

STUDIO FLEX: PREVISIONE DI FRATTURA DOPO INTERRUZIONE DI ALENDRONATO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'alendronato, il farmaco maggiormente prescritto per l'osteoporosi, è efficace nel ridurre il rischio di fratture femorali e vertebrali (1). La durata del trattamento è però un tema molto dibattuto (2). Infatti, la preoccupazione relativa ai possibili eventi avversi, unitamente alla possibilità che la riduzione del rischio di frattura persista per molto tempo dopo la sospensione di un trattamento protratto, hanno indotto a considerare gli effetti a distanza dell'interruzione della terapia con bisfosfonati.

Il *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension* (FLEX) è uno studio in donne anziane in post-menopausa trattate con alendronato orale per 5 anni e poi randomizzate a ricevere ulteriori 5 anni di trattamento oppure a passare a placebo (mantenendo l'integrazione di calcio e vitamina D). Lo studio ha dimostrato un'incidenza sovrapponibile tra i due gruppi di fratture non-vertebrali e micro-fratture vertebrali morfometriche: 19 vs 18.9% per le fratture non-vertebrali e 11.3 vs 9.8% per le fratture morfometriche vertebrali. Solo l'incidenza di fratture vertebrali sintomatiche era significativamente inferiore in chi aveva proseguito l'alendronato (2.4 vs 5.3%) (3).

Recentemente Bauer e collaboratori (4) hanno pubblicato su JAMA un'analisi *post hoc* sul gruppo di pazienti dello studio FLEX randomizzate a placebo dopo i primi 5 anni di terapia con alendronato (n = 437). Gli autori hanno voluto valutare l'utilità della DEXA e dei marcatori di *turn-over* osseo (fosfatasi alcalina ossea e telopeptide N-terminale del collagene tipo 1), misurati al momento della sospensione della terapia e dopo 1-3 anni di *follow-up*, nel predire il rischio di frattura dopo la sospensione del trattamento con alendronato. Durante i 5 anni di placebo, 94 delle 437 donne (22%) hanno presentato una o più nuove fratture (non vertebrali o vertebrali clinicamente sintomatiche), 12 delle quali (13%) entro il primo anno. I dati relativi al **valore predittivo sul rischio di successiva frattura** erano:

- al momento della sospensione, correlazione significativa con **età avanzata e BMD al collo del femore**, ma non con BMD vertebrale e marcatori di *turn over* osseo.
- dopo 1-3 anni dalla sospensione dell'alendronato, nessuna correlazione con DEXA e marcatori.

L'interesse di questo studio sta nel fatto che viene considerato un *outcome* di particolare rilievo per il paziente, quale la comparsa di fratture clinicamente sintomatiche. Occorre peraltro tenere presente che l'alendronato permane nell'organismo per molti anni e quindi saranno utili studi che valutino un periodo di *follow-up* più prolungato e che coinvolgano un maggior numero di pazienti, per rafforzare i dati statistici di correlazione tra comparsa di nuove fratture e modificazioni della BMD e dei marcatori di *turn-over* osseo.

In conclusione, il monitoraggio a breve termine dopo la sospensione dell'alendronato di DEXA e marcatori di *turn-over* osseo non sembra predittivo del rischio di frattura, mentre è importante considerare l'età e la BMD al collo del femore misurata al momento della sospensione dell'alendronato. Sarà necessario individuare strategie terapeutiche mirate nelle pazienti che risultano a maggior rischio.

Bibliografia

1. Vescini F, Cesareo R, Zini M. Terapia dell'osteoporosi primaria. [Endowiki](#).
2. Vescini F. Quanto deve durare la terapia con bisfosfonati? AME Flash [luglio 2012](#).
3. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA [2006](#), [296](#): 2927-38.
4. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy. The Flex Study. JAMA Intern Med [2014](#), doi: [10.1001/jamainternmed.2014.1232](#).