

REPORTS OF ESOPHAGEAL CANCER WITH ORAL BISPHOSPHONATE USE

Il 1 gennaio 2009 il New England Journal of Medicine (Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use) ha divulgato un report sulla comparsa di neoplasie dell'esofago in pazienti che hanno assunto bifosfonati orali, in particolare l'alendronato. "Allerta" diffuso anche dalla Food and Drug Administration (FDA). (<http://content.nejm.org/cgi/content/extract/360/1/89>).

Tali dati tuttavia non sono supportati da evidenze scientifiche valide e così riportati potrebbero rappresentare solo motivo di apprensione a chi prescrive ed impiega tale terapia (vedi commento al report del New Engl. J Med).

Raccomandazioni vigenti sull'uso dell'alendronato:

- **"Controindicazioni:** patologie dell'esofago ed altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi ed acalasia; impossibilita' a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- **Avvertenze e precauzioni d'impiego:** l'alendronato puo'causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale peggioramento della patologia di base, si raccomanda di agire con cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastro-intestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali rilevanti quali ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore.
- Nei pazienti in trattamento con alendronato sono state riscontrate reazioni indesiderate (alcune gravi e con necessita' di ospedalizzazione) a carico dell'esofago quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. Per questo motivo il medico deve prestare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che denoti una possibile reazione esofagea ed avvisare il paziente di interrompere l'alendronato nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia, dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi. Il rischio di eventi gravi e indesiderati a livello esofageo sembra essere più alto nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera adeguata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. E' fondamentale che il paziente conosca e comprenda bene le modalita' di assunzione del farmaco e sia informato che se non vengono seguite queste precauzioni, puo' aumentare il rischio di problemi esofagei, effetto collaterale già noto e segnalato."
- **Si consiglia** di non prescrivere bifosfonati orali ai pazienti affetti da osteoporosi in presenza patologie esofagee.

**COMMENTO AL REPORT PUBBLICATO NEL MESE DI GENNAIO 2009 SU
NEW JOURNAL OF MEDICINE**

In merito al report di Diane Wysowski¹ - pubblicato su New England Journal of Medicine di gennaio 2009 - sull'ipotesi di un rapporto tra assunzione di alendronato e carcinoma esofageo, sono dovute alcune considerazioni: l'autrice riporta 23 segnalazioni di carcinoma esofageo negli U.S.A. in soggetti che hanno assunto alendronato, pervenute alla Food and Drug Administration dall'ottobre del 1995 al 31 dicembre 2008 affermando che:

- per 21 di essi il medico esprimeva il sospetto di una relazione causale;
- in 2 non si andava oltre la concomitanza temporale;
- uno dei 23 pazienti aveva un esofago di Barrett prima di iniziare la terapia;
- non vi sono state segnalazioni simili per altri bisfosfonati orali.

In base all'acquisizione dei dati sopra descritti, l'autrice conclude che:

- i medici dovrebbero evitare di prescrivere alendronato a soggetti con "l'esofago di Barrett";
- Gli studi futuri dovranno considerare l'assunzione di bifosfonati orali come un possibile fattore di rischio per l'insorgenza di carcinoma esofageo.

Il dato che immediatamente emerge dalla lettura della lettera è che l'autrice riporta quanto osservato tra i cittadini statunitensi che hanno assunto alendronato, ma non quanto osservabile nella popolazione generale, cioè gli statunitensi che non hanno utilizzato tale terapia. I dati riportati dall'autrice, pur se non supportati da una corretta impostazione metodologica, privi dei più elementari presupposti di *evidence based medicine*, potrebbero essere motivo di apprensione per i numerosi lettori medici di questa prestigiosa rivista e di conseguenza per i molti pazienti che assumono questa terapia farmacologica. Analizzando quanto osservabile nella popolazione generale che non assume alendronato riguardo all'incidenza di carcinoma esofageo, si riporta quando scritto su un testo di riferimento di oncologia.²

"In USA, tra la popolazione generale, ogni anno vengono diagnosticati 5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (15.000 nuovi casi ogni anno in tutto il Paese). Se si considera la sola popolazione di oltre 65 anni di età, vi sono circa 23 nuovi casi ogni 100.000 soggetti. In USA vi sono aree metropolitane (Detroit, Losangeles, NewYork...) particolarmente esposte all'evento, in cui si osservano circa 30 nuovi casi ogni 100.000 abitanti ogni anno."

La sottopopolazione dalla quale più verosimilmente proviene il gruppo considerato dalla Wysowki è quella di ultrasessantacinquenni, stante la patologia per cui si assume il farmaco.

Non è riportata la provenienza dei 23 soggetti così come la loro abitudine al fumo o all'alcol.

Negli Stati Uniti ogni anno vi sono state per 13 anni, oltre 10.000.000 di prescrizioni di alendronato ogni anno. Considerando una media di 10 prescrizioni per ciascun paziente per anno, si ottiene un'esposizione al farmaco di circa 1.000.000/ soggetti/anno. Ipotizzando un ruolo neutro del farmaco sul carcinoma esofageo, nella sottopopolazione di assuntori di alendronato, avremmo dovuto osservare 50 casi di carcinoma l'anno (5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per ogni anno per la popolazione generale). Considerando anche l'età avremmo dovuto osservarne oltre 230. I 23 carcinomi rilevati corrispondono a 1.76/anno (23/13.000.000), valore che, paradossalmente, si presterebbe in modo migliore a documentare un effetto più protettivo che non neutrale o negativo dell'alendronato.

Concludendo né dagli studi sperimentali di fase 1 e 2 sugli animali, né dagli studi clinici (si ricorda che l'alendronato è la molecola per la quale ci sono i trials di estensione più lunghi) che hanno complessivamente incluso 3000 pazienti per 3 anni e circa 800 pazienti per 10 anni, né dall'attività di farmacovigilanza sono mai emersi elementi che abbiano suggerito un'associazione tra alendronato e carcinoma esofageo. D'altro canto che l'alendronato come tutti i bifosfonati non debba essere assunto in pazienti con esofago di Barret è cosa nota e riportata già nei primi trials clinici che hanno visto l'impiego di questa molecola (FIT1 e FIT 2) ma pare un dato poco sufficiente a giustificare la pubblicazione di una lettera su una prestigiosa rivista quale il New England Journal of Medicine.

Bigliografia

1. Wysowski DK, N Engl J Med, 360 (1): 89-90; 2009
2. Schrupp DS et al in "Cancer: Principles and Practice of Oncology" 6th ed pg 1051-2; Lippincott pbl, NY, 2001