

# Clodronato: un farmaco polivalente nelle patologie osteoarticolari

## *Clodronate: a multi-purpose drug in osteoarticular pathologies*

Luigi Molfetta<sup>1</sup>, Sergio Rosini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento DISC, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova; Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, Genova; <sup>2</sup> Centro di Ricerca su Biomateriali, Livorno

### Riassunto

Il clodronato (CLO) si differenzia dagli altri bifosfonati (BP) per la sua peculiare struttura chimica. Ha un uso clinico molto versatile in varie malattie, grazie alla bassa affinità per l'idrossiapatite, può essere rimosso dall'osso anche dopo brevi interruzioni terapeutiche esercitando un'azione inibitoria più profonda sull'apoptosi degli osteociti, contribuendo così a mantenere una buona struttura ossea compatta. Per quanto riguarda l'osteoporosi, il CLO esercita un'attività simile a quella dei farmaci della stessa categoria nei confronti delle fratture vertebrali e non vertebrali. L'attività antinfiammatoria del CLO è legata, almeno in gran parte, all'inibizione dell'attività dei macrofagi e, in modo simile, dei neutrofili e dei linfociti; l'azione sui cheratinociti è di notevole importanza per promuovere la guarigione delle ferite della mucosa buccale; la mancata guarigione è un indice prognostico di osteonecrosi da bifosfonati. L'effetto analgesico è dovuto alla riduzione del turnover osseo, al minore abbassamento del pH locale e alla stimolazione dei recettori sensibili, interferendo con le vescicole sinaptiche. Il segnale purinergico gioca un ruolo essenziale nel dolore neuropatico grazie alla sua attività sui neuroni primari, secondari e gliali. Infine, il CLO esercita un effetto anabolico sui condrociti aumentando la sintesi di proteoglicani e collagene.

**Parole chiave:** clodronato, bifosfonato, osteoporosi, artrosi, BME, condropatia

### Summary

Clodronate (CLO) differs from other bisphosphonates (BPs) for its peculiar chemical structure. It has a very versatile clinical use in various diseases, due to the low hydroxyapatite affinity it can be removed from the bone even after short therapeutic interruptions by exerting a deeper inhibitory action on osteocyte apoptosis, thus helping to maintain a good compact bone structure. With regard to osteoporosis, CLO exerts a similar activity to drugs in the same category towards vertebral and non-vertebral fractures. The anti-inflammatory activity of CLO is linked, at least in large part, to the inhibition of the activity of macrophages and, in a similar way, of neutrophils and lymphocytes; the action on Keratinocytes is of considerable importance in promoting the healing of wounds of the buccal mucosa, whose failure to heal is a prognostic index of BPs osteonecrosis. The pain-relieving effect is due to the reduction in bone turnover, the lower lowering of the local pH and the stimulation of sensitive receptors, interference with synaptic vesicles. The purinergic signal plays an essential role in neuropathic pain due to its activity on primary and secondary and glial neurons. Finally, CLO exerts an anabolic effect on chondrocytes by increasing the synthesis of proteoglycans and collagen.

**Key words:** clodronate, bisphosphonate, osteoporosis, osteoarthritis, BMES, chondropathy

Ricevuto: 3 febbraio 2025  
Accettato: 27 febbraio 2025

### Corrispondenza

**Luigi Molfetta**

E-mail: prof.molfetta@gmail.com

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Molfetta L, Rosini S. Clodronato: un farmaco polivalente nelle patologie osteoarticolari. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2025;51:27-36; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N1224>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Introduzione

La storia del clodronato (CLO) parte da molto lontano con le iniziali conoscenze dei polifosfati e della loro proprietà di inibire la precipitazione del carbonato di calcio dalle soluzioni <sup>1</sup>. Dopo alcuni anni alcuni ricercatori identificarono nel sale sodico dell'acido pirofosforico (pirofosfato, PPI) <sup>2,3</sup> l'inibitore fisiologico della mineralizzazione. La ricerca si rivolse allora verso sostanze che potessero mimare gli effetti del PPI e portò all'individuazione dei bifosfonati (BP) diversi dal PPI e resistenti all'azione enzimatica, solo per la presenza di un atomo di carbonio (P-C-P) anziché di ossigeno (P-O-P) legato ai 2 gruppi fosfato <sup>4</sup>. Tra i primi BP sottoposti a studi in vitro e in vivo, si possono ricordare l'etanidrossi bisosfonato (EHBP) e il CLO (Cl<sub>2</sub>CBP). Queste due sostanze, oltre ad un altro diverso BP il pamidronato, dettero inizio alla storia farmaco-clinica dei BP. In questo scritto analizzeremo il CLO per le proprietà che lo distinguono dagli altri BP e per il versatile impiego clinico in diverse condizioni patologiche.

## Clodronato: profilo farmacologico

Sin dal 1984 dopo l'approvazione all'impiego del CLO nelle osteolisi tumorali, iniziarono anche le valutazioni dell'attività del CLO nel trattamento delle osteoporosi (OP) e più recentemente nell'osteoartrosi (OA) o in patologie caratterizzate da processi infiammatori e dolorosi. Il CLO si caratterizza per un prevalente effetto anti-riassorbitivo, ma anche antiinfiammatorio, antalgico e condroprotettivo.

### Effetto anti-riassorbitivo

Le caratteristiche strutturali rendono il CLO scarsamente affine all'idrossiapatite ossea e, pertanto, allontanabile dall'osso anche solo dopo brevi interruzioni terapeutiche. Esso si insinua meglio nei canali Haversiani e di Volkmann, esercitando più in profondità un'azione inibitrice sull'apoptosi degli Osteociti e contribuendo a mantenere una migliore struttura dell'osso compatto <sup>5</sup>. L'attività anti-osteoclastica del CLO è inferiore a quella degli altri BP, ma l'azione esercitata sull'osso risulta simile agli altri farmaci della categoria, circa la riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali.

### Effetto antiinfiammatori

Il CLO rivelava sin dalle prime sperimentazioni anche una notevole attività anti-infiammatoria <sup>6</sup> non correlata all'azione anti-riassorbitiva sull'osso <sup>7</sup>. Questa proprietà è legata anche al meccanismo di azione del CLO sugli osteoclasti (OC), diverso da quello degli aminobifosfonati N-BP. Negli OC il CLO viene trasformato in un analogo citotossico dell'ATP (AppCCI<sub>2</sub>p) con proprietà pro-apoptotiche, senza determinare l'espressione di citochine infiammato-

rie e può inibire la stessa attività pro-infiammatoria degli N-BP <sup>8</sup>. L'attività anti-infiammatoria del CLO è legata, almeno in gran parte, all'inibizione dell'attività dei macrofagi e dei neutrofili, con un duplice meccanismo: dopo essere inglobato nelle cellule è metabolizzato in AppCCI<sub>2</sub>p con induzione dell'apoptosi cellulare; inoltre il CLO ha la capacità di entrare nelle cellule attraverso i canali dei fosfati (SLC20 e SLC34) presenti sulle membrane <sup>7</sup> e di inibire l'ingresso dell'ATP entro le vescicole di trasporto <sup>9</sup>. Occorre infine annotare come il CLO si differenzi dagli N-BP circa gli effetti sui cheratinociti. In uno studio su queste cellule prelevate dal tessuto gengivale umano e coltivate in vitro, gli N-BP hanno indotto un effetto inibitorio sulla motilità e sulla vitalità cellulare, mentre il CLO è risultato, al contrario, stimolare queste stesse proprietà, ossia la motilità e vitalità di queste cellule <sup>10</sup>.

### Effetto antidolorifico

Attribuito inizialmente alla sola riduzione del turnover osseo, diveniva poi chiaro che la maggiore attività osteoclastica indotta nel tumore e nel Paget era responsabile di un'aumentata liberazione di idrogenioni nelle lacune di riassorbimento, con conseguente abbassamento del pH locale e della stimolazione dei recettori sensibili (ASIC, TRPV). In tempi recenti, si è potuto individuare anche un ulteriore meccanismo d'azione antidolorifico, che prevede un'interferenza con le vescicole sinaptiche che trasportano dei neuromediatrici nelle terminazioni dei nervi nocicettivi e negli spazi sinaptici, interferendo con il trasporto rispettivamente dello ATP e del glutammato. L'attività di questi canali dei fosfati è dipendente dalla presenza e concentrazione di atomi di cloro (Cl) ed è fortemente inibita dal CLO (Tab. I) <sup>11</sup>.

Le minori quantità dei neurotrasmettitori liberate nello spazio sinaptico comportano una minore attivazione dei recettori purinici e di N-metil-D-aspartato (NMDA) con inibizione del sintomo doloroso originato in periferia. Gli N-BP, per espletare un effetto antalgico, possono apparentemente invece contare soltanto sulla capacità di ridurre il turnover osseo e l'acidificazione sub-osteoclastica.

## Clodronato e cartilagine

Benché l'impiego nel trattamento dell'OP sia stato l'obiettivo più importante, studi preliminari hanno dimostrato anche effetti del CLO sui condrociti coltivati in vitro, con un effetto anabolizzante per un aumento nella sintesi dei proteoglicani e del collagene <sup>12</sup> con effetto dose-dipendente e con una persistenza dell'effetto per un tempo prolungato nelle colture. In tempi più recenti, Rosa et al. hanno confermato l'effetto anabolico condrocitario esercitato dal CLO in colture cellulari esposte a concentrazioni di 100

**Tabella I.** Effetti farmacologici del clodronato.

<b>Effetti Farmacologici del CLO</b>	
Anti riassorbitivo	CLO, inglobato negli OC, forma un analogo citotossico dello ATP (AppCCI2p) con proprietà pro-apoptotiche.
Anti infiammatorio	Non determina l'espressione di citochine infiammatorie, e può inibire l'attività proinfiammatoria degli N-BP. Inibizione dell'attività dei macrofagi e dei neutrofili. ATP metabolizzato in AppCCI2p con induzione dell'apoptosi cellulare; il CLO entra nelle cellule attraverso i canali dei fosfati. Blocco dell'accumulo di ATP entro le vescicole, minore liberazione all'esterno; minore interazione con i recettori purinici della polarizzazione dei macrofagi nel fenotipo M1, della chemiotassi dei neutrofili. Sui cheratinociti gengivali umani in vitro, il CLO stimola la motilità e la vitalità cellulare inibita dagli N-BP (guarigione delle ferite).
Anti dolorifico	Riduzione del turnover osseo. Minor abbassamento del pH locale e stimolazione dei recettori sensibili. Interferenza con le vescicole sinaptiche e il loro trasporto dei neuromediatori Nel dolore neuropatico: attività svolta sia nei neuroni primari e secondari, ma anche per le modificazioni sui neuroni gliali
Condroprotezione	Effetto anabolizzante sui condrociti esercitato dal CLO con aumento nella sintesi dei proteoglicani e del collagene

microM di prodotto; l'aumento della sintesi del collagene e dei proteoglicani era rilevante e non era presentato da altri BP utilizzati come confronto, riconfermando questa esclusiva proprietà del CLO<sup>13</sup>.

Valenti et al. con un trattamento con CLO 200 mg i.m. in soggetti con OA documentavano la maturazione delle cellule staminali mesenchimali verso la linea condrogenica<sup>14</sup>. Il meccanismo che regola gli effetti condrocitari sembrerebbe dovuto alla migrazione all'esterno del condrocita del metabolita AppCCI2p e, per effetto autocrino, all'attivazione dei recettori purinergici di membrana con conseguente attivazione del condrocita stesso. Per quanto interessante, questo presupposto meccanismo di azione va confermato in ulteriori studi, puntualizzando soprattutto quale possa essere l'effetto sulla vitalità della cellula stessa. Ad oggi è stato dimostrato il coinvolgimento del sistema purinergico nell'omeostasi della cartilagine e nella risposta del condrocita agli stimoli meccanici<sup>15</sup>.

## Clodronato e osteoporosi

In riferimento alla terapia per l'OP, il CLO non è inserito nella Nota 79 che regola la rimborsabilità dei farmaci anti-osteoporotici. Ciò ha portato, per così dire, a escludere il CLO dalla terapia anti-osteoporotica in prima istanza. Esistono però evidenze cliniche che sottolineano il profilo di efficacia e sicurezza nella prevenzione delle fratture da fragilità.

Già nel 1993 veniva condotto uno studio su donne con OP post-menopausale trattate con CLO orale alla dose di 400 mg/die, assunto per 12 mesi. La BMD vertebrale aumentava in modo significativo rispetto alle pazienti non trattate, in cui la BMD diminuiva peraltro del 2% circa. Questi effetti positivi erano già significativi dopo i primi 6 mesi di terapia<sup>16</sup>.

In uno studio in doppio cieco, controllato versus placebo<sup>17</sup> erano valutate per tre anni 593 donne con osteoporosi post-menopausale (N = 483) o secondaria (N = 110), trattate con CLO per os 800 mg/die; si determinava un aumento significativo della BMD vertebrale e femorale rispetto al placebo. Diversi studi hanno valutato poi gli effetti del CLO con somministrazione parenterale. In uno studio comparativo versus il 17-beta-estradiolo transcutaneo (50 µg al giorno) e versus i casi non trattati, il trattamento con CLO 200 mg/mese e.v. per 2 anni era associato ad un aumento della BMD vertebrale rispetto a nessun cambiamento nel gruppo con estradiolo e a una diminuzione nei controlli<sup>18</sup>. Un altro studio in aperto aveva valutato i cambiamenti nella BMD in 235 donne con OP postmenopausale, trattate ogni 3 settimane con CLO 200 mg e.v. per sei anni, rispetto a un gruppo di controllo di 183 donne osservate retrospettivamente. I risultati avevano mostrato un aumento significativo della BMD nel primo anno di trattamento; tale effetto veniva mantenuto per sei anni<sup>19</sup>. La terapia continua con CLO ha determinato un aumento della BMD vertebrale e femorale, mentre la somministra-

zione intermittente di CLO è stata associata a un piccolo aumento o ad una mera stabilizzazione della massa ossea. Heikkinen et al. dimostravano che soltanto la dose di CLO 300 mg e.v. aveva contrastato la perdita ossea vertebrale post-menopausale per almeno un anno e fino a due anni nel collo femorale <sup>20</sup>.

Celi et al. in uno studio comparativo <sup>21</sup> di due diversi regimi di CLO e.v. (300 mg/ogni due settimane e 100 mg/settimana) somministrati a donne con OP post-menopausale intolleranti agli N-BP, dimostravano che entrambi gli schemi di dosaggio erano stati associati ad aumenti significativi della BMD vertebrale e femorale fino a 24 mesi, con effetti più marcati nel rachide e con la dose da 300 mg/ogni due settimane per 12 mesi.

## Clodronato e osteopenia

Alla luce delle conoscenze sull'osteopenia e sulle complicanze fratturative, occorre approfondire il tema dell'osteopenia, verso cui vi è un generale atteggiamento attendista, senza attivare alcun presidio farmacologico, in attesa dell'inesorabile comparsa nel tempo dell'osteopenia. Esiste in Italia un farmaco, il CLO che nel foglietto illustrativo presenta come indicazione la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi dopo la menopausa.

Quale dunque il ragionamento clinico che deve valorizzare la diagnosi di osteopenia, in funzione di un trattamento preventivo dell'OP e delle complicanze fratturative, considerando che Schuit et al hanno evidenziato come i fratturati di femore nel 52% dei casi avessero avuto la DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), con valori normali o di osteopenia <sup>22</sup>.

La DEXA è il test diagnostico per l'OP e per il rischio di frattura; con essa si definisce la soglia diagnostica, che non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori scheletrici ed extra-scheletrici condizionano la decisione terapeutica per il singolo soggetto.

La tipizzazione del paziente con Osteopenia in ordine al rischio di frattura aumentato richiede la valutazione dei seguenti fattori: a) T-score, b) fattori di rischio, c) rischio di cadute, d) algoritmo FRAX o DEFRA, ossia la proiezione delle fratture a 10 anni. I fattori di rischio hanno assunto un valore sempre più significativo nell'iter diagnostico-terapeutico dell'OP: la menopausa anticipata o la familiarità per fratture di femore, l'ipovitaminosi D, l'utilizzo dei glucocorticoidi o di anticoagulanti, la presenza di malattie concomitanti, l'assenza di attività motoria, il fumo o l'eccessivo consumo di alcool, indipendentemente dal dato DEXA, aumentano il rischio di OP e di frattura. Il rischio di cadute costituisce un elemento decisivo per la valutazione complessiva, sia esso per fattori personali o ambientali. Infine, l'algoritmo FRAX o DEFRA permette di

proiettare il rischio di frattura di là del momento valutativo e di decisione e consente di comprendere cosa rischi effettivamente il paziente <sup>23</sup>.

Alla luce delle suddette considerazioni clinico-strumentali appare realistico e forse necessario un approccio anche farmacologico, utilizzando il CLO peraltro con indicazione prevista dal foglietto illustrativo del farmaco, la cui posologia prevista è di 200/mg ogni 15 gg, fermo restando la possibilità di attingere anche ad altri BP.

## Clodronato e osteoartrosi

L'OA è una patologia flogistico-degenerativa a carico della cartilagine e dell'osso subcondrale; essa deve essere considerata una malattia dell'unità osteocondrale <sup>24</sup>. L'osso subcondrale subisce un danno metabolico, definito edema osseo o *bone marrow lesion* (BML), le cui modificazioni rappresentano un evento chiave, sia nello starting che nella progressione dell'OA. Oggi tale dato ha assunto un sempre più rilevante ruolo clinico-strumentale meritevole di terapia farmacologica. Non sono completamente noti i meccanismi patogenetici; le BML potrebbero essere il risultato di un sovraccarico articolare come ad esempio nelle ginocchia vare <sup>25</sup> al pari del microtraumatismo <sup>26</sup> dove le microlesioni dell'osso trabecolare determinano l'edema osseo e l'aumento del rimodellamento e dell'angiogenesi, generando ipoperfusione ossea e ipossia per ipertensione intraossea da stasi venosa. L'edema osseo ha una precedenza terapeutica, testimoniando una condizione a prevalenza infiammatoria che esclude in prima istanza la viscosupplementazione che troverà indicazione in una seconda fase di cura.

Gli studi di Varenna et al. <sup>27</sup> e di Frediani et al. <sup>28</sup> recentemente hanno valorizzato rispettivamente il neridronato (NER) ed il CLO nella terapia delle BMLs con profili di efficacia e sicurezza sovrapponibili, dimostrandosi armi potenti per la cura della patologia subcondrale-epifisaria.

Nell'artrosi pre-chirurgica la salute dell'osso iuxtarticolare condiziona poi i processi di osteointegrazione nel post-impianto, in funzione soprattutto della fissazione biologica della protesi <sup>29</sup>.

## Clodronato e protesi articolari

La protesi articolare sostituisce un'articolazione gravemente degenerata; con le sue proprietà meccaniche, fisiche e di biotollerabilità essa si deve inserire in un contesto anatomo-biomeccanico, disturbando il meno possibile la sede dell'impianto e minimizzando lo *stress-shielding* delle sollecitazioni<sup>30</sup>. Tale reazione è condizionata dalla qualità e quantità del tessuto osseo e dalle peculiari sollecitazioni su di esso indotte. Nell'intercapedine osso-

protesi, osteoclasti e osteoblasti si attivano e interagiscono con la mediazione delle citochine (BMPs, TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6, M-CSF, VEGF). Il *bone-growth* di interfaccia si giova di stimoli meccanici controllati per intensità e durata da meccanoceettori (integrine), capaci di influenzare la proliferazione cellulare<sup>31</sup>. La neoangiogenesi in situ permette la migrazione di elementi mesenchimali indifferenziati, che si differenziano in senso osteogenetico<sup>32</sup> consentendo il processo di ossificazione trabecolare, diretto dalle *bone morphogenetic proteins* (BMP) in particolare le BMP2<sup>33</sup>.

Lo stato metabolico dell'osso peri-protesico va considerato come un continuum fisiopatologico, che parte dall'OA preoperatoria e dalla patologia ossea correlata, passa dal trauma chirurgico e dal decremento della *bone mineral density* (BMD) post-operatoria e vive quotidianamente nell'interazione osso-protesi. La variabile dinamica e attiva nell'articolazione protesizzata è sempre l'osso.

Il processo di osteointegrazione biologica è preceduto nel post-operatorio immediato da una fase di riduzione della BMD, studiata con la DEXA e correlata al danno chirurgico, all'osso giovane neoformato all'interfaccia e allo *stress shielding*; tale riduzione oscilla fra il 3% ed il 15% mediamente<sup>34-36</sup>. La terapia farmacologica, in particolare, contribuisce a migliorare la stabilità immediata e non inibisce l'immediata osteogenesi periprotetica, incrementando la BMD attorno ai componenti protesici.

## Clodronato e protesi da revisione

Nel tempo l'articolazione protesizzata può sviluppare una patologia<sup>37</sup> (*loosening*), con cedimento del legame osso-protesi all'interfaccia per fattori meccanici e biologici, con sviluppo delle osteolisi correlate alla *wear debris disease*<sup>38</sup>. L'osteolisi è di natura osteo-metabolica, multifattoriale, con cedimento del legame di integrazione osso-protesi<sup>39</sup> basata su una triade di fattori: detriti, micromovimenti e popolazione cellulare, con un secondario processo immunologico. Si attivano sia i macrofagi che gli apteni che, legati alle proteine endogene, assumono caratteristiche antigeniche<sup>40</sup>.

Il CLO, in particolare, trova un'indicazione specifica per le sue proprietà antirassorbitive, antidolorifiche e antiinfiammatorie verso i macrofagi, in particolare, ritenuti gli elementi cellulari protagonisti di tutta la fenomenologia periprotetica<sup>41</sup>. Il CLO trova indicazione nella prevenzione della *wear debris disease* e nella sua terapia, quando essa è in atto. Hilding et al. nel 2000 accertavano nelle protesi di ginocchio con la stereoradiometria che il CLO riduceva la percentuale di scollamento asettico del componente tibiale<sup>42</sup>. Negli anni l'impiego sistematico nel post-operatorio dei BP, e del CLO in particolare, contribuiva a contrastare

il *bone-loss* periprotetico, con un incremento della BMD, soprattutto nel primo anno.

Poiché l'osteolisi è il risultato di un'attivazione in senso clastico dei macrofagi e di una maggiore maturazione di osteoclasti, oltre a un'inibizione osteoplastica, l'impiego dei BP e del CLO in particolare previene il *bone-loss* periprotetico, riducendo quindi la percentuale delle revisioni. Prieto Alambra et al. hanno ben sottolineato l'effetto protettivo dei BP verso l'impianto protesico sia d'anca che di ginocchio in pazienti con OA<sup>43</sup>. L'analisi retrospettiva dei Registri protesici degli USA su una popolazione di circa 13.000 pazienti protesizzati ha ben evidenziato un basso rischio di revisione in pazienti trattati con BP per oltre 6 mesi<sup>44</sup>. Allo stesso risultato sono giunti Prieto Alambra et al. su una coorte di circa 96.000 pazienti operati del Registro protesico danese circa la riduzione del rischio di revisione delle protesi trattate con BP per oltre 6 mesi<sup>45</sup>. L'impiego dei BP trova dunque indicazione nella prevenzione della *wear debris disease* e nella sua terapia, quando essa è in atto.

## CLO e sindrome da edema midollare osseo

Le sindromi da edema del midollo osseo (*bone marrow edema*, BMES) sono malattie metaboliche dell'osso caratterizzate dall'edema osseo e da un quadro clinico peculiare, in cui il dolore prevale con altri sintomi correlati e una prognosi generalmente favorevole.

Le BMES includono l'osteoporosi transitoria dell'anca (OTA) e l'osteoporosi migratoria regionale (OMR). La sindrome algodistrofica o *complex regional pain syndrome* (CRPS tipo 1), nonostante le peculiarità cliniche e le caratteristiche prognostiche e terapeutiche, può essere inclusa in questo capitolo, perché condivide la fisiopatologia, la risposta terapeutica ai BP e un *imaging* comune (spesso con errata interpretazione).

L'OTA è una malattia rara e benigna che si manifesta radiologicamente con osteopenia del femore prossimale e che tende a risolversi spontaneamente entro pochi mesi. È stata descritta per la prima volta in 3 donne incinte con dolore all'anca e evidenza radiologica di demineralizzazione, spontaneamente risolta dopo il parto<sup>46</sup>. Il quadro clinico può insorgere improvvisamente o gradualmente con dolore che aumenta sotto carico e si riduce con il riposo, senza deficit di movimento. Circa il meccanismo patogenetico, un insulto ischemico di diversa gravità potrebbe indurre ipossia che porta a BME transitorio o esitare in anossia irreversibile del midollo potendo generare peraltro un'osteonecrosi.

L'OMR si manifesta con artralgia inizialmente localizzata

in una singola sede e poi con carattere migratorio, con manifestazioni di dolore abbastanza simili e ricorrenti e con intervallo di tempo tra gli episodi variabile da 2 a 12 mesi. L'evidenza patogenetica e radiologica è la stessa della OTA con la tipica caratteristica migratoria che orienta verso la diagnosi di OMR<sup>47</sup>.

La sindrome algodistrofica o CRPS 1 è una condizione dolorosa regionale, multi-sintomatica, più spesso localizzata nei segmenti distali degli arti (mano-polso, caviglia-piede), con dolore severo, allodinia, iperpatia, a distribuzione regionale, con limitazione funzionale e segni locali quali edema, alterazioni vasomotorie, rigidità e danni al metabolismo osseo, con esiti distrofici e atrofici. È quasi sempre secondaria a un trauma e presenta, come caratteristica principale del sospetto, un dolore sproporzionato rispetto all'entità del fattore scatenante, quali fratture (45%), distorsioni (18%) e interventi chirurgici (12%). La neuro-flogosi è il cardine della patogenesi<sup>48</sup>.

La terapia delle BMES si avvale dei BP ed in particolare del CLO e del NER, in termini di efficacia e sicurezza. Negli anni '80 e '90 l'unico presidio terapeutico per la CRPS 1 era stato prevalentemente il CLO, con protocolli terapeutici non standardizzati, ma affidati alla sensibilità clinica dello specialista e all'entità algico-obiettiva del singolo paziente. Circa l'utilizzo del CLO vanno ricordati i contributi di Varenna et al. e di Frediani et al.

Nel 2000 Varenna et al. consacravano il ruolo terapeutico del CLO con uno studio in doppio cieco versus placebo, in 32 pazienti, a dosaggi di 300 mg/die endovena per 10 gg, ripetibili nei mesi successivi<sup>49</sup>. Nel 2015 Frediani et al. proponevano uno schema di terapia per la CRPS 1 con CLO 200/die per 10 gg seguito da CLO ogni 2 gg per 20 gg per un totale di 4 gr/mese<sup>50</sup>. All'utilizzo ultraventennale del CLO, già dal 2013 si associava il NER, grazie sempre a Varenna et al. che in due studi in doppio cieco (validi come trial registrativi) acquisivano l'indicazione sul foglietto illustrativo per la terapia della CRPS1, rispettivamente per via endovena e per via intramuscolare<sup>51,52</sup>.

Gli stessi Autori (Varenna et al.) nel 2015 avevano presentato uno studio registrativo doppio cieco randomizzato versus placebo per l'impiego del NER e.v. nell'edema osseo del ginocchio artrosico<sup>53</sup>. Il confronto fra le curve di miglioramento del dolore nei due studi di Varenna et al. rispettivamente con CLO e NER endovena nella terapia della CRPS 1 avevano dimostrato la pressoché totale corrispondenza di efficacia. Frediani et al. in uno studio del 2020 controllato e randomizzato i.m. con CLO 200 mg/die per 15 gg consecutivi e poi 1fl/settimana per 11,7 mesi successivi documentavano un successo terapeutico in ordine alla guarigione dell'edema osseo del ginocchio e alla significativa riduzione della sintomatologia dolorosa<sup>54</sup>. Occorre sottolineare come Varenna et al.

nel 2017 in un'analisi retrospettiva sull'impiego di tre BP (CLO, NER, PAMIDR) avessero concluso circa l'equivalente efficacia dei tre farmaci, a suggellare quanto oggi costituisce il dettato scientifico circa l'impiego dei BP nelle BMES<sup>55</sup>.

## Clodronato in off-label

Avendo il NER acquisito con studi registrativi l'indicazione da riportare sul foglietto illustrativo per la terapia della CRPS1, viene in rilievo il tema della prescrizione per l'edema osseo e per la CRPS 1 del CLO come farmaco "off-label", ossia di un farmaco prescritto per indicazioni o secondo modalità diverse da quelle riportate nell'autorizzazione sul foglietto illustrativo.

Con l'articolo 3 com.2 del DL 23/1998 l'uso off label di un farmaco è considerato legittimo a condizione che il paziente: a) sia informato sull'uso fuori etichetta del farmaco e su tutte le possibili sue implicazioni; b) presti un valido consenso informato per l'impiego del farmaco proposto, utile alla sua salute; c) sia edotto dallo specialista che il farmaco è noto e conforme ai lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale; d) sia informato che la prescrizione off label del farmaco è sorretta da dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase due. Nello stesso senso anche l'articolo 13, co 7 del Codice di Deontologia Medica sancisce la possibilità per il medico di prescrivere farmaci in off-label<sup>56</sup>.

Orbene in tale contesto normativo non può dubitarsi della sicura possibilità di prescrivere legittimamente in off label i BP ed in particolare il CLO nel trattamento farmacologico della CRPS1 rispetto al NER che possiede in maniera esclusiva il carisma della registrazione specifica per la CRPS1. Peraltro, l'impiego diffuso negli ultimi anni del NER nella terapia dell'OP, in assenza dell'indicazione per tale patologia sul foglietto illustrativo (a differenza del CLO) non ha destato alcun allarme, data l'efficacia anti-riassorbitiva della molecola, pur in assenza di uno studio registrativo specifico.

## CLO e ONJ

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è un evento avverso, raro e grave, associato al trattamento anti-riassorbitivo e caratterizzato da necrosi ossea persistente e dolorosa nella regione maxillo-facciale. È stata descritta principalmente in pazienti neoplastici trattati con dosi molto ravvicinate ed elevate di BP; è stata osservata anche in pazienti che ricevono dosi di BP più basse per il trattamento dell'OP<sup>57</sup>. Ad oggi la fisiopatologia della malattia rimane in gran parte sconosciuta. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi patogenetici, attribuendo la maggiore responsa-

bilità agli N-BP per la più alta attività anti-osteoclastica, la persistenza prolungata degli stessi nell'osso mascellare, l'alto grado di affinità per l'idrossiapatite; rischi maggiori comportano la somministrazione endovenosa, la dose cumulativa, la frequenza di somministrazione, l'infezione post-estrazione dentale, la periodontite post-impianto, oltre ad un effetto tossico diretto sulla mucosa orale degli N-BP<sup>58</sup>. Anche per il romosozumab, un anticorpo monoclonale con attività anabolica che lega la sclerostina e aumenta la formazione ossea e diminuisce il riassorbimento osseo sono stati segnalati casi di ONJ<sup>59</sup>.

Circa l'incidenza di ONJ è stata operata la distinzione tra i non amino-BP (in particolare il CLO) e gli N-BP, con un più alto rischio di ONJ e un'incidenza maggiore per questi ultimi, con un'incidenza stimata pari allo 0,8-12% dall'AAOMS (*Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis*). L'estrazione dentale è considerata il fattore scatenante più comune per ONJ seguita dalla parodontite apicale (13,5%)<sup>60</sup> e dalla parodontite marginale (10,8%)<sup>61</sup>.

In sintesi, il CLO differisce da tutti gli N-BP per diverse caratteristiche: ha un'attività antiosteoclastica molto inferiore agli N-BP, ha una bassa affinità per l'idrossiapatite, non esercita alcuna tossicità verso le cellule degli epiteli della mucosa dentale e in particolare verso i cheratinociti, come fanno gli N-BP e quindi non ritarda la guarigione delle ferite nella mucosa buccale<sup>62,63</sup>, non presenta l'effetto proinfiammatorio e necrotico tipico degli N-BP<sup>64</sup>.

È possibile dunque sostenere che il *primum movens* dell'ONJ sia una grave osteomielite, che degenera in necrosi facilitata dagli effetti cellulari degli N-BP e molto probabilmente dall'inibizione localizzata della guarigione della mucosa (attività dei cheratinociti), nonché da un iniziale rallentamento del processo di riparazione delle microfratture, che può consentire lo sviluppo di un fenomeno settico e infiammatorio anomalo<sup>63,65</sup>.

## Discussione

Il CLO negli anni si è rivelato essere una molecola di grande utilizzo nella patologia osteoarticolare, dotata di grande multi-efficacia, versatilità, tollerabilità, sicurezza. Il CLO rappresenta oggi un caposaldo consolidato nella terapia osteometabolica. Gli effetti terapeutici sull'osso sono comprovati da una ricca letteratura e da studi di efficacia clinica che hanno reso il CLO un insostituibile farmaco.

In conclusione, nonostante i BP siano in generale conosciuti per la proprietà di inibire l'iper-riassorbimento osseo, il CLO, pur condividendo l'affinità per l'idrossiapatite e l'attività anti-osteoclastica, si differenzia da tutti gli altri N-BP per una serie di specifiche attività che lo rendono unico e

attivo anche nei confronti di patologie diverse da quella ossea.

La diversa affinità per il tessuto osseo, il differente meccanismo di azione anti-osteoclastica, l'attività anti-infiammatoria ed anti-dolorifica unitamente all'effetto anabolico esercitato sui condrociti rendono il CLO un farmaco importante nel suo genere con la possibilità di essere impiegato anche nel paziente polipatologico e politerapizzato.

## Bibliografia

- 1 Reitemeier R, Bührer T. *J Phys Chem.* 1940;40:535.
- 2 Fleisch H, Neuman WF. Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates, and phosphatase. *Amer J Physiol.* 1961;200:1296-300. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1961.200.6.1296>
- 3 Fleisch H, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Amer J Physiol.* 1962;203:671-675. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1962.203.4.671>
- 4 Russell RGG, Fleisch H. Pyrophosphate, phosphonates and pyrophosphatases in the regulation of calcification and calcium homeostasis *Proc R Soc Med.* 1970;63(9):876-882.
- 5 Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011;49(1):50-55. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.008>
- 6 Flora L. Comparative antiinflammatory and bone protective effects of two diphosphonates in ad-juvant arthritis. *Arthritis Rheum.* 1979;22(4):340-346. <https://doi.org/10.1002/art.1780220405>
- 7 Saviola G, Abdi-ali L, Campostrini L, et al. Clodronate and hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis: a 24-month open randomized pilot study. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(2):256. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0506-8>
- 8 Miras-Portugal MT, Menéndez-Méndez A, Gómez-Villafuertes R, et al. Physiopathological Role of the Vesicular Nucleotide Transporter (VNUT) in the Central Nervous System: Relevance of the Vesicular Nucleotide Release as a Potential Therapeutic Target. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:224. doi: 10.3389/fncel.2019.00224
- 9 Sakaki H, Tsukimoto M, Moriyama Y, et al. Autocrine regulation of macrophage activation via exocytosis of ATP and activation of P2Y11 receptor. *PLoS One.* 2013;8(4):e59778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059778>
- 10 Jung A, van Ouwenaller C, Chantraine A, et al. Use of dichloromethylene di-phosphonate in metastatic bone disease. *N Engl J Med.* 1981;305(6):343-344. <https://doi.org/10.1056/NEJM198108063050612>
- 11 Kato Y, Hiasa M, Ichikawa R, et al. Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuro-

- pathic and inflammatory pain. *Proc Nat Acad Sci. U S A.* 2017;114(31):E6297-E6305. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704847114>.
- <sup>12</sup> Rosa RG, Collavino K, Lakhani A, et al. Clodronate exerts an anabolic effect on articular chondrocytes mediated through the purinergic receptor pathway. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(9):1327-1336. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.07.009>
- <sup>13</sup> Valenti MT, Mottes M, Dalle Carbonare L, et al. Clodronate as a Therapeutic Strategy against Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2696. <https://doi.org/10.3390/ijms18122696>
- <sup>14</sup> Pinguan-Murphy B, Lee DA, Bader DL, et al. Activation of chondrocytes calcium signalling by dynamic compression is independent of number of cycles. *Arch Biochem Biophys.* 2005;444(1):45-51. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.09.015>
- <sup>15</sup> Chowdhury TT, Knight MM. Purinergic pathway suppresses the release of NO and stimulates proteoglycan synthesis in chondrocyte/agarose constructs subjected to dynamic compression. *J Cell Physiol.* 2006;209(3):845-853. <https://doi.org/10.1002/jcp.20768>
- <sup>16</sup> Giannini S, D'angelo A, Malvasi L, et al. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. *Bone.* 1993;14:137-141. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90240-b](https://doi.org/10.1016/8756-3282(93)90240-b)
- <sup>17</sup> McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:728-736. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040116>
- <sup>18</sup> Filippini P, Pedetti M, Fedeli L, et al. Cyclical clodronate is effective in preventing postmenopausal bone loss: a comparative study with transcutaneous hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 1995;10:697-703. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100505>
- <sup>19</sup> Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. *Bone.* 1996;18:179-184. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00442-4](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00442-4)
- <sup>20</sup> Heikkinen JE, Selander KS, Laitinen K, et al. Short-term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res.* 1997;12:103-110. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.1.103>
- <sup>21</sup> Celi M, Balducci S, Schiappoli A, et al. The use of parenteral clodronate in elderly women with postmenopausal osteoporosis: compliance, effects on bone mineral density and on bone turnover. *Ann Ital Med Int.* 2003;18:89-98.
- <sup>22</sup> Schuit SCE, Van der Klift M, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004;34:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.10.001>
- <sup>23</sup> Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44(5):734-743. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.373>
- <sup>24</sup> Molfetta L, Casabella A, Rosini S, et al. Role of the osteochondral unit in the pathogenesis of osteoarthritis: focus on the potential use of clodronate. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(1):2-11. <https://doi.org/10.2174/1573397117666211006094117>
- <sup>25</sup> Marcacci M, Andriolo L, Kon E, et al. Aetiology and pathogenesis of bone marrow lesions and osteonecrosis of the knee. *EFORT Open Rev.* 2016;1(5):219-24. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.1.000044>
- <sup>26</sup> Schweitzer ME, White LM. Does altered biomechanics cause marrow edema? *Radiology.* 1996;198(3):851-853. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.3.8628882>
- <sup>27</sup> Molfetta L, Florian A, Saviola G, Frediani B. Bone Marrow Edema: pathogenetic features. *Clin Ter.* 2022;173 (5):434-439. <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2459>
- <sup>28</sup> Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, et al. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. *Rheumatology.* 2010;49(12):2413-2419. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq286>
- <sup>29</sup> Molfetta L, Serio B. Arthritis and osteoporosis: pathogenetic correlations in function of arthroprosthesis. *J Biol Reg Hom Agents.* 2015;29:4-9.
- <sup>30</sup> De Santis E, Fadda M, Gasparini G, et al. Interazione osso protesi-aspetti di istofisiopatologia. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia.* 1994;20(suppl):41-54.
- <sup>31</sup> Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res.* 2001:71-77. <https://doi.org/10.1097/00003086-200112000-00008>
- <sup>32</sup> Tajana G, Parente C, Peluso G. Interazione osso protesi: aspetti biologici. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia.* 1994;20(suppl 1):37-40.
- <sup>33</sup> Wozney JM, Rosen V, Byrne M, et al. Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci.* 1990;13:149-56. [https://doi.org/10.1242/jcs.1990.supplement\\_13.14](https://doi.org/10.1242/jcs.1990.supplement_13.14)
- <sup>34</sup> Kiratli BJ, Heimer JP, McBeat AA, et al. Determination of bone mineral density by DEXA in patients with uncemented total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 1992;10:836-841. <https://doi.org/10.1002/jor.1100100613>
- <sup>35</sup> Hughes SS, Furia JP, Smith P, et al. Atrophy of the proximal part of the femur after total hip arthroplasty without cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(2):231-239. <https://doi.org/10.2106/00004623-199502000-00009>
- <sup>36</sup> Molfetta L, Palermo A, Cavallari M, et al. Il bone remodeling nelle protesi d'anca non cementate: analisi densitometrica. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia.* 1998;24:237-47.

- 37 Pipino F, Sanguineti F. Limiti fra nuova normalità complicità ed insuccessi nelle protesi. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 1998;24:95-116.
- 38 Jacobs JJ, Shanbhag A, Glant TT, et al. Wear debris in total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994;2:212-20. <https://doi.org/10.5435/00124635-199407000-00004>
- 39 Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;258:95-107.
- 40 Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Bio-materials.* 2005;26:1271-86. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.04.035>
- 41 Tuan RS, Lee FY, Kottinen Y, et al. What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16(suppl 1):S42-48. <https://doi.org/10.5435/00124635-200800001-00010>
- 42 Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, Aspenberg P. Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand.* 2000;71:553-557. <https://doi.org/10.1080/000164700317362163>
- 43 Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. Association between bisphosphonates use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip; population based retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d7222-28. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7222>
- 44 Monti K, Inacio MCS, Dell RM, et al. Association of bisphosphonate use and risk of revision after THA: outcomes from a US Total Joint Replacement Registry. *Clin Orthop Rel Res.* 2015;473:3412-20. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4263-4>
- 45 Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B, et al. Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3233-3240. <https://doi.org/10.1002/art.38789>
- 46 Korompilias AV, Karantanos AH, Lykissas MG, et al. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol.* 2009;38:425-436. <https://doi.org/10.1007/s00256-008-0529-1>
- 47 Massara A, Orzincolo C, Prandini N, et al. Transient regional osteoporosis. *Reumatismo* 2005;57(1):5-15. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2005.5>
- 48 Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology.* 2011;50:1739-1750. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker202>
- 49 Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2000;27:1477-1483.
- 50 Frediani B, Bertoldi I. Clodronate: new directions of use. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12:97-108. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.097>
- 51 Varena M, Zucchi, F Bineli L et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:534-542. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes312>
- 52 Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2021;13:1-12. <https://doi.org/10.1177/1759720X211014020>
- 53 Varenna M, Zucchi F, Failoni S, et al. Intravenous Neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology.* 2015;54:1826-1832. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev123>
- 54 Frediani B, Toscano C, Falsetti P, et al. Intramuscular Clodronate in Long-Term Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomness Controlled Study. *Drugs.* 2020;20:39-45. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00294-4>
- 55 Varenna M, Manara M, Rovelli F et al. Predictors of responsiveness to bisphosphonate treatment in patients with complex regional pain syndrome type 1: a retrospective chart analysis. *Pain Medicine.* 2017;18:1131-38. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw207>
- 56 Molfetta L, Cardanobile F, Saviola G, et al. Le sindromi da edema midollare osseo: scelta terapeutica dei Bisfosfonati in off-label. *Scienze Motorie, Ortopediche, Riabilitative* 2022;70:5-10.
- 57 Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(12):1005-14. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.813468>
- 58 Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw: 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- 59 Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>
- 60 Urade M, Tanaka N, Furusawa K, et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(11):e364-371. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.051>
- 61 Shibahara T, Morikawa T, Yago K, et al. National survey on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan.

- J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(10):2105-2112. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.009>
- <sup>62</sup> De Luca A, Lamura L, Gallo M, et al. Pharmacokinetic evaluation of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(7):911-918. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.585156>
- <sup>63</sup> Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-627. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>
- <sup>64</sup> Shima K, Tsuchiya M, Oizumi T, et al. Inflammatory effects of nitrogen-containing bisphosphonates (N BPs): Modulation by Non-N-BPs. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(1):25-33. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00521>
- <sup>65</sup> Vescovi P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9(3):142-4.