

Terapia a lungo termine con i bisfosfonati

L'osteoporosi è un difetto sistemico a carico dell'osso caratterizzato da una riduzione della densità minerale ossea (DMO) e conseguente deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con aumento della fragilità e suscettibilità alle fratture.

L'osteoporosi è frequentemente asintomatica e può manifestarsi per la prima volta nella paziente attraverso una frattura che può interessare qualsiasi osso, ma è particolarmente frequente nei siti di femore, vertebre, polso e omero prossimale. Tali fratture spesso si ripetono nel tempo aggravando la situazione generale in maniera crescente. Le più gravi sono quelle di femore, che a loro volta comportano un ridotto recupero funzionale, la compromissione delle attività sociali, un aumento di mortalità e disabilità.

Dati recenti indicano che circa il 20% dei fratturati muore entro un anno dalla frattura, il 30% risulta affetto da disabilità permanente, il 40% non riesce a camminare in modo autonomo e l'80% non riesce a svolgere autonomamente l'attività quotidiana. La popolazione sta invecchiando e all'interno di questo quadro si può stimare che nel 2020 le donne osteoporotiche saranno circa 4,7 milioni e che il costo potenziale delle fratture del femore associate a tale condizione arriverebbe a € 1.100 milioni nel 2020 (+80%). Pertanto è necessario intervenire con azioni che riducano i costi sanitari sia attraverso la prevenzione primaria delle fratture, sia attraverso la cura e la riabilitazione delle stesse.

Tra i farmaci che prevengono le fratture, i bisfosfonati hanno dimostrato la loro efficacia in grandi trial randomizzati e controllati della durata di 3-5 anni. Tuttavia è controversa la definizione della durata della terapia anti-riassorbitiva, in particolare dopo la pubblicazione dei dati sulle fratture atipiche sottotrocanteriche e sull'osteonecrosi della mandibola durante la terapia prolungata con bisfosfonati.

L'osso è sottoposto a un continuo processo di neoformazione e riassorbimento che, in caso di sbilanciamento, porta all'osteoporosi. I bisfosfonati vengono incorporati nell'osso neoformato diminuendo il riassorbimento e possono rimanervi per anni. Così, le pazienti continuano a essere esposte agli effetti farmacologici dell'attività dei bisfosfonati anche molto tempo dopo la cessazione della terapia stessa.

In questo breve articolo vorremmo riportare i dati pubblicati da Whitaker et al. nel *New England Journal of Medicine* e in un documento della *Food and Drug Administration* (FDA), nei quali viene rivalutata l'efficacia della terapia continuativa con bisfosfonati oltre i 3-5 anni, alla luce delle preoccupazioni sovraesposte.

In questo articolo sono stati presi in considerazione tre trial con una durata di almeno 3 anni:

- lo studio FLEX (*Fosamax Fracture Intervention Trial Long-Term Extension*) che assegnava, in modo randomizzato, alendronato o placebo, a 1.099 donne

in età postmenopausale che avevano precedentemente già ricevuto una media di 5 anni di terapia con alendronato quotidiano;

- lo studio HORIZON-PFT (*Reclast Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial*) che ha utilizzato uno schema simile, con un periodo di trattamento più breve (3 anni di trattamento seguito da 3 anni di placebo o di estensione attiva);
- il VERT-MN (*Actonel Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational Trial*) in cui la durata del trattamento variava da 6 a 10 anni (Tab. I).

Tutti e tre gli studi sono un'estensione di trial iniziali sulla registrazione di fratture che arruolavano donne in postmenopausa con il dato di riferimento sulle fratture ossee, basso T-score (-1,5 o meno) di BMD, o entrambi.

Diversamente dalla registrazione dei trial, gli studi di estensione hanno misurato come outcome primario la DMO, ma nell'analisi di Whitaker sono state valutate anche le fratture vertebrali e non vertebrali.

Come era logico aspettarsi, tutti e tre gli studi confermano l'aumento della DMO, che viene poi mantenuto a livello del collo femorale e incrementato a livello della colonna lombare, nella prosecuzione del trattamento oltre i 5 anni.

Per quanto riguarda le fratture vertebrali i primi due studi sono stati coerenti nel

TABELLA I.

*Efficacia a lungo termine nella riduzione del rischio di frattura di tre bisfosfonati negli studi di registrazione e di estensione**

Studio di fase	Alendronato (Fosamax®)		Risedronato (Actonel®)		Acido zoledronico (Reclast®)	
	Anni	I pazienti con frattura osteoporotica	Anni	I pazienti con frattura osteoporotica	Anni	I pazienti con frattura osteoporotica
Studio di registrazione di base†	0-4	Placebo, 21,0%; alendronato, 10,6%	0-3	Placebo, 32,1%; risedronato, 20,5%	0-3	Placebo, 20,0%; acido zoledronico, 9,8%
Estensione studio	5-10	Alendronato/alendronato, 17,7%; alendronato/placebo, 16,9%	4-5	Placebo, 32,1%; risedronato/risedronato, 19,3%	4-6	Acido zoledronico/acido zoledronico, 8,6%; acido zoledronico /placebo, 12,0%
			6-7	Risedronato/risedronato/ risedronato, 13,3%		

* Viene definita frattura osteoporotica una frattura morfometrica vertebrale o una frattura vertebrale clinica o una frattura non vertebrale, escludendo fratture delle mani, dei piedi e del cranio, fratture traumatiche o fratture patologiche. I dati del placebo negli studi di registrazione di alendronato e acido zoledronico sono stimati. I dati di alendronato derivano dallo studio FLEX che coinvolge 1.099 pazienti trattate al massimo per 10 anni. Nello studio di estensione le pazienti hanno ricevuto o solo alendronato (alendronato/alendronato) o alendronato per 5 anni seguito da placebo per altri 5 anni (alendronato/placebo). I dati di risedronato provengono dallo studio VERT-MN, che coinvolge 164 pazienti trattate per un massimo di 7 anni. Nello studio di estensione le pazienti hanno ricevuto o solo risedronato per 5 o 7 anni (risedronato/risedronato o risedronato/risedronato/risedronato) o solo placebo per 5 anni (placebo). I dati sull'acido zoledronico provengono dallo studio HORIZON-PFT, che coinvolge 1.233 pazienti trattate per un massimo di 6 anni. Nello studio di estensione le pazienti hanno ricevuto o solo acido zoledronico per 6 anni (acido zoledronico/acido zoledronico) o acido zoledronico per 3 anni seguito da placebo per 3 anni (acido zoledronico/placebo).

† Per omogeneità di confronto le proporzioni di pazienti con fratture nello studio di registrazione di base si basano sull'arruolamento negli studi di estensione.

TABELLA II.

Rischio di fratture vertebrali cliniche e numero necessario di pazienti da trattare (NNT) a 5 anni per prevenire una frattura vertebrale clinica nello studio FLEX.*

T-score del BMD del collo del femore all'avvio dell'estensione†	Rischio di fratture vertebrali cliniche a 5 anni		Differenza di rischio (95% IC)	NNT
	Gruppo placebo	Gruppo alendronato‡		
	N./N. totale (%)			
Tutte le donne in studio				
Tutti i T-score di BMD	23/437 (5,5)	16/662 (2,5)	2,9 (0,3-5,4)	34
Minore o uguale a -2,5	11/132 (9,3)	9/190 (4,5)	4,8 (0,8-9,2)	21
Maggiore di -2,5 e inferiore o uguale a -2,0	9/126 (5,8)	3/185 (2,8)	3,0 (0,3-6,7)	33
Maggiore di -2,0	3/179 (2,3)	4/282 (1,1)	1,2 (0,2-2,8)	81
Le donne con nessuna frattura vertebrale prevalente all'inizio dello studio FLEX				
Minore o uguale a -2,5	6/75 (8,0)	4/109 (3,8)	4,2 (0,6-9,1)	24
Maggiore di -2,5 e inferiore o uguale a -2,0	3/82 (3,0)	1/121 (1,4)	1,6 (0,2-5,0)	63
Maggiore di -2,0	2/130 (1,8)	2/203 (0,9)	1,0 (0,1-2,6)	102
Le donne con prevalenti fratture vertebrali all'inizio dello studio FLEX				
Minore o uguale a -2,5	5/57 (11,1)	5/81 (5,3)	5,8 (0,8-12,1)	17
Maggiore di -2,5 e inferiore o uguale a -2,0	6/44 (11,1)	2/64 (5,3)	5,8 (0,8-13,6)	17
Maggiore di -2,0	1/49 (3,7)	2/79 (1,7)	2,0 (0,3-5,6)	51

I rischi a 5 anni di frattura, le differenze tra questi rischi tra braccio di intervento e braccio di controllo e i NNT sono state ricavate attraverso il modello di COX. Questa analisi è stata eseguita sia in forma non aggiustata, sia in forma aggiustata, utilizzando come fattori di aggiustamento il BMD e la presenza di fratture vertebrali al momento dell'arruolamento. † Il periodo di estensione è iniziato dopo 5 anni dal trattamento iniziale. ‡ Sono inclusi pazienti che hanno ricevuto il farmaco a una dose di 5 mg/die e quelli che hanno ricevuto il farmaco a una dose di 10 mg/die.

mostrare una significativa riduzione del rischio di frattura vertebrale con la continuazione del trattamento con bisfosfonati. In FLEX la riduzione è stata osservata nelle fratture vertebrali cliniche ovvero sintomatiche (rischio relativo 0,45 e un intervallo di confidenza (IC) al 95%, da 0,24 a 0,85); in HORIZON la riduzione è stata osservata nelle fratture vertebrali morfometriche con un odds ratio 0,51, 95% IC, da 0,26 a 0,95. Nessuno dei due studi ha dimostrato una riduzione complessiva delle fratture non vertebrali.

I dati aggregati relativi ai pazienti che hanno ricevuto la terapia continuativa con bisfosfonati per 6 o più anni dimostrano un'incidenza di fratture di 9,3-10,6%, mentre il tasso per i pazienti passati a placebo è di 8,0-8,8%. Questi dati sollevano la questione se la terapia continuativa con bisfosfonati realizzi un ulteriore vantaggio sulla prevenzione della frattura, rispetto alla cessazione della terapia dopo 5 anni.

Il rischio di fratture vertebrali è più elevato e il *Number Needed to Treat* (NNT) è più basso per le pazienti con un T-score del collo del femore inferiore a -2,5, il che suggerisce che queste pazienti possano ragionevolmente aspettarsi un beneficio nel continuare la terapia con bisfosfonati.

Inoltre, anche le pazienti con una frattura vertebrale preesistente e un T-score di DMO un po' più alto (anche se non superiore a -2,0) possono trarre beneficio dalla continuazione.

Per le pazienti che hanno interrotto il trattamento dopo 5 anni, attualmente non esistono dati per indirizzare i medici a determinare quando e se riprendere il trattamento. Il ruolo della valutazione ripetuta della DMO, dei marker del turnover osseo

e di altri indicatori clinici è attualmente oggetto di studio.

Va sottolineato che tutti i dati sulle fratture discussi finora sono post hoc e sono limitati dai bias di selezione, dalla dimensione del campione di riferimento e dalla tempistica, tutti elementi che variano tra gli studi. I dati disponibili suggeriscono che i bisfosfonati possono essere tranquillamente interrotti in alcuni pazienti senza compromettere il beneficio terapeutico, ma non esistono studi clinici adeguati che permettano di delineare per quanto tempo il beneficio dei farmaci sia mantenuto dopo la cessazione. Sono necessari ulteriori dati per determinare quando i marcatori del turnover osseo o la DMO possano veramente aiutare nella decisione riguardante la durata o l'interruzione della terapia con bisfosfonati. Questi potrebbero essere molto utili nella personalizzazione della terapia.

Questi studi infatti suggeriscono che le pazienti a basso rischio di frattura (ad esempio, pazienti più giovani senza storia di frattura e con DMO quasi normale) possono essere buone candidate per la sospensione del bisfosfonato dopo una terapia dai 3 ai 5 anni, mentre le pazienti ad aumentato rischio di frattura (ad esempio, pazienti anziane con storia di frattura e DMO definita osteoporotica) possono beneficiare nel continuare ulteriormente la terapia con bisfosfonati.

Come abbiamo sempre sostenuto è strategico identificare correttamente le pazienti che necessitano di terapia: infatti per ottimizzare l'efficacia dei bisfosfonati nella riduzione del rischio di fratture, la decisione di iniziare un trattamento e in seguito di continuarlo, in particolare oltre i 5 anni, deve essere basata sulla valutazione individuale periodica dei rischi e benefici.

Bibliografia

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.

Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. *The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)*. J Bone Miner Res 2012;27:243-54.

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.

Cummings SR, Melton LJ. *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. Lancet 2002;359:1761-7.

Division of Reproductive and Urologic Products, Office of New Drugs; Division of Pharmacovigilance II, Office of Surveillance and Epidemiology; Division of Epidemiology, Office of Surveillance and Epidemiology; Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration, September 9, 2011. *Background document for meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee*.

Lapi F, Simonetti M, Michieli R, et al. *Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care*. Bone 2012;50:85-90.

Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, et al. *Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int 2004;75:462-8.

Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. *Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial*. J Bone Miner Res 2010;25:976-82.

Whitaker M, Guo J, Kehoe T, et al. *Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here?* N Engl J Med 2012;366:2048-51.

www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyAndRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf.