

*Tavola Rotonda SIOMMMS*

“Il trattamento dell’osteoporosi tra antiriassorbitivi  
e anabolizzanti. Le Carte di Rischio”

MODERATORI: V. Lo Cascio, L. Sartori

Venerdì 21 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

**BISFOSFONATI: QUANTO A LUNGO TRATTARE?**

**Silvano Adami**

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## COMBINED TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH ANTIRESORPTIVE AND ANABOLIC AGENTS: IS IT RATIONAL?

Ranuccio Nuti

*Department of Internal Medicine, Endocrine-Metabolic Sciences and Biochemistry, University of Siena, Siena (Italy)*

The ideal treatment for osteoporosis should improve bone strength, thereby decreasing fracture risk following minor trauma. An imbalance between osteoclast-mediated bone resorption and bone formation remains a key means to understanding and treating osteoporosis. Since recently, the treatment of osteoporosis has been mainly characterized by the use of antiresorptive agents such as bisphosphonates that decrease osteoclast-induced bone resorption. However, over the last decade the development of compounds with anabolic activity on bone such as PTH and strontium ranelate (the latter acting both as antiresorptive and anabolic agent) have recently increased our options. By stimulating bone formation these agents have been shown to improve bone quality and decrease fracture incidence in addition to increasing bone mass. As important as it is to develop new therapies and identify novel drug targets, it is equally important to maximize the use of approved therapies, in combination or in sequence, especially if these therapies have different mechanisms of action. The rationale for using combination therapies is that drugs with different mechanism of action (i.e. antiresorptive or anabolic) may provide additive and increased benefits on bone strength compared with a single agent. To date the effects of combination regimens of antiresorptive and anabolic agents have been tested in small trials, with short duration. While previous or simultaneous bisphosphonate treatment blunted the anabolic effects of PTH, recent results also demonstrated that gains in BMD due to 1 year of PTH therapy were lost if PTH was followed by placebo. In contrast, gains in BMD due to PTH were preserved, if 12 months of PTH were followed by bisphosphonate therapy. Thus, sequential therapy (anabolic followed by antiresorptive) appears to be essential to maintain the benefits of PTH administration. These studies represent the first steps to maximize our rational use of available osteoporosis therapies.

## IL RAZIONALE DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE ANTIRIASSORBITIVI/ANABOLIZZANTI

Ranuccio Nuti

*Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena*

La terapia ideale per l'osteoporosi dovrebbe incrementare la resistenza ossea diminuendo quindi il rischio di frattura. Il mancato equilibrio tra riassorbimento e neoformazione resta uno dei punti chiave per comprendere e trattare l'osteoporosi. Fino a pochi anni fa, la terapia si è basata essenzialmente sull'utilizzo di farmaci antiriassorbitivi quali i bisfosfonati, capaci di inibire l'attività degli osteoclasti. Tuttavia, il recente sviluppo di composti con azione anabolica sull'osso, come il PTH ed il ranelato di stronzio (quest'ultimo ad effetto sia antiriassorbitivo che anabolico), ha aumentato le nostre opzioni terapeutiche. Stimolando la neoformazione, questi farmaci sono risultati efficaci nella prevenzione delle fratture con un effetto sulla qualità dell'osso oltre che sulla densità minerale. Unitamente allo sviluppo di nuove terapie e all'identificazione di nuovi bersagli farmacologici, resta comunque di fondamentale importanza ottimizzare l'utilizzo dei farmaci ad oggi disponibili tramite terapie di combinazione o sequenziali. Il rationale dell'utilizzo di tali combinazioni si basa sul fatto che il sommarsi di differenti meccanismi d'azione (antiriassorbitivo o anabolico) potrebbe offrire maggiori benefici rispetto alla terapia con un singolo farmaco. Ad oggi, gli effetti di terapie combinate con farmaci antiriassorbitivi ed anabolici sono stati valutati su casistiche limitate e per breve durata. Una pregressa o contemporanea terapia con bisfosfonati sembra influenzare negativamente l'effetto anabolico del PTH. È stato comunque dimostrato che l'incremento della massa ossea dopo un anno di trattamento con PTH viene perduto nei pazienti che passano al placebo. Al contrario tale incremento è mantenuto nei pazienti che dopo un anno di terapia con il PTH vengono trattati con i bisfosfonati. Quindi, la terapia sequenziale, basata sull'utilizzo di farmaci anabolici seguiti da antiriassorbitivi, sembra essenziale per il mantenimento dei benefici derivanti dalla somministrazione di PTH. Questi studi rappresentano il primo passo per ottimizzare l'utilizzo dei composti attualmente disponibili per la cura dell'osteoporosi.

## ASSESSMENT OF FRACTURE RISK

**Davide Gatti**

*Unity of Rheumatology, University of Verona, Verona (Italy)*

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and deterioration of bone quality (macro and micro architectural, tissue properties,...) with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Bone density evaluated by DXA represents the main but not the unique method of evaluation (60-80%) of bone strength. Several factors increase fracture risk reducing bone density but others increase the risk independently to bone mass. Thus the ability of BMD in predicting fracture risk can be improved by a number of clinical risk factors. This is the reason why the T-score cannot represent the unique treatment threshold. Several skeletal and extra-skeletal risk factors must be considered when one has to decide if a pharmacological treatment is warranted. Thus algorithms have been developed to evaluate fracture risk. These algorithms have been developed from population cohorts mainly from North Europe and North America. In these Countries, for example, calcium and vitamin D intake are higher than in Italy and this might be relevant for the therapeutic management of disease. In addition whatever the algorithm, the national regulation of access to pharmacological therapies must be taken in account.

## CARTE DEL RISCHIO: UTILITÀ E LIMITI

**Davide Gatti**

*Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona*

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro- e microarchitettura, proprietà materiali,...) che si accompagnano ad un aumento della fragilità ossea e quindi del rischio di frattura. La massa ossea misurata con la densitometria DXA è quindi il determinante prevalente (60-80%), ma non unico, della resistenza meccanica dell'osso. Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea, ma altri lo aumentano con meccanismi totalmente indipendenti dalle condizioni dell'osso. Diversi sono i fattori di rischio clinici che possono pesantemente condizionare il rischio di frattura interferendo sul valore predittivo della BMD. Per questo motivo la soglia diagnostica in *T-score* non può coincidere con la soglia terapeutica poiché altri fattori scheletrici ed extrascheletrici condizionano il rischio di frattura del singolo soggetto e devono essere presi in considerazione nel momento di decidere se intraprendere o meno un trattamento farmacologico. Questo tipo di ragionamento è alla base dei diversi algoritmi elaborati per la valutazione del rischio di frattura. Va tuttavia ricordato che la maggior parte dei dati su cui si basano questi algoritmi sono stati raccolti prevalentemente in Nord Europa e negli Stati Uniti. In questi Paesi, ad esempio, l'apporto di calcio e vitamina D è decisamente superiore a quello italiano e questo è sicuramente un fattore di primaria importanza nella gestione terapeutica del soggetto osteoporotico. Qualsiasi sia l'algoritmo utilizzato (e le carte del rischio derivate) sarà poi indispensabile un adattamento alle disposizioni che regolano in ogni paese l'accesso alle terapie specifiche per l'osteoporosi per evitare possibili condizioni contraddittorie (in Italia, ad esempio, la nota 79 non prevede il dato densitometrico per l'accesso al trattamento a pazienti in terapia steroidea o con pregressa frattura).

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Tavola Rotonda SIOMMMS & ANDI*

“ONJ”

MODERATORI: G. Bianchi, R. Callioni

Sabato 22 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI



## **OSTEOPOROSIS AND PERIODONTAL DISEASE: CORRELATIONS BETWEEN SYSTEMIC AND DISTRICT DISEASE**

**Giovam Battista Rini**

*Department of Clinical Medicine and Emergent Pathologies, Chair of Internal Medicine, University of Palermo, Palermo (Italy)*

Osteoporosis (OP) and periodontal disease (PD) are both characterized by bone resorption and it has been hypothesized that the first could be a risk factor for the second one, recently also viceversa. Hormonal changes, as typical of some phases of women life, condition periodontal and bone dental tissues, favoring the onset of PD with the following loss of teeth and fractures as well. The relationship between menopause, periodontal health and OP has been reported in several studies, but the data interpretation is controversial since the substantial differences between dental parameters vs those for OP. Furthermore, in these last years, it has been largely introduced the use of bisphosphonates (BP) also for OP, as involved – very less than in the case of i.v. BP for hypercalcemia metastasis-related - in the osteonecrosis of jaw. The diagnostic skill of some mandible anatomic markers of bone resorption seems to be of help in the early diagnosis of OP by a simple and routinary dental X-ray examination of the arches as well as the usefulness of salivary markers of bone turnover and oxidative stress.

## **OSTEOPOROSI E PARODONTOPATIA: CORRELAZIONI TRA PATOLOGIA SISTEMICA E DISTRETTUALE**

**Giovam Battista Rini**

*Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi di Palermo*

Le variazioni ormonali, tipiche di alcune fasi della vita della donna, influiscono sui tessuti di sostegno del dente (parodonto), favorendo lo scatenarsi della malattia parodontale (MP) con conseguente perdita degli elementi dentari e ripercussione sulle relazioni sociali. La correlazione tra menopausa e salute parodontale è stata riportata in numerosi reports ma l'interpretazione dei risultati è difficoltosa in quanto vengono usati metodi non sempre sovrapponibili per il rilievo dei dati clinici riguardanti il grado di osteoporosi/osteopenia e l'altezza della cresta alveolare a livello delle ossa mascellari. Osteoporosi (OP) e MP sono patologie entrambe caratterizzate dal riassorbimento osseo ed è stato ipotizzato che la prima può rappresentare un fattore di rischio per la progressione della seconda. In tale contesto è opportuno sottolineare che negli ultimi anni per il trattamento delle patologie ossee, tra cui l'OP, è aumentato l'utilizzo dei bisfosfonati (BF) che sembrano essere responsabili di fenomeni di osteosclerosi e, in misura limitata rispetto ai BF ad assunzione endovenosa, per ipercalcemia da metastasi e linfomi di osteonecrosi dei mascellari (ONJ). La capacità diagnostica di alcuni indicatori anatomici mandibolari per la valutazione del riassorbimento osseo sembrerebbe essere di ausilio nella diagnosi precoce di OP; per la stessa si sono già investigati marcatori salivari di turnover osseo e di stress ossidativo.

## **METASTATIC BONE DISEASE: CLINICAL RELEVANCE OF BISPHOSPHONATES THERAPY**

**Valentina Guarneri**

*Department of Oncology and Haematology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena (Italy)*

Bone metastatization is a common and distressing event in patients with advanced malignancies, and represents a major cause of cancer morbidity. Bone metastases are frequent (up to 70-80% of the patients) in common tumor types such as prostate cancer, breast cancer and lung cancer. The complications arising from skeletal metastases are pain, pathologic fractures, spinal cord compression, ineffective hematopoiesis, and hypercalcemia of malignancy. The main goal of treatment for bone metastases is to prevent these complications, maintaining patients quality of life. Current options in the management of bone metastases include specific anticancer therapy (chemotherapy, endocrine therapy, biologic agents), radiation therapy, radiopharmaceuticals, orthopaedic procedures (invasive and not invasive), and bisphosphonates.

Bisphosphonates are inhibitors of osteoclast mediated bone resorption. Currently, bisphosphonates are considered the mainstay of treatment of metastatic bone disease from myeloma, breast cancer, prostate cancer and other solid tumors including lung and renal cancer. These agents have been shown to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma as well as a wide range of solid tumours affecting bone by 30-50%. Bisphosphonates are generally safe and well tolerated; adverse events are more often mild and transient. The most severe complication with these agents, the jaw osteonecrosis, is rare when adopting preventive measures. Ongoing studies are under way to evaluate customized treatment schedules (e.g. on the basis of markers of bone turnover).

## **MALATTIA NEOPLASTICA DELLO SCHELETRO: RILEVANZA CLINICA DELLA TERAPIA CON BISFOSFONATI**

**Valentina Guarneri**

*Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

La metastatizzazione ossea è un evento molto frequente nei pazienti con neoplasie in fase avanzata, e rappresenta una delle maggiori cause di morbidità nel paziente oncologico. Le più frequenti complicanze dell'interessamento osseo secondario sono il dolore, le fratture patologiche, la compressione midollare, la inefficace ematopoiesi e l'ipercalcemia maligna. Obiettivo del trattamento delle metastasi è quello di prevenire l'insorgenza di queste complicanze, garantendo il mantenimento della qualità di vita. Oltre alla specifica terapia antineoplastica (chemioterapia, terapia ormonale, farmaci biologici), le opzioni di trattamento del paziente con metastasi ossee includono la radioterapia, il trattamento con radionuclidi, la chirurgia ortopedica ed i bisfosfonati.

I bisfosfonati sono dei potenti inibitori del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Attualmente i bisfosfonati rappresentano il fondamento della terapia della malattia metastatica ossea nel mieloma, nel carcinoma mammario e della prostata ed in altri tumori tra cui il carcinoma polmonare e quello renale. È stato dimostrato che in pazienti affetti da mieloma multiplo e da un ampio gruppo di tumori solidi, l'uso dei bisfosfonati è in grado di ridurre l'insorgenza di eventi scheletrici del 30-50%. I bisfosfonati sono generalmente ben tollerati, e gli effetti collaterali moderati e reversibili. L'osteonecrosi mandibolare, la più grave complicanza che può insorgere con questi farmaci, è molto rara soprattutto se si adottano adeguate misure preventive. Sono in corso studi per valutare diverse modalità di trattamento personalizzate, ad esempio sulla base dei marcatori di riassorbimento osseo.

**L'OPINIONE DELL'ODONTOIATRA**  
**G. Favia**

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## ONJ IN OSTEOPOROSI. THE OPINION OF THE EXPERT IN BONE METABOLISM

**Francesco Bertoldo**

*Internal Medicine D, Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona, Verona (Italy)*

ONJ is a rare clinical entity that remains poorly understood. The underlying pathogenesis also requires clarification. A number of risk factors, including bisphosphonates (BP) therapy, have been identified that appear to contribute to the development of ONJ. ONJ has been temporally associated with high dose intravenous BP in the patients treated for bone metastasis. A few cases have been described in osteoporosis patients. The risk of developing ONJ in this setting of patients is very low with an estimated incidence of 1 event per 20,000 to 110,000 patients-year. The epidemiological data of ONJ in osteoporosis is not conclusive also because ONJ has been documented as occurring spontaneously in the absence of known risk factors and the background rate of ONJ in general population is unknown. An epidemiological study on a large osteoporotic population has been planned by SIOMMMS finalized to the acquisition of prospective data in Italy and to provide valuable information regarding the strength of association for risk factors for the ONJ. Actually, international guidelines and consensus panel by multidisciplinary task forces developed recommendations regarding diagnosis, identifications of at-risk patients, and prevention and management strategies clearly distinguish ONJ in osteoporosis from that in oncologic patients. Not only the risk but also the clinical picture and outcome of ONJ in osteoporosis is quite different from those reported in patients with bone metastases. Patients receiving oral or intravenous BP for osteoporosis do not require a dental examination prior to initiating therapy in the presence of appropriate dental care and good oral hygiene stopping smoking and limiting alcohol intake. Delaying the start of BP therapy pending a dental evaluation rarely would seem necessary in the osteoporosis patients. Patients receiving oral or IV BP who present a true dental emergency, invasive surgery should not be delayed. Interruption of BP therapy for several months prior to the procedure and through the healing period may be considered. However there are no evidences to guide the duration of cessation of therapy. On the other hand, the cessation of BP therapy for several months does not seem to have a detrimental effect on osteoporosis management. It is not recommended that BP be withheld for osteoporosis if a patient is unable to be in full compliance with the guidelines in the absence of major risk factors for ONJ. In conclusion the ONJ in osteoporosis patients taking oral and IV BP is a real but very rare event that the clinician, dentist and patient have to discuss. It should be carefully distinguished between the risk of ONJ in oncology and in benign indications of BP and should be underlined that easy and common preventive practice, as maintaining a good oral hygiene, is sufficient to minimize the risk.

## ONJ NELL'OSTEOPOROSI: L'OPINIONE DEL CLINICO DELL'OSTEOPOROSI

**Francesco Bertoldo**

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

L'ONJ associata ai bisfosfonati (BP) rappresenta un evento avverso ancora non ben delineato da un punto di vista patogenetico, epidemiologico e di inquadramento diagnostico-terapeutico. L'associazione con il trattamento con BP, risulta particolarmente forte quando essi vengono utilizzati ad alte dosi, come nel trattamento delle metastasi ossee. In questo campo vi sono le evidenze maggiori da un punto di vista epidemiologico e clinico. In altri campi di utilizzazione dei BP come nell'osteoporosi, l'evento è veramente molto raro. L'incidenza è stata stimata in 1 caso su 20.000-100.000 pazienti-anno contro 1-10% in campo oncologico. Il quadro epidemiologico dell'ONJ è confuso oltre che per la mancanza di studi prospettici anche per il fatto che vi sono casi ad insorgenza spontanea e non è noto il background epidemiologico nella popolazione generale. La SIOMMMS ha disegnato uno studio epidemiologico retrospettivo e prospettico esteso ad un elevato numero di soggetti con osteoporosi per definirne il profilo epidemiologico ed i principali fattori di rischio in Italia. Al momento attuale, numerose linee guida internazionali multidisciplinari e panel di esperti hanno delineato alcune raccomandazioni relative alla diagnosi, all'identificazione dei pazienti a rischio, alla prevenzione ed alla gestione dell'ONJ nei pazienti in terapia con BP tenendo ben distinte le raccomandazioni tra soggetti oncologici e soggetti con osteoporosi, in quanto tra le due situazioni non solo il rischio è drammaticamente diverso ma anche il quadro clinico, la sua evoluzione e l'outcome terapeutico. I pazienti osteoporotici che assumono BP per os o IV non richiedono da un punto di vista odontoiatrico procedure diverse da quelle della popolazione generale: non richiedono una visita preliminare al trattamento soprattutto se praticano una corretta igiene orale e tutte quelle misure intese a mantenere una buona salute orale, come la sospensione del fumo e dell'alcol. Non vi sono evidenze che condizionare l'inizio della terapia con BP alla visita odontoiatrica comporti una riduzione del rischio di ONJ. Nella necessità di un intervento odontoiatrico invasivo urgente in corso di terapia con BP, esso non va posticipato. Eventualmente si potrà prendere in considerazione di sospendere il farmaco fino alla guarigione, sebbene anche in questo caso non vi è evidenza di quanto protratta debba essere la sospensione né il suo reale beneficio. È d'altra parte verosimile che la sospensione per un certo periodo di tempo non comporti un reale detrimento all'efficacia del trattamento per l'osteoporosi. Infine la mancata adesione del paziente ad una corretta igiene orale non indica la necessità di interrompere la terapia con BP per l'osteoporosi a meno che non vi siano importanti fattori di rischio concomitanti. In conclusione per quanto riguarda l'ONJ deve essere chiaramente tenuto distinto, nella valutazione del rischio e nella sua gestione, l'utilizzo dei BP in oncologia e nell'osteoporosi e deve essere sottolineato come, adottando corrette ma semplici regole di igiene orale, la prevenzione possa minimizzare il rischio.

**Documento Congiunto**

**QUALI PROVVEDIMENTI ADOTTARE ALLO STATO ATTUALE DELLE CONOSCENZE**

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI