Eventi avversi possibili dei bisfosfonati: fratture atipiche e cancro esofageo

Data 19 settembre 2010
Categoria reumatologia

L'utilizzo dei bisfosfonati è possibilmente in relazione con un aumento del rischio di fratture di femore atipiche e l'assunzione protratta dei bisfosfonati per os è associata con un aumento del rischio di insorgenza di cancro esofageo.

Il 14 settembre 2010 la FDA ha annunciato che dovrà considerare la revisione della scheda tecnica dei bifosfonati orali alla luce di nuovi report che stabiliscono che l'uso a lungo termine di bifosfonati orali può incrementare il rischio di inusuali fratture di femore.
Il report, pubblicato sul Journal of Bone and Mineral Research, non asserisce una relazione causale tra bifosfonati e fratture atipiche di femore — rotture nette, orizzontali che si verificano senza alcun trauma o con traumi minimi — ma dà consigli sul come prevenire queste fratture, consigli che, se seguiti, potrebbero ridurre in maniera significativa l'uso di questi farmaci. Il report è stato pubblicato da una task force riunita dalla American Society for Bone and Mineral Research. La task force ha revisionato 310 casi di fratture atipiche di femore ed ha trovato che il 94% dei pazienti aveva assunto bifosfonati orali, la maggior parte per più di 5 anni. La maggior parte ha sperimentato un dolore rivelatore all'inguine poche settimane o mesi prima che si verificasse una frattura.
La task force ha raccomandato, anche se si può ritenere che le fratture atipiche siano rare, la revisione delle schede tecniche dei bifosfonati per avvisare di questo possibile rischio. Inoltre, si dovrebbe istituire un registro internazionale di questi pazienti per studiare questi casi ed aiutare i ricercatori a capire quali sono i fattori di rischio clinici e genetici, e quale sia la gestione ottimale chirurgica e medica. Su questa linea, sono necessarie, secondo la task force, nuovi codici diagnostici e procedurali per fratture di femore atipiche per migliorare i case reporting e l'analisi.
Per prevenire le fratture atipiche, la task force ha stabilito le seguenti linee guida:
• I pazienti ritenuti a basso rischio di fratture osteoporotiche non dovrebbero essere trattati con bifosfonati.
• Quando i pazienti hanno osteoporosi vertebrale e normale o solo moderatamente ridotta densità minerale ossea della testa del femore o dell'anca in toto, i medici dovrebbero considerare trattamenti alternativi quali il raloxifene o la teriparatide, secondo la gravità della condizione del paziente.
• I medici dovrebbero annualmente rivalutare l'uso continuativo di bifosfonati dopo 5 anni.

Ma non finisce qui, dopo le fratture atipiche, si riparla di rischio di cancro all'esofago:
Per esaminare l'ipotesi che il rischio di cancro dell'esofago, ma non dello stomaco e del colon retto fosse aumentato in coloro che assumono bifosfonati orali, gli Autori di questo lavoro, pubblicato sul BMJ di settembre, hanno praticato una analisi caso-controllo su di una coorte di circa 6 milioni di persone (derivate da database di medici di medicina generale) in UK, con informazioni registrate circa l'uso di bifosfonati orali. I partecipanti erano uomini e donne di 40 anni o più—2954 con cancro dell'esofago, 2018 con cancro gastrico, e 10.641 con cancro del colon retto, diagnosticati tra il 1995 e il 2005; cinque controlli per caso confrontati età, sesso, provenienza dalla pratica di medicina generale e tempo di osservazione. Sono stati valutati come misure di esito i rischi relativi per incidenza di cancri invasivi dell'esofago, dello stomaco e del colon retto , aggiustati per fumo, alcool e body mass index.
Risultati. La incidenza di cancro esofageo era aumentata in persone con una o più prescrizioni precedenti di bifosfonati orali rispetto a coloro che non avevano tali prescrizioni (rischio relativo 1.30, 95% intervallo di confidenza da 1.02 a 1.66; P=0.02). Il rischio di cancro esofageo era significativamente più elevato per 10 o più prescrizioni (1.93, da 1.37 a 2.70) rispetto ad un numero di prescrizioni da 1 a 9 (0.93, da 0.66 a 1.31) (P per eterogeneità = 0.002), e per l'uso superiore a 3 anni (in media, circa 5 anni: rischio relativo v nessuna prescrizione, 2.24, da 1.47 a 3.43). Il rischio di cancro esofageo non differisce in maniera significativa secondo il tipo di bifosfonato, e il rischio in persone con 10 o più prescrizioni di bifosfonato non varia per età, sesso, fumo, introito di alcool, o body mass index; e neppure per diagnosi di osteoporosi, frattura, o emorragia del tratto digestivo superiore; o per la prescrizione di antiacidi, farmaci antinfiammatori non steroidei o corticosteroidi. I cancri dello stomaco e del colon retto non sono associati alla prescrizione di bifosfonati: i rischi relativi per una o più prescrizioni rispetto a nessuna prescrizione sono 0.87 (da 0.64 a 1.19) e 0.87 (da 0.77 a 1.00).
Gli autori concludono che la specificità della associazione con il cancro esofageo convince, nonostante problemi metodologici nella selezione dei casi e dei controlli o nell'analisi. Quindi, il rischio di cancro esofageo aumenta con 10 o più prescrizioni di bifosfonati orali a con la prescrizione protratta per un periodo di 5 anni. In Europa e in Nord America, la incidenza di cancro esofageo all'età di 60-79 è in maniera tipica di 1 per 1000 abitanti in 5 anni, e questa incidenza è stata stimata aumentare al circa il 2 per 1000 con l'uso di bifosfonati orali per 5 anni.

Riferimentibibliografici

1) From Medscape Medical News:
FDA May Revise Bisphosphonate Labels in Light of Possible Fracture Risk
J Bone Miner Res. Published online September 14, 2010.

2) Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort . Jane Green BMJ 2010; 341:c4444

Commento di Patrizia Iaccarino

Più volte e in vari temi, è stata trattata da pillole.org la safety dei bifosfonati. Si è parlato di osteonecrosi della mandibola, di fibrillazione atriale, di rischio di cancro etc… I sopracitati articoli contribuiscono ulteriormente alla valutazione del rischio di questi farmaci, soprattutto in particolari situazioni e quando usati per tempi prolungati. Sottolineiamo ancora una volta che la "giovane" farmacovigilanza può crescere e migliorare specialmente con l'incremento della cultura del farmaco-vigilare. Necessaria è la segnalazione dell'evento avverso, come atto importante (come si valuta il rapporto beneficio/rischio di un farmaco se il rischio è sottostimato?), ma perché questa possa essere fatta è innanzitutto necessario il riconoscimento della patologia iatrogena, che è inizialmente basato sul "sospetto"; dall'insieme di più "sospetti" può poi nascere la "certezza". Ma farmaco vigilare significa anche prescrivere in maniera appropriata, secondo le indicazioni derivate dalle evidenze e sempre secondo il principio del "primum non nocere"; significa verificare costantemente la necessità di una terapia, il suo andamento benefico, i suoi effetti avversi, operando un costante bilancio del rapporto benefico/rischio ed una costante valutazione delle possibili terapie alternative. Senza accortezza e senza segnalazioni alla Farmacovigilanza restano prevalentemente i lavori osservazionali, che, con i loro limiti e i loro bias a volte rischiano anche di lanciare allarmi ingiustificati che demonizzano i farmaci utili o generano disorientamento nei medici. Questi lavori rappresentano, a parere di chi scrive, ulteriori moniti ad una corretta prescrizione di questi farmaci (e i medici d medicina generale sanno quante facili prescrizioni specialistiche inappropriate partono dalla penna degli specialisti, peggio quando accompagnate dall'aggiunta di inappropriate dichiarazioni di "nota 79"…) e ad una costante attenzione ai loro effetti avversi.

Bibliografia

www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3084

www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3640

www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3349

www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4939

Commento di Luca Puccetti

E' molto difficile pensare ad un sistema efficiente di farmacovigilanza confidando solo nella buona volontà e facendo appello solo al senso del dovere dei medici.
I sistemi efficienti ed efficaci non si basano a lungo termine sulla buona volontà, ma su organici e concreti ausilii tecnici e su una rodata organizzazione, elementi che possono realizzare un sistema rapido e ben funzionante per il segnalatore che comunque svolgendo un'opera di alto valore collettivo deve essere adegutamente retribuito per l'impegno profuso. La retribuzione, una volta individuati gli opportuni provvedimenti anti-opportunistici, oltre che costituire un incentivo può determinare una maggiore consapevolezza del valore etico della segnalazione. Inoltre la segnalazione non deve essere usata come possibile prova in giudizio contro presunte malpractices mediche quindi occorre un sistema che consenta l'effettivo ed assoluto anonimato sia del medico che del paziente.
Nel caso specifico gli effetti collaterali segnalati a carico dei bisfosfonati sono di entità molto modesta in termini di aumento del rischio assoluto. Le condizioni citate, ossia le fratture spontanee e il cancro all'esofago, sono eventi molto rari per cui piccoli numeri in più o in meno, che possono essere determinanti dal caso, si riflettono in aumenti relativi consistenti. Pur apprezzando lo sforzo degli Autori di documentare e quantificare un rischio connesso all'uso dei bisfosfonati è assolutamente necessario fare riferimento al rapporto rischio beneficio che è largamente favorevole per tali composti, specie in un contesto come quello italiano ove l'impiego a carico del SS è fortemente limitato ai casi a maggior rischio. E' opportuno ricordare che le complicanze dell'osteoporosi determinano in una percentuale rilevante di casi morte ed una pessima qualità di vita spesso con dipendenza totale e costi sia carico del SS che del sistema sociale e delle famiglie. Pertanto nella valutazione delle scelte cliniche il medico pratico dovrebbe sempre far riferimento al caso specifico, al contesto sociale e familiare, alla comorbità, soppesando i vantaggi presunti ed i possibili svantaggi. Assai più convincente sul piano teorico il consiglio di valutare l'opportunità di proseguire nella terapia con bisfosfonoati oltre i cinque anni. Questo sia perché l'avidità con cui questi presidi vengono assorbiti dall'osso è inversamente proporzionale all'attività metabolica del medesimo e quindi dopo un certo numero di mesi si assiste ad un rallentamento del turnover osseo che inevitabilmente rende meno efficace l'azione dei bisfosfonati fino a raggiungere un certo plateau che tuttavia viene negato da alcuni autori che ricordano come l'effetto sulla riduzione delle fratture, sia pure in modo progressivamente minore rispetto ai primi anni di trattamento, persiste anche dopo 10 anni, almeno per alcune molecole di cui si hanno dati di utilizzo più prolungati. Si deve infine ricordare che per evitare una frattura di femore con farmaci di ultima generazione possono occorrere anche 200.000 euro, e quindi occorre valutare se sussistano conflitti di interesse che possano indirizzare verso la prescrizione di farmaci costosi dopo aver sottolineato, forse con troppa enfasi, la presunta pericolosità dei farmaci ormai genericabili e quindi poco costosi.