



Desenzano 23 Maggio 2015



Complicanze del trattamento:
vere o presunte?

Complicanze:

possono interferire con il beneficio?
e fino a che punto possono interferire
con l'utilizzo di un trattamento?

Bisfosfonati

- a) Effetti gastrici (esofagite,epigastralgia, **cancro**)
- b) Reazione di fase acuta
- c) Nefrotossicità
- d) **Fibrillazione atriale**
- e) Ipocalcemia
- f) **Osteonecrosi della mandibola**
- g) **Fratture femorali atipiche**
- h) Frozen bone

SERM (raloxifene e bazedoxifene)

- a) Eventi tromboembolici

Denosumab

- a) **Osteonecrosi della mandibola**
- b) **Ipocalcemia**
- c) **Fratture atipiche**
- d) cellulite

Teriparatide

- a) **Osteosarcoma**
- b) ipercalcemia

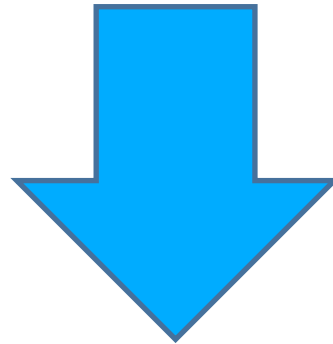
Ranelato di Stronzio

- a) **Eventi tromboembolici**
- b) **Infarto miocardico**
- c) Dress Syndrome



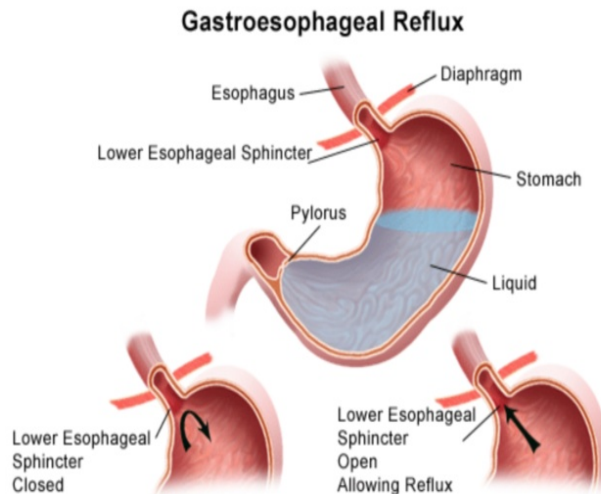
*le possibili
complicanze
che hanno creato
allarmismo*

- Eventi avversi registrati in corso di RCT
- Dati post-marketing
- Case Report
- Reanalisi RCT e sottogruppi con fattori di rischio



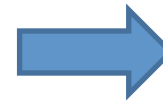
Indicazioni

- **Esofagiti = 20 – 30% causa di sospensione del trattamento**



Bisfosfonato si dissolve a pH=2

Nella MRGE pH= 2 a livello esofageo



azione farmacologica
inizia a livello esofageo

- esofagite
- Ridotto assorbimento del farmaco
(accentuato con i generici!)

Controllo MRGE

- ~~Cancro gastrico ed esofageo~~

Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. Nat Rev Endocrinol. 2015 May 12 [Epub ahead of print]

Reazione di fase acuta

- Febbricola/febbre, dolore muscolare/osseo, astenia, uveite
- Dose dipendente, frequente nelle formulazioni ev (> 30%)
- 24 – 36 ore dopo somministrazione (alla prima somministrazione)
- Da 2-3 giorni a 7 giorni e più
- **Aumento interferon γ e TNF α**
- **Più frequente in caso di ipovitaminosi D**

SI

Nefrotossicità

- **Potenziale nei bisfosfonati ev (controindicato nei pz con GFR < 30-35 mL/min)**

NI

Fibrillazione atriale

- Evidenziato in corso di 1 RCT Zoledronate ev fase III (SAE)
- **Non confermato in altri RCT per Zoledronato o altri BPs**

NO

Ipocalcemia

- Bisfosfonati ev (lieve e generalmente asintomatica, considerare lo stato Vitaminico D)
- L'ipocalcemia è un rischio identificato in pazienti trattati con Denosumab che aumenta con il grado di compromissione renale

L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia.

Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutti i pazienti, ed è importante specialmente nei pazienti con insufficienza renale grave.

Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato:

- prima di ogni dose di Prolia;
- ***entro due settimane dalla dose iniziale in pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia*** (p. es. i pazienti ***con grave insufficienza renale***, clearance della creatinina <30 ml/min);
- se si manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia o se è diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente.

Informare i pazienti di riportare i sintomi di ipocalcemia

ONJ

AREA DI TESSUTO OSSEO ESPOSTO IN CAVITA' ORALE CHE NON GUARISCE ENTRO 8 SETTIMANE DAL RISCONTRO IN PAZIENTE CHE ASSUME O HA ASSUNTO BP o DENOSUMAB E NON E' STATO SOTTOPOSTO A TERAPIA RADIANTE LOCALMENTE

DOLORE, PARESTESIE, SUPPURAZIONE, FISTOLIZZAZIONE, ULCERAZIONE TESSUTI MOLLI, PERDITA DI DENTI.



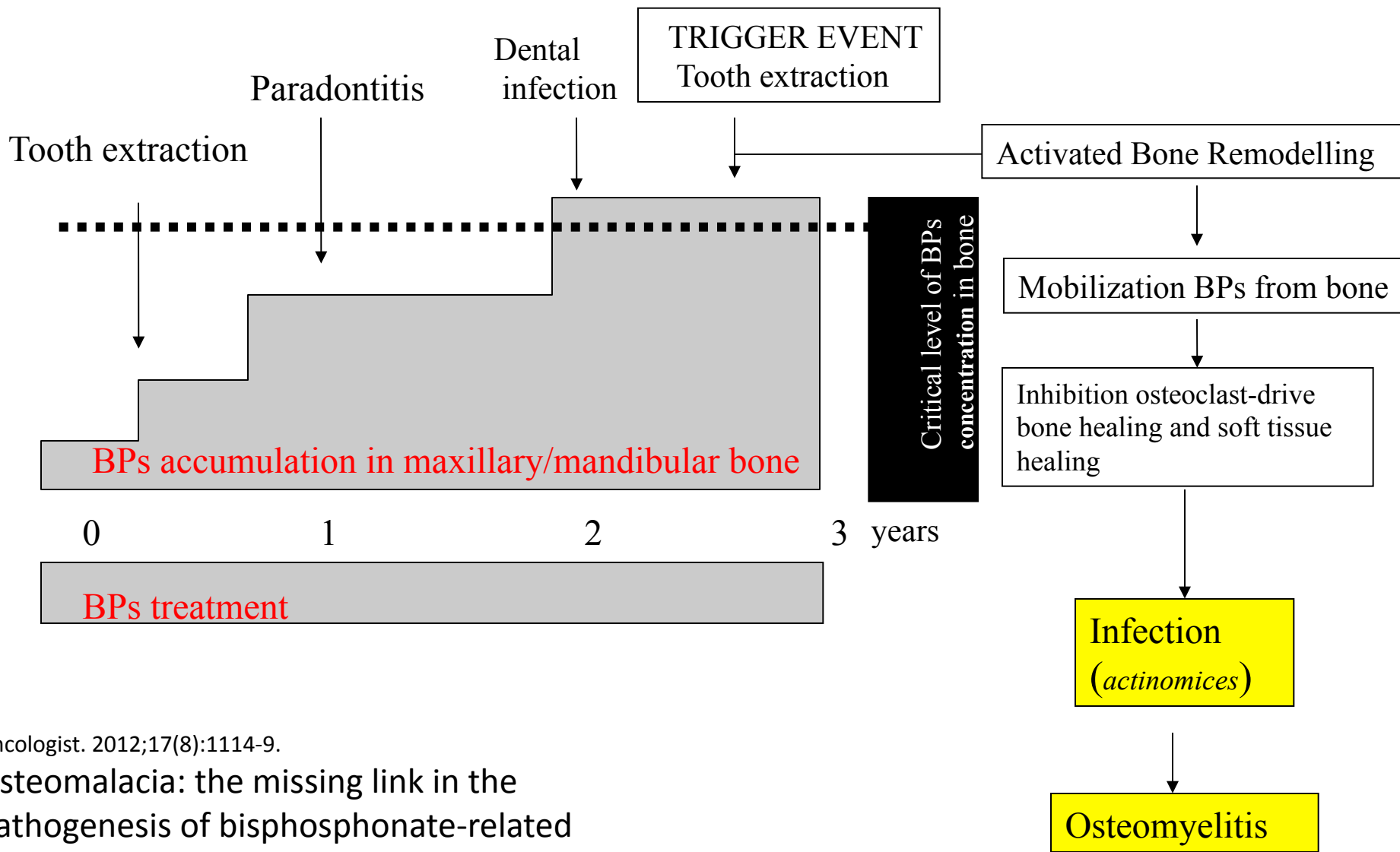
Osteomielite

- Infezione
- Disfunzione sistema immunitario (genetica)
- Inibizione turnover (BPs o Denosumab)
- Inibizione angiogenesi
- Tossicità dei tessuti molli

1: 10.000 - 1: 100.000

1 – 2% anno nel pz oncologico

Khan AA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015 Jan; 30(1):3-23
SIOMMMS e ANDI linee guida



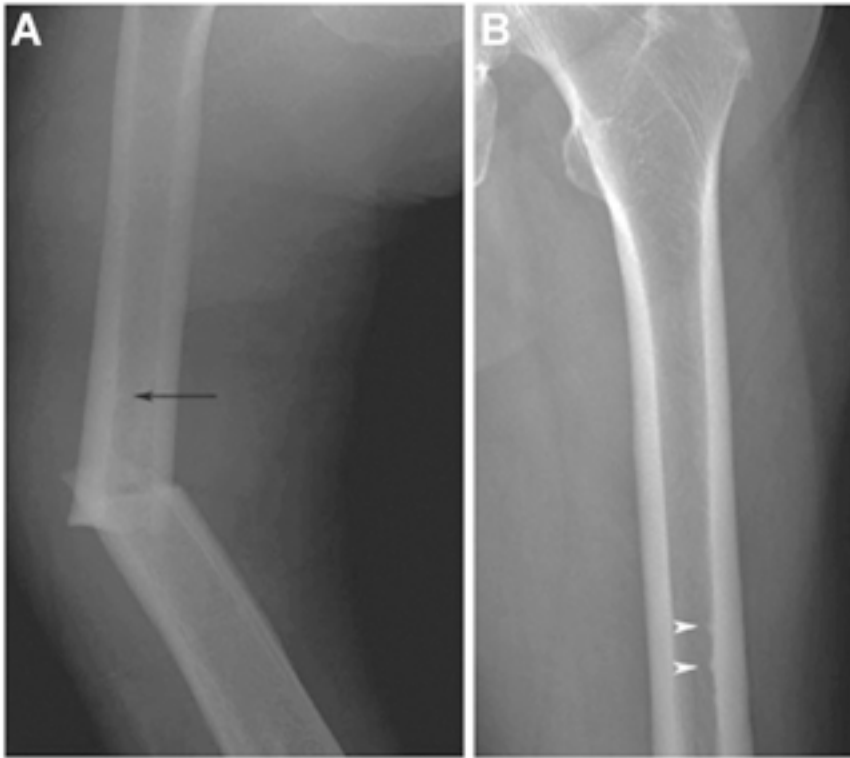
Oncologist. 2012;17(8):1114-9.

Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws?

- Informare il paziente
- Appurare le condizioni del paziente
- Buona igiene orale
- Profilassi antibiotica (amoxicillina + acido clavulanico) prima-durante - dopo

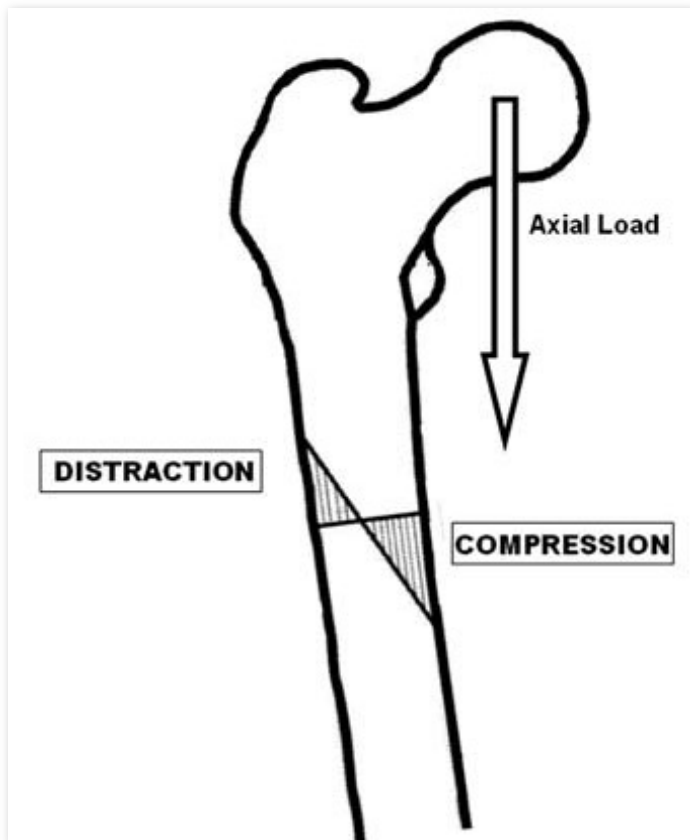
Denosumab - post marketing su 1.252.566 pz/anno 32 casi
- 2 casi nel Freedom cross over a 5 anni

FRATTURE ATIPICHE



- La frattura è può essere associata o meno a minimo trauma
 - La linea di frattura origina dalla corticale laterale ed è sostanzialmente trasversale nel suo orientamento, sebbene possa diventare obliqua o procede medialmente attraverso il femore
 - Le fratture complete si estendono attraverso entrambe le corticali e possono essere associato ad un cedimento mediale
-
- Vi è un ispessimento della corticale laterale periostale o endostale , presso il sito di frattura ("Spuntatura a becco" o "flaring")
 - Incremento generalizzato dello spessore della corticale della diafisi femorale
 - Sintomi prodromici unilaterale o bilaterali, come dolore sordo o dolorabilità all'inguine o alla coscia
 - Ritardata guarigione della frattura

FRATTURA DA STRESS ?



La porzione prossimale del femore è sottoposto a grandi forze di flessione, si sviluppa compressione/tensione sulla corticale con trazione mediale e conseguente sollecitazione sulla corticale esterna

Cermak K et al., Clin Orthop Relat Res 2009

Blaimont P et al., Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1968

I pt in trattamento con BP

- Cristallizzazione più omogenea
- Collagene più « vecchio»



BP si collocano nelle aree dove si sta sviluppando la frattura da stress , la soppressione del rimodellamento sbilancia il naturale processo di riparazione.

EPIDEMIOLOGIA

Relative risk **range 2.11 to 128 dipende dalle casistiche**

Fattori di rischio **BP use >3 years (median 7 years) ; associazione con GC**

0,25 % popolazione generale (0.2 – 2 pz 100.000 /anno)

0,40 % pz in bisfosfonato (3 -5 pz 100.000/anno)

Denosumab post marketing su 1.252.566 pz/anno 4 casi

Osteosarcoma e teriparatide

A 10 anni di utilizzo nessun allarmismo

Complicanze

- Alto costo
- Somministrazione iniettiva quotidiana

Contesto

- Marzo 2012** **Bilancio rischio-beneficio** del Ranelato di Stronzio **Positivo** confermato dall'Agencia Europea del Farmaco (EMA)
- Luglio 2012** Creazione del **PRAC**
(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
- Novembre 2012** Sottomissione del 13° PSUR annuale che ha incluso **nuovi dati da studi clinici** nell'osteoporosi maschile e nell'osteoartrosi



Squilibrio numerico per Infarto del Miocardio (IM) in un piccolo gruppo di pazienti (**studi MALEO e SEKOIA**)



Richiesta di informazioni supplementari riguardo la sicurezza cardiaca del Ranelato di Stronzio includendo tutti i dati disponibili

Sicurezza d'impiego di Ranelato di Stronzio

NON INDICATO in pazienti con:

- TEV in corso/pregressa

- Immobilizzazione temporanea o permanente (es. dovuta a intervento chirurgico o prolungata permanenza a letto) → **Iniziare o riprendere la terapia quando il paziente torna mobile**

- Presente o pregressa storia di:
 - ✓ malattia ischemica cardiaca (*angina o attacco cardiaco*)
 - ✓ malattia arteriosa periferica
 - ✓ malattie cerebrovascolari (*ictus*)
 - ✓ Ipertensione non controllata → **Iniziare o riprendere la terapia quando la pressione è controllata**

*Nessuna di queste complicanze
è **reale** nel paziente selezionato
se il trattamento è assegnato
nei tempi e modi adeguati*

*Il rapporto rischio beneficio è
Indubbiamente a favore del trattamento*

fratture atipiche

osteosarcoma

osteonecrosi

ipocalcemia



avanti il
prossimo



TEV

fibrillazione

eventi cardiaci