

## QUANTO DEVE DURARE LA TERAPIA CON I BISFOSFONATI?

L'osteoporosi è una malattia largamente diffusa e le fratture osteoporotiche sono un'importante causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. I dati americani indicano che questa patologia colpisce circa 10 milioni di persone e che almeno altri 34 milioni di soggetti sono a rischio di svilupparla.

I bisfosfonati (BP) sono largamente prescritti per ridurre il rischio di frattura: si calcola che negli Stati Uniti siano state formulate più di 150 milioni di prescrizioni di questi farmaci nel quinquennio 2005-2009 [1].

Un recente studio epidemiologico ha analizzato le schede di dimissione ospedaliera dei pazienti ultracinquantenni, al 2006, rilevando che l'incidenza di fratture del femore scendeva da 600 casi su 100.000 pazienti nel 1996 a 400 casi su 100.000 pazienti nel 2006. Nello stesso intervallo di tempo, però, la sopravvivenza media della popolazione risultava aumentata. Tenendo conto che l'età è uno dei principali fattori di rischio per la frattura del femore, veniva ipotizzato che l'uso dei bisfosfonati potesse avere giocato un certo ruolo nella riduzione di queste fratture [2].

A parte gli studi epidemiologici o retrospettivi, non vi è dubbio che tutti i BP registrati per la cura dell'osteoporosi hanno alle spalle robuste evidenze scientifiche che ne dimostrano l'efficacia anti-fratturativa e che derivano da studi randomizzati e controllati, della durata di 3-5 anni.

Al contrario, esistono **pareri molto contrastanti riguardo alle terapie con BP che eccedono i 3-5 anni di trattamento**, perché i dati post-marketing hanno messo in evidenza alcune problematiche potenzialmente connesse all'uso prolungato di questi farmaci. Le fratture sub-trocanteriche atipiche del femore, l'osteonecrosi dei mascellari e il cancro dell'esofago, ancorché siano eventi di estrema rarità, hanno indotto la Food and Drug Administration (FDA) a rivalutare le evidenze scientifiche disponibili sulle terapie prolungate con BP. In base ai risultati, le commissioni scientifiche hanno raccomandato un aggiornamento delle schede tecniche dei farmaci, senza, tuttavia, ravvisare la necessità di emanare restrizioni regolatorie sulla durata della terapia con BP [3].

Recentemente Whitaker e coll [1] hanno revisionato i dati forniti dalla FDA, relativamente agli studi di estensione di 3 trial registrativi (tabella 1), rispettivamente condotti con alendronato (FLEX), risedronato (HORIZON-PFT) e zoledronato (VERT-MN), in cui la durata media del trattamento variava da 6 a 10 anni (tabella 2). Tutti e tre gli studi avevano arruolato donne in menopausa con osteopenia (T-score < -1.5) e/o con fratture vertebrali. Mentre negli studi registrativi l'endpoint primario era rappresentato dalle fratture vertebrali incidenti, negli studi di estensione esso era costituito dalle variazioni delle densità minerale ossea (BMD), mentre le fratture, sia vertebrali, sia non-vertebrali, erano un endpoint secondario.

Tabella 1 – studi registrativi			
	FIT (alendronato)	VERT-MN (risedronato)	HORIZON (zoledronato)
Anni	0-4	0-3	0-3
Fratture placebo	21%	32.1%	20%
Fratture farmaco	10.6%	10.5%	9.8%
Ref	JCEM <a href="#">2000, 85: 4118</a>	Osteopor Int <a href="#">2000, 11: 83</a>	NEJM <a href="#">2007, 356: 1809</a>

Tabella 2- studi di estensione			
	FLEX (alendronato)	VERT-MN (risedronato)	HORIZON-PFT (zoledronato)
Anni	5-10	4-5	4-6
N	1099	164	1233
Fratture	Alendronato/Placebo: 16.9% Alendronato/Alendronato: 17.7%	Placebo: 32.1% Risedronato: 19.3% (a 6-7 aa = 13.3%)	Zoledronato/Placebo: 12% Zoledron/Zoledron: 8.6%
Ref	JAMA <a href="#">2006, 296: 2927</a> JBMR <a href="#">2010, 25: 976</a>	Calcif Tiss Int <a href="#">2004, 75: 462</a>	JBMR <a href="#">2012, 27: 243</a>

In tutti e tre gli studi l'incremento della **BMD** risultava simile per i primi 5 anni di trattamento. Durante il periodo di estensione, la BMD lombare dei pazienti che continuavano il BP aumentava progressivamente, mentre quella misurata a livello del collo del femore mostrava un plateau. Nei pazienti trattati con placebo la BMD del collo del femore mostrava una riduzione per i primi 2 anni e poi si stabilizzava, mentre la BMD lombare continuava ad aumentare, nonostante la sospensione del farmaco.

Per quanto riguarda le **fratture**, globalmente considerate, non venivano rilevate sostanziali differenze fra i pazienti trattati con BP e quelli che assumevano il placebo. Va però ricordato che, mentre gli studi registrativi avevano arruolato da 3000 a 7500 pazienti, garantendo perciò un'adeguata potenza statistica per rilevare le fratture incidenti, gli studi di estensione potevano contare su un numero di soggetti che variava dai 164 del VERT-MN ai 1233 dello HORIZON-PFT. L'esiguità del campione, unitamente a bias di selezione e randomizzazione, potrebbe essere alla base del risultato deludente. Le analisi della FDA, inoltre, erano state condotte combinando assieme sia le fratture vertebrali, sia le non-vertebrali, mentre le analisi originali dei singoli studi consideravano separatamente questi due tipi di fratture (che hanno differente patogenesi e diversa risposta al trattamento farmacologico).

Per questo motivo Black e coll. hanno analizzato nuovamente i dati dello studio FLEX e dello HORIZON-PFT, con una metodologia differente da quella impiegata negli studi originali [4]. In entrambi i lavori veniva dimostrata una diminuzione delle fratture vertebrali durante il prolungamento della terapia con alendronato e zoledronato. Più precisamente, il FLEX evidenziava una riduzione significativa delle fratture vertebrali cliniche (dette anche sintomatiche) nei trattati con alendronato rispetto al gruppo placebo (RR 0.45; LC95% 0.24–0.85), mentre l'HORIZON mostrava un'incidenza significativamente più bassa delle fratture vertebrali morfometriche (radiologicamente dimostrate) nei pazienti che continuavano lo zoledronato rispetto a quelli che passavano al placebo (RR 0.51; LC95% 0.26–0.95). In accordo ai dati della FDA, nessuno dei due trial mostrava alcun beneficio derivante dall'estensione del trattamento con BP per quel che riguarda le fratture non-vertebrali.

Gli Autori hanno poi analizzato alcuni sottogruppi di pazienti, al fine di individuare i soggetti a più alto rischio di frattura. Nel FLEX veniva evidenziato che i pazienti a maggiore rischio di frattura vertebrale erano coloro che, al termine dei primi 5 anni di trattamento, mostravano un T-score del collo femorale < -2.5 ovvero che, pur avendo una BMD migliore (comunque con un T-score non > -2), entravano nello studio di estensione con una frattura vertebrale. L'HORIZON confermava che una bassa BMD, al termine dei primi 3 anni di trattamento con zoledronato, era il fattore di rischio principale per nuove fratture vertebrali. Un gruppo di pazienti del FLEX, che continuava la terapia con 5 mg/die di alendronato, anziché 10 mg/die, mostrava una riduzione delle fratture vertebrali sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con dose piena; in base a questo dato, pur in mancanza di evidenze da studi disegnati *ad hoc*, gli Autori hanno avanzato l'ipotesi che, dopo i primi 5 anni di trattamento, una dose di alendronato dimezzata (i.e. 70 mg ogni 14 giorni) possa essere ugualmente efficace nel ridurre le fratture vertebrali. Va però ricordato che l'endpoint primario degli studi di estensione era il mantenimento, nel tempo, della BMD e che esso è stato dimostrato solo per alendronato e zoledronato; al contrario, alcuni studi osservazionali mettono in evidenza un calo significativo della BMD alla sospensione del risedronato e non esistono studi di estensione per l'ibandronato.

### Conclusioni

**La durata ottimale del trattamento dell'osteoporosi con BP non è stata ancora stabilita**, mentre esistono ottime evidenze per i primi 3-5 anni di terapia (a seconda del BP utilizzato), sia in termini di efficacia anti-fratturativa, sia per quel che riguarda il profilo di sicurezza di questi farmaci.

Al termine del primo periodo di trattamento, corrispondente a quello degli studi registrativi dei BP, **la necessità di continuare la terapia deve essere rivalutata in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e dei rischi potenziali**. I dati disponibili in letteratura suggeriscono che la sospensione della terapia con BP può essere considerata sicura, in termini di mantenimento dell'efficacia anti-fratturativa, ma mancano evidenze sulla durata della "vacanza" terapeutica, per quel che riguarda il mantenimento dei benefici ottenuti con i BP [3]. Inoltre, non sono ancora disponibili studi che dimostrino l'utilità degli indicatori surrogati (es. marcatori di turnover osseo e/o misurazioni ripetute della BMD) nell'individuazione dei pazienti che possano trarre beneficio dalla continuazione della terapia, ovvero dalla sua sospensione [1].

In accordo alle recenti linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), appare **raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi nei pazienti in terapia con BP da più di 5 anni, purché a basso rischio di frattura**. È consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, che, sulla base dei dati disponibili, sono identificabili in quelli con T-score al collo del femore < -2.5 oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al collo del femore < -2.

### Bibliografia

1. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? N Engl J Med [2012, 366: 2048-51](#).
2. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. Osteoporos Int [2010, 21: 399-408](#).
3. Food and Drug Administration. [Background document](#) for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011.
4. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? N Engl J Med [2012, 366: 2051-3](#).
5. SIOMMMS: [linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi](#).