

Sospensione dei bisfosfonati e persistenza degli effetti terapeutici.

Federica Bellone, Nunziata Morabito, Francesco Corica, Antonino Catalano

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Messina, Italia

Corrispondenza:

Antonino Catalano, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina,

Email: catalanoa@unime.it

Introduzione

I bisfosfonati (BF) sono i farmaci più largamente impiegati nel trattamento dell'osteoporosi. Sono composti sintetici analoghi del pirofosfato inorganico che si legano elettivamente alle superfici ossee sottoposte a rimodellamento, bloccano l'attività osteoclastica, riducono il turnover scheletrico e aumentano la densità minerale ossea (BMD), diminuendo l'incidenza di fratture. A seconda della presenza o meno di un atomo di azoto nella formula di struttura si distinguono amino (N-BF) e non amino-BF (NN-BF) che differiscono tra loro anche per meccanismo d'azione, potenza anti-riassorbitiva e grado di persistenza nella matrice scheletrica. Gli N-BF, ovvero pamidronato (PAM), alendronato (ALE), risedronato (RIS), ibandronato (IBA) e zolendronato (ZOL), sono da 100 a 10.000 volte più potenti nonché presentano maggiore affinità per l'idrossiapatite rispetto ai NN-BF, come etidronato (ETI) e clodronato (CLO).

Efficacia e sicurezza della terapia a lungo termine: i grandi trials

La diversa via e frequenza di somministrazione contribuiscono alle differenze nel metabolismo dei vari BF, alla tolleranza e compliance del paziente [1]. La terapia a lungo termine con BF è talora gravata da alcuni effetti indesiderati, comuni come l'intolleranza gastrointestinale o molto rari come l'osteonecrosi della mandibola (ONJ) o le fratture atipiche sub-trocanteriche le cui segnalazioni post-marketing tuttavia hanno indotto a rivedere la posizione sulla terapia prolungata con BF.

L'efficacia antifratturativa e la sicurezza dei BF sono state documentate in grandi trials randomizzati e controllati della durata di 3-5 anni, che sono stati poi estesi per investigare l'efficacia a lungo termine di questi farmaci (Tabella 1).

I benefici della somministrazione a lungo termine di ALE sulla BMD ed i rischi legati all'interruzione della terapia, sono stati valutati negli studi Fracture Intervention Trial (FIT) e FIT Long-term Extension (FLEX) [2]. Per ZOL, ad un trial clinico randomizzato e controllato contro placebo, della durata di 3 anni, Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Year (HORIZON), ne è seguita l'estensione ad ulteriori 3 anni, HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT) [3]. Nello studio di estensione Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Multinational Trial (VERT-MN), le partecipanti sono state randomizzate a risedronato (RIS) o placebo per un massimo di 7 anni [4].

Questi studi hanno consentito di acquisire evidenze sulla persistenza dell'effetto antifratturativo dei BF anche in quei soggetti che, nell'estensione di questi studi, sono stati successivamente randomizzati a ricevere placebo. Non altrettante evidenze sussistono per IBA, a causa di differenze tra gli studi "core" e di estensione in termini di età e dell'assenza di bracci placebo.

“Effetto coda” e “vacanza terapeutica”

In base alle evidenze disponibili, le pazienti a basso rischio di frattura possono essere candidate alla sospensione del trattamento con N-BF dopo una terapia protratta fino 3 - 5 anni, mentre le pazienti ad alto rischio possono beneficiare dell'estensione del trattamento.

Le recenti Linee Guida della Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi raccomandano una rivalutazione del rischio fratturativo dopo 5 anni di trattamento con ALE, IBA e RIS e dopo 3 anni di ZOL, una sospensione

di 12-24 mesi in pazienti in terapia con N-BF orali da più di 5 anni a basso rischio di frattura, mentre invece la prosecuzione a 10 anni in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score femorale $< -2,5$ DS o con pregresse fratture vertebrali e T-score femorale < -2 DS. Nei pazienti in trattamento con ZOL ad elevato rischio è indicato continuare la terapia per ulteriori 3 anni [5].

I trial registrativi di tutti i N-BF sono stati disegnati prevedendo una integrazione con calcio e vitamina D.

In particolare, è noto che la vitamina D sia associata al rischio di caduta e di fratture. Questa vitamina è considerata coadiuvante al trattamento con BF, di cui ne amplifica l'efficacia antifratturativa. Durante l'eventuale drug holiday, la rimozione dei fattori di rischio, la correzione di deficit dietetici di calcio e il mantenimento di un adeguato status vitaminico D dovranno essere perseguiti per mantenere un beneficio clinico. Da quanto emerso in letteratura, RIS e IBA sono associati a rapida perdita dei risultati acquisiti (rate fratturativo, BMD), per cui la loro interruzione dovrebbe non protrarsi oltre 6 mesi. Al contrario, il trattamento con ALE e ZOL è caratterizzato da un prolungato "effetto coda": dopo 5 anni di aderenza, l'interruzione potrebbe essere pianificata in pazienti a basso rischio.

Pertanto, nella gestione terapeutica dell'osteoporosi, per mantenere un favorevole rapporto rischio/beneficio, la decisione di interrompere il trattamento dipende dal BF impiegato e dal reassessment del rischio di frattura dopo 3-5 anni [6].

Tabella 1. Studi di estensione sull'efficacia antifratturativa a lungo termine dei bisfosfonati.

Amino-bisfosfonato	Studio	Durata (anni)	Numero pazienti	Fratture osteoporotiche incidenti (%)	Variatione BMD collo femore (%)*	Variatione BMD lombare (%)*
ALE	FLEX	5-10	1.099	ALE/placebo: 16,9%	2,5	10,99
	(dopo gli iniziali 5 anni di ALE, le partecipanti sono state randomizzate a proseguire ALE o placebo)			ALE/ALE: 17,7%	4,75	14,8
ZOL	HORIZON-PFT	4-6	2.127	ZOL/placebo: 12%	3,1	10,1
	(dopo gli iniziali 3 anni di ZOL, le partecipanti sono state randomizzate a proseguire ZOL o placebo)			ZOL/ZOL: 8,6%	4,5	12,1
RIS	VERT-MN extension	4-5	265	Placebo: 32,1% RIS/RIS: 19,3%	ND 2,2	ND 9,3
	(dopo gli iniziali 3 anni di RIS, le partecipanti sono state randomizzate a proseguire RIS o placebo per 2 anni, e successivamente RIS per ulteriori 2 anni entrambi i bracci)	6-7	164	Placebo (5 aa)/RIS (2 aa): ND RIS/RIS/RIS: 13,3%	ND 3,2	6,1 11,5

* variazione rispetto al basale dei relativi studi originari.

ALE = alendronato; RIS = risedronato; ZOL = zoledronato; FIT = Fracture Intervention Trial; FLEX = FIT Long-term Extension; HORIZON = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Year; HORIZON-PFT = HORIZON Pivotal Fracture Trial; VERT-MN = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy Multinational Trial; ND = non disponibile.

Conflitti di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Letture Consigliate

1. Eriksen E F, Díez-Pérez A, Boonen S (2014) Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *Bone* 58:126-35.
2. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296(24):2927–38.
3. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27(2):243-54.
4. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis International* 11(1):83-91.
5. Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi (2017) Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità.
6. Idolazzi L, Fassio A, Gatti D et al (2013) Duration of treatment for osteoporosis. *Reumatismo* 28;65(1):22-35.