

“Linee di indirizzo della Regione Lazio relative all’uso dei Bifosfonati nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture ossee ”

Indice

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| GENERALITÀ FARMACOLOGICHE | pag. 3 |
| SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI | 4 |
| I principali studi clinici e le meta-analisi disponibili | 4 |
| <i>Risultati degli studi clinici</i> | 4 |
| (1) Alendronato: Prevenzione primaria-Prevenzione secondaria | 4 |
| (2) Risedronato: Prevenzione primaria-Prevenzione secondaria | 4 |
| (3) Acido zolendronico: Prevenzione primaria e secondaria | 5 |
| (4) Clodronato orale: Prevenzione primaria e secondaria | 5 |
| (5) Ibandronato: Prevenzione secondaria | 5 |
| <i>Reazioni avverse</i> | 5 |
| <i>Eventi avversi rari segnalati dalla farmacovigilanza</i> | 5 |
| <i>Risultati da Linee Guida</i> | 6 |
| (1) Alendronato: Prevenzione primaria e secondaria | 6 |
| (2) Risedronato: Prevenzione primaria e secondaria | 6 |
| (3) Etidronato: Prevenzione primaria e secondaria | 6 |
| CONSUMO E SPESA BIFOSFONATI CON NOTA 79 NELLA REGIONE LAZIO: CONFRONTO PRIMO SEMESTRE 2010 VERSUS PRIMO SEMESTRE 2009 | 7 |
| RACCOMANDAZIONI | |
| <i>Prevenzione primaria</i> | 8 |
| <i>Prevenzione Secondaria</i> | 9 |
| NOTE CONCLUSIVE | 10 |
| BIBLIOGRAFIA | 11 |
| APPENDICE: USO DEI BIFOSFONATI (BP) IN ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA | 13 |
| <i>Generalità</i> | 13 |
| <i>Neoplasia Mammaria Metastatica</i> | 13 |
| <i>Neoplasia Prostatica Metastatica</i> | 13 |
| <i>Altre Neoplasie Solide</i> | |
| <i>Neoplasia del polmone</i> | 13 |
| <i>Neoplasia renale</i> | 14 |
| <i>Neoplasie diverse da mammella, prostata, polmone e rene</i> | 14 |
| <i>Neoplasia della vescica</i> | 14 |
| Supplementazione di Calcio e Vitamina D | 14 |
| Impatto sul dolore e sulla qualità della vita | 14 |

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Inizio e durata della terapia | 14 |
| BSF e complicanze odontoiatriche | 15 |
| <i>Terapia</i> | 15 |
| <i>Prevenzione</i> | 15 |
| <i>Interventi odontoiatrici in corso di terapia</i> | 15 |
| I BSF nel paziente anziano e/o con comorbibidita' | 15 |
| BSF e “bone loss” indotta dai trattamenti antineoplastici | 15 |
| Ematologia | |
| <i>Mieloma multiplo</i> | 15 |
| BIBLIOGRAFIA | 17 |

“Linee di indirizzo della Regione Lazio relative all’uso dei Bifosfonati nella prevenzione primaria e secondaria delle fratture ossee ”

GENERALITÀ FARMACOLOGICHE

L’etidronato è stato il primo bisfosfonato (BSF) disponibile, successivamente abbandonato per il riscontro di anomalie della mineralizzazione (osteomalacia) nell’uso prolungato. In tempi successivi sono state commercializzate molecole che consentivano l’uso cronico nell’osteoporosi. Esistono altri BSF che per le loro caratteristiche sono utilizzati principalmente in ambito oncologico (Vedi Allegato).

Nel seguito ci occuperemo principalmente dei bisfosfonati attualmente impiegati nella prevenzione delle fratture osteoporotiche: alendronato, risedronato, acido zolendronico, clodronato e ibandronato.

Farmacocinetica: I BSF sono caratterizzati da uno scarso assorbimento intestinale (0,5-0,7% della dose somministrata). L’assorbimento è fortemente ostacolato da cibi e bevande (ad esclusione dell’acqua), in particolare se contenenti calcio (latte e derivati). Per tale motivo viene consigliato di assumere i BSF solo con acqua, e di attendere almeno 1-2 ore prima di assumere cibo.

I BSF si depositano nello scheletro e vi permangono per anni: questo ne rende sconsigliabile l’impiego in donne in età fertile.

Come agiscono: alendronato, risedronato, acido zolendronico, clodronato e ibandronato sono inibitori del riassorbimento osseo che si legano ai cristalli di idrossiapatite soprattutto a livello delle aree soggette a rimodellamento. Essi inibiscono a livello degli osteoclasti la formazione di vescicole finalizzate al riassorbimento osseo e inducono apoptosi cellulare senza portare all’osteomalacia.

Per l’utilizzo di bifosfonati in oncologia ed ematologia si rimanda all’Appendice a questo documento

Nella tabella seguente, vengono riportati i BP approvati in Italia nella terapia e nella prevenzione dell’osteoporosi e le prescrizioni relative .

| BP os | schema posologico | indicazioni scheda tecnica | rimborsabilità terapia | rimborsabilità prevenzione |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| Alendronato | 10 mg/die | OP, OM, OC | nota 79 | No |
| | 70 mg/settimana | OP | nota 79 | No |
| Risedronato | 5 mg/die | OP, OC (solo donne) | nota 79 | No |
| | 35 mg/settimana | OP, OM | nota 79 | No |
| | 75 mg/2 cp mese | OP | nota 79 | No |
| Ibandronato | 150 mg/mese | OP | nota 79 | No |
| Clodronato | 400 mg x 2/die | OP | No | No |
| BP ev o im | | | | |
| Ibandronato | 3 mg/3 mesi e.v. | OP | fascia H | fascia H |
| zoledronato (Aclasta) | 5 mg/un anno e.v. | OP, OM | fascia H | fascia H |
| Clodronato | 100 mg o 300 mg i.m. o e.v. | OP | No | No |

OP: osteoporosi postmenopausale, OM: osteoporosi maschile, OC: osteoporosi da corticosteroidi

SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI

I principali studi clinici e le meta-analisi disponibili

Risultati degli studi clinici:

Sono disponibili vari studi che valutano l'effetto protettivo dei bifosfonati sull'incidenza di fratture ossee: due revisioni sistematiche della letteratura effettuate nel 2008, pubblicate sulla Cochrane Library^{1,2} valutano rispettivamente l'efficacia di alendronato e risedronato; due studi controllati randomizzati (RCT)^{3,4} valutano l'efficacia dell'acido zolendronico: un RCT⁵ valuta l'efficacia del clodronato; un RCT⁶ valuta l'efficacia dell'ibandronato. Quattro studi successivi a quest'ultimo^{7,8,9,10} hanno valutato le preferenze dei pazienti o gli outcome surrogati (densità minerale ossea) o, infine, hanno analizzato sottogruppi di pazienti già inclusi nello studio sull'ibandronato.

La maggior parte dei dati disponibili riguardano l'efficacia rispetto alla prevenzione secondaria (pazienti con pregresse fratture). Al contrario, i dati sulla prevenzione primaria sono pochi e sparsi. Sono poi disponibili due pacchetti informativi prodotti dal centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria^{11,12} e sono stati individuati sei studi^{13,14,15,16,17,18} che riportano eventi avversi rari segnalati dalla farmacovigilanza.

Di seguito vengono riassunti i principali risultati per singoli principi attivi

(1) Alendronato:

Prevenzione primaria

La revisione sistematica Cochrane (Wells GA et al 2008)¹ riassume i risultati di 11 studi controllati randomizzati, che includevano un totale di 12.068 pazienti. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, è risultato efficace solo nella prevenzione delle fratture vertebrali [Number Needed to Treat (NNT)=31].

Prevenzione secondaria

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, i risultati della revisione sistematica Cochrane¹ dimostrano l'efficacia dell'alendronato nella prevenzione delle fratture vertebrali (NNT=31), delle fratture non vertebrali (NNT=22) e delle fratture del femore (NNT=48).

Durata del trattamento

La lunga persistenza dei BSF nell'osso ne consente un effetto protratto dopo la sospensione del trattamento.

Uno studio della durata di 10 anni su 1099 donne in post-menopausa ha randomizzato pazienti trattate con alendronato per 5 anni a sospendere il trattamento o continuarlo per altri 5 anni¹⁹. Al termine dello studio:

- il rischio complessivo di fratture non differiva tra le pazienti che avevano sospeso la cura dopo 5 anni e quelle che l'avevano continuata per 10 anni.
- il rischio di fratture vertebrali clinicamente evidenti era statisticamente superiore nel gruppo che aveva assunto l'alendronato solo per 5 anni (5,3%) rispetto al gruppo che aveva continuato il trattamento per tutti i 10 anni (2,4%).

(2) Risedronato

Prevenzione primaria

La revisione sistematica Cochrane (Wells GA et al 2008)² riassume i risultati di 7 studi controllati randomizzati, che includevano un totale di 14.049 pazienti. Per quanto riguarda la prevenzione primaria il farmaco non è risultato efficace nella prevenzione di questi tre tipi di fratture.

Prevenzione secondaria

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, i risultati della stessa revisione² dimostrano l'efficacia del risedronato nella prevenzione delle fratture vertebrali (NNT=36), delle fratture non vertebrali (NNT=25) e delle fratture del femore (NNT=99).

(3) Acido zolendronico

Prevenzione primaria e secondaria

Dei due RCT, uno³ include 7.736 donne a rischio molto elevato di frattura: età media 73 anni, T-score medio -3.4, 64% con pregresse fratture. I risultati di tale studio dimostrano l'efficacia dell'acido zolendronico nella prevenzione delle fratture vertebrali (NNT=13), delle fratture del femore (NNT=91) e delle fratture (qualsiasi sede) clinicamente manifeste (NNT=23).

Il secondo RCT⁴ include 2.127 pazienti (maschi e femmine) già sottoposti ad osteosintesi di femore, T-score medio -2.7. I risultati dimostrano l'efficacia dell'acido zolendronico nella prevenzione delle fratture vertebrali (NNT=48), e delle fratture (qualsiasi sede) clinicamente manifeste (NNT=19), mentre non risulta efficace nelle fratture del femore.

(4) Clodronato orale

Prevenzione primaria e secondaria

È riportato un solo RCT⁵, che include 5.579 donne selezionate esclusivamente in base all'età, maggior o uguale a 75 anni di cui solo il 38.4% con pregressa frattura. Il clodronato orale è risultato efficace sulla prevenzione delle fratture (qualsiasi sede) clinicamente manifeste (NNT=38), ma non per la prevenzione della frattura del femore. Per la prevenzione delle fratture (qualsiasi sede) clinicamente manifeste, il farmaco è risultato efficace sia per il sottogruppo di donne non osteoporotiche (NNT=66) che per quello di donne osteoporotiche (NNT=19).

(5) Ibandronato

Prevenzione secondaria

È riportato un solo RCT⁶, che include 2.929 donne con pregressa frattura. L'ibandronato è risultato efficace solo per la prevenzione delle fratture vertebrali (NNT=21).

Reazioni avverse:

Gli eventi avversi *gastro-esofagei* lievi dei bisfosfonati sono molto comuni (20-25% dei trattati - vedi tabella 6), ma è possibile minimizzarli con l'assunzione corretta del farmaco (250 ml d'acqua ed ortostatismo per almeno 2 ore dopo l'assunzione).

Fino al 30% dei pazienti trattati per via ev o con elevate dosi orali intermittenti lamentano per 2-4 giorni sintomi di *malessere generale* (febbre, mialgie, cefalea, ecc.), che possono essere anche molto severi, ma tendono ad attenuarsi nelle somministrazioni successive.

Fibrillazione atriale grave: uno studio³ descrive l'evento nell'1,3% delle donne trattate con acido zoledronico ev rispetto allo 0,5% delle donne trattate con placebo, con un NNH (Number Needed to Harm) di 125, cioè un caso in più di fibrillazione atriale grave ogni 125 pazienti trattate con acido zoledronico per 3 anni.

Eventi avversi rari segnalati dalla farmacovigilanza

Perforazione esofagea ed esofagite grave sono stati descritti inizialmente (circa 1 caso per 9.000 trattati) ma la loro segnalazione si è ridotta con l'assunzione corretta dei farmaci^{15,17}.

Disturbi oculari: uveiti, scleriti e anche cecità, sono stati segnalati raramente; vanno tenuti in considerazione per interrompere immediatamente il trattamento in caso di insorgenza¹⁴.

Osteo-artro-mialgie croniche: la segnalazione di casi correlati all'impiego di bisfosfonati ha indotto l'FDA a diffondere nel gennaio 2008 una nota che invita a sospendere i trattamenti associati a dolori osteo-artro-mialgici per i quali è richiesto l'uso protratto di analgesici¹⁸.

Osteonecrosi della mandibola: sebbene in assoluto molto raro, è un evento avverso riportato sempre più frequentemente sia in pazienti neoplastici trattati con alte dosi di bisfosfonati ev, che in pazienti con osteoporosi, con una prevalenza stimata di 7 casi ogni milione di trattati^{13,16}.

Risultati da Linee Guida

Le Linee Guida più aggiornate (pubblicate dopo il 2007) sono otto^{20,21,22,23,24,25,26,27}, di queste tre^{21,23,24} corrispondono ai criteri scientifici di evidence based medicine (EBM) (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura). Di seguito riassumiamo le principali raccomandazioni formulate dalle due linee guida più recenti (pubblicate entrambe a Gennaio 2011) e di migliore qualità^{23,24} riguardo la prevenzione primaria e secondaria delle fratture osteoporotiche in donne in post menopausa. Queste due linee guida riportano i risultati relativi all'efficacia dei singoli principi attivi non distinguendoli per prevenzione primaria e secondaria.

(1) Alendronato:

Prevenzione primaria e secondaria

Il farmaco confrontato col placebo, risulta efficace per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture vertebrali [4 RCT, 7039 partecipanti, RR 0.56 (95% CI da 0.46 a 0.68)], della frattura del femore [3 RCT, 7455 partecipanti, RR 0.62 (95% IC da 0.40 a 0.98)] e delle fratture non vertebrali [6 RCT, 9973 partecipanti, RR 0.81 (95% IC da 0.68 a 0.97)]. Non vi sono invece differenze statisticamente significative per quanto riguarda la prevenzione della frattura del polso [4 RCT, 7931 partecipanti, RR 0.67 (95% IC da 0.34 a 1.31)].

(2) Risedronato

Prevenzione primaria e secondaria

Il farmaco confrontato col placebo, risulta efficace per la prevenzione delle fratture vertebrali [3 RCT, 2301 partecipanti, RR 0.61 (95% CI da 0.50 a 0.75)], della frattura del femore [3 RCT, 11770 partecipanti, RR 0.74 (95% IC da 0.59 a 0.93)] e delle fratture non vertebrali [5 RCT, 12339 partecipanti, RR 0.76 (95% IC da 0.64 a 0.91)]. Non vi sono invece differenze statisticamente significative per quanto riguarda la prevenzione della frattura del polso [2 RCT, 2439 partecipanti, RR 0.68 (95% IC da 0.43 a 1.08)].

(3) Etidronato

Prevenzione primaria e secondaria

Il farmaco confrontato col placebo, risulta efficace per la prevenzione delle fratture vertebrali [3 RCT, 341 partecipanti, RR 0.40 (95% CI da 0.20 a 0.83)]. Non vi sono invece differenze statisticamente significative per quanto riguarda la prevenzione della frattura del femore [2 RCT, 180 partecipanti, RR 0.50 (95% IC da 0.05 a 5.34)] e delle fratture non vertebrali [4 RCT, 410 partecipanti, RR 1.04 (95% IC da 0.64 a 1.69)].

**CONSUMO E SPESA BIFOSFONATI CON NOTA 79 NELLA REGIONE LAZIO:
CONFRONTO PRIMO SEMESTRE 2010 VERSUS PRIMO SEMESTRE 2009**

| PRINCIPIO ATTIVO | PRINCIPIO ATTIVO, DOSAGGIO | PEZZI PRIMO SEM 2010 | SPESA PRIM |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| acido alendronico | acido alendronico 70 mg generico | 34.712 | € 672.736,00 |
| acido alendronico | acido alendronico 70 mg brand | 80.945 | € 1.777.730,00 |
| acido alendronico | acido alendronico 10 mg | 1.698 | € 26.920,00 |
| acido risedronico | acido risedronico 35 mg | 113.177 | € 4.112.854,00 |
| acido risedronico | acido risedronico 5 mg | 1.555 | € 49.760,00 |
| acido risedronico | acido risedronico 75 mg | 37.733 | € 1.419.516,00 |
| acido ibandronico | acido ibandronico 150 mg | 60.617 | € 2.648.963,00 |
| acido alendronico + colecalciferolo | acido alendronico 70 mg + colecalciferolo 2800UI | 50.650 | € 1.281.951,00 |
| acido alendronico + colecalciferolo | acido alendronico 70 mg + colecalciferolo 5600UI | 77.667 | € 1.965.752,00 |
| | TOTALE | 458.754 | € 13.956.182,0 |

Come risulta dalla tabella, per l'acido alendronico 70 mg (generico+ brand) si registra un aumento nel numero totale di prescrizioni pari all'1,7%, cui fa fronte una riduzione della spesa totale del 15,69%. Ciò è imputabile all'aumento percentuale (+19,31%) di prescrizioni di acido alendronico 70 generico (che presenta un prezzo più basso), ed una riduzione (-17,61%) delle prescrizioni di acido alendronico 70 mg brand (che presenta un prezzo più alto).

Si registra invece un trend negativo nelle prescrizioni di acido alendronico 10 mg (18,79%), acido risedronico 35 mg (9,04%) e di acido risedronico 5 mg (-18,80%); tale trend si traduce in una proporzionale riduzione della spesa imputabile a tali voci.

Lo spiccato aumento del consumo dell'associazione acido alendronico 70 mg + colecalciferolo 5600U (+69,78%) e di acido risedronico 75 (+95,53%) è dovuto al fatto che entrambe le formulazioni sono entrate in commercio a fine 2009; tale trend si traduce in un proporzionale aumento della spesa imputabile a tali voci.

L'aumento delle prescrizioni e della spesa imputabili all'associazione acido alendronico 70 mg + colecalciferolo 5600U è solo in parte bilanciato dalla riduzione delle prescrizioni e della spesa di acido alendronico 70 mg + colecalciferolo 2800U (-22,71%); anche l'aumento delle prescrizioni e della spesa imputabili a acido risedronico 75 (da assumere ogni 2 settimane) è bilanciato solo in parte dalla riduzione delle prescrizioni e della spesa imputabili a acido risedronico 35 mg (9,04%) e ad acido risedronico 5 mg (-18,80%).

Si registra infine un aumento delle prescrizioni e della spesa (+17,06%) di acido ibandronico 150 mg (forse per la maggior compliance dovuta alla somministrazione mensile).

In conclusione, l'aumento della spesa totali per tutti i bifosfonati con nota 79 che si registra tra il primo semestre 2010 rispetto al primo semestre 2009 (che si attesta attorno al 4,5%) è imputabile al fatto che si riscontra un solo input positivo sul controllo della spesa (rappresentato dall'aumento del consumo di acido alendronico 70 mg generico), a fronte di molteplici input negativi sulla spesa. Esempi di tali input negativi solo l'aumento delle prescrizioni delle formulazioni di recente introduzione in commercio e delle formulazioni con somministrazione meno frequente, entrambe generalmente caratterizzate da costi più elevati; tale aumento è direttamente proporzionale all'aumento dei consumi di tale classe (+4,71%).

RACCOMANDAZIONI

Prevenzione primaria

- La prevenzione primaria si riferisce all'identificazione opportunistica dei casi, durante visite mediche effettuate per qualsiasi motivo a donne in post menopausa che sono a rischio di fratture per fragilità osteoporotica e che possono beneficiare del trattamento farmacologico. Tutto ciò non implica programmi specifici di screening.
- La linea d'indirizzo non considera la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche in donne con densità ossea (BMD) normale o con osteopenia (T-score tra -1 e -2.5) o in donne che assumono da lungo tempo corticosteroidi.
- Si assume che le donne che ricevono un trattamento, abbiano già avuto un'adeguata integrazione di calcio e di vitamina D. In caso contrario o dubbio, prima di iniziare qualsiasi trattamento farmacologico, dovrebbero essere valutati i risultati ottenuti con l'integrazione di calcio e vitamina D.
- L'alendronato è raccomandato come opzione primaria per la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche nei seguenti sottogruppi:
 1. Donne tra i 65 e 69 anni e donne di 70 anni o più che hanno un fattore di rischio clinico indipendente per fratture* e a cui è stata diagnosticata una osteoporosi (T-score di -2.5 o minore).
 2. Donne in postmenopausa di età inferiore ai 65 anni che hanno un fattore di rischio clinico indipendente per fratture* ed almeno un indicatore di basso BMD**

Quando si è deciso di intraprendere un trattamento con alendronato bisogna scegliere la preparazione più economica.

- Il risedronato e l'etidronato sono raccomandati in alternativa nei seguenti sottogruppi:
 1. Donne che sono incapaci di seguire le istruzioni particolari legate alla assunzione di alendronato o che sono ad esso intolleranti o che presentano controindicazioni specifiche ad esso (disturbi del tratto gastrointestinale superiore così gravi da prevedere la sospensione del trattamento e che si manifestano anche se le istruzioni per l'assunzione dell'alendronato vengono seguite correttamente) e
 2. Che hanno anche una combinazione di T-score, età e fattori di rischio clinico per fratture, così come indicato nella seguente tabella

T-score (DS) (pari a o inferiore) per cui è raccomandato l'uso del risedronato o dell'etidronato nei casi in cui non è possibile somministrare l'alendronato.

| Numero di fattori di rischi clinici indipendenti per fratture | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|------|------|
| Età (anni) | 0 | 1 | 2 |
| 65-69 | - | -3.5 | -3.0 |
| 70-74 | -3.5 | -3.0 | -2.5 |
| 75 o più | -3.0 | -3.0 | -2.5 |

La scelta tra risedronato e l'etidronato deve basarsi sulla valutazione del bilancio tra efficacia dei farmaci, tollerabilità e eventi avversi nei singoli pazienti.

* Per fattore di rischio clinico indipendente, in queste linee di indirizzo si intende: storia familiare di frattura del femore, assunzione di 4 o più unità di alcol al giorno, artrite reumatoide.

**Indicatori di basso BMD: basso indice di massa corporea (BMI), cioè minore di 22/kg/m², condizioni mediche quali spondilite anchilosante, morbo di Crohn, condizioni che costringono ad immobilità prolungata e menopausa prematura non trattata.

Prevenzione Secondaria

- Le presenti linee di indirizzo non considerano la prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche in donne con densità ossea (BMD) normale o con osteopenia (T-score tra -1 e -2.5) o in donne che assumono da lungo tempo corticosteroidi.
- L'alendronato è raccomandato come opzione primaria per la prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche nelle donne in postmenopausa che hanno una diagnosi confermata di osteoporosi (T-score di -2.5 o più basso); in donne di 75 anni o più, a seconda del giudizio del clinico, la scansione DEXA può non essere richiesta.

Quando si è deciso di intraprendere un trattamento con alendronato bisogna scegliere la preparazione più economica.

- Il risedronato e l'etidronato sono raccomandati in alternativa nei seguenti sottogruppi:
 1. Donne che sono incapaci di seguire le istruzioni particolari legate alla assunzione di alendronato o che sono ad esso intolleranti o che presentano controindicazioni specifiche ad esso (disturbi del tratto gastrointestinale superiore così gravi da prevedere la sospensione del trattamento e che si manifestano anche se le istruzioni per l'assunzione dell'alendronato vengono seguite correttamente) e
 2. Che hanno anche hanno una combinazione di T-score, età e fattori di rischio clinico per fratture, così come indicato nella seguente tabella

T-score (DS) (pari a o inferiore) per cui è raccomandato l'uso del risedronato o dell'etidronato nei casi in cui non è possibile somministrare l'alendronato.

| Numero di fattori di rischi clinici indipendenti per fratture | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|------|------|
| Età (anni) | 0 | 1 | 2 |
| 50-54 | - | -3.0 | -2.5 |
| 55-59 | -3.0 | -3.0 | -2.5 |
| 60-64 | -3.0 | -3.0 | -2.5 |
| 65-69 | -3.0 | -2.5 | -2.5 |
| 70 o più | -2.5 | -2.5 | -2.5 |

La scelta tra risedronato e l'etidronato deve basarsi sulla valutazione del bilancio tra efficacia dei farmaci, tollerabilità e eventi avversi nei singoli pazienti.

* Per fattore di rischio clinico indipendente, in questa linea guida si intende: storia familiare di frattura del femore, assunzione di 4 o più unità di alcol al giorno, artrite reumatoide

**Indicatori di basso BMD: basso indice di massa corporea (BMI), cioè minore di 22/kg/m², condizioni mediche quali spondilite anchilosante, morbo di Crohn, condizioni che costringono ad immobilità prolungata e menopausa prematura non trattata.

-

NOTE CONCLUSIVE

La presenza di una pregressa frattura è l'indicazione consolidata al trattamento dell'osteoporosi con bisfosfonati (prevenzione secondaria); la prevenzione primaria in persone sane resta invece un'area dove il rapporto rischio-beneficio dei trattamenti non è chiaramente definito. Come è noto, gli studi registrativi, condotti in popolazioni relativamente ristrette e selezionate, evidenziano quasi esclusivamente gli eventi avversi più frequenti, ma non necessariamente i più gravi che sono individuabili solo dopo un uso più ampio dei farmaci.

Una maggiore frequenza di eventi avversi correlati ai trattamenti per l'osteoporosi è stata segnalata in pazienti con età avanzata, nei politrattati e con l'utilizzo intermittente di alte dosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Wells (a) GA et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 1
2. Wells (b) GA et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1
3. Black DM et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
4. Boonen S et al. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415–1423
5. McCloskey EV et al. Clodronate Reduces the Incidence of Fractures in Community-Dwelling Elderly Women Unselected for Osteoporosis: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study. *J Bone Miner Res* 2007; 21:135–41.
6. Chesnut C et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249
7. Chesnut CH et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:391-401
8. Ettinger MP et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol* 2005; 32:1968-74
9. Felsenberg D et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005; 37:651-54
10. Miller PD et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-22
11. CEVEAS Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria Pacchetti Informativi sui Farmaci Inserto n.2 - 2007. OSTEOPOROSI E FRATTURE OSSEE. Strategie e trattamenti preventivi. Servizio Sanitario regionale Emilia Romagna. www.ceveas.it
12. CEVEAS Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria Aggiornamento Pacchetti Informativi sui Farmaci Inserto n.2 - Marzo 2007. OSTEOPOROSI E FRATTURE OSSEE Strategie e trattamenti preventivi Servizio Sanitario regionale Emilia Romagna www.ceveas.it
13. Boonyapakorn T et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; Feb 15. Disponibile al sito: <http://www.sciencedirect.com>
14. Canadian Adverse Reaction Newsletter. Volume 13 - Issue 4 – October 2003. Disponibile al sito: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v13n4_e.html
15. De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1016-21
16. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel recommendations American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2006; 137:1144-50.
17. Famularo G et al. Fatal esophageal perforation with alendronate. *Am J Gastroent* 2001; 96:3212-13
18. FDA ALERT [1/7/2008] Information on Bisphosphonates. Disponibile al sito: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates.htm
19. Black DM et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the FLEX extension: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-2938

20. Bergert, F. W.; Conrad, D.; Ehrental, K.; Fessler, J.; Gross, J.; Gundermann, K.; Kluthe, B.; Lang Heinrich, W.; Liesenfeld, A.; Loew, P. G.; Luther, E.; Pchalek, R.; Seffrin, J.; Sterzing, A.; Wolfring, H. J., and Zimmermann, U. Pharmacotherapy guidelines for the aged by family doctors for the use of family doctors: part C--Special pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Mar; 47(3):141-52
21. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. 2010 www.cmaj.ca
22. Dimai, H. P.; Pietschmann, P.; Resch, H.; Preisinger, E.; Fahrleitner-Pammer, A.; Dobnig, H., and Klaushofer, K. [Austrian guidance for the pharmacological treatment of osteoporosis in postmenopausal women--update 2009]. *Wien Med Wochenschr Suppl.* 2009; (122):1-34.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Amended January 2011. www.nice.org.uk
24. National Institute for Health and Clinical Excellence Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women Amended January 2011.. www.nice.org.uk
25. North American Menopause Society, position statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women. *The Journal of The North American Menopause Society* 2010; Vol. 17, No. 1, pp. 25/54
26. Società Italiana di Reumatologia. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. *Reumatismo*; 2009 - Vol. 61 - Supplemento X
27. U.S. Preventive Services Task Force Screening for Osteoporosis: Recommendation Statement, *Clinical Guidelines Annals of Internal Medicine*, January 17, 2011
28. Green JR et al. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9:745-51
29. HTA technology report. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis; I.69: October 2006
30. McClung M et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340
31. Reid IR et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:898-90
32. Reid IR et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-61
33. Strampel W et al. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis *Drug Saf.* 2007; 30: 755-63.
34. Toft Sørensen H et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* Mar 2008. Disponibile sul sito: <http://www.bmj.com>
35. Watts NB et al Risedronate Prevents New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women at High Risk *J Clin Endocrinol Metab* 88: 542-549, 2003

APPENDICE

USO DEI BIFOSFONATI (BP) IN ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA

Generalità

1. Non è probabilmente possibile trasferire l'eventuale beneficio clinico ottenuto con un certo BSF o, in un certo studio, per una certa patologia oncologica, ad altro BSF o ad altra patologia oncologica.
2. In linea generale si può comunque affermare che l'uso dei BSF riduce gli eventi scheletrici come complicanza della malattia neoplastica o del trattamento.
3. In linea generale si può affermare che l'uso dei BSF migliora la qualità della vita dei pazienti.
4. L'aspetto "odontoiatrico" va attentamente monitorato e valutato prima di iniziare la terapia con BSF.
5. Il monitoraggio della funzionalità renale e della calcemia sono utili soprattutto se si usano BSF e.v.
6. La supplementazione di vitamina D3 è parte integrante della terapia con BSF.
7. E' stata ipotizzata un'azione antineoplastica diretta dei BSF (e della vitamina D3) ma per definire esattamente questo aspetto sono necessarie maggiori evidenze.

Neoplasia Mammaria Metastatica

1. I BSF sono in grado di ridurre il rischio di eventi scheletrici e di ritardarne significativamente il tempo di comparsa (Evidenza I, grado di raccomandazione A).
2. I BSF hanno un documentato effetto sul dolore e migliorano la qualità della vita (Evidenza I, grado di raccomandazione A).
3. E' consigliabile, sulla base delle evidenze, utilizzare un aminobifosfonato per via e.v. (Evidenza I, grado di raccomandazione A).
4. Lo Zoledronato sembra essere più efficace del Pamidronato. Mancano dati di riferimento diretto con l'Ibandronato (Evidenza II grado di raccomandazione A).

Neoplasia Prostatica Metastatica

- 1) L'acido zoledronico si è dimostrato efficace nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico (Evidenza I; Grado di raccomandazione: A).
- 2) Ancorché vi sia un chiaro razionale, i dati disponibili non consentono di raccomandare fortemente l'uso dei BSF nel paziente con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonosensibile. L'uso di questi farmaci in questo contesto deve essere valutato caso per caso. (Evidenza VI; grado di raccomandazione: B)
- 3) I BSF possono essere efficaci nel controllo del dolore osseo (Evidenza I; Grado di raccomandazione B)

Altre Neoplasie Solide

Neoplasia del polmone

I BSF (solo acido zoledronico) possono essere impiegati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone allo scopo di prevenire le complicanze scheletriche (Livello evidenza: III; grado raccomandazione: B).

Neoplasia renale

I BSF (solo acido zoledronico) possono essere efficaci nel prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche in pazienti con carcinoma renale metastatico a livello osseo (Livello evidenza: III; grado raccomandazione: B)

Neoplasie diverse da mammella, prostata, polmone e rene

I BSF (solo acido zoledronico) possono essere efficaci nel prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee diversi da carcinoma prostatico, mammario, polmonare e renale (Livello evidenza: III; grado raccomandazione: C).

Neoplasia della vescica

I BSF (solo acido zoledronico) possono essere impiegati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma della vescica allo scopo di prevenire le complicanze scheletriche (Livello evidenza: III; grado raccomandazione: B)

Supplementazione di Calcio e Vitamina D

A tutti i pazienti che effettuano BSF per via endovenosa o orale è raccomandata una supplementazione di calcio e vitamina D (Grado raccomandazione A). E' molto probabile che le dosi raccomandate: 500 mg di calcio e 400 UI non siano adeguate e debbano essere raddoppiate (Grado raccomandazione B).

È utile monitoraggio di calcemia (ionizzata o corretta per albumina) durante il trattamento con BSF al fine di correggere valori ipocalcemicici severi con dosi adeguate di vitamina D (Grado raccomandazione C).

Impatto sul dolore e sulla qualità della vita

I BSF si sono dimostrati in grado di offrire significativi e duraturi miglioramenti del dolore osseo (Livello di Evidenza I; grado di raccomandazione A)

I BSF non sostituiscono la terapia anti-dolorifica convenzionale ma contribuiscono con effetto additivo co-analgesico (Livello di Evidenza I; forza di raccomandazione A).

Solo un numero limitato di studi dimostra significativi miglioramenti della qualità della vita (Livello di evidenza II; Forza di raccomandazione A).

Inizio e durata della terapia

La durata consigliata della terapia, in assenza di sufficienti dati, è di almeno 2 anni. Inoltre il proseguimento della terapia con acido zoledronico dopo la comparsa di un evento scheletrico ha portato ad una riduzione, statisticamente significativa, nella comparsa di successivi eventi (Evidenza: V; Grado di raccomandazione: B)

Visto il beneficio dei BSF sulla prevenzione anche del primo Evento Scheletrico e sul dolore, viene consigliato di iniziare tale trattamento al momento dell'evidenza radiologica di metastasi ossee anche in assenza di sintomi (Evidenza: VI; Grado di raccomandazione: B)

BSF e complicanze odontoiatriche

Terapia

Al momento si interviene soprattutto con terapie di

(Livello

evidenza: V; grado raccomandazione: C)

Prevenzione

L'impatto della prevenzione odontoiatrica (bonifica cavo orale + controlli periodici) nel ridurre l'incidenza di Osteonecrosi della Mandibola nei pazienti oncologici trattati con BSF, è stata recentemente dimostrata in diversi studi retrospettivi (Livello evidenza: III; grado raccomandazione: A)

Interventi odontoiatrici in corso di terapia

Si suggerisce di intraprendere SOLO interventi conservativi. Potrebbe rendersi necessario eseguire l'amputazione della corona seguita da terapia endodontica per evitare l'estrazione. In ogni caso, qualsiasi tipo di intervento va accompagnato da terapia antibiotica.

Nel caso di interventi non invasivi non è necessario interrompere il trattamento con BSF, mentre si consiglia di sospenderlo nel caso di interventi chirurgici fino alla guarigione delle ferite (Livello evidenza: V; grado raccomandazione: C).

I BSF nel paziente anziano e/o con comorbibidita'

L'acido zoledronico, l'ibandronato ed il pamidronato possono contribuire efficacemente a ridurre il dolore osseo in questa tipologia di pazienti (Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B)

In questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio della funzionalità renale, nonché il controllo e l'ottimizzazione dello stato di idratazione (Livello di evidenza VI; Forza di raccomandazione B).

I BSF sono raccomandati anche nei pazienti anziani con metastasi ossee per prevenire gli eventi scheletrici. Carcinoma mammario: acido zoledronico, ibandronato, pamidronato, clodronato. Altre neoplasie: acido zoledronico

BSF e "bone loss" indotta dai trattamenti antineoplastici

Il marcato ipoestrogenismo in donne con carcinoma della mammella, indotto dalla soppressione ovarica in premenopausa e dalla terapia adiuvante ormonale in postmenopausa, e in maschi con carcinoma della prostata secondario alla terapia ormonale, induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta il rischio fratturativi. Anche se nessun BSF presenta oggi, tra le indicazioni, la prevenzione o la terapia della "Bone Loss" indotta dai trattamenti antineoplastici e siano necessari studi prospettici ad hoc, il loro uso è consigliabile dato che non vi sono ragioni biologiche per considerare queste condizioni diverse dall'osteoporosi postmenopausale (Livello di evidenza: VI Grado di raccomandazione: B)

(La fonte di questo documento si basa sulle ultime linee guida dell'AIOM, che sono consultabili sul Sito dell'Associazione.)

Ematologia

Mieloma multiplo

Per l'uso dei BSF nel Mieloma Multiplo, le evidenze non si discostano molto da quelle che abbiamo per le neoplasie solide; il Pamidronato può essere una valida alternativa all' Acido Zoledronico

(costi minori) ma la durata dell'infusione è maggiore (i 90mg di Pamidronato vanno infusi in almeno 2h, contro i 15' necessari all'infusione di 4mg di Acido Zoledronico).

Le precauzioni da adottare e il monitoraggio dei pazienti sono simili a quelle già elencate per l'Oncologia. Anche per i pazienti affetti da Mieloma, la durata del trattamento oltre i 2 anni, è oggetto di incertezza.

Sono state volutamente tralasciate le Sindromi ipercalcemiche, nelle quali l'uso dei BSF è abbastanza consolidato e perchè comunque possono rappresentare una vera e propria urgenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Gralow, JR, Biermann, JS, Farooki, A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 Suppl 3:S1.
2. Coleman, RE. Uses and abuses of bisphosphonates. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 3:179-84.
3. Aapro, M, Abrahamsson, PA, Body, JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19:420-32.
4. Winter, MC, Holen, I, Coleman, RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:453-75.
5. Costa, L, Major, PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6:163.
6. Heidenreich, A, Hofmann, R, Engelmann, UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165:136.
7. De Marinis, F, Eberhardt, W, Harper, PG, et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1280.
8. Brown, JE, Cook, RJ, Major, P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:59.
9. Kyle, RA, Yee, GC, Somerfield, MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464.
10. Lacy, MQ, Dispenzieri, A, Gertz, MA, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1047.
11. Harrouseau, JL, Greil, R, Kloke, O, ESMO Guidelines Task, Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 1:i45.
12. Mhaskar, R, Redzepovic, J, Wheatley, K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3:CD003188.
13. Kyle, RA. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000; 132:734.