

4. PROFILO DI SICUREZZA DEI BISFOSFONATI *Up-to-date 2008*

Marenza Leo, Claudio Marcocci
*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Università di Pisa*

Introduzione

I bisfosfonati (BF) sono largamente impiegati nella pratica clinica per il trattamento di patologie scheletriche benigne (osteoporosi post-menopausale, maschile e da glucocorticoidi, osteogenesi imperfetta e malattia di Paget) e in ambito oncologico (metastasi ossee, ipercalcemia maligna e mieloma multiplo). Oltre ai noti effetti collaterali (disturbi gastrointestinali per la somministrazione orale e sindrome simil-influenzale per la somministrazione parenterale), che peraltro solo raramente necessitano dell'interruzione del trattamento, e alla possibile associazione tra osteonecrosi della mandibola (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) e impiego endovenoso di BF, è stato recentemente segnalato un possibile aumentato rischio di aritmie cardiache.

In questa sede verranno presentati alcuni recenti studi che hanno affrontato queste tematiche.

Rassegna bibliografica

■ Bisfosfonati e osteonecrosi della mandibola

È noto che l'uso dei BF può associarsi all'insorgenza di osteonecrosi della mandibola. Dopo la prima segnalazione, avvenuta nel 2003, diversi Autori hanno condotto studi al fine di confermare l'associazione tra la terapia con BF e tale evento avverso e individuare eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di ONJ. La quasi totalità dei casi segnalati in letteratura è ascrivibile all'uso di BF endovena per la cura di malattie maligne come le metastasi ossee e il mieloma multiplo. Tuttavia, negli ultimi anni, sono stati segnalati anche alcuni casi di ONJ in pazienti che effettuavano terapia con BF *per os*.

Il crescente interesse riguardo l'associazione tra uso di BF e ONJ ha spinto l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) a nominare una *task force* con l'obiettivo di meglio definire l'incidenza di questo evento avverso e di identificare le raccomandazioni, in merito all'ONJ, per il medico che abbia in cura un paziente che utilizza la terapia con BF *per os* o e.v. [1].

Riportiamo di seguito un riassunto delle principali raccomandazioni fornite dalla suddetta commissione.

Paziente che intraprenda o sia già in terapia con BF per malattie benigne dello scheletro

- Informare che il rischio di sviluppare ONJ in corso di terapia orale con BF è molto basso: 1 caso ogni 10.000-100.000 pazienti trattati per anno.
- Invitare a mantenere una buona igiene orale e a sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici e pulizia dentale.
- Poiché il rischio di ONJ è molto basso e aumenta con la durata della terapia, non è necessario raccomandare una visita odontoiatrica prima di iniziare la terapia.
- Per il paziente che assuma la terapia da un periodo maggiore di 3 anni:
 - privilegiare trattamenti non chirurgici per malattie periodontali; qualora fosse necessaria una procedura chirurgica, dovrebbe limitarsi a eliminare la malattia periodontale stessa
 - la terapia con BF non controindica l'uso di impianti dentali; tuttavia la procedura deve essere accompagnata dal consenso informato da parte del paziente
 - trattamenti endodontici conservativi devono essere preferiti, quando possibile, a estrazioni e alla chirurgia periapicale.

Quando è necessaria una procedura dentale invasiva, alcuni esperti suggeriscono di interrompere la terapia con BF sia prima sia dopo la procedura chirurgica. Va tuttavia rilevato che non vi è alcuna dimostrazione del beneficio di tale comportamento. Inoltre, data la lunga emivita dei BF all'interno dell'osso, si può ipotizzare che una loro breve sospensione non elimini gli effetti del farmaco sul microambiente osseo.

Paziente che intraprenda o sia già in terapia con BF e.v. per malattie maligne

- Informare che il rischio stimato di sviluppare ONJ è 1-10/100 pazienti per anno.
- Invitare il paziente a sottoporsi a una valutazione odontoiatrica prima di iniziare la terapia, a intervalli di 6 o 12 mesi durante tutto il corso della terapia, o qualora le condizioni cliniche lo richiedano.
- Se le condizioni del paziente lo consentono, la terapia con BF dovrebbe essere iniziata dopo aver effettuato le eventuali procedure dentali invasive necessarie.
- Evitare procedure chirurgiche odontoiatriche che non abbiano il carattere d'urgenza: impianti dentali ed estrazioni di denti asintomatici durante il trattamento con BF e.v.
- Evitare le estrazioni e privilegiare trattamenti conservativi endodontici anche in pazienti sintomatici.

- Evitare la chirurgia periapicale e periodontale.
- Non ci sono evidenze che la sospensione della terapia con BF modifichi la storia naturale della ONJ.

■ Bisfosfonati e fibrillazione atriale

La prima segnalazione dell'associazione tra l'uso dei BF e l'insorgenza di fibrillazione atriale (FA) è stata fatta da Black e coll. [2] nello studio HORIZON (Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly), che ha valutato l'efficacia antifratturativa di una singola infusione annuale di zoledronato in 3889 donne affette da osteoporosi post-menopausale. Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 3 anni: un gruppo ha ricevuto una singola somministrazione di zoledronato e.v. all'anno (5 mg in 15 minuti), l'altro gruppo (3876 soggetti) ha ricevuto il placebo.

Come riportato nella Tabella 1, che riassume l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari nei due gruppi, la frequenza globale di aritmie nel gruppo trattato con zoledronato è significativamente più alta rispetto a quella nel gruppo placebo: 266 (6,9%) vs 203 pazienti (5,3%) ($p=0,003$) (Figura 1). Da un'analisi più particolareggiata emerge che esclusivamente per la FA grave (definita come evento che richiede ospedalizzazione, che induce disabilità o che aumenta il rischio di mortalità) la diversa frequenza tra i due gruppi è statisticamente significativa: 50 casi (1,3%) nel gruppo trattato con zoledronato rispetto a 20 casi (0,5%) nel gruppo di controllo ($p < 0,001$). In 47 dei 50 casi l'episodio di aritmia è avvenuto dopo almeno 30 giorni dall'infusione del farmaco. Non ci sono state differenze nella prevalenza di ictus (2,3% in entrambi i gruppi) e di morte dovuta a ictus (0,5% nel gruppo zoledronato vs 0,3% nel gruppo placebo; $p=0,15$). Il rischio non aumenta con le successive somministrazioni del farmaco.

Tabella 1. Eventi cardiovascolari in corso di terapia con zoledronato e.v. per osteoporosi [Mod. da 2]

	Placebo	Zoledronato	p
Totale aritmie	203 (5,3%)	266 (6,9%)	0,003
Fibrillazione atriale			
Totale eventi	73 (1,9)	94 (2,4)	0,12
FA grave	20 (0,5)	50 (1,3)	<0,001
Ictus cerebrale			
Eventi gravi	88 (2,3)	87 (2,3)	0,94
Morte per ictus	11 (0,3)	20 (0,5)	0,15
Infarto del miocardio			
Morte per cause cardiache	33 (0,9)	39 (1,0)	0,55

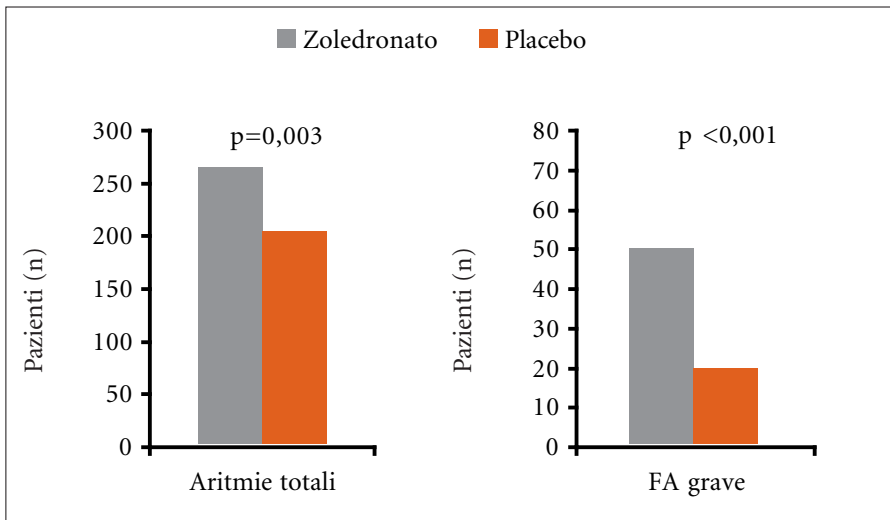


Figura 1. Aritmie in corso di terapia con zoledronato in donne affette da osteoporosi post-menopausale (Studio HORIZON) [Mod. da 2]

Al fine di valutare l'incidenza di aritmie e anomalie elettrocardiografiche nel corso della terapia con zoledronato, un sottogruppo di 559 pazienti è stato sottoposto a esame elettrocardiografico prima e dopo 9 e 11 giorni dalla terza infusione di zoledronato. Sono state escluse da questa valutazione le pazienti che assumevano farmaci in grado di prolungare l'intervallo QT. La frequenza di FA non differiva in modo significativo tra i due gruppi: 2,1% di pazienti nel gruppo trattato con zoledronato e 2,8% nel gruppo trattato con placebo [2].

Altri studi hanno valutato l'associazione tra FA e uso orale di bisfosfonati. Cummings e coll. hanno esaminato in un'analisi *post-hoc* la prevalenza di FA nelle 6459 donne dello studio FIT (Fracture Intervention Trial) trattate con alendronato, con un periodo medio di osservazione di 4 anni [3]. L'analisi dei dati presentata alla Food and Drug Administration dimostrava che non vi era una aumentata frequenza di episodi di FA nelle pazienti trattate con alendronato rispetto a quelle trattate con placebo: 81 casi (2,5%) vs 71 casi (2,2%); RR 1,14; IC 95% 0,83-0,57; p=0,42. Tuttavia quando l'analisi ha incluso solo i casi di FA grave, si è osservata una maggiore frequenza nelle pazienti che assumevano alendronato rispetto a quelle trattate con placebo: 47 casi (1,5%) vs 31 casi (1,0%); RR 1,51; IC 95% 0,97-2,40; p=0,07 (Figura 2). In una successiva comunicazione pubblicata sulla stessa rivista [4] è stata presentata un'analisi relativa alla frequenza di FA in circa 15.000 pazienti trattate con risedronato o placebo per 3 anni. In questo studio non si è rilevata alcuna differenza significativa nella frequenza di FA, né di eventi cardiovascolari o morte a essi conseguente, tra le pazienti del gruppo risedronato e quelle del gruppo placebo.

Queste osservazioni iniziali hanno promosso due importanti studi che si sono basati su informazioni raccolte negli archivi di medici di medicina generale o

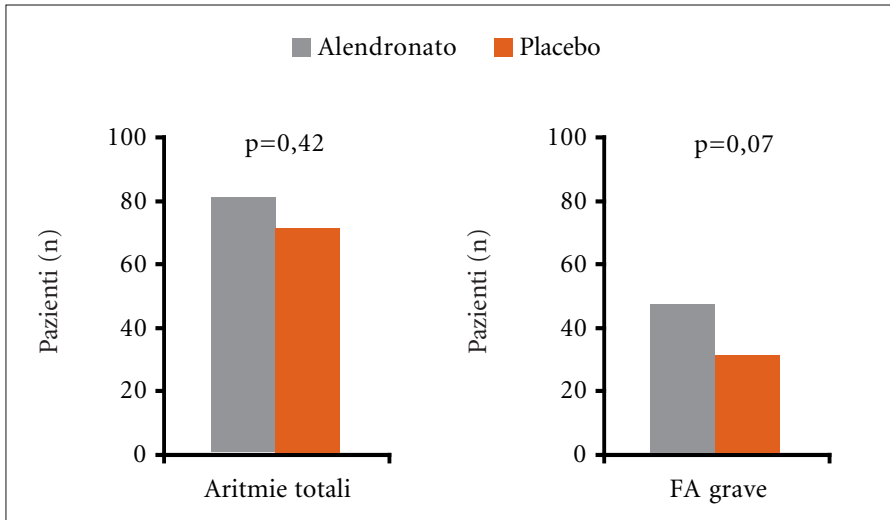


Figura 2. Aritmie in corso di terapia con alendronato in donne affette da osteoporosi post-menopausale (Studio FIT) [Mod. da 3]

compagnie di assicurazione. Nel *trial* condotto in Danimarca [5] è stata analizzata la prevalenza di FA e *flutter* in rapporto all'uso di BF orali (etidronato e alendronato) in donne affette da osteoporosi. Sono stati raccolti dati relativi a 13.586 pazienti che hanno presentato FA o *flutter* e 68.054 controlli. Grazie a un sistema elettronico di prescrizione dei farmaci, gli Autori sono riusciti a risalire alle pazienti che avevano fatto uso di BF in passato, a quelle che ne facevano uso continuo e anche a determinare il numero di prescrizioni effettuate per una data paziente. È stato così possibile stabilire che 453 (3,2%) pazienti con FA o *flutter* e 1958 (2,9%) controlli assumevano BF.

Dai risultati emerge che:

- non vi era differenza nell'incidenza di FA tra le donne che assumevano BF e quelle che non li assumevano: RR 0,95 (IC 95% 0,84-1,07)
- l'uso dei BF era in realtà poco comune in entrambi i gruppi: il 2% aveva assunto in passato tale terapia e il 3% l'assumeva ancora
- per coloro che assumevano ancora BF il rischio relativo di eventi cardiaci, pari come detto a 0,95 (IC 95% 0,84-1,07), era simile a quello delle pazienti che avevano utilizzato in passato e poi sospeso questi farmaci: RR 1,04 (IC 95% 0,90-1,21)
- etidronato e alendronato sono stati utilizzati con la stessa frequenza dalle pazienti con FA e da quelle senza FA: 163 casi (1,2%) usavano etidronato e 264 (1,9%) alendronato
- il rischio relativo di FA nel gruppo che assumeva BF era simile nelle pazienti con e senza precedente diagnosi di malattia cardiovascolare
- non è stata rilevata alcuna associazione tra il numero delle prescrizioni di BF e il rischio di FA o *flutter* [5].

Nell'altro studio, condotto negli Stati Uniti, nello Stato di Washington [6], è stata analizzata la prevalenza di pazienti che utilizzavano o avevano utilizzato alendronato in un gruppo di soggetti con esordio di FA nel periodo compreso tra il 1° ottobre 2001 e il 31 dicembre 2004. Sono state valutate 719 pazienti affette da FA, classificata come transitoria (definita come un singolo episodio di FA di durata uguale o inferiore a 7 giorni, senza recidiva durante i 6 mesi successivi), persistente/intermittente (definita come un episodio di FA di durata maggiore di 7 giorni o recidivante nei successivi 6 mesi, ma alternata a periodi di ritmo sinusale) o cronica (FA stabile durante i 6 mesi successivi all'insorgenza), e 966 controlli. L'età media nei 2 gruppi era 75 anni nel gruppo FA e 71 anni nel gruppo di controllo. Come atteso, nel gruppo FA vi era una maggiore prevalenza di diabete mellito, angina, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e valvulopatie. La prevalenza di osteoporosi era simile: 10,4% nel gruppo FA vs 9,6% nei controlli. L'uso di alendronato (attuale o pregresso) era più frequente nelle pazienti con FA rispetto ai controlli (6,5% vs 4,1%; $p=0,03$). La percentuale di soggetti che utilizzavano ancora alendronato al momento dello studio non differiva nei 2 gruppi, mentre era maggiore il numero delle pazienti che avevano sospeso la terapia tra quelle con FA rispetto ai controlli (2,8% vs 1,0%; $p=0,01$). Come si può osservare nella Tabella 2, l'uso di alendronato, sia attuale sia pregresso, è risultato asso-

Tabella 2. Associazione tra nuovi eventi di FA in pazienti che hanno utilizzato o utilizzano alendronato e pazienti che non hanno mai utilizzato BF [6]

	Pazienti con FA	Controlli	Odds ratio (IC 95%)
Mai utilizzato BF	672	926	1
Utilizzato BF	47	40	1,86 (1,09-3,15)
Ancora in terapia	27	30	1,42 (0,78-2,59)
Pregresso uso	20	10	3,27 (1,43-7,47)

ciato a un aumentato rischio di FA, in particolare con la forma cronica piuttosto che con quella transitoria e intermittente. Il rischio di FA non aumentava all'aumentare della dose cumulativa di alendronato e non differiva in sottogruppi definiti per età, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari. Il rischio era invece aumentato nelle pazienti con diabete mellito ($p=0,03$) e in quelle in terapia con statine ($p=0,02$) [6].

Commento

Per spiegare il meccanismo con il quale la somministrazione endovenosa di zoledronato indurrebbe un aumentato rischio di FA è stato chiamato in causa l'effett-

to ipocalcemizzante di tale farmaco. In uno studio del 2007 Poole e coll. hanno infatti riportato che la terapia con zoledronato alla dose di 4 mg e.v. riduce i valori della calcemia, portandoli all'interno del quartile inferiore del *range* di normalità [7]. Questo effetto era evidente già il giorno seguente l'infusione e persisteva nei giorni successivi. I valori di calcemia risalgono solo parzialmente nei 10 giorni seguenti.

Questa problematica è stata valutata anche nello studio di Black e coll. [2]. Dai dati riportati emerge che l'effetto ipocalcemizzante di zoledronato sarebbe molto lieve. Misurazioni della calcemia effettuate al 9° e 11° giorno dopo l'infusione di zoledronato hanno evidenziato una flessione dei livelli di calcio sierico modesta e presente solo in un sottogruppo di pazienti (49 pazienti trattate con il farmaco avevano un valore di calcemia <2,075 mmol/l). Tale riduzione è stata inoltre transitoria e asintomatica e si è verificata con uguale frequenza sia nelle donne che avevano sviluppato fibrillazione atriale sia in quelle che non avevano segnalato tale evento [2].

La variazione della calcemia, seppur lieve, potrebbe alterare i meccanismi di regolazione dei canali del calcio all'interno delle cellule atriali e predisporre alla FA. Va tuttavia rilevato che la maggioranza degli episodi di FA si è verificata a distanza di almeno 30 giorni dall'infusione del farmaco, momento in cui la calcemia dovrebbe essere ritornata all'interno del *range* di normalità e la concentrazione di zoledronato in circolo dovrebbe essere ormai indosabile.

Un'altra ipotesi che è stata chiamata in causa è che i BF somministrati per via parenterale stimolino il rilascio di citochine infiammatorie e che queste ultime possano essere responsabili dell'aumentato rischio di FA.

Più complesso è fornire una spiegazione per l'associazione della FA con l'impiego orale di bisfosfonati. Infatti la loro somministrazione orale non si accompagna né a ipocalcemia né a rilascio di citochine.

Un altro aspetto concerne la tipologia degli studi che hanno segnalato l'associazione tra FA e uso di BF. Eccetto quello di Black e coll., gli altri studi presentati hanno il limite di essere osservazionali e non randomizzati. Peraltro è ipotizzabile che una quota di episodi di FA meno gravi e asintomatici, che non hanno richiesto cure mediche e ospedalizzazione, possa non essere stata riconosciuta [6]. Va infatti rilevato che l'aumento del rischio di FA riportato negli studi HORIZON e FIT riguarda esclusivamente i casi di FA grave (che sono quelli che necessariamente giungono all'attenzione del medico e per i quali si dispone di documentazione) e non tutti gli eventi.

In conclusione, i dati a oggi disponibili riguardo all'associazione tra BF e disturbi del ritmo cardiaco sono contrastanti e richiedono ulteriori studi prospettici *ad hoc* per confermare o smentire tale associazione.

Bibliografia

1. Khosla S, Burr D, Cauley J et al (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22:1479-1491
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822

3. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM (2007) Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:1895-1896
4. Karam R, Camm J, McClung M (2007) Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 357:712-713
5. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F et al (2008) Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 336:813-816
6. Heckbert SR, Li G, Cummings SR et al (2008) Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 168:826-831
7. Poole KE, Loveridge N, Rose CM et al (2007) A single infusion of zoledronate prevents bone loss after stroke. *Stroke* 38:1519-1525