

PROFILO RISCHIO-BENEFICIO DEI BIFOSFONATI: REVISIONE DELLE EVIDENZE E NUOVE INDICAZIONI EMA

Risk-benefit profile of bisphosphonates: review of the evidence and new EMA communications

Manuela Casula, Valentina Lodrini, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Keywords

Bisphosphonates
Clinical trials
Risk-benefit profile
European Medicine Agency

Abstract

The bisphosphonates are first-line therapy for the treatment of most patients with osteoporosis, with proven efficacy to reduce fracture risk at the spine, hip, and other nonvertebral skeletal sites. Further, bisphosphonates have been associated with a significant decrease in morbidity and increase in survival.

Following the use of bisphosphonates in millions of patients in clinical practice, some unexpected possible adverse effects have been reported, including osteonecrosis of the jaw, atypical femur fractures, atrial fibrillation, and esophageal cancer.

Because bisphosphonates are incorporated into the skeleton and continue to exert an antiresorptive effect for a period of time after dosing is discontinued, the concept of a drug holiday has emerged, whereby the risk of adverse effects might be decreased while the patient still benefits from antifracture efficacy. The optimal duration of use has not been determined. All patients on bisphosphonate therapy should have the need for continued therapy re-evaluated on a periodic basis. Patients receiving bisphosphonates who are not at high risk for fracture are potential candidates for a drug holiday, while for those with bone mineral density in the osteoporosis range or previous history of fragility fracture, the benefits of continuing therapy probably far outweigh the risk of harm.

Introduzione

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata da riduzione della massa ossea e da aumentata fragilità dello scheletro. I bifosfonati sono ampiamente prescritti per tale patologia.

I bifosfonati sono farmaci usati nella cura delle patologie associate al riassorbimento osseo come osteoporosi, mieloma multiplo, metastasi ossee, ipercalcemia e morbo di Paget [1]. I bifosfonati sono farmaci in grado di modificare positivamente la storia naturale della malattia ossea determinando una riduzione degli eventi scheletrici e sono pertanto da considerarsi irrinunciabili nella pratica medica.

Questi composti si legano di preferenza alla superficie ossea nei siti di rimodellamento attivo e vengono incorporati negli osteoclasti [2]. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, contrastando pertanto la perdita della massa ossea. I bifosfonati non azotati, come il clodronato e l'etidronato, inibiscono il riassorbimento osseo interferendo con le funzioni mitocondriali e inducendo l'apoptosi degli osteoclasti. Gli aminobifosfonati, alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e acido zoledronico, inibiscono l'enzima responsabile della prenilazione delle proteine coinvolte nell'attività osteoclastica. Di conseguenza il reclutamento e la differenziazione dei precursori degli osteoclasti risultano inibiti, l'adesione degli osteoclasti all'osso è limitata e le unità di rimodellamento osseo vengono diminuite. I bifosfonati non vengono metabolizzati, quindi permangono nell'osso a concentrazioni elevate anche per molto tempo.

Corrispondenza: Manuela Casula. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: sefap@unimi.it

In Italia, le condizioni di rischio per le quali è concessa la prescrizione di bifosfonati a carico del SSN sono definite dalle NOTE AIFA 42 e 79. La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. Soggetti con pregresse lesioni osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (>20% a 10 anni). La nota 79 riguarda la prescrizione di acido risendronico, acido ibandronico, acido alendronico, acido alendronico + vitamina D3 e di altri farmaci per l'osteoporosi. La NOTA 42 afferma che la prescrizione di acido etidronico e acido clodronico a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: morbo di Paget e trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo.

Dal Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia riferito all'anno 2013 [3], il consumo di bifosfonati in dosi unitarie (DDD) per 1000 abitanti die era di 10,1, l'85% di tutti i farmaci per l'osteoporosi. I principi attivi maggiormente prescritti erano acido alendronico e acido risedronico. Tra il 2001 e il 2012 vi è stato un aumento significativo del numero di persone affette da patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico, come ad esempio l'osteoporosi; la prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento della malattia, come i bifosfonati, ha subito conseguentemente un incremento dallo 0,3% nel 2001 all'1,6% nel 2011, con un rialzo medio annuale del 18,4%. Sempre nel 2013, la spesa per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico si collocava al nono posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 1291 milioni di euro; i bifosfonati rispondevano di circa 188 milioni di euro [3].

Dati di efficacia nell'osteoporosi

Tutti i bifosfonati che sono stati approvati per il trattamento dell'osteoporosi hanno dimostrato la loro efficacia nella prevenzione delle fratture in studi di registrazione della durata da 3 a 4 anni.

Le linee guida per la cura dell'osteoporosi della *World Health Organization* e delle americane *National Institutes of Health* e *National Osteoporosis Foundation* indicano i bifosfonati come terapia di prima linea [4, 5]. Nella prevenzione e nel trattamento di lesioni ossee nei soggetti con osteoporosi, numerosi studi hanno provato l'efficacia dei bifosfonati più comunemente utilizzati (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, mentre per etidronato e clodronato tale proprietà è documentata in studi non conclusivi e limitatamente a fratture vertebrali [6].

Acido alendronico

L'acido alendronico è indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in età post-menopausale e negli uomini, e nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi in entrambi i sessi. Le formulazioni a oggi disponibili sono costituite da compresse da 5 e 10 mg per l'assunzione giornaliera e da 35 e 70 mg per la somministrazione settimanale; per pazienti con deficit di vitamina D tali composizioni sono disponibili in commercio addizionate con un supplemento di colecalciferolo pari a 2.800 e 5.600 Unità Internazionali (UI).

La maggior parte degli studi ha valutato l'efficacia di alendronato nella riduzione delle fratture da fragilità a breve termine, ossia nei primi 3 anni di assunzione del farmaco e principalmente in donne con osteoporosi post-menopausale. Tutti i trial condotti hanno riscontrato riduzioni significative delle fratture vertebrali (**Tabella 1**), che hanno portato l'alendronato a essere autorizzato all'immissione in commercio dalla *European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento dell'osteoporosi nel 2003.

Nell'*Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study* del 1995 condotto da Liberman, donne con bassa densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) sono state trattate con 500 mg/die di calcio associato a placebo o ad acido alendronico, quest'ultimo somministrato con due modalità diverse: la prima prevedeva una dose di 5 o 10 mg/die per 3 anni consecutivi, mentre la seconda prevedeva una quantità di 20 mg/die per i primi 2 anni e poi una somministrazione giornaliera di 5 mg nell'anno successivo. Tale studio ha evidenziato nel gruppo trattato con acido alendronico una riduzione complessiva del 48% di nuove fratture vertebrali (3,2% vs 6,2% nel braccio placebo), una più lenta progressione delle deformità vertebrali (33% vs 41%) e una minor riduzione in altezza (3,0 mm vs 4,6 mm) dopo 3 anni di terapia [7]. Successivamente, sempre su pazienti con bassa BMD, è stato condotto il *Fosamax International*

Tabella 1 Sintesi di studi di efficacia dell'acido alendronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Wells et al, 2008 [9]	Donne in età post-menopausale, con presenza o assenza di storia di fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche in donne con follow-up di almeno 1 anno	12068 donne. Prevenzione primaria: 4576 fratture vertebrali e dell'anca. Prevenzione secondaria: 2785 fratture vertebrali, 5376 fratture all'anca	<u>Prevenzione primaria</u> Fratture vertebrali 0,55 (0,45-0,67) Fratture non vertebrali 0,84 (0,74-0,94) Fratture di femore 0,60 (0,40-0,93) Fratture di anca 0,79 (0,44-1,44) <u>Prevenzione secondaria</u> Fratture vertebrali 0,55 (0,43-0,69) Fratture di femore 0,77 (0,64-0,92) Fratture di femore 0,47 (0,26-0,85) Fratture di anca 0,47 (0,26-0,85)
Black et al, 2000 (FIT trial) [12]	Donne con osteoporosi in menopausa da almeno 2 anni	Fratture in donne trattate per 3-4 anni	6459 donne	Frattura vertebrale radiologica singola 0,53 (0,41-0,68) Fratture vertebrali radiologiche multiple 0,10 (0,05-0,22) Frattura non vertebrale 0,81 (0,64-1,03) Frattura non vertebrale osteoporotica 0,68 (0,49-0,92) Frattura anca 0,49 (0,23-0,99) <u>Fratture con bassa BMD</u> Frattura vertebrale radiologica singola 0,51 (0,31-0,84) Fratture vertebrali radiologiche multiple 0,40 (0,08-1,95) Frattura non vertebrale 0,65 (0,50-0,83) Frattura non vertebrale osteoporotica 0,60 (0,43-0,83) Frattura anca 0,44 (0,18-0,97)
Pols et al, 1999 (FOSIT study) [8]	Donne in età post-menopausale con BMD ridotta e storia di precedenti fratture	Fratture non vertebrali	1908 donne: 950 alendronato, 958 placebo	Riduzione del rischio del 47% (10%-70%)
Lieberman et al, 1995 [7]	Donne in menopausa da almeno 5 anni	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	881 donne: 526 alendronato, 355 placebo	Fratture vertebrali 0,52 (0,29-0,95)

Trial (FOSIT), studio randomizzato e controllato con placebo, il quale ha dimostrato che un anno di terapia con 10 mg di alendronato al giorno riduce il rischio di fratture non vertebrali del 47% [8]. I risultati di una revisione Cochrane, che ha incluso 11 trial per un totale di 12.068 donne con osteoporosi post-menopausale randomizzate a ricevere alendronato 10 mg/die o placebo, mostrano come il trattamento con alendronato induca una riduzione del rischio del 45% per quanto riguarda le fratture vertebrali, del 16% per quelle non vertebrali e del 40% per quelle del femore; l'efficacia nella prevenzione delle medesime fratture in prevenzione secondaria è risultata invece rispettivamente del 45%, del 23% e del 53% [9].

Pochi sono gli studi che hanno invece posto a diretto confronto l'alendronato con gli altri bifosfonati: dai risultati sono emersi maggiori guadagni in termini di aumento di BMD e riduzione dei marker del turnover osseo con alendronato (70 mg/settimana), a confronto con risedronato (35 mg/settimana), ed analoga efficacia per i medesimi outcome tra alendronato (70 mg/settimana) e ibandronato (150 mg/mese) [10, 11].

Acido risedronico

L'acido risedronico è un farmaco approvato e raccomandato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e dell'osteoporosi negli uomini con elevato rischio di fratture (**Tabella 2**). La dose raccomandata è una compressa da 75 mg per via orale per 2 giorni consecutivi al mese o una compressa da 35 mg per via orale una volta ogni 7 giorni. I risultati del trial *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy* (VERT), studio randomizzato in doppio cieco eseguito su 1226 donne in 80 centri di studio in Europa e in Australia, indicano che il trattamento con risedronato (5 mg/die), assunto per 3 anni, riduce del 49% il rischio di nuove fratture vertebrali in donne che hanno già almeno 2 fratture di questo tipo, mentre il rischio di fratture non vertebrali sarebbe minore del 33% rispetto al gruppo di pazienti trattate con placebo. Dopo 3 anni di trattamento con risedronato, inoltre, si è osservato un aumento di BMD a livello della colonna vertebrale, del collo femorale e del trocantere [13]. Tra novembre 1993 e aprile 1998, in 183 centri di studio in Nord America, Europa, Nuova Zelanda e Australia, è stato condotto un trial su una fascia di pazienti osteoporotiche con un'età compresa fra i 70

Tabella 2 Sintesi di studi efficacia dell'acido risedronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Wells et al, 2008 [9]	Donne in età post-menopausale	Fratture osteoporotiche	14049 donne	<u>Prevenzione secondaria</u> Fratture vertebrali 0,61 (0,50-0,76) Fratture non vertebrali 0,80 (0,72-0,90) Fratture femorali 0,74 (0,59-0,94). <u>Prevenzione primaria+secondaria</u> Riduzione statisticamente significativa del 27% (23-49%) e del 20% (10-28%) rispettivamente di fratture vertebrali e non vertebrali
Reginster et al, 2000 (VERT) [13]	Donne con età inferiore a 85 anni in menopausa da almeno 5 anni e con almeno 2 fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	1222 donne: 408 risedronato 2,5 mg, 407 risedronato 5 mg, 407 placebo	Fratture vertebrali 0,51 (0,36-0,73) Fratture non vertebrali 0,67 (0,44-1,04)
McClung et al, 2001 [14]	Donne in età post-menopausale (70-79 anni) con fattori di rischio	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	5445 donne: 1821 placebo, 1812 risedronato 2,5 mg e 1812 risedronato 5 mg	Fratture del femore 0,6 (0,4-0,9)
Sorensen et al, 2003. Estensione a 5 anni [15]	Donne con meno di 85 anni in menopausa con almeno 2 fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche dopo 5 anni di terapia	265 donne: 135 risedronato 5 mg e 130 placebo	Fratture vertebrali 0,41 (0,19-0,79) Fratture non vertebrali 0,59 (0,57-0,78)
Mellstrom et al, 2004 Estensione a 7 anni [16]	Donne con meno di 85 anni in menopausa da e con almeno 2 fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche dopo 6/7 anni di terapia	164 donne: 83 risedronato 5 mg e 81 placebo	Conferma dei risultati dell'estensione a 5 anni

e 79 anni, il quale ha dimostrato come l'assunzione di risedronato fosse in grado di ridurre del 40% l'incidenza di fratture del femore rispetto al trattamento con placebo [14].

Acido ibandronico

L'acido ibandronico viene usato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa a rischio di fratture ossee; mediamente lo schema posologico consta di una dose di 3 mg per via endovenosa ogni 3 mesi, oppure di una compressa da 2,5 mg al giorno o da 150 mg una volta al mese.

Diversi sono i trial clinici che hanno dimostrato l'efficacia clinica di ibandronato (**Tabella 3**). Nello studio "*Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*" (BONE), trial clinico di fase III randomizzato e in doppio cieco, sono state arruolate 2946 donne con osteoporosi in postmenopausa, di età compresa tra 55 e 80 anni, le quali presentavano un T-score compreso tra -2 e -5 in almeno una vertebra e 1-4 pregresse fratture vertebrali. Alle pazienti è stato somministrato placebo o ibandronato orale quotidianamente (2,5 mg/die) o in modo intermittente (20 mg a giorni alterni per 12 dosi ogni tre mesi). Il farmaco si è rivelato in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali dopo 3 anni rispettivamente del 62% e del 50% rispetto al placebo [17]. Lo studio *Monthly Oral iBandronate In LadiES* (MOBILE), un trial clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco, ha indagato l'efficacia della somministrazione mensile e giornaliera di ibandronato in un totale di 1602 donne in post-menopausa, affette da osteoporosi, randomizzate a 2,5 mg giornalmente, 50 mg/50 mg in 2 giorni consecutivi mensilmente, 100 mg mensilmente, 150 mg mensilmente. È stato osservato che la somministrazione mensile provocava un aumento di BMD a livello della colonna vertebrale, dopo un anno di trattamento, in misura pari a quello provocato dall'assunzione giornaliera del farmaco. I risultati mostrano che il valore di BMD della colonna vertebrale a livello lombare era aumentato del 3,9%, 4,3%, 4,1% e 4,9% rispettivamente per le quattro somministrazioni [18].

Per quanto riguarda l'efficacia d'ibandronato in seguito ad assunzione per via endo-

Tabella 3 Sintesi di studi di efficacia dell'acido ibandronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Harris et al, 2008 [20]	Studi BONE, IV Fracture Prevention, MOBILE e DIVA	Fratture non vertebrali e fratture cliniche	8710 donne	Fratture non vertebrali (-29,9%) Fratture cliniche (-28,8%)
Delmas et al, 2004 (BONE) [17]	Donne di età compresa tra 55 ed 80 anni con T-score compreso tra -2 e -5 in almeno una vertebra, e con da 1 a 4 pregresse fratture vertebrali	Nuove fratture vertebrali dopo 3 anni di terapia	2946 donne: 982 per braccio (placebo, 2,5 mg orali al giorno e 20 mg in maniera intermittente)	Fratture vertebrali 0,48 (0,25-0,61) per la dose giornaliera Fratture vertebrali 0,50 (0,34-0,74) per la dose a giorni alterni
Sambrook et al, 2010 (DIVA) [21]	Donne in menopausa di età compresa tra 55 ed 80 anni con T-score compreso tra -2 e -5 a livello lombare	Fratture non vertebrali	1395 donne: 450 ibandronato EV 2 mg ogni 2 mesi, 471 ibandronato EV 3 mg ogni 3 mesi e 470 ibandronato orale 2,5 mg al giorno	Fratture non vertebrali HR 0,569 (0,324-0,997) con il trattamento endovenoso rispetto all'orale

venosa, è stato condotto un trial multicentrico (*Dosing IntraVenous Administration, DIVA*), che ha comparato due diversi regimi di somministrazione (2 mg ogni 2 mesi e 3 mg ogni 3 mesi per via endovenosa) con 2,5mg al giorno per via orale su 1395 donne tra i 55 e gli 80 anni con osteoporosi. Dopo 12 mesi, i risultati hanno evidenziato che la BMD a livello della colonna lombare era aumentata del 5,1% nelle 353 pazienti trattate con 2 mg di ibandronato ogni 2 mesi, del 4,8% nelle 365 trattate con 3 mg ogni 3 mesi e del 3,8% tra le 377 trattate con il regime orale. I regimi endovenosi sono risultati superiori al regime *per os*, infatti i valori di BMD a livello dell'anca sono maggiori rispetto a quelli mostrati nel gruppo di persone trattate con il farmaco per via orale [19].

Acido zoledronico

L'acido zoledronico viene utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini con un elevato rischio di fratture, soprattutto in coloro con una recente lesione all'anca provocata da traumi lievi; è usato, inoltre, nel trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi. Lo schema posologico per pazienti affette da osteoporosi post-menopausale comprende un'infusione di 5 mg del farmaco per via endovenosa una volta all'anno.

I dati di efficacia dell'uso di acido zoledronico (**Tabella 4**) si basano principalmente sullo studio HORIZON (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly*), condotto su 7765 donne con osteoporosi post-menopausale, randomizzate a ricevere il trattamento con acido zoledronico (5 mg in infusione endovenosa di 15 minuti) o placebo. Dopo 36 mesi l'acido zoledronico aveva ridotto il turnover osseo e migliorato la densità ossea, il rischio di fratture vertebrali era diminuito significativamente del 70% e quello di lesioni non vertebrali o femorali del 25% e del 41%, rispettivamente, rispetto al placebo [22].

Lyles et al. hanno condotto un trial randomizzato controllato con placebo e in doppio cieco su più di 2000 pazienti di entrambi i sessi, con un'età media di 74,5 anni, tra cui 1065 trattati con acido zoledronico (5 mg/anno) per via endovenosa, mentre 1062 assegnati a placebo. Le somministrazioni sono state eseguite entro 90 giorni dalla riparazione chirurgica di una frattura all'anca provocata da un trauma lieve. I risultati hanno evidenziato che l'acido zoledronico riduceva del 35% il rischio cumulativo di nuove fratture cliniche a 3 anni, del 27% il rischio di fratture non vertebrali, del 46% il rischio di fratture vertebrali e del 30% il rischio di fratture femorali rispetto al placebo. In aggiunta, il valore della BMD a livello dell'anca e del collo femorale era aumentato in modo significativo: complessivamente si è riscontrato un aumento rispettivamente del 5,4% e del 4,3% nei 24 mesi di trattamento rispetto al placebo. Inoltre, è stata dimostrata la riduzione del 28% rispetto al placebo della mortalità per tutte le cause nei pazienti trattati con zoledronato [23].

Tabella 4 Sintesi di studi di efficacia dell'acido zoledronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Black et al, 2007 (HORIZON pivotal fracture trial) [22]	Donne in età postmenopausale (65-89 anni) con T-score $\leq 2,5$, con o senza frattura vertebrale, o con T-score $\leq 1,5$ e almeno 2 fratture vertebrali lievi	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	7765 donne: 3876 placebo, 3889 zoledronato	Fratture vertebrali 0,30 (0,24-0,38) Fratture non vertebrali 0,75 (0,64-0,87) Fratture femorali 0,59
Lyles et al, 2007 (HORIZON Recurrent Fracture Trial) [23]	Uomini e donne di età ≥ 50 anni, con intervento chirurgico per frattura dell'anca nei precedenti 90 giorni	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	2127 donne: 1062 placebo, 1065 zoledronato	Tutte le fratture 0,65 (0,50-0,84) Fratture non vertebrali 0,73 (0,55-0,98) Fratture vertebrali 0,54 (0,32-0,92) Fratture femorali 0,70 (0,41-1,19)

Dati di efficacia in altre patologie

Patologie oncologiche

I bifosfonati costituiscono la terapia standard per la prevenzione e il trattamento delle metastasi ossee e delle loro complicanze, e della malattia di Paget dell'osso.

L'insorgenza di metastasi ossee in quadri oncologici è una delle cause di aggravamento della prognosi del paziente. In quei casi ove la terapia analgesica risulta insufficiente nel trattamento del dolore osseo, studi clinici a breve, medio e lungo termine hanno mostrato che i bifosfonati sono efficaci nel risolvere o migliorare tale problematica. Pamidronato, zoledronato e ibandronato sono i principi attivi maggiormente utilizzati nelle terapie oncologiche [1]. Uno studio randomizzato controllato verso placebo, eseguito su 564 pazienti affette da carcinoma della mammella per 18 mesi circa, ha mostrato che il gruppo trattato con ibandronato presentava un numero complessivo di eventi scheletrici significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo, con una riduzione del rischio del 38% [24]. Lo zoledronato, assunto per via endovenosa alla dose di 4 mg mensilmente, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio (36% circa) di complicanze scheletriche provocate da metastasi ossee in pazienti affetti da carcinoma della prostata [25]. Grazie all'elevata affinità per l'osso mineralizzato i bifosfonati possono agire, oltre che a livello di lesione metastatiche, anche su tumori ossei come osteosarcoma, condrosarcoma o sarcoma di Ewing, inibendone la crescita e la progressione tumorale. A livello della cellula tumorale sono in grado di inibire in modo diretto meccanismi vitali come proliferazione, induzione dell'apoptosi e dell'adesione, invasione dei tessuti; tuttavia, c'è un dibattito circa la rilevanza clinica degli studi a supporto di tale teoria. Le alte dosi di bifosfonati, per lo più utilizzate in studi su animali, sono spesso incompatibili con gli attuali regimi clinici che sono stati approvati per il trattamento di pazienti affetti da cancro con metastasi scheletriche [26].

Morbo di Paget

L'aumento del turnover osseo che caratterizza il morbo di Paget rende questa patologia la candidata ottimale all'utilizzo dei bifosfonati. Lo scopo finale della terapia è di alleviare i dolori ossei e di preservare i segmenti ossei non ancora colpiti. L'approccio farmacologico prevede l'utilizzo di diverse tipologie di farmaci, oltre ai bifosfonati; tra questi ultimi, quelli utilizzati per via orale sono etidronato, risedronato e pamidronato [27]. L'etidronato, sulla base di confronti diretti, ha un'efficacia minore rispetto agli altri bifosfonati, per questo viene riservato solo per quei pazienti con scarsa evidenza di progressione della patologia. Il pamidronato è utile in quei pazienti con lesioni estese e prove di un'incipiente compromissione neurologica; in seguito ad una somministrazione endovenosa per 2 o 3 giorni consecutivi permette un recupero della condizione fisiologica in tempi molto brevi con una remissione completa della patologia [28].

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa è una patologia ossea che si manifesta con delle lesioni osteolitiche paragonabili a quelle che si sviluppano in un quadro patologico tumorale, spesso sono limitate ad una lato del corpo e interessano maggiormente le ossa craniche e lunghe. Le manifestazioni cliniche comprendono dolore, fratture delle ossa lunghe provocate dalla diminuita resistenza meccanica, deformità, e compressione delle strutture

neurologiche. Precedentemente, la chirurgia ortopedica era l'unica terapia. Nel 1998 Chapurlat dimostrò che 3 somministrazioni giornaliere consecutive di pamidronato per via intravenosa, per sei mesi inizialmente ogni due anni e poi ogni anno, aumentano la densità ossea delle lesioni displastiche e prevengono il dolore derivato [29].

Osteogenesi imperfetta

L'osteogenesi imperfetta è una variante dell'osteoporosi giovanile causata da mutazioni del gene del collagene di tipo I; nei quadri più seri la patologia si manifesta sin dall'infanzia, causando fratture multiple, disturbi della crescita, deformità della colonna vertebrale e grandi disabilità. Fino alla recente introduzione dei bifosfonati, le opzioni di trattamento erano estremamente limitate. Da uno studio condotto su 30 bambini con età compresa tra 3 e 16 anni, il pamidronato è risultato in grado di incrementare la densità minerale ossea e di diminuire fratture, disabilità e fenomeni algici; inoltre, non si sono verificati effetti collaterali importanti o ritardi della crescita [30].

Dolori acuti dopo frattura vertebrale con schiacciamento vertebrale

Le fratture vertebrali osteoporotiche con dolore grave spesso non sono sensibili ai principali farmaci analgesici. Uno studio retrospettivo condotto su 26 pazienti con mal di schiena cronico causato da fratture vertebrali di natura idiopatica o indotte da glucocorticoidi ha dimostrato che un'infusione per due giorni di 30 mg/die di pamidronato dà al paziente sollievo dalla sintomatologia algica [31, 32].

Malattia articolare infiammatoria

Sono stati condotti pochi studi di bifosfonati nei pazienti con artrite reumatoide o spondiloartropatie; la sola indicazione approvata è l'utilizzo di bifosfonati, in particolare pamidronato, in prevenzione e gestione di osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Due studi hanno indagato l'efficacia di pamidronato in seguito ad infusione endovenosa; in entrambi si è notato una diminuzione dei marcatori del riassorbimento osseo e un aumento della densità ossea in tutti i siti di misura, mentre, per quanto riguarda gli effetti di tali farmaci sulla componente infiammatoria, i risultati sono stati contraddittori: nel primo studio si è notato un effetto antiinfiammatorio provato dall'indice di Ritchie diminuito e da esami di laboratorio, mentre nel secondo non si è riscontrata alcuna variazione [33, 34].

Dati di safety

Gli effetti gastrointestinali sono gli eventi avversi più comuni; occasionalmente possono verificarsi ulcerazioni esofagee e dolore osseo. L'osteonecrosi della mandibola è invece un evento avverso raro ma particolarmente grave.

I bifosfonati presentano un profilo di tossicità prevedibile, genericamente gestibile e curabile; normalmente i più comuni effetti collaterali si riducono a sintomi simil-influenzali, affaticamento, reazioni gastrointestinali, anemia, dispnea e edemi; negli ultimi anni, però, grazie anche all'incremento delle segnalazioni spontanee da parte dei pazienti e all'ottimizzazione dei sistemi di raccolta dati, sono emersi alcuni problemi rari, ma potenzialmente gravi, legati all'uso di questi farmaci.

Un'interpretazione accurata del rischio di reazioni avverse e di interazioni farmaco-farmaco è difficile a causa della varietà di fonti di informazione che forniscono diversi livelli di evidenza. Il rilevamento di una reazione avversa dipende dalla frequenza relativa dell'evento e dalla temporalità, dal meccanismo di tossicità, dal numero di pazienti esposti al farmaco e dai metodi utilizzati per rilevare l'effetto (**Tabella 5**).

Tabella 5 Fonti di reazioni avverse causate dalla terapia con bifosfonati per l'osteoporosi

	FONTI		
	Trial controllati randomizzati	Farmacovigilanza	Case series
Effetti gastrointestinali	●	●	
Dolore muscoloscheletrico	●	●	
Reazione di fase acuta		●	
Fibrillazione atriale	●	●	
Fratture atipiche		●	●
Osteonecrosi della mandibola		●	●
Reazioni di ipersensibilità		●	●
Problemi renali		●	

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) è una patologia descritta per la prima volta in pazienti oncologici in terapia con bifosfonati; essa si manifesta con esposizione dell'osso mandibolare (65%) e più raramente mascellare (25%) in pazienti in terapia o che hanno assunto bifosfonati negli anni precedenti [35]. Le ragioni della particolare distribuzione topografica e dei meccanismi biologici sono ancora sconosciuti; si presume che l'effetto di inibizione del rimodellamento osseo dei bifosfonati, eventuali altre patologie e agenti infettivi situati a livello orale contribuirebbero con lo sviluppo dell'osteonecrosi mandibolare [36]. Nel 2007 Reid, il quale, basandosi sull'evidenza che i bifosfonati a contatto con la mucosa gastrica provocano necrosi dell'epitelio circostante, propose che tali farmaci, accumulandosi a livello dell'osso mandibolare e/o mascellare, risulterebbero tossici per il tessuto orale, provocando il fallimento della guarigione delle lesioni dei tessuti molli (come quelli causati da procedure odontoiatriche invasive o da un trauma subclinico da dentiere) e portando ad un'infezione secondaria dell'osso sottostante [37].

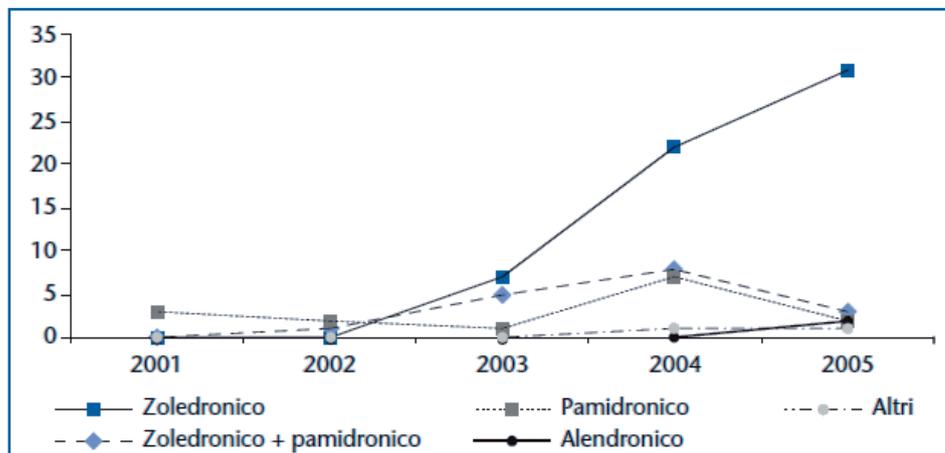
Da un'ampia revisione sistematica comprendente 12 studi, con 2652 casi e 1.571.997 controlli, è emerso che il rischio di sviluppare ONJ in pazienti in terapia con bifosfonati è di 2,3 volte superiore rispetto a coloro che non assumono tali farmaci [38]. Un'indagine condotta a livello mondiale ha stimato l'incidenza dell'ONJ su 1203 pazienti sottoposti alla somministrazione endovenosa di bifosfonati per il trattamento di mieloma (904 pazienti) o carcinoma mammario (299 pazienti), evidenziandone la presenza nel 12,8% di coloro affetti da mieloma e nel 12% di quelli con carcinoma mammario [39]. In una revisione sistematica di 368 casi di ONJ emersi tra il 1966 e il 31 gennaio 2006, la maggior parte (94%) è stata riscontrata in pazienti trattati con bifosfonati per via endovenosa [35].

Dato il numero ridotto di casi di ONJ, è difficile definire con certezza quali pazienti siano maggiormente a rischio; tuttavia, è evidente come certi fattori giochino un ruolo chiave nell'instaurazione della patologia, come ad esempio recenti interventi chirurgici dentari, chemioterapia, ipoproteïnemia, igiene orale trascurata. La frequenza di somministrazione, la durata di esposizione e la tipologia di farmaci utilizzati sembrano essere correlati con il rischio di sviluppare ONJ; dopo 2 anni di terapia con zoledronato per via endovenosa il rischio è pari al 3%, per salire al 21% a 4 anni, inoltre l'utilizzo combinato di zoledronato e pamidronato aumenta la probabilità di incorrere nella patologia di 10 volte [40]. In uno studio condotto da Woo et al. nel 2006 si denota come i pazienti con mieloma multiplo e carcinoma metastatico allo scheletro che stanno ricevendo bifosfonati per via endovenosa siano più propensi a manifestare osteonecrosi della mascella. Nello specifico, la maggioranza dei casi di ONJ è legata al trattamento con acido zoledronico per via endovenosa (35%) e pamidronato (31%); nei pazienti trattati con questi due farmaci il rischio di sviluppare ONJ era dell'1% nel primo anno di trattamento, ma saliva al 15% a 4 anni, mentre il rischio nei trattamenti con altri bifosfonati era dello 0% durante il primo anno e solo del 5% a 4 anni [35, 41].

Sul territorio italiano dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono pervenute dal 2001 al 2006 375 segnalazioni di reazioni avverse correlate a bifosfonati, di cui 98 relative a manifestazione a carico dell'apparato orale. L'acido zoledronico si è rivelato il principio attivo maggiormente responsabile di osteonecrosi della mascella, causando 80 manifestazioni totali, di cui 60 relative ad acido zoledronico somministrato da solo e 18 in associazione con acido pamidronico (**Figura 1**) [42].

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, i pazienti dovranno essere adeguatamente informati sui benefici della terapia e dei possibili rischi connessi, compresa la reale entità del rischio di osteonecrosi da bifosfonati; inoltre, essi dovrebbero essere sottoposti ad una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali. I pazienti con patologia orale e/o coloro che per la patologia e/o la terapia in atto presentano compromissione del sistema immunitario e/o maggior rischio infettivo, come chi è affetto da diabete mellito non controllato, sindrome da immunodeficienza acquisita o malattie ematologiche, chi è sottoposto a terapia immuno-soppressiva o corticosteroidica cronica, o chi fa abuso cronico di alcool o fumo, devono essere considerati a maggior rischio di sviluppare osteonecrosi da bifosfonati.

Figura 1
 Andamento temporale delle segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati [42]



In tali casi, il medico specialista e/o il medico di medicina generale, dovrebbero indirizzare ad una visita odontoiatrica i propri assistiti che devono iniziare la terapia farmacologica.

Tossicità gastrointestinale

Limitatamente ai disturbi a carico delle prime vie digestive, alcuni bifosfonati, come etidronato, mostrano una maggior tollerabilità da parte dei pazienti, rispetto ad alendronato e ibandronato, i quali, invece, sono in grado di provocare effetti collaterali più importanti lungo il tratto oro-gastrico [43].

Da studi post-marketing risulta che l'assunzione giornaliera di alendronato per via orale presenta una correlazione con la comparsa di reazioni avverse a carico del sistema gastrointestinale, colpendo in particolare la zona esofagea con ulcere ed esofagiti. A partire dal 5 marzo 1996, alendronato è stato prescritto a circa 475.000 pazienti in tutto il mondo; le segnalazioni di eventi avversi connesse all'uso di tale farmaco sono state 1213, di cui 199 relative a esofagite chimica, con erosioni o ulcerazioni e infiammazione essudativa accompagnata da ispessimento della parete esofagea. Nei pazienti per i quali erano disponibili informazioni adeguate, le esofagiti sembravano essere associate ad una deglutizione inadeguata di alendronato, ovvero con poca o senza acqua, in posizione sdraiata durante o dopo l'ingestione della compressa [44]. Coloro maggiormente a rischio di tali effetti collaterali sono pazienti con patologie concomitanti che riducono la motilità esofagea, allungandone il tempo di svuotamento (stenosi o acalasia). La maggiore prevalenza di eventi avversi si rileva tra le donne anziane e in coloro che fanno contemporaneo uso di FANS; tale associazione, infatti, favorisce la comparsa di alterazioni e fenomeni ulcerativi grazie ad un effetto ulcerogeno sinergico con quello dei bifosfonati [45, 46].

Nel 2000 sono stati condotti alcuni trial clinici che suggeriscono una simile incidenza di disturbi esofagei sia nei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati che in quelli trattati con placebo, evidenziando, dunque, che gli effetti avversi non sono provocati dalla molecola in sé, ma dovuti ad una non osservanza delle corrette modalità di assunzione [13, 47].

L'aumento dell'intervallo tra le singole somministrazioni sembra essere correlato ad una diminuzione dell'insorgenza di tossicità a livello del tratto gastrico, nonché ad un miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente, le quali comportano una massimizzazione degli effetti: passando da un'assunzione giornaliera ad una settimanale o mensile si riduce il tempo di esposizione della mucosa esofagea e/o gastrica al farmaco, fornendo alla zona interessata il tempo necessario al completo rinnovamento dell'epitelio.

Sempre in relazione agli effetti avversi gastrointestinali, va segnalato che dal 2009 sono state presentate alla *Food and Drug Administration* (FDA) una serie di casistiche in cui si evidenzia l'insorgenza di tumore esofageo in pazienti in terapia con bifosfonati. Sono stati pubblicati diversi studi con risultati discrepanti; in particolar modo ne sono stati presi in considerazione due dalla FDA: il primo non ha rilevato alcun aumen-

to del rischio di cancro esofageo, mentre il secondo studio ha trovato un raddoppio del rischio di patologia tumorale tra i pazienti che avevano 10 o più prescrizioni di bifosfonati, o che avevano assunto tali farmaci nei 3 anni precedenti [48, 49]. Sebbene vi sia incertezza sul fatto che l'uso di bifosfonati per via orale possa aumentare il rischio di cancro esofageo, la FDA ha reso note le segnalazioni e raccomanda a coloro che sono affetti da esofago di Barrett o che soffrono di disturbi di reflusso gastroesofageo di evitare l'assunzione di bifosfonati.

Fratture femorali atipiche

Le fratture del femore si realizzano più frequentemente a livello del collo e della regione pertrocanterica (femore prossimale) e la loro incidenza aumenta tipicamente in modo esponenziale con l'età, come per altre fratture osteoporotiche da fragilità [50-52]. Le fratture subtrocanteriche e diafisarie sono localizzate distalmente al piccolo trocantere e rappresentano circa il 5-10% di tutte le fratture del femore negli adulti/anziani [53]. Dal 2005, un numero crescente di segnalazioni ha descritto casi di fratture femorali localizzate distalmente al piccolo trocantere (subtrocanteriche o diafisarie) in pazienti in terapia con bifosfonati. Queste fratture sono state inizialmente denominate "atipiche" in relazione, prevalentemente, alle loro caratteristiche radiologiche, che le distinguono dalle classiche o tipiche fratture dei pazienti anziani osteoporotici. Le fratture atipiche del femore si presentano spontaneamente o dopo un trauma minimo in qualsiasi parte del femore. *È stato ipotizzato che un'eccessiva soppressione del turnover scheletrico prodotta dall'uso prolungato di bifosfonati possa rappresentare il meccanismo fisiopatologico principalmente responsabile delle fratture atipiche.* I dati epidemiologici sono scarsi e perlopiù derivanti da studi retrospettivi o analisi post-hoc dei trial internazionali multicentrici, randomizzati e controllati. Il limite principale di questi studi deriva dal fatto che in molti casi gli autori non avevano la possibilità di accedere alle radiografie e verificare le caratteristiche radiologiche che distinguono le fratture atipiche. I pochi studi in cui la revisione sistematica delle radiografie ha permesso di aggiudicare la natura atipica o meno delle fratture hanno chiarito che i pazienti con frattura atipica sono più frequentemente in terapia con bifosfonati rispetto ai pazienti con frattura osteoporotica tipica. Due studi condotti su ampie casistiche hanno stimato un'incidenza di fratture atipiche in pazienti in trattamento con bifosfonati compresa tra 3 e 10 casi su 10.000 pazienti/anno [54, 55]. Va sottolineato che tali dati fanno riferimento principalmente a due bifosfonati orali, alendronato e risedronato, che sono i farmaci di questa classe da più tempo presenti sul mercato e pertanto più diffusi.

Fibrillazione atriale

Durante il trattamento con bifosfonati alcune pazienti hanno manifestato fibrillazione atriale, ovvero una momentanea alterazione del normale ritmo del cuore; tali farmaci agirebbero negativamente sulla conduzione atriale alterando temporaneamente l'omeostasi intracellulare degli elettroliti, quali sodio, potassio e calcio.

Dallo studio HORIZON è emersa una associazione tra la somministrazione di acido zoledronico e un incremento del rischio di fibrillazione atriale (50 eventi con acido zoledronico 1,3% contro 20 con placebo 0,5%); risultati analoghi si sono avuti anche nello studio FIT per alendronato (47 eventi con acido alendronico 1,5% contro 31 con placebo 1,0%) [56]. Uno studio americano ha confrontato 719 donne con fibrillazione atriale e 966 controlli rispetto all'uso di alendronato, notando che i casi di fibrillazione avevano una correlazione con l'uso del principio attivo (6,5% rispetto al 4,1% dei controlli) [57]. Una metanalisi più ampia eseguita a Singapore ha indagato possibili eventi avversi cardiaci anche per quanto riguarda acido ibandronico e acido risedronico, mostrando un incremento non statisticamente significativo del rischio di fibrillazione atriale [58].

I dati riguardanti la possibile correlazione tra terapia con bifosfonati e insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco sono contrastanti e richiedono ulteriori studi prospettici; nel 2008 FDA ha concluso che nessun cambiamento deve essere apportato al piano terapeutico rispetto alla fibrillazione atriale; nell'attesa l'uso dei bifosfonati nei cardiopatici o nei soggetti con alto rischio cardiovascolare andrebbe limitato il più possibile [56].

Tossicità renale

Un trial clinico di lunga durata (21 mesi), condotto su pazienti malati di cancro ad elevato rischio di metastasi ossee, ha rilevato la comparsa di un effetto tossico sul rene in corso di terapia con acido zoledronico. Nello studio, dopo il trattamento con acido zoledronico per via endovenosa, la percentuale di pazienti con aumento della creatinina sierica è stata del 10,9% per la dose di 4 mg e del 12,7% per la dose di 8/4 mg, contro il 6,7% per il placebo [25]. In seguito a biopsia si è notato che il meccanismo di tossicità consiste in necrosi tubulare acuta.

L'acido zoledronico non è il solo a causare possibile tossicità renale; anche il pamidronato ad alti dosaggi provoca danno tubulare, sindrome nefrosica e insufficienza renale secondaria a glomerulosclerosi segmentale focale. L'ibandronato, invece, presenta una minore tossicità renale [59].

Malattia simil-influenzale

L'uso di bifosfonati ad alte dosi può essere associato ad una sintomatologia di tipo influenzale caratterizzata da affaticamento, dolori osteo-muscolari, febbre e raffreddore [60]. Tale condizione viene spesso definita "reazione di fase acuta", caratterizzata da febbre, brividi e sintomi simil-influenzali, i quali sono transitori e dopo un periodo di 1-3 giorni dall'esordio tendono a scomparire spontaneamente oppure possono essere curati con analgesici e paracetamolo o altri antipiretici; solitamente si manifestano in seguito alla prima somministrazione del farmaco e non ricompaiono necessariamente dopo l'assunzione delle dosi successive.

Il quadro simil-influenzale è dovuto all'iperproduzione, indotta dai bifosfonati stessi, di citochine proinfiammatorie, come Il-6 e TNF-alfa, da parte delle cellule del sistema immunitario [61]. La reazione sembra essere più frequente in seguito a somministrazione endovenosa, mentre si verifica molto raramente in seguito ad assunzione orale.

Disturbi visivi

La possibile correlazione tra bifosfonati e disturbi visivi è stata postulata per la prima volta nel 2003 dal sistema di farmacovigilanza canadese, il quale ricevette 27 segnalazioni di sospetti disturbi oculari e visivi associati a tali farmaci; il pamidronato sembrava essere il maggior responsabile di infiammazioni agli occhi [62]. Nell'anno successivo, si aggiunsero 28 segnalazioni provenienti dall'Australia che indicavano che, sebbene questi effetti oculari fossero rari, gli operatori sanitari avrebbero dovuto considerare questa possibilità durante il trattamento. Le reazioni maggiormente segnalate sono state visione danneggiata, congiuntivite, dolore oculare, iridociclite, disturbi a carico della retina e in alcuni casi anche distacco retinico; nel 9% le reazioni riportate sono state definite gravi e nel 4% la reazione ha portato ad un'invalidità grave o permanente, mentre nel 64% dei pazienti la sintomatologia è migliorata [62].

Non tutti i bifosfonati causano disturbi visivi; infatti, tali effetti collaterali appaiono nella scheda tecnica solamente di alcuni di loro: uveite, sclerite, episclerite, irite, xantopsia, congiuntivite e dolore oculare sono reazioni note solo per gli acidi alendronico, pamidronico, risedronico e zoledronico [63-65]. A livello italiano sono state raccolte 55 segnalazioni di reazioni oculari nel 2010; 30 associate ad acido alendronico, 13 a risedronico, 5 a clodronico, 4 a zoledronico, 2 a ibandronico e una a neridronico. Nella banca dati dell'OMS sono presenti 2104 report a carico dell'occhio associate a bifosfonati e di questi, 1261 reazioni sono state imputate alla terapia con acido alendronico.

Ipocalcemia

Un effetto secondario della terapia con bifosfonati è l'ipocalcemia transitoria: tali farmaci inibiscono, infatti, il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, riducendo così la concentrazione del calcio a livello serico. L'iperparatiroidismo compensatorio secondario evita l'instaurarsi di una significativa ipocalcemia; tuttavia in alcuni casi questo meccanismo di compensazione può essere bloccato e il risultato possono essere gravi ipocalcemie [66, 67].

Dolore muscolo scheletrico

In seguito alla somministrazione di bifosfonati sia per via orale sia per intravascolare, numerosi pazienti hanno manifestato dolore scheletrico, dolore osseo cronico, dolori articolari e muscolari. Tale effetto avverso si può verificare in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se sembra che vi sia una comparsa spesso concomitante con le reazioni della fase acuta. Dopo la sospensione della cura farmacologica alcuni pazienti hanno avvertito un miglioramento immediato, mentre per altri la ripresa della condizione fisiologica è stata più lenta e graduale. La base patologica rimane poco chiara, anche se si pensa ci possa essere una correlazione con i livelli elevati di ormoni paratiroideo [68].

Reazioni cutanee

Le reazioni cutanee maggiormente frequenti in seguito alla terapia con bifosfonati sono orticaria e prurito; in particolare il rash cutaneo rappresenta una delle motivazioni che portano all'interruzione della cura con alendronato. Eventi più severi come la sindrome di Steven-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono molto rari (1<10.000 pazienti). In uno studio condotto su 13.180 pazienti in cura con risedronato a seguito di una condizione osteoporotica si sono verificate 42 reazioni avverse a carico della cute, riportando solamente un caso di sindrome di Steven Johnson, tutti gli altri casi erano di lieve e trattabile entità [69].

Conclusioni

Terapia a lungo termine

Tutti i pazienti in terapia con bifosfonati dovrebbero rivalutare su base periodica la necessità di continuare la terapia. Per ottimizzare l'efficacia dei bifosfonati nella riduzione del rischio di frattura, la decisione di continuare il trattamento deve essere basata sulla valutazione individuale dei rischi e dei benefici e sulle preferenze del paziente.

Tutti i bifosfonati approvati per il trattamento dell'osteoporosi hanno dimostrato efficacia nella prevenzione e nella cura delle fratture negli studi di registrazione della durata di 3-4 anni. A seguito delle segnalazioni post-marketing di eventi avversi rari ma gravi associati a bifosfonati, come ad esempio lesioni atipiche del femore e osteonecrosi della mascella, la FDA ha effettuato una revisione dei dati sulla terapia a lungo termine con tali farmaci, allo scopo di stabilire la durata ottimale di utilizzo per raggiungere e mantenere la protezione contro le fratture evitando l'insorgenza di serie reazioni avverse. La revisione è stata condotta basandosi su 3 trial di una durata di almeno 3 anni. Tutti e tre gli studi sono un'estensione di trial registrativi di fratture di donne in postmenopausa che presentavano fratture o bassi T score al basale (- 1,5 o più bassi). Secondo la FDA i pazienti con osteoporosi in cura con bifosfonati dovrebbero essere rivalutati dal medico dopo 3-5 anni di terapia per decidere se continuare il trattamento oppure sospenderlo [70]. Tale decisione nasce dal fatto che i bifosfonati, venendo incorporati nell'osso neoformato, possono rimanere in questa sede per anni, mantenendo i pazienti in una continua esposizione agli effetti farmacologici anche molto tempo dopo la cessazione della terapia stessa [71].

I dati riguardanti l'alendronato derivano dallo studio FLEX (*Fosamax Fracture Intervention Trial Long-Term Extension*), che ha assegnato in modo randomizzato alendronato o placebo a 1099 donne in età postmenopausale, che avevano precedentemente ricevuto una media di 5 anni di terapia quotidiana con alendronato. Le pazienti, trattate al massimo per 10 anni, hanno ricevuto o solo alendronato (5 mg o 10 mg) per tutto il tempo, o alendronato nei primi 5 anni seguito da placebo per gli altri 5. I risultati hanno dimostrato che per quelle donne che hanno interrotto l'assunzione di alendronato si è verificato un calo moderato nella BMD e un aumento graduale dei marcatori biochimici; per quanto riguarda il rischio di fratture vertebrali, è risultato essere lievemente minore in quelle pazienti che hanno protratto la cura per i successivi 5 anni [72]. I dati relativi al trattamento a base di risedronato provengono dallo studio VERT-MN (*Actonel Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational Trial*), che ha coinvolto 164 pazienti trattate per un massimo di 7 anni. Per i primi 5 anni, le donne hanno ricevuto risedronato 5 mg/die o placebo secondo la randomizzazione originale; tutte le donne che sono entrate nello studio di estensione di 6-7 anni hanno poi ricevuto risedronato 5 mg/die. L'estensione ha mostrato che l'incidenza di fratture vertebrali durante il sesto e il settimo anno è risultata comparabile a quella osservata nel biennio precedente e nei primi 3 anni di trattamento (rispettivamente 3,8%, 5,2% e 4,7% per anno). È emerso pertanto che dopo 7 anni di trattamento continuo ci

sono aumenti significativi nella densità minerale ossea e una diminuzione del turnover osseo, senza alcuna indicazione di perdita di efficacia anti-frattura [16]. I risultati provenienti da uno studio pubblicato nel 2008, che ha considerato i pazienti dello studio VERT che avevano interrotto la terapia dopo 3 anni di trattamento (continuando solo l'assunzione di vitamina D), hanno mostrato che, un anno dopo l'interruzione del trattamento, il rischio di nuove fratture vertebrali nel gruppo delle pazienti che avevano assunto risedronato era minore del 46% rispetto alle appartenenti al gruppo placebo. Inoltre, benché la BMD andasse diminuendo, essa si manteneva comunque più elevata rispetto al placebo nelle pazienti trattate con risedronato fino a 1 anno prima [73]. I dati sull'acido zoledronico provengono dallo studio HORIZON-PFT (*Reclast Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial*) che coinvolgeva 1233 donne trattate per un massimo di 6 anni (3 anni di trattamento seguito da 3 anni di placebo o di estensione con il farmaco attivo) [71]. I dati relativi alle pazienti che hanno ricevuto la terapia continuativa con bifosfonati per 6 o più anni dimostrano un'incidenza di fratture di 9,3-10,6%, mentre il tasso per i pazienti passati a placebo è di 8,0-8,8%. Questi dati sollevano la questione se la terapia continuativa con bifosfonati realizzi un ulteriore vantaggio sulla prevenzione della frattura, rispetto alla cessazione della terapia dopo 5 anni.

I dati disponibili suggeriscono che, in alcuni pazienti, i bifosfonati possono essere tranquillamente interrotti dopo un certo periodo di trattamento senza compromettere il beneficio terapeutico, ma non esistono studi clinici adeguati che permettano di delineare per quanto tempo il beneficio dei farmaci sia mantenuto dopo la cessazione. Le pazienti a basso rischio di frattura (ad esempio, pazienti più giovani senza storia di frattura e con DMO quasi normale) possono essere buone candidate per la sospensione del bifosfonato dopo una terapia dai 3 ai 5 anni, mentre le pazienti ad aumentato rischio di frattura (ad esempio, pazienti anziane con storia di frattura e DMO definita osteoporotica) possono beneficiare nel continuare ulteriormente la terapia.

Rapporto rischio/beneficio

I bifosfonati sono farmaci di prima scelta utilizzati per trattare e prevenire patologie ossee di natura eterogenea. La loro provata e documentata efficacia li rende difficilmente sostituibili in determinati quadri patologici e indispensabili per migliorare la qualità di vita dei pazienti. In particolar modo nella cura dell'osteoporosi, i bifosfonati si sono rivelati una valida alternativa alle terapie preesistenti, fornendo dati di maggior efficacia e manifestando genericamente effetti collaterali di più facile gestione.

Come già descritto, nel corso degli anni sono state segnalate diverse tipologie di reazioni avverse, annoverando sia manifestazioni lievi, come malattia simil-influenzale e dolori ossei, sia gravi, come osteonecrosi della mandibola, fratture ossee, disturbi visivi e renali e problematiche a livello cardiaco. Il farmaco, la dose e la durata della terapia sono altamente correlate alla tipologia di reazione avversa sviluppata e alla gravità della condizione patologica instaurata. Nel 2011 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha eseguito una revisione dei medicinali contenenti bifosfonati a seguito dell'aumento delle segnalazioni di insorgenza di fratture femorali correlate alla loro assunzione, concludendo che i benefici di tali farmaci nel trattamento e nella prevenzione delle malattie delle ossa continuano a superare i rischi, ma che un'avvertenza del rischio di fratture atipiche del femore deve essere aggiunta alle informazioni del prodotto di tutti i medicinali che li contengono [74]. Più recentemente, l'EMA, ha completato la revisione periodica di uno dei medicinali a base di bifosfonati con un rischio noto di osteonecrosi della mandibola/mascella, l'acido zoledronico [75]. L'Agenzia ha concluso che il rischio di osteonecrosi nella mandibola/mascella rimane molto basso, ma ha raccomandato una serie di misure per ridurre al minimo il rischio, tra cui un aggiornamento delle informazioni del prodotto e l'introduzione di una carta di promemoria per il paziente.

Il successo terapeutico non è dato solamente dall'efficacia della molecola in sé, ma anche da una serie di fattori dipendenti dal paziente. L'aderenza al trattamento è uno dei punti cardine della terapia: circa il 50% dei pazienti abbandona la cura nel primo anno dall'inizio del trattamento, senza ottenere alcun beneficio in termini di riduzione dell'incidenza di nuove fratture ossee. Il medico prescrittore è tenuto ad interessarsi

delle preferenze e delle abitudini di vita del malato, al fine di ideare una strategia terapeutica efficace dal punto di vista clinico, ma anche ben tollerata. A questo scopo la ricerca farmaceutica ha elaborato nuove proposte terapeutiche per migliorare e semplificare la gestione della terapia e ridurre l'incidenza di quegli effetti collaterali la cui insorgenza è causata da un'inosservanza delle corrette modalità d'assunzione; i bifosfonati per via endovenosa, in generale, sono una promettente alternativa ai regimi orali.

Bibliografia

- [1] Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. May 2006;14(5):408-418.
- [2] Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Current osteoporosis reports*. Sep 2003;1(2):45-52.
- [3] AIFA. Rapporto Osmed. 2013.
- [4] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Oct 2014;25(10):2359-2381.
- [5] WHO. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. 2004.
- [6] Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis]. *Reumatismo*. Oct-Dec 2009;61(4):260-284.
- [7] Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *The New England journal of medicine*. Nov 30 1995;333(22):1437-1443.
- [8] Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999;9(5):461-468.
- [9] Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):CD001155.
- [10] Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clinical therapeutics*. Apr 2009;31(4):751-761.
- [11] Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Jan 2005;20(1):141-151.
- [12] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Nov 2000;85(11):4118-4124.
- [13] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. 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 : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000;11(1):83-91.
- [14] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *The New England journal of medicine*. Feb 1 2001;344(5):333-340.
- [15] Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. Feb 2003;32(2):120-126.
- [16] Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified tissue international*. Dec 2004;75(6):462-468.
- [17] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Oct 2004;15(10):792-798.
- [18] Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Aug 2005;20(8):1315-1322.
- [19] Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis and rheumatism*. Jun 2006;54(6):1838-1846.
- [20] Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Current medical research and opinion*. Jan 2008;24(1):237-245.
- [21] Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. *Current medical research and opinion*. Mar 2010;26(3):599-604.
- [22] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. May 3 2007;356(18):1809-1822.
- [23] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *The New England journal of medicine*. Nov 1 2007;357(18):1799-1809.
- [24] Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *British journal of cancer*. Mar 22 2004;90(6):1133-1137.
- [25] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. Oct 2 2002;94(19):1458-1468.
- [26] Stresing V, Daubine F, Benzaid I, Monkkonen H, Clezardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer letters*. Nov 8 2007;257(1):16-35.
- [27] Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *The New England journal of medicine*. Feb 20 1997;336(8):558-566.

- [28] Selby PL. Pamidronate in the treatment of Paget's disease. *Bone*. May 1999;24(5 Suppl):57S-58S.
- [29] Chapurlat R, Meunier PJ. [Bisphosphonates and bone remodeling: effectiveness in Paget's disease, fibrous dysplasia and osteoporosis]. *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur*. Nov 1998;84(8):743-751.
- [30] Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *The New England journal of medicine*. Oct 1 1998;339(14):947-952.
- [31] Gangji V, Appelboom T. Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clinical rheumatology*. 1999;18(3):266-267.
- [32] Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone diseases other than osteoporosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. Jan 2002;69(1):19-27.
- [33] Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkman BA, Breedveld FC. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *The Journal of rheumatology*. Nov 1994;21(11):2016-2020.
- [34] Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. *Arthritis and rheumatism*. Mar 1996;39(3):396-402.
- [35] Woo SB, Hellstein JW, Kalmr JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of internal medicine*. May 16 2006;144(10):753-761.
- [36] Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Oct 2002;32(2):94-124.
- [37] Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. Sep 2007;41(3):318-320.
- [38] Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Mar 2014;25(3):1131-1139.
- [39] Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *The New England journal of medicine*. Jul 7 2005;353(1):99-102; discussion 199-102.
- [40] Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clinical therapeutics*. Aug 2007;29(8):1548-1558.
- [41] Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *The New England journal of medicine*. Nov 30 2006;355(22):2278-2281.
- [42] AIFA. Analisi dei segnali: i bifosfonati. BIF. 2006;XIII(2):79-81.
- [43] Graham DY. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Digestive diseases and sciences*. Aug 2002;47(8):1665-1678.
- [44] de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *The New England journal of medicine*. Oct 3 1996;335(14):1016-1021.
- [45] Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Archives of internal medicine*. Jan 8 2001;161(1):107-110.
- [46] Rothschild BM. Alendronate and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction safety is not established. *Archives of internal medicine*. Jun 12 2000;160(11):1702.
- [47] Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Archives of internal medicine*. Feb 28 2000;160(4):517-525.
- [48] Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *Jama*. Aug 11 2010;304(6):657-663.
- [49] Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *Bmj*. 2010;341:c4444.
- [50] Arneson TJ, Melton LJ, 3rd, Lewallen DG, O'Fallon WM. Epidemiology of diaphyseal and distal femoral fractures in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Clinical orthopaedics and related research*. Sep 1988(234):188-194.
- [51] Baron JA, Karagas M, Barrett J, et al. Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology*. Nov 1996;7(6):612-618.
- [52] Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Current osteoporosis reports*. Mar 2010;8(1):34-39.
- [53] Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Nov 2010;25(11):2267-2294.
- [54] Girgis CM, Seibel MJ. Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures. *The Medical journal of Australia*. Jun 20 2011;194(12):666.
- [55] Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *The New England journal of medicine*. May 5 2011;364(18):1728-1737.
- [56] Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert review of clinical pharmacology*. Sep 2011;4(5):593-604.
- [57] Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Archives of internal medicine*. Apr 28 2008;168(8):826-831.
- [58] Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC musculoskeletal disorders*. 2009;10:113.
- [59] Lyubimova NV, Kushlinsky NE, Lichinitser MR, Schlosser K. Renal safety of intravenous ibandronic Acid in breast cancer patients with metastatic bone disease. *Clinical drug investigation*. 2003;23(11):707-716.
- [60] Reid IR. Osteoporosis treatment: focus on safety. *European journal of internal medicine*. Dec 2013;24(8):691-697.
- [61] Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clinical and experimental immunology*. Jan 2005;139(1):101-111.
- [62] AIFA. Bifosfonati e disturbi visivi. I segnali di Farmacovigilanza. 2010.
- [63] Berenson JR, Lipton A. Bisphosphonates in the treatment of malignant bone disease. *Annual review of medicine*. 1999;50:237-248.

- [64] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *American journal of ophthalmology*. Feb 2003;135(2):219-222.
- [65] French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina*. Jun 2008;28(6):889-893.
- [66] Do WS, Park JK, Park MI, Kim HS, Kim SH, Lee DH. Bisphosphonate-induced Severe Hypocalcemia - A Case Report. *Journal of bone metabolism*. Nov 2012;19(2):139-145.
- [67] Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. Jan-Feb 2006;12(1):48-53.
- [68] Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*. Apr-Jun 2009;8(2):96-110.
- [69] Barrera BA, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Prescription-event monitoring study on 13,164 patients prescribed risedronate in primary care in England. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Dec 2005;16(12):1989-1998.
- [70] Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *The New England journal of medicine*. May 31 2012;366(22):2048-2051.
- [71] Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *The New England journal of medicine*. May 31 2012;366(22):2051-2053.
- [72] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*. Dec 27 2006;296(24):2927-2938.
- [73] Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Mar 2008;19(3):365-372.
- [74] EMA. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 2011.
- [75] EMA. Further measures to minimise risk of osteonecrosis of the jaw with bisphosphonate medicine. 2015.