Teriparatide per la osteonecrosi mascellare e per la periodontite

Data 29 maggio 2011
Categoria reumatologia

La teriparatide potrebbe essere usata per la terapia dell'osteonecrosi mascellare e della periodontite.

Su di un recente numero del New England Journal of Medicine (16 ottobre 2010), vengono riportati un articolo relativo al trattamento della periodontite grave con teriparatide ed un report di un caso di osteonoecrosi mascellare trattato con teriparatide.
Dall'editoriale di accompagnamento leggiamo quanto segue:
"La teriparatide, che è composta dai 34 aminoacidi N-terminali dell'ormone paratiroideo, è entrata nell'uso clinico per il trattamento dell'osteoporosi da almeno una decade, perché alcuni trials clinici hanno mostrato che tra pazienti con osteoporosi severa che erano stati trattati con teriparatide, i rischi relativi di fratture vertebrali e non vertebrali si erano ridotti del 65% e del 53%, rispettivamente. Attualmente, il trattamento con teriparatide è limitato a circa due anni per l'evidenza derivata da uno studio preclinico che il rischio di osteosarcoma potrebbe aumentare durante l'esposizione prolungata. Diversamente dai bifosfonati, gli attuali farmaci di primo impiego per la prevenzione delle fratture, che agiscono primariamente inibendo il riassorbimento dell'osso, la teriparatide aumenta la densità ossea stimolando gli osteoblasti alla formazione di osso. Pertanto, la teriparatide stimola il rimodellamento osseo, mente i bifosfonati lo riducono. Poiché la teriparatide è un farmaco che esercita effetti anabolici sull'osso, è stato suggerito che questo farmaco potrebbe essere di beneficio in situazioni nelle quali è desiderata la stimolazione della riparazione dell'osso. Evidenze da studi preclinici suggeriscono che la teriparatide promuove la riparazione di fratture indotte sperimentalmente, comprese quelle della mandibola, ma i dati su umani sono limitati e non conclusivi, e mancano trials che coinvolgano pazienti nei quali le fratture non sono guarite o la guarigione è ritardata. Questo numero del Journal include un articolo che descrive gli effetti della teriparatide in pazienti con periodontite ed un report che descrive gli effetti della teriaparatide in un paziente con osteonecrosi della mandibola. Entrambe le malattie descritte in questi reports sono caratterizzate da perdita d'osso nella mandibola. La periodontite è una condizione infiammatoria della cavità orale frequente. Nella maggior parte dei pazienti, una cura dentaria ed una attenta igiene orale, che comprende l'astensione dal fumo, sono sufficienti a prevenire complicanze gravi. Tuttavia, in alcune persone si sviluppa una malattia grave caratterizzata da infiammazione cronica suppurativa e perdita dell'attachment periodontale e di osso alveolare, che porta alla perdita dei denti. Bashutski e coll. hanno assegnato in maniera random 40 pazienti con grave periodontite a teriparatide giornaliero a placebo per 6 settimane dopo il trattamento chirurgico. Il trattamento con teriparatide era associato ad una migliore risoluzione radiografica della perdita di osso alveolare e a miglioramenti molto marcati delle misure cliniche di attività di malattia durante 1 anno di follow-up. Questo piccolo trial fornisce evidenza preliminare che un farmaco che stimola la formazione ossea potrebbe conferire un beneficio addizionale rispetto a quelli ottenuti con la cura standard in pazienti con periodontite. Tuttavia, restano aperte alcune questioni. Quanto è durevole l'effetto della teriparatide? Qual è il dosaggio ottimale? La teriparatide può modificare end point importanti quali la perdita dei denti o la necessità di ulteriori interventi chirurgici? Può un farmaco antiriassorbitivo, che costa considerevolmente meno della teriparatide, produrre benefici simili? Una caratteristica tipica dell'infiltrato infiammatorio nella periodontite grave è la presenza di un ampio numero di osteoclasti che riassorbono l'osso. Vi è qualche evidenza che suggerisce che vi è un beneficio dando bifosfonati a persone con periodontite che stanno ricevendo un trattamento non chirurgico.
Sono necessari trial più ampi dello studio di Bashutski e coll., come trials che paragonino regimi diversi, per rispondere a queste domande e per valutare la safety di vari interventi per il trattamento della periodontite. La osteonecrosi della mandibola è anche una malattia infiammatoria, che è definita dalla presenza di osso esposto nella bocca che non guarisce dopo appropriato intervento in un periodo d 6 o 8 settimane. Si verifica approssimativamente nel 5% dei pazienti con cancro che sono stati trattati con alte dosi di potenti farmaci antiriassorbitivi — sia bifosfonati sia denosumab — per la prevenzione o la palliazione delle metastasi scheletriche, ma si verifica a tassi molto più bassi (attuale stima di incidenza, 1 caso su 100.000) tra pazienti che assumono dosi convenzionali di bifosfonati per il trattamento di malattie dello scheletro non maligne. La patogenesi della osteonecrosi della mandibola è incerta, ma il suo verificarsi durante il trattamento con alte dosi di entrambi i farmaci che riducono potenzialmente il turnover osseo suggerisce che la riduzione aggressiva del rimodellamento osseo ed un conseguente danno della capacità di riparare l'osso danneggiato dal trauma orale, quale l'estrazione dentaria, sono probabilmente fattori importanti, con secondaria infezione che perpetua il disordine. La condizione può essere grave e debilitante. Cheung e Seeman riportano il caso di una donna anziana, che ha assunto alendronato per dieci anni per il trattamento di osteoporosi da glicocorticoidi, che si era presentata con osteonecrosi della mandibola. La condizione non rispondeva alla terapia standard, che include in maniera tipica una cauta pulizia, l'uso di antisettici orali e di trattamento antibiotico. Dopo trattamento con teriparatide per 8 settimane, l'osteonecrosi della mandibola era guarita, e vi era una imponente risoluzione del difetto osseo mandibolare. Vi sono altri reports di efficacia simile della teriparatide nella gestione della osteonecrosi della mandibola resistente alla comune terapia. Poiché la teriparatide attiva il riassorbimento osseo, questi reports forniscono evidenza indiretta che la soppressione del rimodellamento osseo gioca un ruolo nella patogenesi della osteonecrosi mandibolare. Suggeriscono, inoltre, che vi potrebbe essere un ruolo terapeutico della teriparatide nella gestione della grave osteonecrosi mandibolare in pazienti con malattie non maligne dello scheletro. Cheung e Seeman suggeriscono che potrebbe essere utile un trial clinico controllato per indagare l'efficacia della teriparatide in pazienti con osteonecrosi

mandibolare. In realtà, l'incidenza del disordine tra pazienti con malattie dello scheletro non maligne è così bassa, almeno per ora, che potrebbe essere difficile, se non impossibile, realizzare un simile trial in questa popolazione. I clinici che si trovano ad affrontare casi di osteonecrosi grave della mandibola in pazienti che non hanno cancro devono rifarsi ai dati osservazionali e al giudizio clinico, compresa una accurata discussione con i loro pazienti circa le incertezze riguardanti la gestione ottimale. Un procedimento simile si può applicare alle indagini circa la teriparatide per il trattamento delle fratture atipiche di femore che si verificano in un tasso molto basso in pazienti che hanno ricevuto terapia con bifosfonati a lungo termine.
Sarebbe più pratico condurre trials clinici di teriparatide in pazienti con cancro, nei quali l'incidenza di osteonecrosi della mandibola è molto più alta. Trials simili dovrebbero essere prudentemente configurati, tuttavia, allo stato, la teriparatide non è raccomandata per pazienti con cancro metastatico per il timore che l'accrescimento del rimodellamento osseo che essa promuove possa aumentare il rischio di sviluppare o esacerbare metastasi ossee — timori che hanno portato la Food and Drug Administration ad un black-box warning sulla scheda tecnica della teriparatide. Non è noto se un periodo di trattamento di solo alcune settimane, come era stato efficace nel caso riportato da Cheung e Seeman, sia sicuro in un paziente con metastasi scheletriche. Finchè non saranno fatti trials clinici su questo problema o non siano disponibili dati di safety, i clinici che trattano pazienti con cancro, nei quali si sviluppa osteonecrosi della mandibola, dovrebbero continuare a fornire una cura dentaria ottimale come da linee guida pubblicate. Poiché il rischio di osteonecrosi della mandibola sembra essere fortemente influenzato dalle dosi di farmaci antiriassorbitivi, saranno di considerevole importanza i risultati di futuri trials clinici che investigheranno l'efficacia di dosi di farmaci antiriassorbitivi più basse rispetto alle dosi attualmente somministrate per la prevenzione di metastasi ossee, sia per i pazienti con cancro che per i medici che li curano".

Riferimenti

1. Teriparatide for Bone Loss in the Jaw. Andrew Grey, M.D. October 16, 2010 (10.1056/NEJMe1010459)
Teriparatide and Osseous Regeneration in the Oral Cavity. Jill D. Bashutski. October 16, 2010 (10.1056/NEJMoa1005361)
2. Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw Ada Cheung, M.B., B.S. Ego Seeman, M.D. October 16, 2010 (10.1056/NEJMc1002684)

Commento di Patrizia Iaccarino

Il 22 settembre 2009, il Ministero della Salute, classifica la "Osteonecrosi della mandibola" Raccomandazione n. 10 del Riskmanagement:

Nel documento (consultabile al link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf), si legge che la raccomandazione riguarda tutti i pazienti oncologici che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati e che hanno bisogno di ricevere cure odontoiatriche. Invece, le caratteristiche cliniche dell'ONM nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione riportate nella letteratura più recente.
Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONM associata prevalentemente al trattamento con aminobifosfonati in pazienti oncologici. Sebbene il numero dei casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONM e della incompleta descrizione dei casi.
Negli ultimi anni anche nel nostro Paese si sono moltiplicate le segnalazioni spontanee di "osteonecrosi da bifosfonati".
Vengono fornite raccomandazioni sia per la fase preventiva, sia durante il trattamento con bifosfonati, sia qualora la osteonecrosi si sia presentata. Il medico di medicina generale è coinvolto per l'invio all'odontoiatra del paziente oncologico, sia prima che inizi la terapia, sia in corso di terapia, sia per
il trattamento della eventuale ONM, mentre le decisioni circa la eventuale sospensione della terapia con bifosfonati vengono prese dal consulto tra lo specialista e l'odontoiatra … (Il MMG non è idoneo a prendere tali decisioni, evidentemente!).
La terapia consigliata consiste in somministrazione di antibiotici, antidolorifici, igiene orale ed eventuali interventi chirurgici che si rendano necessari.