

I bisfosfonati sono farmaci sicuri?

I bisfosfonati sono una classe di farmaci prescritti in genere per prevenire le fratture legate all'osteoporosi, per trattamenti che durano molti anni, talora 'sine die'. L'alendronato, il più diffuso della categoria, è in commercio negli USA dal 1995, per cui vi sono oggi molti pazienti trattati per più di un decennio.

Come spesso accade per molti principi attivi, alcuni degli effetti avversi si manifestano dopo un periodo di trattamento più lungo di quello usato negli studi di registrazione.

Riassumo in breve i principali effetti avversi messi in relazione all'uso di bisfosfonati per introdurre poi l'articolo di R. Moynihan che ci informa sul nuovo caso giudiziario che vede ancora coinvolta Merck negli USA. Circa 800 pazienti, tutti trattati con Fosamax (alendronato) e che hanno sviluppato una rara e devastante affezione, l'osteonecrosi della mandibola, si sono riuniti in una class action presso il distretto di New York.

osteonecrosi della mandibola (ONM)

Una attenta e documentata disamina sull'argomento è offerta da una recente review (1) dove si afferma senza mezzi termini che "il rischio di osteonecrosi della mandibola in ambito oncologico è chiaramente legato all'uso di bisfosfonati". Non è chiaro invece il legame tra questi farmaci e ONM nei pazienti trattati per osteoporosi. In ogni caso l'associazione dei dentisti USA ha assunto di recente una posizione chiara, includendo tra i 3 elementi che definiscono l'ONM proprio l'uso di bisfosfonati (2). Purtroppo gli studi in questo campo sono difficili per l'incompletezza di alcuni database e, come sempre, sarà necessaria una maggiore sorveglianza post-marketing.

In una recente nota editoriale apparsa su JAMA (3) si afferma che il rischio di osteonecrosi della mandibola può essere prevenuto attraverso una scrupolosa valutazione che preveda di anticipare la chirurgia dentale e ridurre le fonti di inquinamento batterico orale prima di iniziare la terapia con bisfosfonati.

esofagite, ulcere e cancro dell'esofago.

Più frequente e nota è l'associazione con esofagite ed ulcere, non provata l'associazione con cancro dell'esofago del quale esistono però 23 segnalazioni alla FDA nel periodo 1995-2008, 21 delle quali riguardanti l'Alendronato. In ogni caso il sospetto è plausibile dal momento che l'esofagite cronica è legata allo stato precanceroso noto come Esofago di Barrett. E' raccomandabile non iniziare un trattamento con bisfosfonati in pazienti portatori di tale affezione esofagea.

fratture atipiche

Recenti reports hanno associato l'uso di bisfosfonati al rischio aumentato di fratture atipiche (4). Si tratta di fratture femorali in pazienti che assumono bisfosfonati da molti anni, come documentato di recente in una casistica dove il 37% dei pazienti che assumevano alendronato da anni hanno manifestato fratture femorali, rispetto all'11% del gruppo di controllo (5). Da un punto di vista

fisiopatologico si ipotizza un accumulo di microfratture non riparate a causa dello stop imposto dai bisfosfonati al rimodellamento osseo.

fibrillazione atriale

si tratta di un rischio più volte paventato ma non provato (6) poiché l'analisi epidemiologica attenta non ha suffragato fino ad ora tale sospetto.

dolore articolare e muscolo scheletrico

nel marzo 2008 FDA segnala la possibilità di dolore articolare e muscolo-scheletrico (7) altrimenti inspiegabile in pazienti in trattamento con bisfosfonati ed invita a considerare questa ipotesi in diagnosi differenziale.

Nota.

Quando i rappresentanti del farmaco ci dicono che l'Alendronato dimezza il rischio fratturario, spesso sottacciano che si tratta di rischio relativo non di quello assoluto, e che vale per le sole fratture vertebrali. Il rischio assoluto di frattura è ridotto in termini ben più modesti dell'1-2%, non riguarda le fratture femorali e si riferisce solo alle donne osteoporotiche, non a quelle osteopeniche.

Questo è stato chiaramente evidenziato in uno degli studi più importanti che mai sia stato condotto sull'osteoporosi, il FIT (Fracture Intervention Trial). Pubblicato su JAMA nel 1998 (8) lo studio conclude così : “ Alendronate significantly reduced the risk of clinical fractures among women with osteoporosis but not among women with higher BMD “.

(1) Solomon DH, Rekedal L, Cadarette SM. Osteoporosis treatments and adverse events. *Curr Op Rheumatol* 2009; 21:363–368

(2) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 3:369–376.

(3) Long-term Risks of Bisphosphonates Probed. *JAMA*. 2009;301(7):710-711

4) Lenart BA et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteop Int*. published online 9 dec 2008: <http://www.springerlink.com/content/5mml1gv23x535636/> (accesso agosto 2008)

(5) Lenart B, Lorich D, Lane J. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304– 1305.

(6) Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336:813–816.

(7) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=73> (accesso agosto 2009)

(8) Cummings SR et al. Results From the Fracture Intervention Trial: Fractures With Low Bone Density but Without Vertebral Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women. *JAMA* 1998;280(24):2077-2082

Il contenzioso sul Fosamax arriva in giudizio¹.

1) liberamente tradotto ed adattato da Moynihan R. Battle over Fosamax bursts into court. *BMJ* 2009; 339:320-321

Sempre a caccia di scoop di argomento medico, Ray Moynihan, giornalista della Australian Broadcasting Corporation, ci informa tramite il BMJ (1) dell'esistenza di una corrispondenza interna che rivela come Merck fosse a conoscenza dei possibili legami fra l'alendronato (commercialmente FOSAMAX®) e osteonecrosi della mandibola (ONM).

Ma facciamo in passo indietro, fino al maggio 1996. L'alendronato è in commercio da alcuni mesi e i network USA gridano al miracolo: un farmaco che riduce le fratture osteoporotiche del 50%. Questi dati vengono riportati con foga da telepredicatore evangelico, e poco importa se la cifra sconvolgente del 50% si riferisce al rischio relativo, non a quello assoluto. Quisquiglie, pinzillacchere, direbbe il principe De Curtis. In realtà i dati del rischio assoluto parlano di una riduzione di frattura attorno all'1-2% e solo per i soggetti a rischio (osteoporotici o già fratturati). Le vendite vanno alla grande e così il Fosamax compie il miracolo con un fatturato annuo che si aggira su 3 miliardi di dollari (2.1 mld €).

Fosamax va sotto processo

Ma i nodi stanno venendo al pettine e così presso il tribunale di New York si è aperta una causa intentata da 800 pazienti che assumevano il farmaco da tempo e che sono incorsi in una affezione estremamente rara, l'ONM. Si tratta di una complicanza penosa che consiste in ulcerazione delle mucose con esposizione ossea a livello della mandibola o della mascella, dolore e tumefazione, spesso accompagnati da un processo settico, spesso dopo un'estrazione o chirurgia dentaria e che dura per mesi.

Il primo caso riguarda una signora (S.B.) di 70 anni, abitante in Florida, che aveva iniziato ad assumere Fosamax nel 1997 e che non era nemmeno osteoporotica al momento di iniziare la terapia, ma solo osteopenica (potenza del marketing porta a porta). Nel 2002, dopo un intervento di chirurgia dentale, aveva manifestato una infezione esposta dell'osso che è durata anni. Gli esperti Merck sostengono che l'evento si sarebbe verificato comunque perchè la paziente in questione era a rischio (?!).

Fosamax è causa di osteonecrosi della mandibola?

Nel 2004, dopo segnalazioni di ONM in pazienti oncologici trattati con zolendronato (un bisfosfonato estremamente potente, ora commercializzato anche per l'osteoporosi), FDA parla di "*class effect*" dei bisfosfonati ed invita a modificarne il foglietto illustrativo.

Così farà Merck l'anno successivo, anche se in modo inadeguato, secondo gli avvocati dei querelanti.

Nel 2007 l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) si muove con i piedi di piombo e conclude che i bisfosfonati possono avere un ruolo nell'ONM ma non vi è un nesso di causalità certo. Tre quarti degli esperti che

così si esprimevano avevano ricevuto in passato finanziamenti da Merck.

Nel 2008 anche le linee guida dei chirurghi maxillo-facciali canadesi si muovono in forma dubitativa, e anche qui un buon terzo degli estensori aveva conflitti di interesse con Merck.

In ogni caso il giudice J.Keenan, che ha in mano il processo, taglia corto affermando che il nesso di causalità non è argomento di sua pertinenza, è sufficiente sia biologicamente plausibile, e al proposito cita il parere della American Dental Association (vedi sopra voce 2). Lo stesso giudice rivela l'esistenza di documenti interni Merck del 2005. Un esperto in materia, il dr Kimmel, ipotizzava la riduzione del rimodellamento osseo come possibile causa di ritardata guarigione delle ferite chirurgiche della mandibola, anticamera della ONM.

Quanto è diffusa l'osteonecrosi della mandibola?

In uno studio epidemiologico australiano condotto per posta l'incidenza sarebbe di un caso su 300-1100 estrazioni dentarie, in pazienti che assumono bisfosfonati.

Uno studio della Kaiser Permanente, una delle maggiori compagnie assicurative USA, arriva alla cifra di 1 caso di ONM su 1000 trattati.

Merck si ferma su cifre molto meno consistenti, da 1.6 a 3.84 per 100mila pazienti/anno di trattamento ed in ogni caso rigetta le cifre sopra citate perchè manca il gruppo di controllo. A tale proposito gli esperti della difesa controbattono affermando che l'incidenza 'naturale' di ONM è pari a zero nella popolazione generale.

Vi è un rapporto rischio/benefico praticabile e corretto nell'uso di bisfosfonati?

Oltre alla ONM i bisfosfonati sono causa di altri effetti avversi (vedi a questo proposito la breve introduzione) a fronte di una riduzione di rischio assoluto di fratture valutabile fra 1 e 2% secondo la Cochrane Review. Si tratta comunque di pazienti osteoporotici, cioè con una MOC < - 2.5 DS oppure con una o più fratture vertebrali o femorali per trauma non efficace, secondo la definizione comunemente accettata dell'OMS.

Torniamo alla nostra paziente della Florida, la prima a citare in giudizio Merck, e soltanto osteopenica alla prima prescrizione di Alendronato. Il suo ginecologo aveva preso per buone le informazioni del rappresentante Merck che aveva millantato l'efficacia del farmaco anche in pazienti non osteoporotici: potenza del 'porta a porta'.

Così gli avvocati della difesa sosterranno nella causa che Merck deliberatamente spingeva le vendite dell'Alendronato anche per un target di pazienti su cui l'efficacia non era stata provata e a fronte di modesti benefici li esponeva a rischi consistenti. Dilatare le indicazioni dell'Alendronato alle donne osteopeniche ha permesso di espandere enormemente il bacino di utenza semplicemente abbassando artificialmente la soglia terapeutica.

A questo proposito molti documenti Merck sono secretati, ma ancora per poco...il processo va avanti. Si conoscerà tra breve il vero rapporto rischio/benefici di un

farmaco, l'Alendronato, prescritto in più di 225 milioni di ricette.

Giovanni Peronato
Reumatologo
Specialista ambulatoriale
Vicenza