



SCUOLAdi**URONCOLOGIA**

TUMOREdella**PROSTATA**

21-22 NOVEMBRE 2014

ROMA

HOTEL SHERATON GOLF
PARCO DE' MEDICI

Viale Rebecchini, 145

Ottimizzazione del trattamento con bifosfonati

Elena Verzoni

Oncologia Medica

Istituto Nazionale Tumori Milano





I Bisfosfonati e la safety

- Questa classe di farmaci ha un caratteristico profilo di tossicità prevedibile e generalmente gestibile
- Gli studi di fase III con acido zoledronico 4 mg e.v. ed ibandronato (6 mg e.v. e 50mg per os) confermano un buon profilo di sicurezza a 2 anni dall'inizio del trattamento. Sono invece pochi i dati esistenti in letteratura che si riferiscono a trattamenti a lungo termine, oltre i 2 anni (Guarneri et al. 2005).



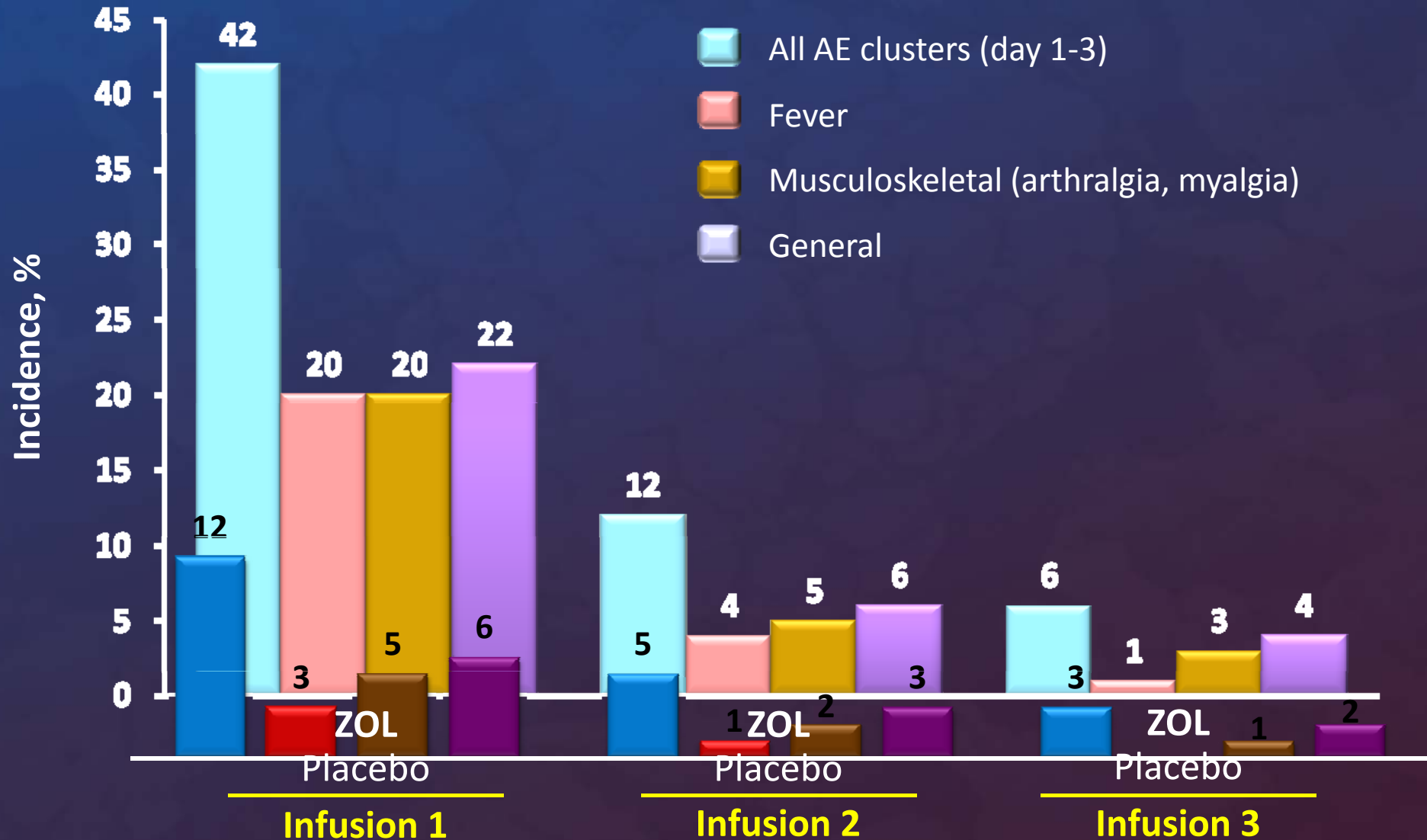
- Flu syndrome reazione infiammatoria acuta sistemica
- Alterazioni elettrolitiche
- Insufficienza renale acuta e cronica
- ONJ
- **Complicanze oculari** (0.05%: uveiti, congiuntiviti, scleriti, episcleriti, infiammazione orbita e paralisi nervi oculari)



Comune : Acute Phase Reaction With IV BPs

- Reazione Acuta transitoria in 15% to 30% of patients dopo la prima infusione di an N-BP
 - Rara nelle infusioni successive
 - Autolimitante e risolvibile in 48-72 ore
- Probabilmente in rapporto al meccanismo d' azione N-BPs
 - Attivazione del sistema immunitario in risposta alla produzione di fosfoantigeni (in rapporto alla attività anticancro of gamma-delta [$\gamma\delta$] T cells) aumento del rilascio delle citochine dai macrofagi e monociti

Incidenza of Acute-Phase Reaction ↓ con le somministrazioni ripetute di ZOL



Abbreviation: AE, adverse event; ZOL, zoledronic acid.

Adapted from Reid IR, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4380-4387.



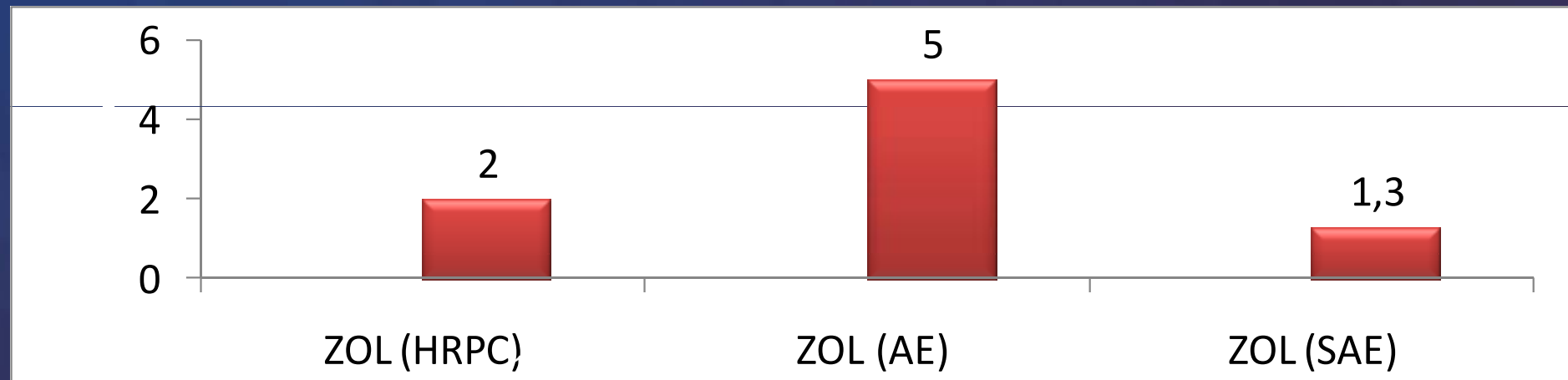
Acute Phase Reaction With IV BPs

- Sintomi: iperpiressia da media a moderata, mialgia, dolori osteomuscolari
- Trattamento
 - Antipiretici (paracetamolo, ibuprofene)
 - Idratazione adeguata
 - Informazione del paziente



Alterazioni elettrolitiche : ipocalcemia

- Potentially severe electrolyte imbalance associated with bone-directed therapies
- Grade 3/4 hypocalcemia in phase III trials



- Prevenzioni/trattamento
 - Supplemento di calcio
 - Correzione dei fattori predisponenti (eg, ipoparatiroidismo)
 - **Attento monitoraggio del calcio serico prima di ogni infusione di BP**

Abbreviations: AE, adverse event; BP, bisphosphonate; Dmab, denosumab; HRPC, hormone-refractory prostate cancer; PI, package insert; SAE, serious adverse event; ZOL, zoledronic acid.

1. Saad F, et al. *JNCI*. 2002;94(19):1458-1468; 2. Lipton A, et al. ESMO 2010. Abstract 1249; 3. Xgeva™ (denosumab) injection, for subcutaneous use [package insert]. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc. 2010.



Fattori rischio: ipocalcemia

- Ipovitaminosi D (insufficiente produzione di D3)
- Ipoparatiroidismo secondario (CH tiroide o RT testa collo)
- Ipomagniesemia

Attenzione: aminoglicosidi e $\text{INF } \alpha$ che aumentano il rischio di ipocalcemia per effetto inibitore sull' osteoclasta e ai diuretici dell' ansa

- Metastasi osteoblastiche predispongono all' ipocalcemia per uptake massivo del Ca nel' osso



Supplementazione di calcio e vit-D - PERCHE?

- L'**ipovitaminosi D** è frequente nella popolazione generale e riguarda non solo le persone anziane
- Livelli normali di vitamina D → concentrazioni ≥ 30 ng/ml
- Il paziente con ipovitaminosi D dopo BF → possibile ipocalcemia → **iperparatiroidismo secondario**

- **Analisi esplorativa (Berruti et al.)** → livelli elevati di PTH durante terapia con acido zoledronico hanno mostrato di correlare direttamente con la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche, progressione ossea di malattia e morte (ca prostatico)



Supplementazione di Vit D

- Fabbisogno 1000 UI/die
- Colecalciferol (DIBASE)
- 15 gg PRIMA DI INZIARE BPs
- 300.000 UI per 2 giorni
- DOPO 100.000 UI 1fl/1-2 mesi



Insufficienza Renale

Poco frequente in pazienti con normale funzionalità renale (9-20%)

■ Risk factors

- Tipo of bone-targeted therapy (acido zoledronico > pamidronato)
- Via di somministrazione
- Dose
- Schedule
- Durata della infusione
- Terapie concomitanti
- Patologie concomitanti (eg, end-organ damage in myeloma)



Raccomandazioni prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico/denosumab

Calcolare la clearance della creatinina (utilizzando la formula di Cockcroft – Gault)

- » La valutazione della creatinina nel sangue è prevista per tutti i BF ed era già inclusa nella scheda tecnica di Zometa

$$\text{CrCl} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{[72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}]} \quad \{\times 0.85 \text{ for female patients}\}$$



Prevenzione

- Idratazione adeguata
- Valutazione della creatininemia sierica prima di ogni infusione
- Un incremento significativo della creatinina sierica viene definito come segue:
 - **Per pazienti con creatinina basale < 1.4 mg/dl, incremento di 0.5 mg/dl o più**
 - **Per pazienti con creatinina basale ≥ 1.4 mg/dl, incremento di 1.0 mg/dl o più**
- Evitare associazioni con farmaci nefrotossici
- Riduzione del dosaggio della BF in caso di IR media ed eventuale sospensione



Precauzioni e modificazioni del dosaggio per terapia ev di BP

- Attento monitoraggio della funzionalità renale prima di ogni infusione
- Idratazione adeguata
- Il dosaggio deve essere modificato in base il valore della funzionalità renale al basale
 - **Modificazione del dosaggio durante l'intero trattamento con BP**

ZOL^{a,1}

IBA²

Baseline CrCl, mL/min	Recommended dose, mg	Infusion time, hour	Baseline CrCl, mL/min	Recommended dose, mg	Infusion time, hour
> 60	4.0	0.25			
50 - 60	3.5	0.25	≥ 50	6.0	0.25
40 - 49	3.3	0.25	30 - < 50	6.0	1.0
30 - 39	3.0	0.25	< 30	2.0	1.0

^a If serum creatinine increases, resume therapy only when creatinine returns to within 10% of baseline.

Abbreviations: BP, bisphosphonates; CrCl, creatinine clearance; Dmab, denosumab; IBN, ibandronate; IV, intravenous; ZOL, zoledronic acid.

1. Prescribing information for zoledronic acid. www.zometa.com; 2. Prescribing information for ibandronate. www.emea.europa.eu/; 3. Xgeva™ (denosumab) injection, for subcutaneous use [package insert]. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc. 2010.



ONJ : quanto è frequente ?

- **INCIDENZA : ?**
- **PREVALENZA : ?** <0.5% e tra >12%
- **“FREQUENZA” : ?**

- **Forse meglio altre misure....**
- **Numeri assoluti : ?**
- **(epidemiologia; carichi di lavoro...)**
- **Rischio individuale : ?**
- **(rischio nel tempo...; costi-benefici)**



SEGNI/SINTOMI

- **Ampia variabilità in**
 - modalità di esordio (durante e dopo BP)
 - sintomaticità (dolore, infezioni, ecc.)
 - decorso clinico (spontaneo / dopo terapia)



SINTOMI E SEGNI

- - Osso esposto necrotico, ulcerazioni gengivali, ecc. (anche linguali, *Treister 2008*)
- - Dolore
- - Difficoltà alla masticazione, deglutizione, fonazione
- - Tumefazioni, ascessi
- - Fistole orocutanee, fratture mandibolari, ecc.
- - Fistole oronasali; fistole sottorbitarie



Fattori di rischio ONJ

- • **Dose cumulativa**
(Hoff et al, JBMR 2008):
- it is evident that development of ONJ was associated with
- - longer median duration of malignant disease,
- - longer median duration of bone metastases
which relates to
- - **longer treatment duration,**
- - **and greater cumulative doses of IV DF**



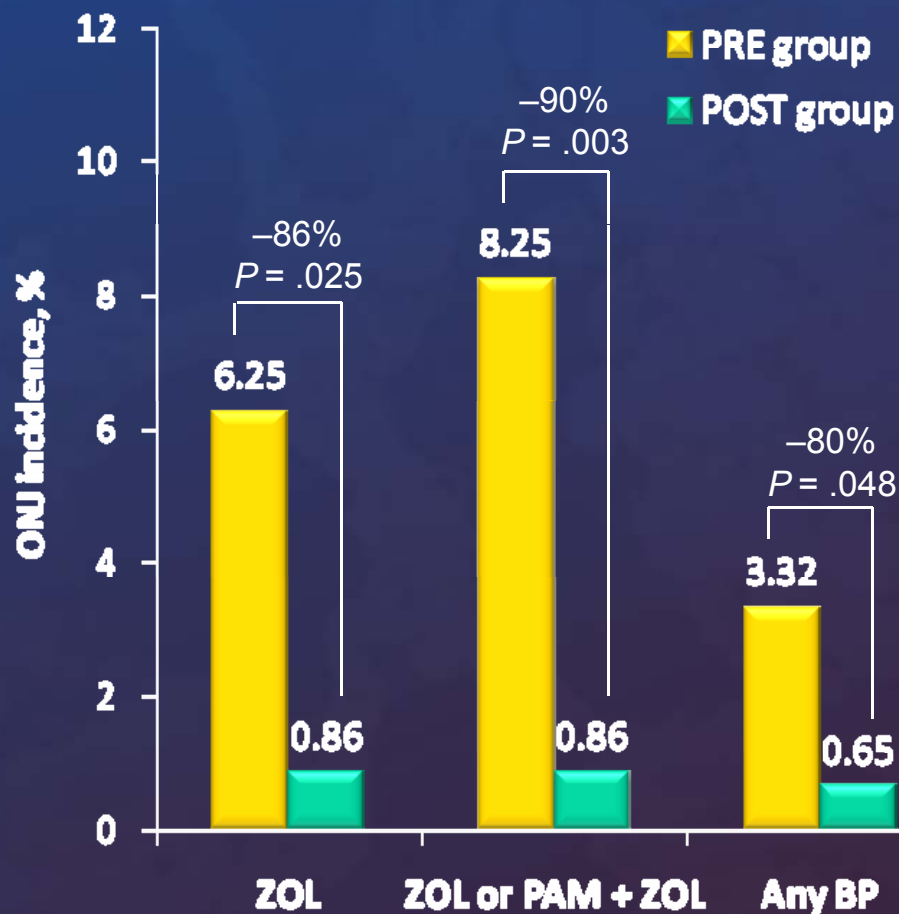
Prevention of ONJ

- **Prima del trattamento con bifosfonati^{1,2}**
 - Valutazione odontoiatrica
 - Curare ascessi e denti con malattia peridontale
 - Functionally rehabilitate salvageable dentition
 - Educazione ad una buona igiene orale e dentale e a riconoscere i sintomi e segni di ONJ

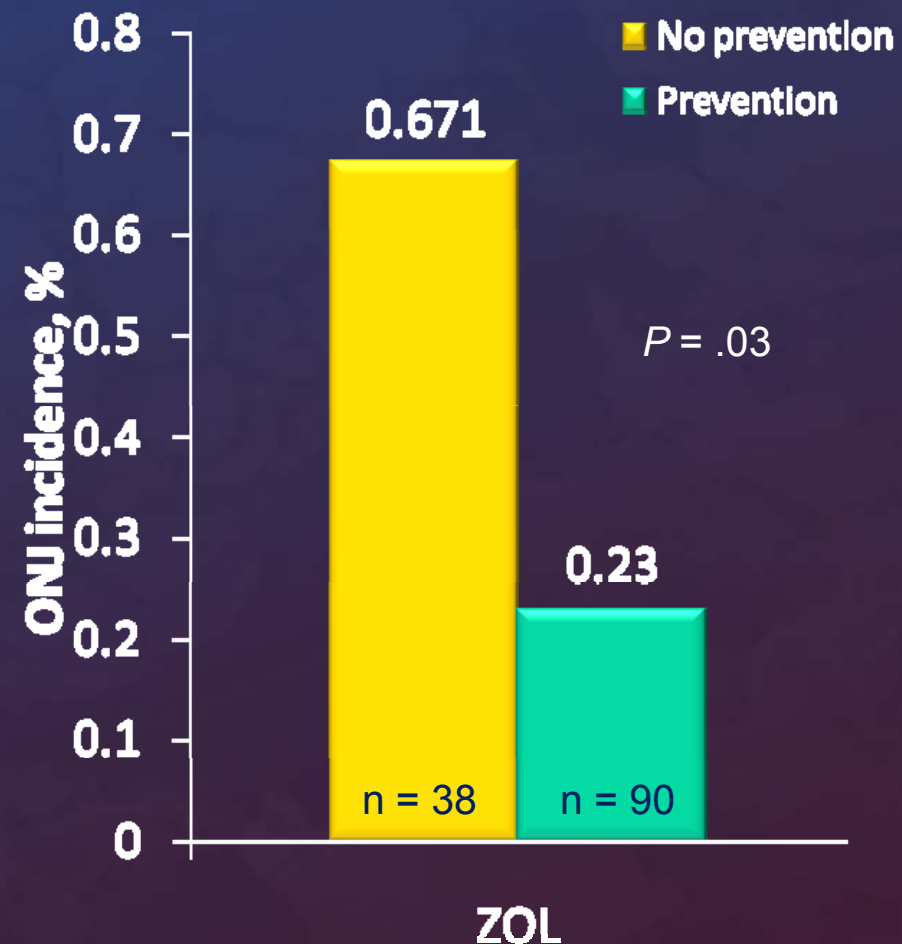


Preventive Measures Can ↓ ONJ Incidence

- A retrospective study in cancer patients receiving BPs (N = 966)¹



- A retrospective study in cancer patients receiving BPs (N = 128)²



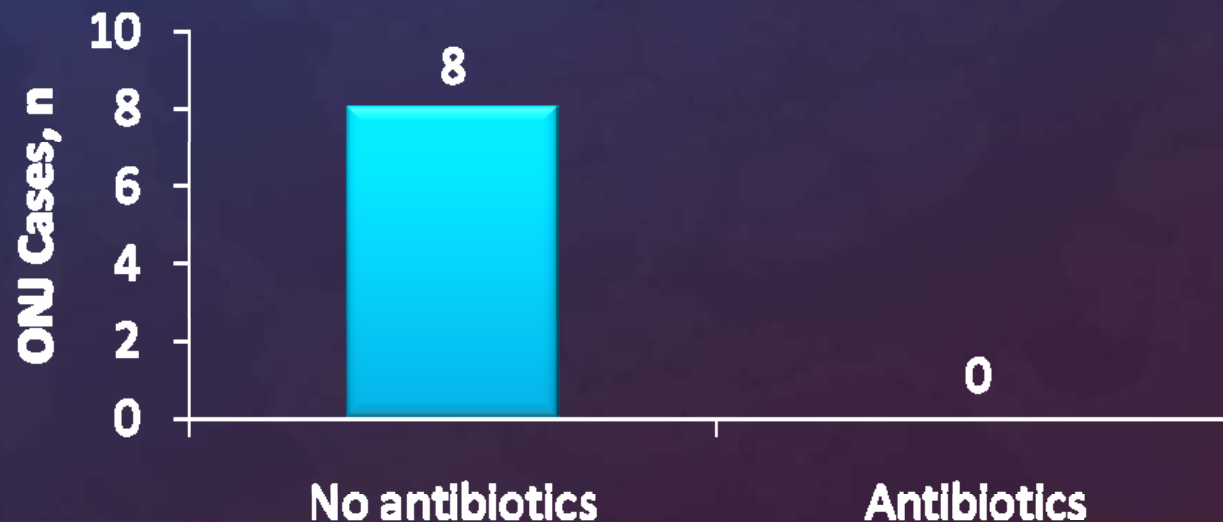
Abbreviations: BP, bisphosphonate; ONJ, osteonecrosis of the jaw; PAM, pamidronate; PRE, pre-implementation of preventive measures; POST, post-implementation of preventive measures; ZOL, zoledronic acid.

1. Ripamonti CI, et al. *Ann Oncol.* 2009;20(1):137-145; 2. Data from Dimopoulos MA, et al. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-120.



Prevention of ONJ

- Durante il trattamento con bifosfonati^{1,2}
 - Valutazione odontoiatrica almeno ogni 6 mesi
 - Evitare procedure dentali invasive
 - Mantenere una buona igiene dentale
- Profilassi antibiotica ↓ rischio di ONJ durante le procedure dentali³



Abbreviation: ONJ, osteonecrosis of the jaw.

1. Weitzman R, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62(2):148-152; 2. Mehrotra B, et al. *Hematology ASH Educ Program*. 2006;356-360, 515; 3. Montefusco V, et al. *Leuk Lymph*. 2008;49(11):2156-2162.