasi ossee, in una minor percentuale di casi l'incremento patologico dei livelli sierici di calcio si verifica indipendentemente dalla presenza di interessamento metastatico scheletrico ed è indotto dalla secrezione da parte delle cellule neoplastiche di fattori biumorali che sono in grado di interferire pesantemente con la fisiologica omeostasi calcio-fosforica [Wimalawansa 1994]. Tra i fattori biumorali implicati in tale complesso processo il più importante è il parathyroid hormone-related protein (PTHrP), polipeptide, con struttura molecolare simile al paratormone, in grado di stimolare il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e di inibire l'escrezione di calcio a livello del tubulo renale [Grill 2001].

Da un punto di vista clinico, le manifestazioni dell'ipercalcemia possono interessare diversi organi ed apparati e sono spesso pertanto difficilmente distinguibili da quelle specifiche della patologia neoplastica di base. Sono frequenti un interessamento dell'apparato gastro-enterico caratterizzato da anoressia, nausea, vomito, stipsi ed una alterazione della funzionalità renale che si manifesta con poliuria, polidipsia e raramente nefrocalcinosi; meno comune è il coinvolgimento del sistema nervoso centrale con confusione, sopore e, nei casi più gravi, coma [Bajourunas 1990]. I valori di calcemia comunemente accettati come riferimento di normalità sono 8,5-10,3 mg/dL (2,15-2,6 mmol/L) in presenza di valori di pH e di albumina normali. Si parla di ipercalcemia lieve in caso di valori di calcemia compresi tra 10,3 ed 11,9 mg/dL (2,6-2,9 mmol/L), di ipercalcemia moderata in caso di valori tra 12 e 13,9 mg/dL (3-3,4 mmol/L), di ipercalcemia grave quando i valori sono superiori a 14 mg/dL (3,5 mmol/L).

Gli obiettivi del trattamento dell'ipercalcemia maligna sono sostanzialmente quattro: correzione dello stato di disidratazione, inibizione del riassorbimento osseo, incremento dell'escrezione renale di calcio, trattamento della patologia neoplastica di base. Tutti i pazienti con ipercalcemia maligna, da moderata a grave, dovrebbero essere sottoposti ad una adeguata idratazione, al fine di correggere la deplezione di liquidi del compartimento intravascolare e favorire l'escrezione renale di calcio [Bilezikian 1992]. I bifosfonati, in quanto potenti inibitori del riassorbimento osseo, rappresentano attualmente, in associazione alla terapia idratante, il trattamento di elezione dell'ipercalcemia maligna [Russel 1999; Saunders 2004; Ross 2004].

Evidenze di efficacia

Normalizzazione dei livelli di calcio sierico

Gli studi clinici randomizzati che hanno testato l'efficacia dei non amino-bifosfonati nel normalizzare i livelli di calcemia, hanno dimostrato come l'etidronato (7,5 mg/Kg/die per 3-5 giorni) sia superiore al placebo [Hasling 1986] e meno efficace del gallio nitrato [Warell 1991] e come basse dosi di clodronato (300 mg I.V./die per 7 giorni) siano superiori rispetto al placebo [Rotstein 1992].

Tra gli amino-bifosfonati quello maggiormente studiato nei pazienti con ipercalcemia maligna è il pamidronato. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato la superiorità del trattamento endovena con pamidronato (30-60 mg in singola somministrazione), nel normalizzare i livelli sierici di calcio rispetto alla sola terapia idratante [Gucalp 1994], alla mitramicina [Ostensad 1992], all'etidronato endovena (7,5 mg/Kg/die per 3 giorni) [Gucalp 1992; Ralston 1989] ed a basse dosi di clodronato endovena (600 mg in singola somministrazione) [Ralston 1989]. Purohit e collaboratori, in uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, hanno tuttavia evidenziato come una singola somministrazione endovenosa di alte dosi di pamidronato (90 mg) sia equivalente ad una singola somministrazione di clodronato ad alte dosi (1500 mg endovena) [Purohit 1995].

Per quanto riguarda gli altri amino-bifosfonati; in un trial clinico randomizzato in doppio cieco, l'alendronato (7,5 mg I.V. in singola somministrazione) si è dimostrato equivalente al clodronato (600 mg I.V. in singola somministrazione) [Rizzoli 1992].

E' noto che ciascun amino-difosfonato si diversifica dagli altri per la differente potenza nell'inibire il riassorbimento osseo [Russel 1999]; la somministrazione degli amino-bifosfonati più potenti come zoledronato ed ibandronato potrebbe pertanto avere una maggiore efficacia nel normalizzare i livelli di calcio sierico. In uno studio clinico randomizzato, effettuato su 287 pazienti, Major e collaboratori riportano la superiorità di 4 mg di zoledronato, il difosfonato più potente attualmente in commercio, rispetto a 90 mg di pamidronato in termini di efficacia nel normalizzare i livelli di calcemia [Major 2001]. La RS di Saunders et al. non aveva peraltro incluso tra gli studi il RCT di Major et al. [2001], in quanto i pazienti non venivano reidratati prima della misurazione della calcemia, e quest'ultima è inversamente correlata al grado di idratazione del paziente.

In uno studio, condotto da Pecherstorfer, l'ibandronato si è dimostrato equivalente al pamidronato nei pazienti con ipercalcemia lieve-moderata e superiore al pamidronato in quelli con ipercalcemia grave [Pecherstorfer 2003].

Confronto tra differenti dosaggi di un BF

Quattro studi clinici randomizzati hanno confrontato l'efficacia di differenti dosaggi di pamidronato nel normalizzare i livelli di calcemia [Body 1989; Davis 1989; Gallacher 1991; Nussbaum 1993 A]. Tre di questi studi hanno arruolato un esiguo numero di pazienti e non hanno dimostrato differenze significative tra dosi di 30, 60, 90 mg [Body 1989; Davis 1989; Gallacher 1991]. Un ampio trial clinico randomizzato ha invece evidenziato un'efficacia maggiore per dosaggi crescenti di farmaco ($p < 0,001$) [Nussbaum 1993 A].

I risultati di tre studi clinici randomizzati, di cui due prevedevano la somministrazione di ibandronato [Pecherstorfer 1996; Ralston 1987] ed uno quella di alendronato [Nussbaum 1993 B], hanno permesso di dimostrare una correlazione statisticamente significativa tra dose di farmaco e risposta al trattamento.

Confronto tra differenti tempi di somministrazione dello stesso dosaggio di BF

Sei studi clinici randomizzati che prevedevano la somministrazione di pamidronato [Body 1989; Davis 1989; Dodwell 1992; Gucaip 1994; Morton 1988; Sawyer 1990] e due che prevedevano la somministrazione di alendronato [Nussbaum 1993; Zysset 1992] hanno paragonato differenti tempi di somministrazione dello stesso dosaggio di farmaco; non è stata evidenziata nessuna differenza in termini di efficacia tra i gruppi a confronto.

Efficacia in termini di tempo alla recidiva dell'ipercalcemia

Sebbene il tempo alla recidiva sia solo un obiettivo secondario degli studi sinora effettuati in tale setting di pazienti, alcuni trials clinici randomizzati, caratterizzati da una solida metodologia statistica, hanno evidenziato come la somministrazione di pamidronato sia in grado di incrementare significativamente il tempo alla recidiva biochimica rispetto alla sola idratazione [Gucaip 1994], al clodronato [Purohit 1995] o all'etidronato [Ralston 1989]. Nello studio di Major inoltre lo zoledronato ha dimostrato di incrementare significativamente la durata mediana della normocalcemia rispetto al pamidronato (32 vs 18 giorni) [Major 2001].

Eventi avversi

Gli EA associati all'uso di BF sono descritti in maniera dettagliata nel capitolo 2 di questa LG. Nella revisione sistematica di Saunders et al. [2004], che aveva incluso 24 studi sull'efficacia dei BF nel trattamento dell'ipercalcemia, si afferma che i BF erano risultati ben tollerati e che l'iperpiressia rappresentava l'evento avverso più frequente, seguito da diverse alterazioni non sintomatiche dei parametri biochimici. La RS di Saunders et al. non aveva peraltro incluso tra gli studi il RTC di Major et al. [2001], in quanto i pazienti non venivano reidratati prima della misurazione della calcemia. Nello studio di Major et al. 287 pazienti con ipercalcemia moderata/grave venivano randomizzati a ricevere 90 mg di pamidronato oppure due diversi dosaggi di zoledronato (4 mg o 8 mg, infusi in 5 minuti). Nel braccio in trattamento con 8 mg si è osservata una maggiore frequenza di danni renali di grado 3-4 (5,2%) ed una maggiore mortalità per tutte le cause a 56 giorni (33%) rispetto al braccio in trattamento con 4 mg (2,3% e 19%, rispettivamente) [Major 2001; Schwartz 2009; FDA-Zometa 2001].

Sintesi delle evidenze e raccomandazioni

I bifosfonati sono in grado di normalizzare i livelli elevati di calcio circolante in più del 70% dei pazienti e rappresentano pertanto i farmaci di riferimento per il controllo di questa sindrome metabolica [Saunders 2004]. Gli studi randomizzati pubblicati evidenziano una correlazione dose/effetto per ciascun difosfonato ed una maggiore efficacia dei bifosfonati più potenti rispetto a bifosfonati di potenza inferiore. Poiché i bifosfonati non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti ipercalcemici, il loro impiego nell'ipercalcemia lieve e asintomatica (< 3 mmol/L) deve essere valutato caso per caso.

**I
A**

L'utilizzo dei BF è raccomandato nei casi di ipercalcemia acuta e/o sintomatica da moderata a grave, in associazione alla terapia idratante.

6. BIBLIOGRAFIA

Introduzione

- Altman RD, Johnston CC, Khari MRA, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis ossificans). *N Engl J Med* 1973; 289: 1379-84.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-36.
- Body JJ, Dunon JC. Treatment of tumour-induced hypercalcaemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of tumour type. *Ann Oncol* 1994; 5: 359-63.
- Cancer Care Ontario (2000) New drug funding program. Available from: URL: www.cancercare.on.ca/treatment/newdrugs.html.
- Woo RE, Winter MC, Cameron D, et al; AZURE (BIG01/04) Investigators. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 1099-105.
- 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. Review.
- Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Supp Oncol* 2007; 5: 475-82.
- Gelormino E, Pagano E, Appiano S, et al. Adapting clinical practice guidelines to a regional oncology network: the Piedmont experience. *Epidemiol Prev* 2007; 31: 25-33. Italian.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al; ABCSG-12 Trial Investigators; Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57. (erratum in: *J Clin Oncol* 2004; 22: 1351. Dosage error in article text).
- Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. *JAMA* 2009; 301: 710-1.
- McKeage K, Plosker GL. Zoledronic acid: a pharmaco-economic review of its use in the management of bone metastases. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 251-68.
- OsMed (Gruppo di lavoro). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009. (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2008>).
- Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman R. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 1289-93
- Santini D, Vespasiani-Gentilucci U, Vincenzi B, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003; 14: 1468-76.
- Santini D, Galluzzo S, Vincenti G, et al. New developments of aminobisphosphonates: the double face of Janus. *Ann Oncolo* 2007; 18: vi 164-vi 167.
- Schivazappa C, Baldini E, Cortesi E, Dauria G, Roila F, Berto P. Cost analysis of tumor-induced osteolysis treated with intravenous zoledronic acid and pamidronate: a time-motion study. *Recenti Prog Med* 2007; 98: 12-5.

- Schivazappa C, Berto P, Baldini E, Barni S, Dauria G, Cortesi E. Cost-effectiveness of oral ibandronate, i.v. zoledronic acid and i.v. generic pamidronate in the management of metastatic bone disease in breast cancer patients: two parallel studies *Recenti Prog Med* 2008; 99: 27-31.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 25-34.
- Singer FR, Ritch PS, Lad TE, et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate: a controlled, multicenter study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 471-6.
- Smith R, Russell RGG, Bishop M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet* 1971; 1: 945-7.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-85.

Eventi avversi

- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 61-70.
- AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
- AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update Approved by the Board of Trustees January 2009. (http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf)
- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009; 27: 221-6.
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3289-94. Epub 2006 Jul 27.
- Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol* 2009; 20: 600-1.
- Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
- Bamias A, Kastiritis E, Melakopoulos I, et al. Osteonecrosis of the jaw incidence and contributing risk factors in cancer patients treated with IV bisphosphonates: A Veterans Administration Healthcare study. *J Clin Oncol* 2008; 26: (May 20 suppl; abstr 16025).
- Bell R, Diel IJ, Body JJ, Bergström B. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Suppl* 2004; 2: 132.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593-602.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-36.
- Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-21.
- Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355: 2278-81.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1399-405.

- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133-7.
- Body JJ, Diel IJ, Tripathy D, Bergström B. Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 299–302.
- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; 44: 857-69.
- Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009; 44: 173-5.
- Burr DB, Allen MR. Mandibular necrosis in beagle dogs treated with bisphosphonates. *Orthod Craniofac Res* 2009; 12: 221-8.
- Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodríguez J, Carreter de Granda E, Sicilia Guillén F. [Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma during and after treatment with zoledronic acid]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Oct 21;127(15):576-9. Spanish.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010 ; 304: 657-63.
- Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48: 268.
- 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.
- Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676-9; discussion 1676-9.
- Chen L, Nikolas TN, Markowitz G, et al. Retrospective analysis of renal toxicity in breast cancer patients following zoledronic acid or pamidronate treatment. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 564.*
- Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009; 76: 209-11.
- Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2698-9.
- Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al. Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2011.
- Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007 Jul;21(7):1545-8. Epub 2007 Apr 5.
- Diel IJ, Bergner R. Re: Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *Oncologist* 2005; 10: 82-3.
- Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Supp Oncol* 2007; 5: 475-82.
- Diel IJ, Weide R, Köppler H, Antràs L, Smith M, Green J, Wintfeld N, Neary M, Duh MS. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer*. 2009 Jun;17(6):719-25. doi: 10.1007/s00520-008-0553-7. Epub 2008 Dec 17.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006; 91: 968-71.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaikovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117-20.

- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102; discussion 99-102.
- Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West D, Mehta J, Bennett CL. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* 2008 Dec;9(12):1166-72.
- Erichsen R, Christiansen CF, Frøslev T, Jacobsen J, Sørensen HT. Intravenous bisphosphonate therapy and atrial fibrillation/flutter risk in cancer patients: a nationwide cohort study. *Br J Cancer* 2011; 105: 881-3. doi: 10.1038/bjc.2011.338.
- EMA (European Medicines Agency). OPINION OF THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE PURSUANT TO ARTICLE 5(3) OF REGULATION (EC) No 726/2004, ON BISPHOSPHONATES AND OSTEONECROSIS OF THE JAW. EMA/CHMP/292474/2009, EMA/H/A-5(3)/1130. Settembre 2009.
- <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29112509en.pdf> e <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29247409en.pdf>
- EMA 2011 a. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 15/04/2011.
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- EMA 2011 b. European Medicines Agency. Domande e risposte sulla revisione di bifosfonati e fratture da stress atipiche. 13/07/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf
- Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4037-8.
- FDA. Update of Safety Review Follow-up to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates . [Posted 11/12/2008]
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm>
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.
- Fusco V, Baraldi A, Loidoris A, et al; Rete Oncologia di Piemonte e Valle d'Aosta ONJ Study Group. Jaw osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *J Oral Maxillofac Surg* . 2009; 67: 1775.
- Garcia-Garay C, Gonzalez-Garcia C, Juliana Majado M, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. Experience of two hospitals. *Blood* 2006; 108: Abstract 5086.
- Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 349-53.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al; ABCSG-12 Trial Investigators; Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91.
- Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, et al; Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. 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. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 32-40.
- Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341: c4444. doi: 10.1136/bmj.c4444.
- Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 2008; 19: 2091-2.
- Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 Years. *Oncologist.* 2005 Nov-Dec;10(10):842-8.
- Heckbert SR, 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.

- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 826-36.
- Imrie K, Stevens A, Makarski J, Esmail R, Meharchand J, Meyer R, and the members of the Hematology Disease Site Group. The Role of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications for Patients with Multiple Myeloma: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). March 12, 2007.
- Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 2015-9.
- Johnson kb, Gable P, Kaime EM, Luiken G, Castillos T, Hu J. Significant deterioration in renal function with the new bisphosphonate, zoledronic acid. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 2968).
- Joyce AT, Harrison DJ, Jun S, Feliu AL, Anthony M. Risk of renal failure associated with IV bisphosphonate use in patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8104.*
- Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-21.
- Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. *JAMA* 2009; 301: 710-1.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 2464-72.
- Kyrgidis A. Novel hypotheses in the etiopathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2554.
- Kyrgidis A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 253-4.
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1047-53. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4634-8.
- Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358: 1304-6.
- Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone* 2009; 45: 843-52.
- Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 219-28. doi: 10.2165/00002018-200932030-00004.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
- Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 433-9.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23.
- Mawardi H, Treister N, Richardson P, et al. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 593-601.

- Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts 26 suppl: 20526, 2008.
- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 3: CD003188.
- Migliorati CA, Covington JS 3rd. New oncology drugs and osteonecrosis of the jaw (ONJ). J Tenn Dent Assoc 2009; 89: 36-8; quiz 38-9.
- Ministero della Salute. Raccomandazioni per la prevenzione dell'osteonecrosi della Mascella - Mandibola da Bifosfonati. 22/09/2009 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf).
- Musto P, Petrucci MT, Brighen S, et al; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. Cancer 2008; 113: 1588-95.
- Nordstrom BL, Langer C, Hussain A, et al. Renal function among cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid in a real world setting. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 19540.
- Nickolas TL, Chen L, Markowitz G, et al. Renal toxicity associated with zoledronic acid and pamidronate in multiple myeloma patients: A retrospective study. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 17515.
- Novartis Pharma Stein AG Stein, Switzerland for Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936. ZOMETA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. REV: OCTOBER 2009 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf).
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1294-301.
- Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. Cancer 2007; 109: 1090-6.
- Oliver R, Badr M. Interventions for the prevention of osteonecrosis of the jaws in patients receiving bisphosphonate therapy undergoing oral surgery. (Intervention protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2. Art. No.: CD008355.
- Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, Diel I, Bergström B. Long-term safety of intravenous ibandronate for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. Clin Drug Investig 2006; 26: 315-22.
- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. Kidney Int 2008; 74: 1385-93.
- Powell LD, Nguyen J, Singh M, Kay K. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic cancer. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 20591) ASCO 2008.
- Reuter CWM, Morgan MA, Winkler T, Fenner M, Ganser A, Grünwald V. Effectiveness of Carboplatin (C) plus weekly docetaxel (D) as second-line treatment for docetaxel-resistant, hormone-refractory prostate cancer (HRPC). ECCO 15 – 34th ESMO Multidisciplinary Congress, 20-24 September 2009, Berlin, Germany European Journal of Cancer Supplements, Vol 7 No 2, September 2009, Page 420.
- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 2009; 20: 137-45.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 1995; 13: 2427-30.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J 2001; 7: 377-87
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003; 98: 1735-44. A
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 3150-7. B

- Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36-43.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 May;62(5):527-34.
- Ruggiero SL. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): Initial Discovery and Subsequent Development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:13-18.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
- Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008; 14: 277-85.
- Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics* 2009; 64: 18-23.
- Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission--FDA drug information that never reaches clinicians. *N Engl J Med* 2009; 361: 1717-20.
- Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 61-6.
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010 Nov;25(11):2267-94. [Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1987.]
- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277-84.
- Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010; 18: 449-60.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniogra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
- Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897-907.
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303-17.
- Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, et al; MF 4434 Study Group. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 743-50.
- Uvef (Unità di valutazione dell'efficacia del farmaco) Veroma. Ibandronato. 07-03-2006. (http://www.uvef.it/web/index.php?pag=ricerca-farmaci&id_farm=126)
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-62.
- van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OLM, Cleton FJ, Hermans J, et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 1987; ii: 983-5.
- Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 831-2.
- Yamaguchi T, Sugimoto T. [New development in bisphosphonate treatment. When and how long should patients take bisphosphonates for osteoporosis?] *Clin Calcium* 2009; 19: 38-43. Review. Japanese.

- Yarom N, Fedele S, Lazarovici TS, Elad S. Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 2010 A; 68: 705.
- Yarom N, Elad S, Madrid C, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates - a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol* 2010; 46: e1. B
- Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-7.
- Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54: 1066-72.
- Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1016-24.
- Wilkinson GS, Baillargeon J, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Atrial fibrillation and stroke associated with intravenous bisphosphonate therapy in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4898-905.
- Wysowski DK. Oral bisphosphonates and oesophageal cancer. *BMJ* 2010; 341:4506 doi: 10.1136/bmj.c4506.
- Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360: 89-90.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61. Review. Erratum in: *Ann Intern Med* 2006; 145: 235.
- Woo SB, Mawardi H, Treister N. Comments on "Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification". *Oral Oncol* 2009; 45: 740.
- Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008; 30: 1224-30.
- Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 917-23.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology* 2006; 134: 620–3.
- Zervas K, Mihou D, Katodritou E, et al; Greek Myeloma Study Group. VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group. *Ann Oncol* 2007; 18: 1369-75.

Carcinoma della mammella

- Abrams H L, Spiro R, and Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer (Phila.)*, 1950; 23: 74–85.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Randu E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 32: 78-85.
- Alonso-Coello P, García-Franco AL, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for preosteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008; 336: 126-9.
- Body J-J, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1399–1405.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004 22; 90: 1133-7.
- Brufsky A. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *The Oncologist* 2008; 13: 187-95.
- Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss

by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008; 112: 1001-10.

- Cheung AM, Detsky AS. Osteoporosis and Fractures Missing the Bridge? *JAMA* 2008; 299: 1468-70.
- Coleman RE, Rubens RD. Bonemetastases and breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 1985; 12: 251-70.
- Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al. Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04). San Antonio Breast Cancer Symposium 2011.
- Conte PF, Latrielle J, Mauriac L, Calbresi F, Santos R, Campos D, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomised controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(9):2552-9.
- Diel IJ, Marschner N, Kindler M, Lange O, Untch M, Hurtz HJ, et al. Continual oral versus intravenous interval therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases. Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 1999; Chicago. Chicago: American Society of Clinical Oncology, 1999.
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1051-7.
- Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, Porkka L, Kairento A-L, Selander K, et al. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1983;1:146-9.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al; ABCSG-12 Trial Investigators, Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-91.
- Gralow JR. Bone density in breast cancer: when to intervene? *J Clin Oncol* 2007; 25: 3194-7.
- Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2644-52.
- Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007; 96: 1796-801.
- Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, Georgopoulou AP. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer Care* 2009;18(6):653-6.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 826-36.
- Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, Holmberg E, Carstensen J, Wallgren UB, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomised, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Research* 1999;19:3383-92.
- Järvinen TL, Sievänen H, Khan KM, et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008; 336: 124-6.
- Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19: 663-7.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-21.
- Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomised study. *Journal of Internal Medicine* 1999;246:67-74.
- Leung K-G, Johannsson G, Leong GM, et al. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 693-721.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000;88(5):1082-90.
- Mardia J, Bohunický L, Chovanec J, Sálek T, Koza I. Adjuvant clodronate therapy in patients with locally

advanced breast cancer--long term results of a double blind randomized trial. Slovak Clodronate Collaborative Group. *Neoplasma* 2000; 47: 177-80.

- Martoni A, Guaraldi M, Camera P, Biagi R, Marri S, Beghe F, et al. Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphonate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. *Oncology* 1991;48: 97-101.
- Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, et al. Does adjuvant bisphosphonate in early breast cancer modify the natural course of the disease? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 279-86.
- McCloskey E. Effects of third-generation of aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1044-51.
- Mincey BA. Osteoporosis in women with breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 53-7.
- Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 127-132.
- NICE. Breast cancer (advanced): diagnosis and treatment. Clinical Guideline February 2009. (<http://guidance.nice.org.uk/CG81>)
- NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline. February 2009 (<http://guidance.nice.org.uk/CG80>)
- NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160, 2008. (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA160/Guidance/pdf/English>).
- NICE. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. September 2008. (<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=42361>)
- Novartis Pharma Stein AG Stein, Switzerland for Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936. ZOMETA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. REV: OCTOBER 2009 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf).
- Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 2007; 46: 664-8.
- Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(1):59-65.
- Paterson A, McCloskey E, Redzepovic J, Ott I, Gust R. Cost-effectiveness of oral clodronate compared with oral ibandronate, intravenous zoledronate or intravenous pamidronate in breast cancer patients. *J Int Med Res.* 2008 May-Jun;36(3):400-13.
- Pavlakis et al. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, issue 3. Art. No.: CD003474. DOI:10.1002/14651858.CD003474.pub2. (aggiornamento letteratura al 2007)
- Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3629-35.
- Pfeilschifter J, Diel JJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1570-93.
- Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: S3- S18.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87.
- Rosen L, Gordon D, Kaminski M, et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1735-44.
- Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36-43.

- Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. Ten-year follow-up of 3 years of oral adjuvant clodronate therapy shows significant prevention of osteoporosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4289-95.
- Sanna G, Preda L, Bruschini R, et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1512-6.
- SIGN. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. 2003. (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html>)
- Siris ES, Brennan SK, Miller PD et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological interventions to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-12.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniogra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
- Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, et al; MF 4434 Study Group. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 743-50.
- Tubiana-Hulin M, Beuzebec P, Mauriac L, Barbet N, Frenay M, Monnier A, et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bulletin du Cancer* 2001;88 (7):701-7.
- Valachis A, Polyzos NP, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D. Lack of evidence for fracture prevention in early breast cancer bisphosphonate trials: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 139-45.
- Van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OLM, Cleton FJ, et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 1987; ii: 983-5.
- Van Holten-Vaerzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OLM, Cleton FJ, Beex LVAM, Blijham G, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3): 491-8.
- Van Holten-Verzantvoort AT, Hermans J, Beex LV, et al. Does supportive pamidronate treatment prevent or delay the first manifestation of bone metastases in breast cancer patients? *Eur J Cancer* 1996; 32A: 450-4.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-62.
- Warr D, Johnston M, and members of the Breast Cancer Disease Site Group. Use of Bisphosphonates in Women with Breast Cancer Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). March 12, 2007. Report #1-11 (Version 2.2002)
- Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub3. (aggiornamento letteratura ad aprile 2011)
- Wu S, Dahut WL, Gulley JL. The use of bisphosphonates in cancer patients. *Acta Oncol* 2007; 46: 581-91.

Carcinoma della Prostata

- Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results in Cancer Research* 116: 67-72, 1989;116:67-72.
- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009; 27: 221-6.
- Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
- Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002; 167: 2361-67.

- Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C, Vana F, Lamanna G, Tampellini M, Porpiglia F, Angeli A, Scarpa RM, Dogliotti L. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 93: 633-638, 2005.
- Berry S, Waldron T, Winquist E, Lukka H, and the Members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group. The Use of Bisphosphonates in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer. Practice Guideline Report #3-14. program in evidence based care. A Cancer Care Ontario Program. Report Date: January 10, 2005.
- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; 44: 857-69.
- Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PRO5 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1300-11.
- Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009; 10: 872-6.
- Elomaa I, Kylmäälä T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M, Jauhiainen K, Ala-Opas M, Roos L, Seppänen J, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol*. 1992;24(2):159-66.
- Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, Chik, Ding K, Elliot C, Parulekar W. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(Sept 1 (17)):3335-3342.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.
- Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6410-6417.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4426-34.
- Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 449-52.
- Krupski TL, Smith MR, Lee WC, et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 2004; 101: 541-9. Erratum in: *Cancer* 2004; 101: 2370.
- Kylmäälä T, Tammela T, Risteli L, Risteli J, Taube T, Elomaa I. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *European Journal of Cancer* 1993;29A(6): 821-825.
- Kylmäälä T, Taube T, Tammela TL. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain: A double-blind placebo controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *British Journal of Cancer* 1997;76:939-942.
- Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer--results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 765-76.
- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-93.
- NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008.
- Novartis Pharma Stein AG Stein, Switzerland for Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936. ZOMETA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. REV: OCTOBER 2009 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf).
- Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 1724-8.

- Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 2007; 46: 664-8.
- Rodrigues P, Hering FO, Bruna P, Meller A, Afonso Y. Comparative study of the protective effect of different intravenous bisphosphonates on the decrease in bone mineral density in patients submitted to radical prostatectomy undergoing androgen deprivation therapy. A prospective open-label controlled study. *Int J Urol* 2007; 14: 317-20.
- Ryan CW, Huo D, Bylow K, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* 2007; 100: 70-5.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 Jan; 352: 154-64.
- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277-84.
- Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Urology* 1989;141:85–87.
- Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003; 20: 175-83.
- Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918-25.
- Strang P, Nilsson S, Brandstedt S. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Research* 1997;17: 4717–4721.
- Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 545-50.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-62.
- Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105: 1082-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08956.x.
- Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54: 1066-72.
- Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1328-31.
- Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006250.

Altri tumori solidi metastatici

- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32.
- Heras P, Karagiannis S, Kritikos K, Hatzopoulos A, Mitsibounas D. Ibandronate is effective in preventing skeletal events in patients with bone metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16: 539-42.
- Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-9.

- Novartis Pharma Stein AG Stein, Switzerland for Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936. ZOMETA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. REV: OCTOBER 2009 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf).
- Pandya KJ, Gajra A, Warsi GM, Argonza-Aviles E, Ericson SG, Wozniak AJ. Multicenter, randomized, phase 2 study of zoledronic acid in combination with docetaxel and carboplatin in patients with unresectable stage IIIB or stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67: 330-8.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13:2427-30.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150-7.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-21.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-176.
- Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002068. DOI: 10.1002/14651858.CD002068.
- Wong R, Shukla VK, Mensinkai S, Wiffen P. An assessment of bisphosphonate drugs to manage pain secondary to bone metastases [Technology overview no 14]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004.

Mieloma multiplo

- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-94.
- Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Castañeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2007;24(2):227-30
- Badros A, Weikel D, Salama A, et al.. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-52.
- Balla J. The issue of renal safety of zoledronic acid from a nephrologist's point of view. *Oncologist* 2005; 10: 306-8; author reply 311-2.
- Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D, Pater J, Johnston D, Zee B. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1397-402.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:593-602.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-36.
- Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x.
- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; 44: 857-69.
- Brincker JW, Abildgaard N. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo controlled trial. *British Journal of Haematology* 1998;101:280-6.
- Cafro AM, Barbarano L, Nosari AM, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 111-6.

- Daragon A, Humez C, Michot CXL. Treatment of multiple myeloma with etidronate results of a Multicentre double-blind study. *European Journal of Medicine* 1993;2:449–52.
- Delmas PD, Charhon S, Chapuy MC, Vignon E, Briancon D, Edouard C, et al. Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate (Cl2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metabolic Bone Disease and Related Research* 1982;4:163–8.
- Diel et al. Adverse effects of bisphosphonates : current issues. *J Supp Oncol* 2007; 5:475-482.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91: 968-71.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117-20.
- Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003188.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102; discussion 99-102.
- Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 973-82.
- Heim ME, Clemens MR, Queißer W, Pecherstorfer M, Boewer C, Herold M, et al. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma. *Onkologie* 1995;18:439–48.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 826-36.
- Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 2008; 13: 330-6.
- Imrie K, Stevens A, Makarski J, Esmail R, Meharchand J, Meyer R, and the members of the Hematology Disease Site Group. The Role of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications for Patients with Multiple Myeloma: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). March 12, 2007.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 749–57.
- Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 2015-9.
- Kraj M, Poglód R, Pawlikowsky J, Maj S. The effect of long-term pamidronate treatment on skeletal morbidity in advanced multiple myeloma. *Acta Haematologica Polonica* 2000;31:379–89.
- Kumar A, Djulbegovic B. Myeloma (multiple). *Clin Evid* 2006; (15): 1-29.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-9.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev* 2003; 194: 112-39. Review.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 2464-72.

- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1047-53.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I. Randomized, placebo-controlled Multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340:1049–52.
- Leng Y, Chen SL, Shi HZ. Effects of pamidronate disodium (Bonin) combined with chemotherapy on bone pain in multiple myeloma. *Hang tian yi xue yu yi xue gong cheng = Space Medicine & Medical Engineering* 2002;15(5):377–8.
- Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD003188.
- McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2001 Jun;113(4):1035-43.
- Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2353-9.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989-99.
- Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Carella AM. Pamidronate for early-stage, untreated myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3177-8; author reply 3178.
- Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113: 1588-95.
- Nickolas TL, Chen L, Markowitz G, et al. Renal toxicity associated with zoledronic acid and pamidronate in multiple myeloma patients: A retrospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 17515.
- Novartis Pharma Stein AG Stein, Switzerland for Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936. ZOMETA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. REV: OCTOBER 2009 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s018lbl.pdf).
- Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, et al; Gruppo Italiano Studio Linfomi. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 56-64.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735-44.
- Santini D, Vespasiani Gentilucci U, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003; 14: 1468-76. Review.
- Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4482-6.
- Smith A, Wisloff F, Samson D; UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132: 410-51.
- Terpos E, Palermos J, Tsionos K, Anargyrou K, Viniou N, Papassavas P, et al. Effect of pamidronate administration on markers of bone turnover and disease activity in multiple myeloma. *European Journal of Haematology* 2000;65:331–6.
- Terpos E, Viniou N, de la Fuente J, Meletis J, Voskaridou E, Karkantaris C, et al. Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and b2-microglobulin in multiple myeloma. *European Journal of Hematology* 2003;70: 34–42.

- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303-17.
- Tosi P, Zamagni E, Cangini D, et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006; 108: 3951-2.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-62.
- Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1328-31.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology* 2006; 134: 620-3.

Ipercalcemia

- Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer related hypercalcaemia. *Semin Oncol* 1990; 17: 16-25.
- Bilezikian JP. Management of acute hypercalcaemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196-203.
- Body JJ, Magritte A, Seraj F, et al. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor associated hypercalcemia: a randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 923-28.
- Davis JR, Heath DA. Comparison of different dose regimes of aminohydroxypropylidene- 1,1 –bisphosphonate (APD) in hypercalcaemia of malignancy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 269-74.
- Dodwell DJ, Howell A, Morton AR, et al. Infusion rate and pharmacokinetics of intravenous pamidronate in the treatment of tumour-induced hypercalcaemia. *Postgrad Med J* 1992; 68: 434-39.
- FDA. Drugs@FDA. Approval history of NDA 1. 021223: Zometa. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. 2001 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-223_Zometa.cfm)
- Gallacher SJ, Ralston SH, Fraser WD, et al. A comparison of low versus high dose pamidronate in cancer-associated hypercalcemia. *Bone Miner* 1991; 15: 249-56.
- Grill V, Rankin W, Martin TJ. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) and hypercalcaemia. *Eur J Cancer* 1998; 34: 222-29.
- Grill V, Martin TJ. Hypercalcaemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 1: 253-63.
- Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992; 10: 134-42.
- Gucalp R, Theriault R, Gill I, et al. Treatment of cancer associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1935-44.
- Hasling C, Charles P, Mosekilde L. Etidronate disodium for treating hypercalcaemia of malignancy: a double blind, placebo-controlled study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 433-37.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
- Morton AR, Cantrill JA, Craig AE, et al. Single dose versus daily intravenous aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) for the hypercalcaemia of malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 811-4.
- Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Singledose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993; 95: 297-304.A
- Nussbaum SR, Warrell RP, Jr., Rude R, et al. Doseresponse study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1618-23. B
- Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour associated hypercalcemia. *Acta Oncol* 1992; 31: 861-64.

- Pecherstorfer M, Hermann Z, Body JJ, et al. Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 268-76.
- Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a randomised multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003; 11: 539-47.
- Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 1289-93.
- Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et al. Dose response study of ibandronate in the treatment of cancer associated hypercalcemia. *Br J Cancer* 1987; 75: 295-300.
- Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1989; 2: 1180-82.
- Rizzoli R, Buchs B, Bonjour JP. Effect of a single infusion of alendronate in malignant hypercalcaemia: dose dependency and comparison with clodronate. *Int J Cancer* 1992; 50: 706-12.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, Broadley K. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess.* 2004;8(4):1-176.
- Rotstein S, Glas U, Eriksson M, et al. Intravenous clodronate for the treatment of hypercalcaemia in breast cancer patients with bone metastases - a prospective randomised placebo-controlled multicentre study. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 890-93.
- Russell RG, Rogers M, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 53-65.
- Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S; Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* 2004; 18: 418-31.
- Sawyer N, Newstead C, Drummond A, et al. Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate (APD)) as single shot treatment of hypercalcaemia. *Bone Miner* 1990; 9: 121-28.
- Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission--FDA drug information that never reaches clinicians. *N Engl J Med* 2009; 361: 1717-20.
- Twycross R. Biochemical syndromes. In Twycross R ed. *Symptom management in advanced cancer*. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1997: 132-42.
- Warrell RPJ, Murphy WK, Schulman P, et al. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1467-75.
- Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rP in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994; 73: 2223-30.
- Zysset E, Ammann P, Jenzer A, et al. Comparison of a rapid (2-h) versus a slow (24-h) infusion of alendronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Bone Miner* 1992; 18: 237-49.

APPENDICI

APPENDICE 1

Traduzione libera di parti del Position Statement sull'Osteonecrosi da BF dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

(AAOMS. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – Update 2009. La versione originale integrale è recuperabile all'indirizzo: http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf)

STRATEGIE DI GESTIONE PER I PAZIENTI TRATTATI CON BF

PREVENZIONE DELLA BRONJ

Prima del trattamento mensile con BF I.V., il paziente deve sottoporsi a un esame approfondito per via orale, i denti non recuperabili devono essere rimossi, devono essere completate tutte le procedure odontoiatriche invasive con lo scopo di raggiungere una ottimale salute parodontale. Tre studi hanno riportato che i trattamenti odontoiatrici di prevenzione hanno diminuito il rischio di ONJ tra i pazienti con neoplasie maligne trattati con BF I.V. [Dimopoulos 2009; Ripamonti 2009; Mehrotra 2008]. Questi risultati suggeriscono che, sebbene l'ONJ non sia eliminata del tutto, la valutazione orale e gli eventuali trattamenti prima di iniziare la terapia con BF I.V. riduce il rischio di ONJ. Il rischio di sviluppare ONJ associata all'uso orale di BF, anche se molto piccolo, appare aumentato quando la durata della terapia è superiore a tre anni. Questo periodo può essere ridotto alla presenza di certe comorbidità, come la terapia cronica con corticosteroidi. Se le condizioni sistemiche lo permettono, il clinico potrebbe prendere in considerazione l'interruzione dei BF orali per un periodo di tre mesi prima e tre mesi dopo un intervento di chirurgia dentale per ridurre il rischio di ONJ. Il razionale di un tale approccio si basa su dati estrapolati da studi che hanno dimostrato fluttuazioni nella funzione degli osteoclasti dovute alla terapia con BF e altri studi recenti che dimostrano una migliore gestione dell'ONJ con la sospensione del farmaco [Dimopoulos 2009; Ripamonti 2009; Mehrotra 2008; Rosen 2000]. Sono necessari ulteriori studi prospettici a lungo termine per stabilire l'efficacia della sospensione temporanea del farmaco (drug holiday) nel ridurre il rischio di ONJ, per i pazienti trattati con BF orali. La riduzione del rischio può variare secondo la durata di esposizione al BF. La modifica o l'interruzione della terapia con BF per via orale deve essere fatto in consultazione con il medico curante e il paziente.

Obiettivi del trattamento

Gli obiettivi principali del trattamento per i pazienti a rischio di sviluppare o che hanno già sviluppato una BRONJ sono:

Priorità alle terapie oncologiche nei pazienti in trattamento con BF I.V.

- I pazienti oncologici possono trarre grandi vantaggi dall'effetto terapeutico dei BF, controllando il dolore osseo e riducendo l'incidenza delle complicanze scheletriche.

Conservazione della qualità della vita attraverso:

- L'educazione del paziente e la sua assicurazione
- Controllo del dolore
- Controllo delle infezioni secondarie
- Prevenzione dell'estensione della lesione e dello sviluppo di nuove aree di necrosi.

Strategie del trattamento [Marx 2005; Woo 2006; Ruggiero 2006(b); Migliorati 2005(b); AAEPs 2006]

A. Pazienti candidati a iniziare il trattamento con BF I.V.

L'obiettivo del trattamento per questo gruppo di pazienti è di ridurre al minimo il rischio di sviluppare ONJ. Anche se una piccola percentuale di pazienti trattati con BF I.V. può sviluppare l'osteonecrosi della mandibola spontaneamente, la maggior parte di loro presenta questa complicanza dopo interventi dentoalveolari (Durie 2005, Hoff 2006; Badros 2006). Di conseguenza, se condizioni cliniche lo permettono, l'inizio della terapia con BF deve essere rimandato fino a quando la salute orale non sia in buone condizioni [Dimopoulos 2009; Ripamonti 2009; Mehrotra 2008]. Tale decisione deve essere presa in collaborazione con il medico curante, il dentista e altri specialisti coinvolti nella cura del paziente.

I denti non recuperabili e i denti con una prognosi infausta devono essere estratti. Altri interventi dentoalveolari elettivi dovrebbero essere completati prima dell'inizio dei BF. Dall'esperienza con l'osteo-radionecrosi, appare opportuno che la terapia con BF deve essere ritardata, se le condizioni sistemiche lo permettono, fino a quando la mucosa nel sito di estrazione è riepitelizzata (14-21 giorni) o fino a quando si è verificata un'adeguata guarigione ossea. La prevenzione della comparsa di carie e i trattamenti odontoiatrici conservativi sono essenziali per il mantenimento della salute del cavo orale. Questo livello di cure deve essere continuato a tempo indeterminato.

I pazienti con protesi totale o parziale devono essere esaminati per eventuali traumi delle mucose, soprattutto lungo la regione linguale. È fondamentale che essi siano istruiti in materia di igiene orale e specificamente istruiti a segnalare qualsiasi tipo di dolore, gonfiore, o esposizione ossea.

I medici oncologi dovrebbero valutare e trattare i pazienti in previsione di iniziare terapia con BF analogamente a quei pazienti in attesa di iniziare la radioterapia alla testa e al collo. Le linee guida e i protocolli di prevenzione per l'osteo-radionecrosi sono a conoscenza della maggior parte dei medici oncologi e dei dentisti.

B. Pazienti asintomatici che ricevono BF I.V.

Mantenere una buona igiene orale è di fondamentale importanza nella prevenzione delle malattie dentarie che potrebbero richiedere un intervento chirurgico dentoalveolare. Procedure che coinvolgono direttamente l'osso dovrebbero essere evitate. I denti che non possono essere recuperati si possono trattare con la rimozione della corona e il trattamento endodontico delle restanti radici [AAEPs 2006]. Il posizionamento di impianti dentari deve essere evitato nel paziente oncologico esposto ai più potenti BF I.V. (zoledronico acido e pamidronato) con una somministrazione frequente (da 4 a 12 volte l'anno).

Nel mese di agosto 2007 è stata approvata dal FDA la somministrazione di acido zoledronico (Reclast®), una volta l'anno, per il trattamento dell'osteoporosi [FDA 2009]. Un grande studio prospettico e controllato (vs. placebo), ha stabilito l'efficacia per questo tipo di indicazione per 3 anni di trattamento [Black 2007]. Sono stati segnalati due casi di osteonecrosi della mandibola, uno nel gruppo di trattamento e uno nel gruppo di controllo, suggerendo un basso rischio di ONJ con questa modalità di trattamento della durata di 3 anni.

L'efficacia di una sospensione temporanea (drug holiday) per i pazienti in terapia annuale con acido zoledronico e il momento più opportuno per una chirurgia dentoalveolare (se necessaria) è sconosciuta e sono necessari ulteriori studi per la loro conferma.

C. Pazienti asintomatici che ricevono BF per via orale

I pazienti trattati con BF per via orale sono anch'essi a rischio di sviluppare ONJ ma in misura molto minore di quelli trattati con bifosfonati I.V. [Ruggiero 2004; Marx 2005; Migliorati 2005(a); Ruggiero 2006(a)]. L'ONJ può svilupparsi spontaneamente o in seguito a traumi minori. In generale, questi pazienti sembrano avere manifestazioni meno gravi di necrosi e di rispondere prontamente ai trattamenti specifici [Marx 2007; Carlson 2009].

La chirurgia dentoalveolare non sembra essere controindicata in questo gruppo. E' opportuno che i pazienti siano adeguatamente informati del basso rischio di guarigione di un osso compromesso. L'utilizzo degli indici di turnover osseo, unitamente ad una sospensione temporanea del farmaco, si è dimostrato un mezzo aggiuntivo per guidare la decisione terapeutica nei pazienti trattati con BF orali. L'efficacia dell'uso dei marcatori del turnover osseo per valutare il rischio di sviluppo di osteonecrosi della mandibola, richiede uno studio aggiuntivo prima di poter essere considerata un valido strumento di valutazione del rischio. Studi prospettici sono inoltre richiesti per stabilire l'efficacia della sospensione temporanea del farmaco nel ridurre il rischio di osteonecrosi.

Il rischio di osteonecrosi della mandibola potrebbe essere associato all'aumento della durata del trattamento con BF (superiore a tre anni). Non sono disponibili dati che suggeriscano che una dose mensile di BF orali (ibandronato [Boniva®], risedronato [Actonel®]) sia associata ad un elevato o ridotto rischio di ONJ rispetto ad una somministrazione settimanale.

La valutazione del rischio di una terapia a lungo termine con BF ovviamente richiede continue analisi e ricerche. Mancano ancora delle solide raccomandazioni derivanti da una ricerca clinica per i pazienti in trattamento con BF orali. Le strategie sotto riportate sono essenzialmente invariate rispetto a quelle dell'originale Position Paper (2006), e si basano sull'esperienza clinica dei medici coinvolti nella gestione di questi pazienti e studi di casistiche [Mehrotra 2008; Ruggiero 2006(b); Migliorati 2005(b); AAEPs 2006; Marx 2007].

Il rischio di sviluppare ONJ associato ai BF orali aumenta quando la durata del trattamento supera tre anni. Sebbene non ci siano forti livelli di evidenza, la Task Force considera queste strategie come prudenti linee guida che non compromettono la gestione dell'osteoporosi nei pazienti in trattamento con BF orali. Non appena saranno disponibili ulteriori dati e maggiori livelli di evidenza, queste strategie saranno aggiornate e se necessario modificate.

Per i pazienti che hanno ricevuto BF per meno di tre anni e non hanno fattori di rischio dal punto di vista clinico, non è necessaria una variazione o un ritardo del programma chirurgico. Con questo si intende tutto ciò che va dalle comuni procedure odontoiatriche alla chirurgia orale e maxillo-facciale. Questo suggerisce che se sono posizionati impianti

dentari, si dovrebbe fornire il consenso informato riguardo al possibile fallimento di futuri impianti e possibile ONJ se il paziente continua l'assunzione di BF. Questi pazienti dovrebbero essere inseriti in un regolare programma di monitoraggio. Si consiglia inoltre di contattare colui che ha prescritto i BF orali per suggerire un attento monitoraggio di questi pazienti e considerare o una dose alternata o una sospensione temporanea o una terapia alternativa ai BF orali.

Per i pazienti che hanno assunto BF per meno di tre anni ed hanno effettuato una terapia concomitante con corticosteroidi, si dovrebbe contattare colui che ha prescritto i BF per considerare una sospensione della terapia almeno tre mesi prima della chirurgia orale, se le condizioni sistemiche lo permettono. La terapia con BF non dovrebbe essere riavviata fino a che non sia stata raggiunta la guarigione dell'osso. Queste raccomandazioni derivano dall'opinione di esperti con un'esperienza clinica significativa, così come l'ipotesi che la terapia concomitante con corticosteroidi potrebbe aumentare il rischio di ONJ e che una sospensione temporanea dei BF potrebbe ridurlo. Sono necessari studi prospettici a lungo termine per stabilire l'efficacia della sospensione del farmaco nel ridurre il rischio di ONJ in questi pazienti.

Per i pazienti che hanno assunto BF orali per più di tre anni con o senza prednisone o altri steroidi in concomitanza, il medico prescrivente dovrebbe considerare la sospensione tre mesi prima della chirurgia orale se le condizioni generali lo permettono. La terapia con BF non dovrebbe essere riavviata fino a che non sia stata raggiunta la completa guarigione dell'osso. Queste strategie derivano dall'opinione di esperti e da studi osservazionali [Marx 2007].

D. Pazienti con ONJ

Gli obiettivi del trattamento per i pazienti con diagnosi di BRONJ sono: eliminare il dolore, controllare le infezioni dei tessuti molli e dell'osso, e limitare la progressione della necrosi ossea. Questi pazienti rispondono in maniera meno prevedibile agli algoritmi terapeutici chirurgici per le osteomieliti e per le osteoradionecrosi. La toeletta chirurgica ha un effetto variabile nell'eradicazione dell'osso necrotico [Bone 2004; Marx 2003; Ruggiero 2004; Bagan 2006]. Potrebbe essere difficile ottenere un margine chirurgico con osso vitale vascolarizzato, dato che l'intera mascella è esposta all'influenza farmacologica dei bifosfonati. Pertanto un trattamento chirurgico dovrebbe essere ritardato, se possibile, e riservato ai pazienti con uno stadio 3 di malattia o in quei casi con sequestro osseo ben definito.

Le aree di osso necrotico, che sono una costante fonte di irritazione dei tessuti molli, dovrebbero essere rimosse o delimitate senza l'esposizione aggiuntiva di osso. I segmenti isolati di sequestro osseo dovrebbero essere rimossi senza esporre le aree di tessuto osseo non coinvolto [Kademani 2006]. L'estrazione dentaria nell'ambito di un tessuto osseo esposto e necrotico dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di sintomatologia dolorosa, dato che sembra improbabile che l'estrazione possa peggiorare la necrosi ossea.

I pazienti con BRONJ dovrebbero evitare le procedure chirurgiche dentoalveolari visto che questi siti chirurgici potrebbero evolvere in aree aggiuntive di osso necrotico esposto. I pazienti sintomatici con malattia di stadio 3 necessiterebbero di resezione ed immediata ricostruzione con una placca ricostruttiva o con un otturatore. Una serie di casi ha mostrato un risultato accettabile seguendo la terapia chirurgica per i pazienti con malattia di stadio 2 e 3 [Carlson 2009].

Gli effetti generali dell'esposizione ai bifosfonati devono essere riconosciuti dai clinici e dai

pazienti; questo può essere una potenziale causa di fallimento della ricostruzione. L'immediata ricostruzione con osso vascolarizzato o non vascolarizzato è ancora considerata potenzialmente problematica poiché l'osso necrotico potrebbe presentarsi ai margini di resezione o svilupparsi nei siti riceventi.

L'efficacia della terapia iperbarica in aggiunta al trattamento chirurgico e non chirurgico, è in corso di studio presso due centri con un trial clinico randomizzato [Freiberger 2009]. Risultati preliminari hanno mostrato un miglioramento nella guarigione delle ferite e nella valutazione del dolore a lungo termine, ma il suo utilizzo come unica modalità di trattamento per la BRONJ non è ancora validata. Case reports hanno documentato l'utilizzo di altre strategie terapeutiche non chirurgiche, come plasma ricco di piastrine, ormone paratiroideo e proteine morfogenetiche dell'osso [Lee 2007]. L'efficacia di queste modalità di trattamento deve essere ancora supportata da studi controllati.

Staging e strategie di trattamento

STAGING

Dalla pubblicazione del Position Paper originale (2007) si sono resi necessari dei cambiamenti nel sistema di staging in modo da poter meglio stratificare i pazienti. Nello specifico, è stato introdotto uno Stadio 0, per comprendere quei pazienti che accusano sintomi non specifici, o hanno anomalie cliniche o radiologiche che possono essere ricondotte al trattamento con BF. Attualmente non è noto il rischio di progressione ad uno stadio più avanzato per un paziente in Stadio 0. E' stata anche modificata la definizione di Stadio 3, per includere e meglio categorizzare le patologie mascellari avanzate.

Al fine di introdurre linee guida di trattamento razionali e raccogliere dati per valutare la prognosi di pazienti che hanno avuto un trattamento con BF (I.V. o orali), l'AAOMS propone il seguente sistema di staging:

Pazienti a rischio: apparente assenza di osso necrotico esposto in pazienti asintomatici che sono stati trattati con BF (I.V. o orali).

Stadio 0: pazienti senza evidenza clinica di osso necrotico, ma presenza di sintomi non specifici o reperti clinici o radiologici, quali:

Sintomi:

- odontalgia non spiegata da causa odontogena;
- dolore osseo sordo al corpo della mandibola, che può irradiarsi in zona temporo-mandibolare;
- dolore ai seni nasali, che può essere associato ad infiammazione e ispessimento delle pareti dei seni mascellari;
- alterazione delle funzioni neurosensoriali.

Reperti clinici:

- perdita di denti non spiegata da periodontopatie croniche;
- fistole periapicali/periodontali che non sono associate con necrosi pulpare dovuta a carie.

Reperti radiologici:

- perdita di osseo alveolare o riassorbimento non attribuibile a periodontopatie croniche;
- cambiamenti nel pattern trabecolare (osso compatto denso) e persistenza di osso non rimodellato nelle tasche post-estrattive;

- ispessimento/invisibilità dei legamenti periodontali (ispessimento della lamina dura e ridotta dimensione dello spazio dei legamenti periodontali);
- restringimento dei canali alveolari inferiori.

Questi sintomi non specifici, che caratterizzano lo stadio 0, possono verificarsi in pazienti con precedente storia di malattia in Stadio 1, 2 o 3 che erano guariti e che non hanno evidenza di osso esposto.

Stadio 1: Osso necrotico e esposto in pazienti che sono asintomatici e non hanno evidenza di infezione.

Stadio 2: Osso necrotico e esposto in pazienti con dolore ed evidenza clinica di infezione.

Stadio 3: Osso necrotico e esposto in pazienti con dolore, evidenza clinica di infezione e uno o più dei seguenti:

- osso necrotico esposto che si estende oltre la regione ossea alveolare, ovvero al margine inferiore ed al ramo della mandibola, al seno mascellare ed allo zigomo nell'osso mascellare;
- fratture patologiche;
- fistole extraorali;
- comunicazioni oroantrali o oronasali;
- osteolisi che si estende al margine inferiore della mandibola o al pavimento dei seni.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO

A rischio: i pazienti a rischio di sviluppare BRONJ in virtù della loro esposizione ai bifosfonati, non necessitano di alcun trattamento. Tuttavia i pazienti dovrebbero essere informati del rischio di sviluppare BRONJ e dei sintomi e segni di questo processo patologico.

Stadio 0: prevede un trattamento sintomatico, ed un comportamento conservativo per altri fattori locali quali carie e patologie periodontali. La gestione generale dovrebbe includere il trattamento del dolore cronico ed il controllo delle infezioni con antibiotico-terapia quando necessario.

Stadio 1: questi pazienti beneficiano di colluttori antibatterici, come clorexidina 0,12%. Non c'è indicazione a trattamento chirurgico.

Stadio 2: questi pazienti beneficiano di colluttori antibatterici in associazione ad antibiotico-terapia. Tuttavia è ipotizzato che la patogenesi della BRONJ potrebbe essere correlata ai fattori avversi che influenzano il rimodellamento osseo; la BRONJ non è dovuta a un'eziologia infettiva primaria. La maggior parte dei batteri isolati sono sensibili alle penicilline. Chinolonici, metronidazolo, clindamicina, doxiciclina ed eritromicina sono stati usati con successo nei pazienti allergici alle penicilline. Le colture batteriche dovrebbero essere analizzate per la presenza di actinomiceti. Se questi vengono isolati, l'antibiotico-terapia deve essere adattata adeguatamente. In alcuni casi refrattari, i pazienti necessitano di una terapia combinata, per un lungo periodo o un ciclo di terapia antibiotica endovena.

Stadio 3: questi pazienti beneficiano di una toeletta chirurgica, inclusa la resezione, in combinazione con un antibiotico terapia che può offrire una palliazione a lungo termine con la risoluzione delle infezioni acute e del dolore.

A prescindere dallo stadio di malattia, i segmenti di sequestro osseo mobili dovrebbero essere rimossi senza esporre l'osso non coinvolto. L'estrazione dentaria nell'ambito di un tessuto osseo esposto e necrotico dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di sintomatologia dolorosa, dato che sembra improbabile che l'estrazione possa peggiorare la necrosi ossea.

INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

BIFOSFONATI I.V. I pazienti oncologici beneficiano degli effetti terapeutici dei bifosfonati attraverso il controllo del dolore e la riduzione dell'incidenza di fratture patologiche. La sospensione dei bifosfonati non offre un beneficio immediato. Tuttavia se le condizioni sistemiche lo permettono, un'interruzione per un lungo periodo permette la stabilizzazione dei siti di BRONJ, riducendo il rischio di sviluppo di nuovi siti di necrosi e riducendo i sintomi clinici. I rischi ed i benefici della continuazione della terapia con BF dovrebbero essere valutati dal medico curante con il paziente e con l'OMS.

BIFOSFONATI ORALI. L'interruzione dei BF orali nei pazienti con BRONJ è associata ad un graduale miglioramento dei sintomi clinici [Marx 2007]. L'interruzione per 6-12 mesi può evolvere sia nello spontaneo sequestro che nella risoluzione, seguita da toeletta chirurgica. Se le condizioni sistemiche lo permettono la modifica o l'interruzione della terapia con BF orali dovrebbe essere decisa dal curante in accordo con il paziente.

Riferimenti bibliografici

- AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
- AAEPS - American Association of Endodontists Position Statement: Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Available at: <http://www.aae.org/dentalpro/guidelines.htm>. Accessed August 14, 2006.
- Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945 -52.
- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. study of 20 cases [Letter]. *Oral Oncol* 2006; 42: 327 -9.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, 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.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
- Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 85-95.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117-20.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [Letter]. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
- FDA- United States Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: Reclast label information. Available at:
- http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction_Search.Label_ApprovalHistory. Accessed March 13, 2009.

- Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 96-106.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition). *J Clin Oncol* 2006; 24: 8528. Available from: http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/8528. Accessed August 14, 2006
- Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100-3.
- Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *J Oral Implantol* 2007; 33: 371-82.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [Letter]. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
- Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
- Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management: A large single institution update. *J Clin Oncol ASCOASCO Meeting Abstracts* 26 suppl:20526, 2008.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
- Migliorati CA (a), Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-93.
- Migliorati CA (b), Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1658-68. Review. Erratum in: *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 26.
- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates: The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20: 137-45.
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 100-3.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- Ruggiero SL (a), Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433-41.
- Ruggiero S (b), Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2: 7-14.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61. Review. Erratum in: *Ann Intern Med* 2006; 145: 235.

APPENDICE 2

METODI DELLE RICERCHE BIBLIOGRAFICHE.

Carcinoma della mammella

La ricerca di Linee Guida, Revisioni Sistematiche e Report di Technology Assessment relative all'utilizzo di BF in pazienti con Ca della mammella è stata effettuata consultando i database:

- PubMed: (((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND systematic[sb];
- PubMed: (((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Breast Neoplasms"[Mesh])), con limits "Practice Guidelines";
- Database di Linee Guida ricercando Linee Guida sull'uso dei bifosfonati e Linee Guida sul tumore della mammella, database di revisioni sistematiche e HTA ricercando documenti sull'uso dei bifosfonati nei pazienti con Ca della mammella: National Guidelines Clearinghouse, DARE;
- Organizzazioni (scientifiche, sistemi sanitari, ecc) che producono Linee Guida, Revisioni Sistematiche o HTA: NICE, SIGN, NCI, ASCO.

Poichè la revisione sistematica della letteratura più recente risale al 2009 (NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline. February 2009, aggiornamento letteratura aprile 2008) sono stati ricercati i RCT pubblicati tra il 2008 e luglio 2011. E' stata ricercata Medline (PubMed) con la seguente striscia di ricerca: (((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])).

Non sono stati valutati gli RCT che utilizzavano come endpoint esclusivamente indicatori di densità ossea o marcatori di turn-over osseo.

Carcinoma della prostata

La ricerca di Linee Guida, Revisioni Sistematiche e Report di Technology Assessment relative all'utilizzo di BF in pazienti con Ca della prostata è stata effettuata consultando i database:

- PubMed: (((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate

- OR bonefos OR lodronat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) AND systematic[*sb*];
- PubMed: ("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh], con limits "Practice Guidelines";
 - Database di linee guida ricercando linee guida sull'uso dei bifosfonati e linee guida sul tumore della prostata, Database di revisione sistematiche e HTA ricercando documenti sull'uso dei bifosfonati nei pazienti con carcinoma della prostata: National Guidelines Clearinghouse, DARE;
 - Organizzazioni (scientifiche, sistemi sanitari, ecc) che producono linee guida, Revisioni Sistematiche o HTA: NICE, SIGN.

Poichè la revisione sistematica più recente risale al febbraio 2008 (NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008; ultima revisione della letteratura maggio 2007) sono stati ricercati, per quanto riguarda l'efficacia dei bifosfonati, gli RCT pubblicati nel periodo 2007-luglio 2011. E' stata ricercata Medline (PubMed) con la seguente striscia di ricerca:

("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Non sono stati valutati gli RCT che utilizzavano come endpoint esclusivamente indicatori di densità ossea o marcatori di turn-over osseo.

Altri tumori solidi diversi da mammella e prostata

La ricerca di Linee Guida, Revisioni Sistematiche e Report di Technology Assessment relativi all'utilizzo di BF in pazienti con metastasi da tumori solidi diversi da mammella e prostata è stata effettuata consultando i database:

- PubMed: (("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms"[MESH] OR "Kidney Neoplasms"[MESH] OR "Neoplasm metastasis"[Mesh])) AND systematic[*sb*];
- PubMed: (("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND ("Lung Neoplasms"[Mesh]

- OR "Colorectal Neoplasms"[MESH] OR "Kidney Neoplasms"[MESH] OR "Neoplasm metastasis"[Mesh]), con limits "Practice Guidelines";
- Database di linee guida ricercando linee guida sull'uso dei bifosfonati, database di revisioni sistematiche e HTA ricercando documenti sull'uso dei bifosfonati nei pazienti con metastasi: National Guidelines Clearinghouse, DARE;
 - Organizzazioni (scientifiche, sistemi sanitari, ecc) che producono linee guida e/o RS: NICE, SIGN, NCI, ASCO.

La ricerca di studi primari è stata effettuata su Medline (PubMed) con la seguente striscia di ricerca, senza limitazioni temporali:

((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms"[MESH] OR "Kidney Neoplasms"[MESH] OR "Neoplasm metastasis"[Mesh])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])).

Non sono stati valutati gli RCT che utilizzavano come endpoint esclusivamente indicatori di densità ossea o marcatori di turn-over osseo.

Mieloma multiplo

La ricerca di Linee Guida, Revisioni Sistematiche e Report di Technology Assessment relativi all'utilizzo di BF in pazienti con MM è stata effettuata consultando i database (aggiornamento a luglio 2011):

- PubMed: (((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND " Multiple myeloma "[Mesh])) AND systematic[sb];
- PubMed: (((("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR mebonat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosamax OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND " Multiple myeloma "[Mesh])), con limits "Practice Guidelines";
- Database di linee guida ricercando linee guida sull'uso dei bifosfonati e linee guida sul MM, database di revisioni sistematiche e HTA ricercando documenti sull'uso dei bifosfonati nei pazienti con MM: National Guidelines Clearinghouse, DARE;
- Organizzazioni (scientifiche, sistemi sanitari, ecc) che producono linee guida e/o RS: NICE, SIGN, NCI, ASCO.
- Poichè nella revisione sistematica più recente [Mhaskar 2010] la ricerca della letteratura era stata condotta a febbraio 2009, sono stati ricercati, per quanto riguarda l'efficacia dei bifosfonati, gli RCT pubblicati negli anni 2009-luglio 2011. E' stata ricercata Medline (PubMed) con la seguente striscia di ricerca:
- ("Diphosphonates"[Mesh] OR Bisphosphonate* OR Diphosphonates* OR etidron* OR

didron* OR difosfen* OR osteum OR Pamidronate OR aredia OR clodronate OR bonefos OR lodronat OR tiludron* OR skelid OR risedron* OR actonel OR alendron* OR fosa-max OR neridron* OR zoledron* OR zometa OR ibandron* OR bondronat OR olpadron* OR incadron* OR minodron*) AND "Multiple Myeloma"[Mesh] AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])).

- Non sono stati valutati gli RCT che utilizzavano come endpoint esclusivamente indicatori di densità ossea o marcatori di turn-over osseo.

Ipercalcemia

La ricerca di Linee Guida e Revisioni Sistematiche relativi all'utilizzo di BF in pazienti con ipercalcemia è stata effettuata consultando il database Pubmed (aggiornamento a luglio 2011), utilizzando la seguente stringa di ricerca:

"hypercalcemia/drug therapy"[Mesh Terms] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang])) AND "2003/10/19"[PDat] : "2011/10/17"[PDat])

Ulteriore letteratura è stata suggerita da componenti del gruppo di lavoro.

APPENDICE 3

Marcatori di turn-over osseo

E' noto che non tutti i pazienti beneficiano della somministrazione dei bisfosfonati ed altri inizialmente responsivi possono andare incontro ad un evento scheletrico avverso in un secondo momento. Si evince quindi l'importanza di poter disporre di end point intermedi o surrogati che possano predire dopo breve periodo di trattamento l'efficacia di tali farmaci. Poiché i bisfosfonati inibiscono profondamente il processo di riassorbimento scheletrico, i marcatori di turnover osseo ed in particolare i marcatori di lisi del collagene di tipo I si candidano come i primi potenziali parametri surrogati di efficacia.

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.

I risultati ottenuti da questi studi hanno permesso di dimostrare che valori elevati di NTX in condizioni basali [Brown 2005; Coleman 2005] e la mancata discesa di tale marcatore dopo trattamento con acido zoledronico [Lipton 2007; Lipton 2008] correlano con una maggiore probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche, progressione ossea di malattia e morte (livello di evidenza III).

Considerando tali premesse 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.

I criteri della "surrogacy" sono stati definiti da Prentice e collaboratori [Prentice 1989]. Sulla base dei risultati su descritti l'NTX soddisfa 3 dei criteri per definire un end point surrogato in quanto:

- 1) il trattamento correla con l'end point primario (in questo caso le complicanze scheletriche o la progressione ossea di malattia, o la sopravvivenza);
- 2) le variazioni di NTX durante il trattamento sono significativamente influenzate dal trattamento stesso;
- 3) la discesa dell'NTX durante trattamento con acido zoledronico correla con i parametri di efficacia (riduzione delle complicanze scheletriche, aumento del tempo a progressione ossea di malattia, aumento della sopravvivenza globale).

Tuttavia per poter utilizzare la discesa dell'NTX come end point surrogato nella pratica clinica è necessario dimostrare in analisi multivariata che quando si corregge per l'end point surrogato (cioè la discesa del NTX), l'effetto del trattamento (cioè dell'acido zoledronico) sugli end point primari (eventi scheletrici, progressione ossea e morte) perde di significatività. Il che equivale a dire che è attraverso l'inibizione dell'osteolisi di cui la riduzione dei livelli di NTX è espressione che l'acido zoledronico è efficace. In assenza di questa dimostrazione non è per ora possibile utilizzare l'NTX come parametro surrogato di efficacia della somministrazione di acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee.

A tutt'oggi l'NTX non possiede tutti i requisiti necessari per poter essere considerato un valido parametro surrogato di efficacia dei bisfosfonati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee.

I position paper dell'EMN [Terpos 2009] e dell'ASCO [Kyle 2007] non raccomandano l'utilizzo dei marcatori biologici per il monitoraggio d'uso dei BF, a causa dell'assenza di studi prospettici di validazione di questo approccio.

Riferimenti bibliografici

- Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 59–69.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4925-35.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-72.
- Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic Acid and Survival in Breast Cancer Patients with Bone Metastases and Elevated Markers of Osteoclast Activity. *Oncologist* 2007; 12: 1035–43,.
- Lipton A, Cook RJ, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008; 113: 193-201.
- Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-40.
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303-17.

APPENDICE 4

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI, CON LIVELLI DI EVIDENZA, GRADING E CONFRONTO CON LE PRINCIPALI LINEE GUIDA

Linee guida considerate		
Sigla	Ente/agenzia/panel	Titolo, anno
ASCO 2011 BF in metastatic BC	American Society of Clinical Oncology	American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer, 2011
Belgio 2010 BC	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgio)	Scientific support of the College of Oncology: update of the national guidelines on breast cancer. <i>KCE reports 143C, 2010</i>
NICE 2009 Advanced BC	National Institute for Clinical Excellence	Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009
NICE 2009 Early BC	National Institute for Clinical Excellence	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009
SIGN 2005 BC	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Management of breast cancer in women, 2005
Ontario 2004 BF in BC	Program in Evidence-based Care (PEBC), a Cancer Care Ontario program	Use of Bisphosphonates in Women with Breast Cancer, 2004
EAU 2011 PC	European Association of Urology	Guidelines on Prostate Cancer, 2011
NCCN 2009 PC	National Comprehensive Cancer Network	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, 2009
NICE 2008 PC	National Institute for Clinical Excellence	Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. February 2008
AURO 2008 PC	Associazione Urologi Italiani	Linee Guida su Carcinoma Prostatico: Diagnosi, Stadiazione e Terapia, 2008
Ontario 2005 BF in HRPC	Program in Evidence-based Care (PEBC), a Cancer Care Ontario program	The Use of Bisphosphonates in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer, 2005
UK Guidelines 2011 MM	Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum	Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011
Ontario 2007 BF in MM	Program in Evidence-based Care (PEBC), a Cancer Care Ontario program	The Role of Bisphosphonates in the Management of Skeletal Complications for Patients with Multiple Myeloma: A Clinical Practice Guideline, 2007
ASCO 2007 BF in MM	American Society of Clinical Oncology	American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma, 2007
Mayo 2006 BF in MM	AAVV, Mayo Clinic Myeloma Group	Mayo Clinic Consensus Statement for the Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma, 2006

Elenco delle Raccomandazioni sulla SICUREZZA (prevenzione eventi avversi).

N°	RACCOMANDAZIONE	LE E GRADO RACCOMANDAZIONI
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	I pazienti devono essere adeguatamente informati dei possibili benefici ed eventi avversi associati all'uso dei BF. Si ricorda che i medici sono tenuti a segnalare alla rete nazionale di farmacovigilanza l'eventuale insorgenza di reazioni avverse in pazienti trattati con BF.	N.A.
1	Al fine di ridurre la tossicità gastrointestinale da BF orali si raccomanda di ricordare al paziente: - di attenersi strettamente alle dosi indicate - di assumere il farmaco con 200 di di acqua, a stomaco vuoto - di rimanere in posizione eretta per il tempo indicato (circa 1 ora per il clodronato e 30 minuti per l'ibandronato) - di aspettare un adeguato intervallo di tempo prima di assumere cibo.	V-VI B
2	Nei pazienti con funzionalità renale nella norma la somministrazione di zoledronato I.V. non deve superare la dose di 4 mg, infusi in almeno 15-30 minuti.	I A
3	La valutazione dei livelli sierici di creatinina e della stima del filtrato glomerulare (GFR calcolato) sono raccomandate prima di ogni somministrazione di aminobifosfonati per via endovenosa. La dose, la velocità di infusione e la frequenza di infusione devono essere eventualmente ridotte in relazione ai valori osservati, o in alternativa può essere proposto un altro tipo di BF.	IV A
4	In pazienti con grave insufficienza renale (creatinina > 3 mg/dl o clearance creatinina < 30 ml/min) si raccomanda di non utilizzare pamidronato I.V. o zoledronato I.V.* *Questa raccomandazione non necessariamente si applica ai pazienti con grave ipercalcemia maligna	I E
5	Nei pazienti che mostrano durante il trattamento con BF segni di alterazione renale non imputabili ad altre cause, il trattamento con BF dovrebbe essere sospeso ed eventualmente ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale.	VI B
6	Nei pazienti in trattamento con BF I.V. è raccomandato il monitoraggio dei livelli sierici di calcio (valori corretti per livelli di albuminemia) e la correzione dell'eventuale ipocalcemia con adeguati dosaggi di vitamina D e calcio.	VI B
7	In relazione al rischio di eventi avversi associati alla dose cumulata di BF ed in assenza di dati definitivi sulla durata ottimale della terapia e la sicurezza sul lungo periodo, il gruppo di lavoro ritiene che sia necessaria una rivalutazione del paziente dopo i primi 12 mesi dall'inizio del trattamento ed in occasione delle visite di follow-up.	III A
8	Sebbene l'effettivo beneficio delle misure di prevenzione odontoiatrica non sia quantificabile, il gruppo di lavoro concorda sulla opportunità che i pazienti oncologici che ancora non hanno iniziato il trattamento con BF effettuino una visita preventiva odontoiatrica.	V-VI B
9	Nei pazienti in trattamento con BF, il gruppo di lavoro ritiene raccomandabile l'esecuzione di periodici controlli odontoiatrici affinché sia possibile una diagnosi tempestiva di eventuali problemi odontoiatrici e l'adozione tempestiva dei necessari trattamenti.	VI A
10	Nei pazienti con diagnosi di ONJ si raccomanda una attenta rivalutazione della utilità e dei rischi derivanti dalla prosecuzione o dalla sospensione del trattamento con BF.	IV-VI A
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	Il gruppo di lavoro ritiene appropriato che le visite odontoiatriche (preventive e periodiche) dei pazienti oncologici in trattamento con BF avvengano a carico del SSN e presso centri con adeguata competenza	N.A.

Elenco delle Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con CA MAMMELLA (BC), e confronto con altre Linee Guida.

N°	RACCOMANDAZIONE	LE E GRADO	ASCO 2011 BF in metastatic BC	Belgio 2010 BC	NICE 2009 Advanced BC	NICE 2009 Early BC	SIGN 2005 BC	Ontario 2004 BF in BC
11	Alle donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee dovrebbe essere offerto un trattamento con BF (i.v., os) in aggiunta alle altre terapie sistemiche in corso.	I B	Concorda	Concorda	Concorda	Non considerato	Concorda	Concorda
12	Il gruppo di lavoro ritiene che per le donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee la scelta del tipo di BF deve prendere in considerazione le preferenze della paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.	II-VI B	Concorda parzialmente	Non considerato	Concorda	Non considerato	Concorda parzialmente	Concorda parzialmente
13	In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che le donne con tumore della mammella con metastasi ossee in trattamento con BF debbano essere rivalutate dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF i.v. non debba superare i 2 anni.	VI B	Non concorda	Non esplicitata	Non considerato	Non considerato	Non esplicitata	Non esplicitata
14	L'uso dei BF non è raccomandato per la prevenzione delle metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella localmente avanzato o con metastasi non-scheletriche.	I E	Concorda	Non esplicitata	Non esplicitata	Non considerato	Non esplicitata	Concorda
15	L'uso dei BF non è attualmente raccomandato come terapia adiuvante per prevenire lo sviluppo di metastasi o per migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella early-stage. * * Sono in corso studi di grandi dimensioni che potrebbero modificare questa raccomandazione	I E	Non considerato	Concorda	Non considerato	Non esplicitata	Non esplicitata	Concorda
	NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA Nelle pazienti con carcinoma della mammella in stadio iniziale con menopausa indotta dal trattamento medico o sottoposte a terapie con inibitori dell'aromatasi è indicata una valutazione del rischio di fratture osteoporotiche. L'adozione di un eventuale trattamento dell'osteoporosi secondaria a trattamenti farmacologici deve basarsi sulle raccomandazioni di specifiche linee guida validate e deve prendere in considerazione il rischio di possibili eventi avversi e le preferenze della paziente.	N.A.	-	-	-	-	-	-

Non esplicitata = Argomento valutato, ma assenza di raccomandazione esplicita - Non considerato = Argomento non trattato dalla LG - N.A. = Non applicabile

Racc. N	LG	Testo o nota sulla raccomandazione discordante
13	ASCO	"The Panel suggests that once initiated, bone-modifying agents be continued until evidence of substantial decline in a patient's general performance status. The Panel stresses that clinical judgment must guide what constitutes a substantial decline."

Elenco delle Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con CA PROSTATI (PC), e confronto con altre Linee Guida.

N°	RACCOMANDAZIONE	LE E GRADO	EAU 2011 PC	NCCN 2009 PC	NICE 2008 PC	AURO 2008	Ontario 2005 BF in HRPC
16	I BF (in particolare zoledronato) possono essere utilizzati per prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee a rischio di sviluppare complicanze, dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.	I C	Concorda	Concorda	Non concorda	Concorda	Concorda
17	I BF possono essere utilizzati nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee per il trattamento del dolore osseo, in associazione ad altri trattamenti (analgesici o radioterapia palliativa).	I B	Non esplicitata	Non esplicitata	Concorda parzialmente	Concorda	Concorda
18	In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con bifosfonati, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che gli uomini con tumore della prostata ormonorefrattario con metastasi ossee in trattamento con BF debbano essere rivalutati dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.	VI B	Non esplicitata	Concorda parzialmente	Non considerato	Non concorda	Concorda parzialmente
19	Non è raccomandato l'uso del BF per ridurre il rischio di metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata localmente avanzato.	II E	Non esplicitata	Concorda	Concorda	Non esplicitata	Concorda
NOTA DI BUONA PRATICA	In uomini sottoposti a deprivazione androgenica per il trattamento del carcinoma della prostata è opportuna una valutazione individuale del rischio di fratture osteoporotiche. L'adozione di un eventuale trattamento dell'osteoporosi secondaria a trattamenti farmacologici deve avvenire in accordo alle raccomandazioni di linee guida validate, tenendo in considerazione i possibili eventi avversi e le preferenze del paziente.	N.A.	-	-	-	-	-

Non esplicitata = Argomento valutato, ma assenza di raccomandazione esplicita - Non considerato = Argomento non trattato dalla LG - N.A. = Non applicabile

Racc. N	LG	Testo o nota sulla raccomandazione discordante o parzialmente concordante
16	NICE	"The use of bisphosphonates to prevent or reduce the complications of bone metastases in men with hormone-refractory prostate cancer is not recommended."
17	NICE	"Bisphosphonates for pain relief may be considered for men with hormone-refractory prostate cancer when other treatments (including analgesics and palliative radiotherapy) have failed. The oral or intravenous route of administration should be chosen according to convenience, tolerability and cost."
18	NCCN	"The optimal duration of zoledronic acid in men with castration-recurrent prostate cancer and bone metastasis is unknown".
	Ontario	"The optimal duration of bisphosphonate treatment in men with hormone-refractory prostate cancer has not been evaluated in randomized trials."
	AURO	"Il trattamento con acido zoledronico fino a scadimento del Performance status o complicità è consigliato nei pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattario e metastasi ossee."

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con METASTASI OSSEE da carcinomi diversi da mammella o prostata

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e Grado
20	L'uso di BF in pazienti con metastasi ossee da tumori primitivi diversi da mammella e prostata non è raccomandato di routine, ma può essere considerato nel singolo caso, dopo valutazione approfondita del danno osseo a rischio di complicanze e dell'aspettativa di vita.	II C

Elenco delle Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con MIELOMA MULTIPLO, e confronto con altre Linee Guida

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e Grado	UK Guidelines MM 2011	Ontario 2007 BF in MM	ASCO 2007 BF in MM	Mayo 2006 BF in MM
21	In pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche è raccomandato l'utilizzo di bifosfonati (clodronato orale, pamidronato I.V., zoledronato I.V.) per la riduzione del rischio di complicanze scheletriche vertebrali e del dolore osseo.	I A	Concorda	Concorda	Concorda	Concorda parzialmente
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	In pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche il controllo del dolore osseo deve prevedere l'uso di analgesici in accordo alle raccomandazioni OMS, eventualmente associati ai BF.	N.A.	-	-	-	-
22	Il gruppo di lavoro ritiene che nei pazienti con Mieloma Multiplo e lesioni osteolitiche la scelta del tipo di BF debba prendere in considerazione le preferenze del paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.	II-VI B	Concorda parzialmente	Concorda	Non esplicitata	Non concorda
23	In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che i pazienti con mieloma multiplo sintomatico in trattamento con BF debbano essere rivalutati dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni	VI B	Concorda parzialmente	Concorda parzialmente	Concorda parzialmente	Concorda parzialmente
24	In pazienti con mieloma multiplo sintomatico con osteopenia/osteoporosi senza lesioni ossee litiche è ragionevole l'utilizzo di BF qualora l'osteopenia/osteoporosi siano considerate manifestazioni del danno osseo secondario al mieloma stesso. La scelta del tipo di BF deve prendere in considerazione le preferenze del paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.	II-VI C	Concorda	Concorda	Concorda	Concorda
25	In pazienti con mieloma multiplo asintomatico (smoldering o inactive mieloma) o con Plasmocitoma osseo solitario l'uso dei BF non è raccomandato.	I E	Concorda	Non considerato	Concorda	Concorda
26	In pazienti con Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS) l'uso dei BF non è raccomandato.	VI E	Non considerato	Non considerato	Concorda	Non considerato

Non esplicitata = Argomento valutato, ma assenza di raccomandazione esplicita - **Non considerato** = Argomento non trattato dalla LG - **N.A.** = Non applicabile

Continua...

Continua

Racc. N	LG	Testo o nota sulla raccomandazione discordante o parzialmente concordante
21	Mayo	Intravenous bisphosphonates should be administered monthly for patients with MM and lytic disease evident on plain radiographs.
	Mayo	In patients with newly diagnosed MM, we favor use of pamidronate over zoledronic acid.
22	UK	Zoledronic acid and pamidronate both show efficacy with respect to SRE prevention (grade A recommendation; level 1b evidence) but early data regarding prolongation of event-free survival (EFS) and OS in a large randomized trial suggest that zoledronic acid should be the bisphosphonate of choice. - Sodium clodronate is less effective than zoledronic acid but has a significantly lower incidence of BONJ (grade A recommendation; level 1b evidence).
	Ontario	It is recommended that patients be treated for a minimum of two years. After two years of bisphosphonate treatment: - Patients who have achieved remission and are in stable plateau phase off treatment, should consider discontinuing the use of bisphosphonates. - Patients who still require active treatment for their myeloma, should continue on bisphosphonates, but may consider having the frequency decreased to every three months if on pamidronate or zoledronate.
	ASCO	The Update Committee suggests that therapy with bisphosphonates be administered monthly for a period 2 years. (The trial by Attal et al.2 suggests 1 year if the patient is in a CR or NCR after a tandem transplantation.) At 2 years, the physician should seriously consider stopping bisphosphonates in patients with responsive or stable disease, but their further use is at the discretion of the treating physician.
23	Mayo	Patients should receive infusions of bisphosphonates monthly for 2 y. After 2 y - If the patient has achieved remission and is in stable plateau phase off treatment, the bisphosphonates can be discontinued. - If the MM still requires active treatment, the frequency of bisphosphonate infusions can be decreased to every 3 mo.
	UK	There is no consensus regarding the duration of bisphosphonate therapy. The standard of care to date has been indefinite bisphosphonate therapy. However, given the risk of BONJ, it is reasonable to consider stopping therapy under certain circumstances, such as in those patients who have achieved a CR or VGPR with transplantation and/or a novel therapy combination and have no active bone disease; this should be at the discretion of the treating haematologist. In the absence of definitive data the duration of therapy should take into account individual factors such as remission status, extent of skeletal disease, renal function and patient preference. In patients who do stop bisphosphonate therapy, therapy should be reinstituted at the time of relapse.

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con IPERCALCEMIA MALIGNA

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e Grado
27	L'utilizzo dei BF è raccomandato nei casi di ipercalcemia acuta e/o sintomatica da moderata a grave, in associazione alla terapia idratante.	I A