

## DESCANS EN EL TRACTAMENT AMB BIFOSFONATS: QUI, QUAN I PER QUANT TEMPS

**Joan Costa i Pagès.** Metge i farmacòleg clínic.  
Membre de la Comissió d'Informació Terapèutica -  
Servei Català de la Salut

### Resum

Els bifosfonats són la pedra angular en el tractament farmacològic de l'osteoporosi. Aquests agents són generalment segurs i ben tolerats, però ha sorgit preocupació sobre els efectes adversos relacionats amb l'ús a llarg termini, és a dir, l'osteonecrosi de la mandíbula i les fractures atípiques de fèmur. Per a la majoria de les pacients amb risc alt de fractura, els beneficis del tractament poden superar amb escreix aquests riscos seriosos, però rars. Els bifosfonats s'acumulen en l'os amb un efecte protector que pot persistir després de suspendre els medicaments, per la qual cosa és raonable considerar un descans en el tractament\*. Hi ha una considerable controvèrsia sobre les durades òptimes del tractament i d'aquest descans, les quals s'han de basar en el judici clínic i l'avaluació individual del risc i del benefici.

**Paraules claus: bifosfonats, descans en el tractament, fractures.**

### Introducció

En els darrers 18 anys, la teràpia amb bifosfonats per via oral s'ha convertit en el pilar del tractament farmacològic en pacients amb osteoporosi, especialment des que es van donar a conèixer els riscos associats al tractament hormonal substitutiu en dones menopàusiques. La comercialització de formes d'administració (setmanal, mensual i anual) i l'ampliació de les seves indicacions (tractament coadjuvant en alguns tipus de càncer), també podria haver influït en la major utilització d'aquest grup de fàrmacs.

El seu ús en l'osteoporosi es basa en l'evidència generada per assaigs clínics controlats i aleatoritzats que va ser ben recollida a les revisions Cochrane a l'any 2008.<sup>1,2,3</sup> Aquests fàrmacs poden disminuir la

incidència en el risc relatiu de fractures en un 16% a un 47%, depenent del fàrmac i segons el lloc d'afectació.<sup>4</sup> En una metanàlisi, es mostrà que les pacients següides en cohorts observacionals a gran escala van aconseguir una disminució en la incidència de fractures (*odds ratio* – (OR) = 0,762 [0,680-0,855]), comparable a l'observada en els assaigs clínics controlats i aleatoritzats (OR = 0,797 [0,748-0,850]).<sup>5</sup> No obstant això, aquesta metanàlisi es va limitar a les pacients considerades altament complidores o persistents amb una taxa de possessió de medicació (*medication possession rate*\*\* [MPR]) de 80-90% i/o l'ús continu de la medicació. En la pràctica clínica, moltes pacients no s'adherien a les recomanacions i, per millorar la comoditat i per minimitzar els efectes secundaris de la dosificació diària amb bifosfonats orals, hi ha hagut un canvi pràcticament universal de la dosificació diària a la dosi setmanal d'alendronat i risedronat. Tanmateix, s'estima que menys del 40% de les pacients amb prescripció de bifosfonats els prenen de la forma recomanada.<sup>4</sup>

No és objecte d'aquest *Butlletí* revisar en profunditat el mecanisme d'acció dels bifosfonats i el seu efecte sobre la fisiologia òssia. Aquells lectors interessats poden adreçar-se a algunes de les darreres revisions.<sup>6,7</sup> Però sí que ens interessa conèixer que un dels propòsits de la remodelació òssia és regenerar l'os i reparar el dany microscòpic que s'acumula dins de la seva estructura. És un concepte erroni pensar que els bifosfonats generen os, realment aquests fàrmacs el que fan és inhibir la resorció òssia i amb el seu ús continuat l'os es torna més dens, atès que la matriu òssia es veu reforçada per cristalls minerals.<sup>8</sup> Un os més dens no és sinònim de més resistència, sinó que, fins i tot, pot ser-ho de més fragilitat, tal com es va demostrar amb un assaig clínic amb fluor.<sup>9</sup> Lògicament, cal considerar, doncs, i remarcar que el tractament amb bifosfonats durant períodes prolongats pot tenir repercussions negatives sobre la remodelació òssia.

Els efectes en la remodelació òssia amb l'ús de bifosfonats són reflectits pels canvis en marcadors de la resorció i de la formació òssia, més utilitzats en l'am-

\*Correspon a l'accepció anglosaxona *drug holidays*.

\*\*Mètode de càlcul de l'adherència mitjançant la utilització de dades administratives. Mesura el percentatge de temps durant el qual un pacient té accés a la medicació.

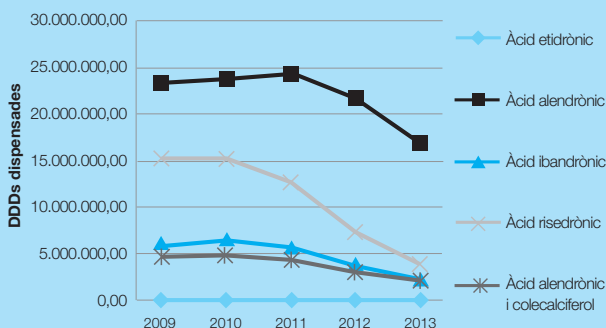
bit científic. Els nivells de marcadors de la resorció òssia telopèptid N terminal (NTx) i telopèptid C col·lagen tipus I (CTx) disminueixen ràpidament i resten baixos. Els marcadors de formació òssia propèptid aminoterminal del col·lagen tipus I, la fosfatasa alcalina òssia i l'osteocalcina disminueixen gradualment durant 3 a 6 mesos i després es mantenen baixos.<sup>10</sup>

En els darrers anys, s'han descrit fractures femorals atípiques (FFA) en pacients tractats amb bifosfonats, que han generat interès i preocupació en veure's com una possible manifestació clínica d'un "os congelat", a causa de la supressió del recanvi i de la reducció de la resistència òssia. Aquestes fractures tenen característiques clíniques i radiològiques peculiars i cridaneres. Es produeixen a la regió subtrocantèria lateral o diafisial del fèmur i són típicament transversals o lleugerament obliqües, i es caracteritzen radiològicament per l'engruiximent difús del còrtex femoral. També s'informa de la presència de dolor, de la manca de traumatismes previs a la fractura, del fet que aquestes fractures poden ser completes o incompletes, i que poden ser bilaterals en un 28,2% dels casos.<sup>12,13</sup> S'ha estimat una incidència d'una fractura atípica subtrocantèria anual per cada 1.000 pacients tractades.<sup>14</sup> Acabarem de revisar aquesta problemàtica en l'apartat de riscos.

### Utilització a Catalunya de bifosfonats durant els anys 2009 a 2013

En las figures 1 i 2 es poden veure l'evolució i les dades absolutes de dispensació en DDD i utilització en DHD dels bifosfonats per a osteoporosi durant els anys 2009 a 2013 a Catalunya (s'han restat les d'aquells fàrmacs amb d'altres indicacions, com per exemple la malaltia de Paget i la teràpia antineoplàstica). En l'evolució s'observa una caiguda quasi del 50% en el seu consum i ús, fruit probablement de les alertes aparegudes i de les mesures de millora en el seu ús establertes pel sistema sanitari.

**Figura 1. Evolució i dades absolutes de dispensació ambulatoria en DDS dels bifosfonats per a osteoporosi durant els anys 2009 a 2013**



\* S'exclou l'àcid zoledrònic per ser de dispensació hospitalària. Dades cedides pel Servei Català de la Salut (CatSalut).

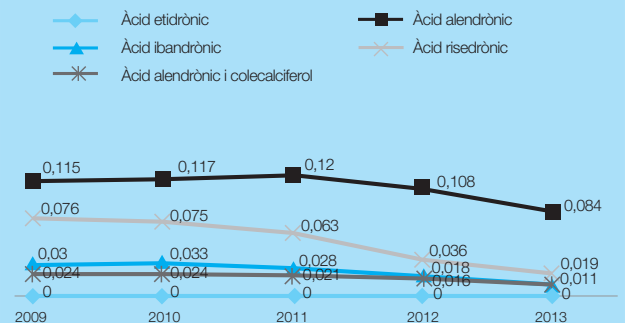
### Evidència científica sobre eficàcia en el tractament a llarg termini

Gairebé totes les dades sobre la seguretat i eficàcia dels bifosfonats per al tractament de l'osteoporosi són en dones menopàusiques que els van prendre durant menys de 5 anys.<sup>15,16,17,18,19</sup> Hi ha escassa evidència per guiar els metges sobre la durada del tractament amb bifosfonats més enllà de 5 anys. Un estudi amb poder marginal no va mostrar cap diferència en les taxes de fractura entre les dones que van seguir prenent alendronat i aquelles que el van interrompre després de 5 anys (vegeu taula 2).<sup>20</sup> Hi ha evidència acumulada que el risc de fractura atípica del fèmur s'incrementa després de 5 anys d'administració continuada de bifosfonats.<sup>10</sup>

Els bifosfonats poden romandre units a l'os durant molts anys; aquells amb una major afinitat d'unió (àcid zoledrònic > alendronat > ibandronat > risedrònic > etidronat) posseeixen una persistència esquelètica més llarga.<sup>21</sup> En conseqüència, després de la interrupció del tractament amb bifosfonats, el bifosfonat unit proporciona una acció farmacològica durant anys,<sup>21</sup> en contrast amb altres teràpies antiresortives en què aquesta es perd ràpidament després de la seva suspensió (denosumab, estrogen, raloxifè i calcitonina).<sup>22</sup> Amb l'augment dels riscos relacionats amb la seguretat en l'ús a llarg termini dels bifosfonats, han sorgit preguntes respecte a l'aplicabilitat del descans en el tractament per minimitzar-ne l'exposició i evitar els efectes adversos potencials, mantenint mentrestant un cert grau d'eficàcia antifractura a través de l'activitat antiresortiva residual del bifosfonat retingut.

En la taula 1 es representen estudis observacionals amb bifosfonats, en els quals es poden veure els canvis en la taxa d'incidència de fractures en les pacients que van continuar prenent bifosfonats, i també les comparances de les taxes de fractura en alguns estudis en què van deixar-los. Aquests estudis ens

**Figura 2. Evolució i dades d'utilització ambulatoria en DHD dels diferents bifosfonats per a osteoporosi durant els anys 2009 a 2013**



\* S'exclou l'àcid zoledrònic per ser de dispensació hospitalària. Dades cedides pel Servei Català de la Salut (CatSalut).

**Taula 1. Estudis observacionals sobre la incidència de fractures en pacients que van continuar prenent bifosfonats comparats amb aquelles que van deixar-los**

Estudis observacionals	Participants i característiques	Durada tractament	Objectiu i resultats
<b>Curtis i col-laboradors<sup>23</sup> 2008</b>	9.063 dones	≤ 2 anys  3 anys	<i>Risc de fractura de maluc després de la interrupció de bifosfonat.</i> Les que van deixar el tractament abans dels 2 anys tenen taxes més altes de fractura de maluc que les pacients complidores. Les que van prendre bifosfonats durant 3 anys i després els van aturar tenien una taxa de fractura de maluc durant l'any següent semblant a la de les que van seguir prenent-los.
<b>Meijer i col-laboradors<sup>24</sup> 2008</b>	Base de dades de 14.760 dones, noves utilitzadores. Incloses 387 amb fractura que complien els criteris d'inclusió i 3.950 controls.	1-2 anys 3-4 anys 5-6 anys	<i>Relació entre la durada del compliment en l'ús de bifosfonats i el risc de fractures osteoporòtiques comparat amb la durada &lt; 1 any (grup control).</i> Disminució risc fractures 12% (OR = 0,88 [0,66-1,18]). Disminució risc fractures 46% (OR = 0,54 [0,35-0,84]). No-disminució risc fractures (OR = 1,12 [0,66-1,88]).
<b>Mellström i col-laboradors<sup>25</sup> 2004</b>	Extensió no controlada de 2 anys d'un estudi previ (controlat de 5 anys de risedronat enfront placebo – Reginster i col-laboradors), <sup>26</sup> 164 dones (81 amb seqüència placebo/risedronat i 83 risedronat – 68 van completar els 7 anys).	6-7 anys (2 anys afegits als 5 inicials)	<i>Avaluació de fractures vertebrals i no vertebrals.</i> La incidència de fractures vertebrals no va canviar en el grup de risedronat 7 anys durant els 6-7 anys en comparació amb els 4-5 anys, mentre que es va observar una reducció significativa en el grup de placebo que va canviar a tractament amb risedronat durant els 6-7 anys. La incidència de fractures no vertebrals va ser del 7,4% i del 6,0% en els grups de placebo/risedronat i risedronat, respectivament. S'aprecia després de 7 anys de tractament amb risedronat augments significatius en la DMO i disminució en els marcadors de recanvi ossi.
<b>Bone i col-laboradors<sup>27</sup> 2004</b>	Extensió no controlada de 10 anys d'un estudi previ (controlat de 3 anys amb 3 dosis d'alendronat enfront placebo), 398 dones incloses, 164 van romandre 8-10 anys en les dosis de 5 i 10 mg.	10 anys	<i>Investigar els efectes del tractament prolongat amb alendronat, així com l'estudi dels efectes durant els 5 anys posteriors després de la seva interrupció.</i> Durant els anys 8 a 10, la densitat mineral òssia de la columna vertebral va augmentar en un 2%; cap canvi es va veure al maluc o a nivell global. La taxa de fractures no vertebrals va ser similar en els anys 0 a 3 i en els anys 6 a 10. La interrupció de l'alendronat va resultar en la pèrdua gradual dels seus efectes sobre marcadors de remodelació òssia.

proporcionarien proves febles sobre el manteniment de l'eficàcia un cop suspès el tractament. També en algun d'ells es poden veure els efectes de la durada sobre els marcadors ossis. El segon estudi de la taula mostra una no-disminució del risc en aquelles dones que es van tractar durant 5-6 anys. El tercer estudi deixa entreveure que no hi va haver canvis en la incidència de fractures vertebrals en el grup de risedronat 7 anys durant els 6-7 anys en comparació amb els 4-5 anys. L'estudi no va incloure les que van prendre risedronat durant els 5 anys inicials i després el van interrompre.

### Efectes adversos que poden patir els pacients en tractament crònic

Estudis epidemiològics retrospectius van identificar una possible relació de les fractures femorals atípiques (FFA) amb l'ús de bifosfonats orals, especialment durant tractaments prolongats.<sup>11</sup> L'*American Society of Bone and Mineral Research*, l'*European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis* i la *International Osteoporosis Foundation* van publicar sengles comunicats que tractaven de resumir les dades existents per tal de definir l'FFA. Aquestes societats han definit criteris majors i me-

nors de diagnòstic per identificar FFA, però els factors de risc per al desenvolupament d'aquestes fractures encara no s'han aclarit.<sup>12</sup> El 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA), en resposta als informes dels rars, però greus esdeveniments adversos associats amb els bifosfonats, va realitzar una revisió sistemàtica de l'eficàcia a llarg termini amb aquests fàrmacs.<sup>30</sup> Posteriorment a aquesta revisió, encara apareixen referències relacionades amb estudis observacionals lligats amb aquest tipus de fractures,<sup>31</sup> tot i que alguns dels autors ha considerat que el seu nombre absolut és molt petit (32 casos per milió anys-persona).<sup>13</sup>

Els tres estudis<sup>20, 27, 28</sup> (vegeu taula 2) eren extensions dels assajos inicials de registre en els quals s'havien reclutat dones postmenopàusiques amb fractures i puntuació T-score de densitat mineral òssia baixa (-1,5 o menys), o ambdós. La continuació del tractament més enllà de 5 anys va resultar en el manteniment de la densitat mineral òssia al coll femoral i nous augments en la densitat mineral òssia en la columna lumbar. En les pacients que van canviar a placebo, la densitat mineral òssia al coll femoral va disminuir modestament durant els primers 1 a 2 anys i després es va estabilitzar, mentre que la densitat mineral òssia en la columna lumbar va seguir augmentant tot i la in-

**Taula 2. Estudis de descans en el tractament amb bifosfonats<sup>22</sup>**

Estudis	Comparador, grups i participants	Durada tractament (anys)	Durada descans (anys)	Canvi en les fractures durant el descans	Canvi en els marcadors subrogats
<b>Watts i col·laboradors<sup>28</sup> 2008</b>	RIS enfront PBO 759 dones	3	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grup RIS previ (1 a. descans), risc menor de fractura vertebral morfològica 46% (RR = 0,54 [0,34-0,86]) comparat amb PBO previ.</li> <li>• Les fractures no vertebrals van ser del 5,0% en grup PBO previ i un 4,8% en grup RIS previ (NS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grup RIS previ, la DMO disminució DS en CL (0,83% [-1,30 a -0,35]) i CF (-1,23% [-1,87 a -2,19]), però es va mantenir per sobre línia basal.</li> <li>• MRO després d'1 a. va tornar als nivells basals.</li> </ul>
<b>Black i col·laboradors<sup>20</sup> 2006</b>	ALN (10 a.) enfront ALN (5 a.) i aleshores PBO (5 a.) 1.099 dones	5 o 10	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS entre grups per a totes les fractures clíniques (19,9% amb ALN, el 21,3% amb PBO; RR = 0,93 [0,71-1,21]).</li> <li>• NS entre grups per les fractures no vertebrals (18,9% amb ALN, el 19,0% amb PBO; RR = 1,0 [0,76-1,32]).</li> <li>• NS entre grups per les fractures vertebrals morfològiques (9,8% amb ALN, l'11,3% amb PBO; RR = 0,86 [0,60-1,22]).</li> <li>• DS entre grups per a les fractures vertebrals clíniques (2,4% amb ALN, el 5,3% amb PBO; RR = 0,45 [0,24-0,85]).</li> <li>• L'anàlisi <i>post hoc</i> demostrà augments NS en el risc de fractures vertebrals clíniques i de fractures no vertebrals en les pacients PBO amb baixa DMO basal o fractura prevalent.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amb ALN mitjana de disminució de la DMO de l'MG d'1,02% enfront 3,38% per PBO (diferència mitjana de 2,36% [1,81 a -2,90, P &lt; 0,001]).</li> <li>• Amb ALN mitjana d'augment de la DMO en CL d'un 5,26% enfront de l'1,52% amb PBO (diferència mitjana de 2,36% [1,81 a -2,90, P &lt; 0,001]).</li> <li>• En tots els llocs, la DMO després de 10 a. de tractament amb ALN va ser estadísticament més gran que els que van rebre 5 a. ALN i després PBO durant 5 a.</li> <li>• Els MRO que van continuar amb ALN es van mantenir sense canvis, mentre que aquells que van començar PBO després de 5 a. tenien un augment gradual dels MRO durant els següents 5 a., però sempre es va mantenir per sota dels nivells previs al tractament.</li> <li>• Similars esdeveniments adversos entre els grups.</li> </ul>
<b>Black i col·laboradors<sup>29</sup> 2012</b>	ZOL (6 a.) enfront ZOL (3 a.) i aleshores PBO (3 a.) 1.233 dones	3 o 6	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS entre els grups per a totes les fractures clíniques (HR = 1,04 [0,71-1,54]).</li> <li>• NS entre els grups per a les fractures no vertebrals (8,2% amb ZOL, 7,6% amb PBO; HR = 0,99 [0,26-0,95]).</li> <li>• DS entre grups per a les fractures vertebrals morfològiques (3,0% amb ZOL, 6,2% amb PBO, OR = 0,51 [0,26-0,95]).</li> <li>• NS entre grups per a les fractures vertebrals clíniques (HR = 1,81 [0,53-6,2, NS]).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amb ZOL mitjana de canvi de la DMO en CF de 0,24% enfront -0,80% amb PBO (diferència de mitjanes 1,04%, P &lt; 0,001).</li> <li>• Amb ZOL mitjana d'augment de la DMO en CL d'un 3,20% enfront de l'1,18% amb PBO (diferència mitjana 2,03%, P &lt; 0,01).</li> <li>• En tots els llocs, la DMO després de 6 a. de ZOL va ser DS més gran que la de les que van rebre ZOL per 3 a. i PBO per 3 a. (excepte en radi distal).</li> <li>• El propèptid N terminal del col·lagen tipus I sèric va augmentar lleugerament tant en els grups amb ZOL (19%) com amb PBO (33%) (p &lt; 0,001), però es va mantenir substancialment per sota dels nivells previs al tractament.</li> <li>• Similars esdeveniments adversos entre els grups, però va haver-hi una DS incidència major d'elevació de la creatinina sèrica &gt; 0,5 mg/dl a l'inici en el grup ZOL (n = 18) comparat amb PBO (n = 4) (p &lt; 0,01). Tots els casos van ser transitoris i es van resoldre sense afectar la funció renal.</li> </ul>

a.: any, ALN: alendronat, CF: coll del fèmur, CL: columna lumbar, DS: diferència estadísticament significativa, DMO: densitat mineral òssia; HR: hazard ratio, IC: interval de confiança, MRO: marcadors de remodelació òssia; MG: maluc global, NS: diferència estadísticament no significativa, OR: odds ratio, PBO: placebo, RIS: risedronat, RR: risc relatiu, ZOL: àcid zoledrònic.

terrupció del tractament amb bifosfonats.<sup>32</sup> En opinió de l'FDA, però, el criteri de valoració més significatiu de teràpies per a l'osteoporosi és la taxa de fractura. Cada assaig de registre de bifosfonat va reclutar de 3.000 a 7.500 pacients i tenia poder per demostrar-ne l'eficàcia en la fractura, mentre que els estudis d'extensió a llarg termini, amb reclutaments que van des de només 164 a 1.233 pacients, no en tenien.<sup>32</sup>

Quan totes les dades sobre les fractures osteoporòtiques vertebrals i no vertebrals amb teràpia a llarg termini s'agrupen en els tres estudis d'extensió (2.496 pacients), es demostra que les taxes de fractura són relativament constants en el temps. Les dades agrupades relacionades amb les pacients que van rebre tractament continu amb bifosfonats durant 6 o més anys donen taxes de fractures que van de 9,3 a



10,6%, mentre que les taxes per a les pacients que van canviar a placebo van de 8,0 a 8,8%.<sup>32</sup>

Cal assenyalar que totes les dades de fractura revisades són *post hoc* i estan limitades per la potència estadística, el biaix de selecció, la mida de la mostra i aspectes temporals que varien entre els estudis. Per tant, les dades disponibles sobre l'eficàcia a llarg termini no permeten identificar clarament els subgrups de pacients que tenen més probabilitats de beneficiar-se de la prolongació del tractament més enllà de 3 anys per l'àcid zoledrònic i de 5 anys per a la resta.<sup>32</sup> Es va assolir el consens que calia actualitzar la fitxa tècnica dels bifosfonats, però que les dades no donaven suport a una restricció reglamentària sobre la durada de l'ús dels fàrmacs.<sup>32</sup>

La incidència d'osteonecrosi mandibular (ONM) associada amb el tractament de l'osteoporosi, dosis més baixes que les utilitzades en el càncer, s'estima entre 1 de cada 10.000 i menys d'1 de cada 100.000 anys-pacient.<sup>33</sup> En un estudi escocès amb 900.000 pacients, la incidència de l'ONM associada a bifosfonats era al voltant del 4 per 100.000 anys-pacient.<sup>34</sup> Per tant, l'ONM associada a bifosfonats és molt rara en el context del tractament de l'osteoporosi postmenopàusica. No obstant això, es recomana que els pacients completin tots els procediments dentals invasius abans d'iniciar els bifosfonats per reduir al mínim el ja petit risc.

La primera associació entre fibril·lació auricular (FA) i l'ús de bifosfonats es va establir en l'assaig pivot pel registre de l'àcid zoledrònic en què hi va haver un augment del risc d'FA en les pacients tractades amb aquest fàrmac en comparació amb les que van rebre placebo (1,3% enfront 0,5%,  $P < 0,001$ ).<sup>17</sup> Posteriorment, un petit estudi de casos i controls va reportar un augment del risc del 86% (IC 95%, 9%-215%) amb l'ús d'alendronat (diferència de risc absolut del 2,67% entre els casos i controls).<sup>35</sup> No obstant això, diferents anàlisis en grans bases de dades de Dinamarca, EUA i Regne Unit, i una metanàlisi han conclòs que no hi ha una associació entre l'ús de bifosfonats i la incidència d'FA, amb un estudi que fins i tot proposa un efecte protector. Per tant, en aquest moment, el pes de l'evidència no suggereix d'una manera clara cap associació entre l'ús dels bifosfonats i l'FA.<sup>22</sup>

Diferents publicacions han suggerit la possibilitat que l'ús prolongat de bifosfonats es vinculés a càncers gastrointestinals (esòfag, estómac i colorectal). Un informe de l'anàlisi d'una cohort de la base de dades del Regne Unit anomenada *General Practice Research Database*, delimita que l'ús regular dels bifosfonats orals durant un període aproximat de 5 anys duplica el risc de càncer d'esòfag en persones de 60 a 79 anys d'edat (d'un cas a dos casos per cada 1.000 pacients).<sup>22</sup> No obstant això, una altra anàlisi de la mateixa base de dades no va trobar cap associació entre l'ús de bifosfonats orals i càncer d'esòfag, amb

un HR = 1,07 (0,77-1,49).<sup>22</sup> Els diferents dissenys dels estudis, durada i poblacions podrien explicar en part els resultats divergents. Un estudi d'una cohort danesa basat en registres no va trobar un augment en les morts per càncer d'esòfag o d'incidència entre les 36.606 utilitzadores d'alendronat i 122.424 controls aparellats.<sup>22</sup> Recentment, s'han portat a terme una sèrie d'estudis de casos i controls niats\* per investigar l'associació entre l'ús de bifosfonats estimat a partir d'informació de la recepta i el risc dels càncers gastrointestinals en dues bases de dades d'atenció primària al Regne Unit, la *QResearch Primary Care Database* (660 metges) i la *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) (643 metges), en els quals l'exposició als bifosfonats no es va associar amb un major risc de càncer gastrointestinal.<sup>36</sup> En aquest moment, no hi ha cap indici consistent de risc elevat de càncer gastrointestinal amb l'ús de bifosfonats orals.

També poden produir efectes adversos inflamatoris oculars, com conjuntivitis, iritis, uveïtis, escleritis i epiescleritis.<sup>37</sup>

### Durada òptima del tractament amb bifosfonats

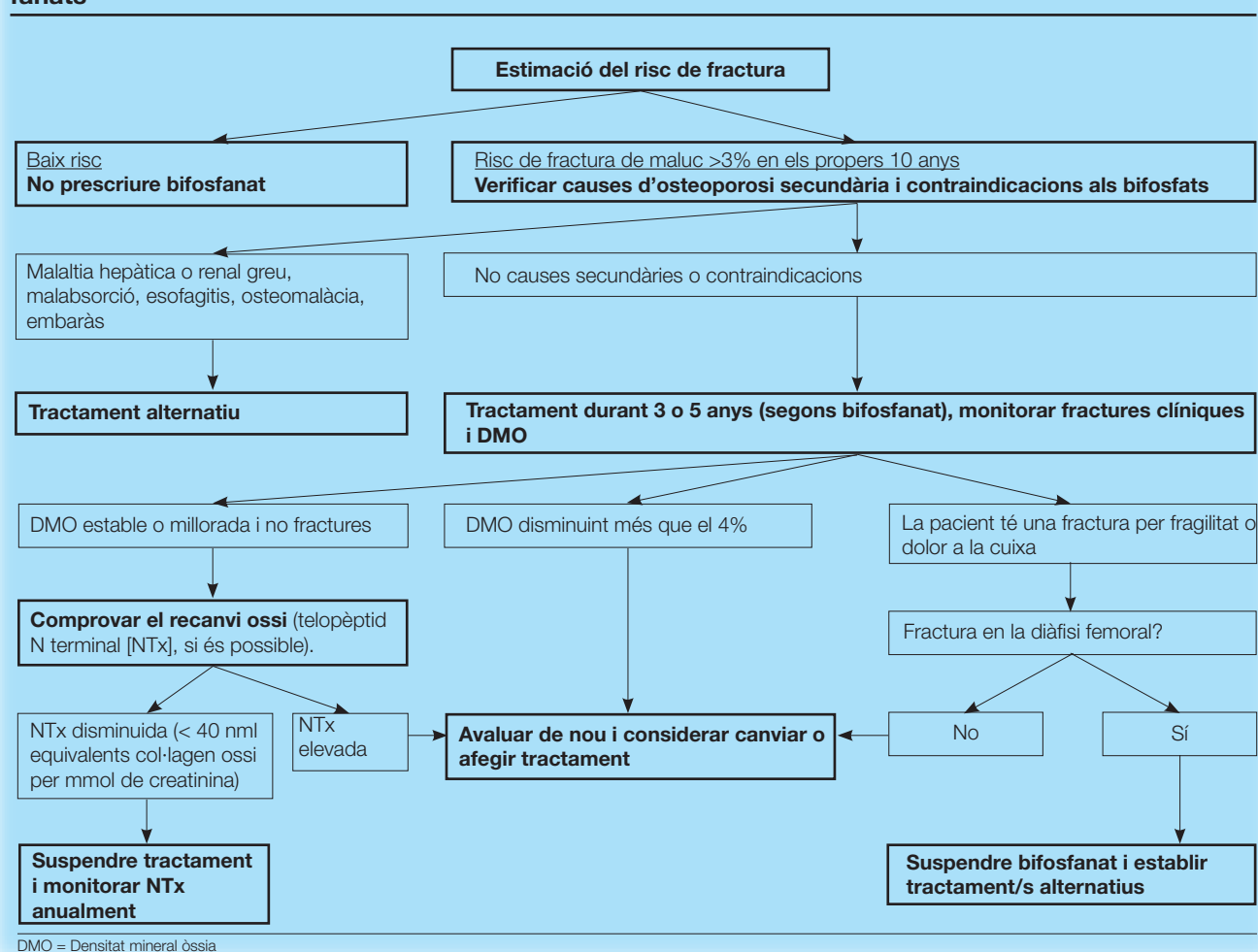
En base a les dades disponibles, es recomana que cal revisar la necessitat de mantenir el tractament després de 5 anys d'alendronat, risedronat o ibandronat, i després de 3 anys per l'àcid zoledrònic.<sup>38</sup> És raonable aturar els bifosfonats en aquelles pacients que no siguin d'alt risc després de 5 anys d'ús i aleshores, si és factible, seguir les pacients amb marcadors de remodelació òssia. Mentre aquests es mantinguin baixos, l'addició d'un fàrmac antiressortiu no té cap sentit fisiològic.<sup>10</sup> En les pacients amb alt risc de fractura es recomana que el tractament amb bifosfonats persisteixi durant 10 anys, si la seva situació clínica ho justifica, se'ls oferirà un descans en el tractament d'1-2 anys si aquest és clínicament oportú.<sup>39</sup> Vegeu algoritme de la figura 3.

### Descans en el tractament (drug holidays)

Hi ha hagut un considerable debat sobre qui es beneficia d'un descans dels bifosfonats, quan iniciar-lo i quina és la seva durada ideal. És important tenir en compte que les dades dels assaigs clínics descrits anteriorment suggereixen que el risc de fractures vertebrals es redueix més enllà dels 5 anys de tractament. Com es pot veure en la taula 3, en l'estudi FLEX, el nombre necessari a tractar (NNT) durant 5 anys per prevenir una fractura vertebral clínica va ser de 17 en les dones amb una fractura vertebral prevalent i un T-score de coll femoral de -2,0 o per sota a l'inici de l'assaig d'extensió, i de 24 per a les dones sense fractura vertebral i un coll femoral T-score de -2,5 o per sota.<sup>40</sup> Per tant, hi ha evidència de benefici amb el tractament continuat durant 10 anys en

\*Correspon a l'acceptació anglosaxona *nested case-control studies*.

**Figura 3. Algoritme suggerit en base a l'evidència actual sobre les recomanacions en l'ús dels bifosfanats** (modificat de 10)



aquest subgrup de pacients. L'avaluació del risc de fractura a 10 anys amb el sistema d'avaluació del risc de fractura (FRAX) s'utilitza cada vegada més per guiar les decisions terapèutiques. En un estudi es suggereix que l'eina FRAX es pot utilitzar per predir la probabilitat de fractura en dones que estan o han estat tractades d'osteoporosi, i que pot ajudar en l'orientació de la necessitat de continuar el tractament o la seva retirada.<sup>41</sup> L'adreça per a la utilització d'aquesta guia en el nostre àmbit és: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

Si bé hi ha algun benefici residual en termes de reducció del risc de fractura durant algun temps després d'un curs de 3 a 5 anys de tractament amb bifosfonats, la continuació del tractament durant 10 anys només sembla ser la millor opció per a les pacients d'alt risc. Tot i que els riscos de la teràpia amb bifosfonats per a l'osteoporosi són petits, la relació risc/benefici pot ser perjudicial per a les pacients de baix risc. Cal considerar la possibilitat, per a aquelles pacients candidates a teràpia amb bifosfonats, que aquesta pugui ser interrompuda en el que seria un descans en el tractament (*drug holidays*) després d'alguns anys.<sup>39</sup>

Actualment, és difícil trobar evidències que recolzin la necessitat d'un descans en el tractament o per es-

tablir l'eficàcia del tractament després de reiniciar el tractament. De la mateixa manera, no hi ha evidència suficient per proporcionar orientació pel que fa a quant temps cal tractar, de quant de temps ha de ser el descans i quan cal aturar-lo. No obstant això, creiem que hi ha la possibilitat de donar suport als següents escenaris clínics expressats en la taula 4.

Si es recomana un descans en el tractament, la reavaluació del risc hauria de començar més aviat pels medicaments amb afinitat òssia baixa, amb un suggeriment de tornar a avaluar després d'1 any de risedronat, 1-2 anys d'alendronat i 2-3 anys per a l'àcid zoledrònic.<sup>39</sup> Encara que s'ha proposat que una disminució de la DMO o un augment dels marcadors de la remodelació òssia (MRO) podrien utilitzar-se per decidir quan posar fi a un descans en el tractament, hi ha una manca d'informació sobre el risc de fractura quan aquests marcadors indirectes comencen a canviar després de la retirada dels bifosfonats. L'estudi del risedronat va mostrar que el risc de fractura es va mantenir reduït tot i que semblava haver canvis desfavorables en aquests paràmetres. Per contra, no hi ha evidència que el risc de fractura es redueixi si la DMO és estable o els MRO són baixos quan el tractament s'ha retirat. Dit això, en la pràctica clínica, el monitoratge de la DMO i dels MRO s'han plantejat com els únics mitjans per obtenir una idea de la

**Taula 3. Risc de fractura vertebral clínica i nombre necessari de pacients a tractar (NNT)<sup>40</sup>**

Risc de fractura vertebral clínica i nombre necessari de pacients a tractar (NNT) durant 5 anys per prevenir un fractura vertebral clínica en l'estudi Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)\*

T-Score de la DMO de coll de fèmur a l'inici de l'extensió†	Risc de fractura vertebral clínica als 5a.		Diferència risc (IC 95%)	NNT
	Grup placebo n./n. total	Grup alendronat‡ (%)		
<b>Totes les dones en l'estudi FLEX</b>				
Tots els T-scores de DMO	23/437 (5,5)	16/662 (2,5)	2,9 (0,3–5,4)	34
≤ -2,5	11/132 (9,3)	9/190 (4,5)	4,8 (0,8–9,2)	21
> -2,5 ≤ -2,0	9/126 (5,8)	3/185 (2,8)	3,0 (0,3–6,7)	33
> -2,0	3/179 (2,3)	4/282 (1,1)	1,2 (0,2–2,8)	81
<b>Dones sense fractura vertebral prevalent a l'inici estudi FLEX</b>				
≤ -2,5	6/75 (8,0)	4/109 (3,8)	4,2 (0,6–9,1)	24
> -2,5 ≤ -2,0	3/82 (3,0)	1/121 (1,4)	1,6 (0,2–5,0)	63
> -2,0	2/130 (1,8)	2/203 (0,9)	1,0 (0,1–2,6)	102
<b>Dones amb fractura vertebral prevalent a l'inici estudi FLEX</b>				
≤ -2,5	5/57 (11,1)	5/81 (5,3)	5,8 (0,8–12,1)	17
> -2,5 ≤ -2,0	6/44 (11,1)	2/64 (5,3)	5,8 (0,8–13,6)	17
> -2,0	1/49 (3,7)	2/79 (1,7)	2,0 (0,3–5,6)	51

\* Els riscos, les diferències de risc i l'NNT es van estimar a partir de models proporcionals de risc per a l'efecte del tractament, primer sense ajustar, i després ajustat per categories de densitat mineral òssia (DMO) i, finalment, ajustats per a les categories de la DMO i la prevalença basal de fractura vertebral juntes. Els riscos als 5 anys (percentatges) es van obtenir a partir del model de riscos proporcionals i donar compte de la censura. Els intervals de confiança es van calcular mitjançant tècniques de remostreig (bootstrap) amb 1.000 rèpliques. CI = Interval de confiança.

† El període d'extensió es va iniciar després de 5 anys d'iniciar el tractament.

‡ Es van incloure les pacients que van rebre el fàrmac en una dosi tant de 5 mg per dia com en una dosi de 10 mg per dia.

**Taula 4. Actuació enfront dels possibles escenaris clínics**

Possibles escenaris clínics i actuació segons les característiques del pacient <sup>22, 38, 39, 42</sup>		
Risc fractura	Característiques de la pacient	Actuació clínica
<b>Baix</b>	< 70 anys sense fractura prèvia IMC > 20 sense antecedents familiars de fractura de maluc sense altres tractaments de risc	No és necessari tractament. Si s'ha prescrit un bifosfonat, s'ha de retirar i no reiniciar fins que la pacient compleixi les recomanacions de tractament. Revisar factors de risc a partir dels 70 anys, a intervals prolongats de 3-5 anys.
<b>Moderatw</b>	> 70 anys i antecedents familiars de fractura i/o IMC < 20	Valorar tractar amb bifosfonat de 5-10 anys. Es pot oferir un descans en el tractament de 3 a 5 anys o fins que hi hagi pèrdua significativa de la DMO o la pacient tingui una fractura, el que succeeixi primer. Revisar factors de risc cada 2 anys.
<b>Alt</b>	> 75 anys amb fractura prèvia i/o amb tractament(s) concomitant(s) de risc (per exemple, inhibidors de l'aromatasa o corticoides sistèmics ≥ 7,5 mg/dia de prednisolona o equivalent)	Tractar amb bifosfonats durant 10 anys. S'oferirà un descans en el tractament d'1-2 anys segons les característiques del bifosfonat, fins que no hi hagi pèrdua significativa de la DMO o la pacient tingui una fractura, el que succeeixi primer. Valorar la possibilitat d'un tractament alternatiu al bifosfonat (per exemple, raloxifè o teriparatida) que pot ser prescrit/ofert durant el descans en el tractament amb bifosfonats. Implementar mesures de prevenció de caigudes.*

\* Revisió vista, retirar estores i altres obstacles en el domicili, ús de baranes en les escales, si és possible acompanyar la pacient en llocs no habituals. Cal revisar i retirar, si és possible, fàrmacs que augmentin el risc de caigudes i de fractures (com per exemple, hipnosedants, antidepressius, antipsicòtics, analgèsics, opiàtics i hipotensors).

pèrdua de l'efecte dels bifosfonats en la remodelació òssia, tot i que recentment han estat qüestionats, encara que amb un pes d'evidència escàs, per predir el risc de fractures en dones que han aturat el tractament després de 4-5 anys amb alendronat. Per tant, en última instància, la decisió sobre la durada del descans en el tractament s'ha de basar en judici clínic.<sup>39</sup>

## Conclusions

Els bifosfonats són fàrmacs eficaços i en general segurs utilitzats per a la reducció del risc de fractura. Els bifosfonats s'acumulen després d'anys de tractament i s'alliberen gradualment durant mesos o anys i, per tant, sembla que la seva activitat antifractura

pot persistir durant temps després de suspendre'n el tractament. És possible considerar un descans en el tractament, valorant en casos greus la possibilitat de substituir-los durant aquest descans per un tractament alternatiu amb un altre agent, i després reprendre'n el tractament. Encara que no hi ha evidència suficient, és possible oferir a la majoria de les pacients una retirada dels tractaments amb bifosfonats a llarg termini. La durada del tractament i la durada del descans en el tractament s'han d'adaptar a les circumstàncies individuals de la pacient en base a les avaluacions individuals del seu risc/benefici i també a les seves preferències després d'una adequada informació. En la població amb un risc de fractura alt, els bifosfonats amb una durada correcta, tenen una relació benefici/risc molt elevada. Les pacients de menor risc se'ls pot oferir un descans en el trac-

tament després de 3-5 anys d'ús. Les pacients d'alt risc han de ser aconsellades sobre el major risc de fractura si es fa una interrupció del tractament. Igual que amb qualsevol medicament, els bifosfonats no s'han d'utilitzar indiscriminadament. Estan indicats per a pacients amb alt risc de fractura, especialment les que han presentat fractures prèvies.

## Bibliografia

- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD001155.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD003376.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD004523.
- Aspray TJ, Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas*. 2012; 71(1): 76-8.
- Wilkes MM, Navickis RJ, Chan WW, Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2010; 21(4): 679-88.
- Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011; 49(1): 2-19.
- Jobke B, Milovanovic P, Amling M, Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. *Bone*. 2014; 59: 37-43.
- Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002; 2(6): 538-43.
- Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3rd. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322(12): 802-809.
- Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med*. 2011; 78(9): 619-30.
- Nota informativa AEMPS. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. [Disponible a: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_04-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf). Accés: 30 d'abril de 2014]
- Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC, Masari L, Degli Uberti EC. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone*. 2013;56(2): 426-31.
- Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med*. 2012 Jun 25;172(12):930-6.
- Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal Osteoporosis Treatment With Antiresorptives: Effects of Discontinuation or Long-Term continuation on Bone Turnover and Fracture Risk-A Perspective. *J Bone Miner Res* 2012;27:963-74.
- Black DM, Cummings SR, Karf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348(9041): 1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-82.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adams S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hossain MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282(14): 1344-52.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Lewis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296(24): 2927-38.
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6): 733-59.
- Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, Goltzman D, Hanley DA, Hodsman A, Josse R, Jovaisas A, Jubay A, Kaiser S, Karaplis A, Kendler D, Khan A, Ngui D, Olszynski W, Ste-Marie LG, Adachi J. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014; 60(4): 324-33.
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int*. 2008; 19(11): 1613-1620.
- Meijer WM, Penning-van Beest FJ, Olson M, Herings RM. Relationship between duration of compliant bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 3217-3222.
- Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004; 75: 462-468.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int*. 2000; 11(1): 83-91.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350(12): 1189-99.
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19(3): 365-72.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzyczky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 243-54.
- Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>. Accés: 30 d'abril de 2014]
- Schneider JP, Hinshaw WB, Su C, Solow P. Atypical femur fractures: 81 individual personal histories. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12): 4324-8.
- Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2048-51.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gillman V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1479-91.
- Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(2): 171-82.
- Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 826-31.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data. *BMJ*. 2013; 346: f114. doi:10.1136/bmj.f114.
- Etiman M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012;184(8):E431-4. doi: 10.1503/cmaj.111752. Epub 2012 Apr 2.
- Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. 2013 Aug;75(4):392-6.
- Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013; 5(3): 107-11.
- Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2051-3.
- Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res*. 2012; 27(6): 1243-51.
- Anònim. Cal aturar els tractaments amb bisfosfonats? *TeraplCS Num*. 3. Octubre de 2012. [Accés: 30 d'abril de 2014]
- Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, Cummings SR, Black DM. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy: The FLEX Study. *JAMA Intern Med*. 2014 May 5. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1232. [Epub ahead of print]



## En un clic...

### Harmonització farmacoterapèutica

- Linagliptina / metformina.** Tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2, en pacients no controlats amb metformina sola, quan ja reben tractament amb la combinació linagliptina i metformina, i en combinació amb una sulfonilurea de risc. Descarregar PDF
- Paliperidona oral d'alliberació perllongada** per al maneig dels símptomes psicòtics o maníacs del trastorn esquizoafectiu en adults. Descarregar PDF
- Paliperidona palmitat** en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats amb paliperidona o risperidona. Descarregar PDF
- Adalimumab, abatacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept,** golimumab, infliximab i tocilizumab per al tractament de l'artritis reumatoide activa, de moderada a greu, en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM), inclòs el metotrexat (MTX), ha estat inadequada. Enllaç.
- Eribulina** en pacients amb càncer de mama localment avançat o metastàtic amb progressió de la malaltia després de, com a mínim, dos règims de quimioteràpia per malaltia avançada (ha d'haver inclòs una antraciclina i un taxà, excepte si no són adequats per a les pacients). Enllaç
- Everolimús.** Tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat, en els quals la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb teràpia dirigida al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF). Enllaç
- Palivizumab.** Prevenció de les malalties greus del tracte respiratori inferior que requereixen hospitalització, produïdes pel virus sincític respiratori (VSR) en nens amb alt risc de malalties per VSR: nens nascuts a les 32<sup>o</sup>-34<sup>o</sup> setmanes de gestació i menors de 6 mesos d'edat a l'inici de l'estació de risc d'infecció per VSR. Enllaç
- Sorafenib** en pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat en els quals ha fracassat o es considera inapropiada la teràpia prèvia amb interferó -alfa o interleucina-2. Enllaç
- Condrocits autòlegs.** Tractament per a reparació de lesions simptomàtiques úniques del cartílag del còndil femoral del genoll (grau III o IV de la Societat Internacional de Reparació de Cartílag [ICRS]) en adults. Enllaç

### Recomanacions, avaluacions i guies

- Antibiòtics i bacteriúria asimptomàtica.** La bacteriúria asimptomàtica no s'ha de tractar sistemàticament amb antibiòtics, excepte en dones embarassades i altres casos molt concrets. (Recomanacions Essencial). Enllaç
- Estimulants de l'eritropoesi en pacients amb anèmia.** En pacients amb anèmia per malaltia renal crònica (estadis III-V no en diàlisi) i nivells d'hemoglobina  $\geq 11$  g/dl, no s'hauria d'iniciar tractament amb agents estimulants de l'eritropoesi. (Recomanacions Essencial). Enllaç
- Mifepristona (Mifegyne®)** en la interrupció farmacològica de l'embaràs intrauterí en ús seqüencial amb un anàleg de prostaglandina, fins als 63 dies d'amenorrea. (Informe AQUAs). Descarregar PDF

### Seguretat en l'ús de medicaments

- Pegats transdèrmics de fentanil:** risc d'exposició accidental en persones no usuàries dels pegats. Nota informativa AEMPS. Enllaç
- Informació sobre el bon ús dels medicaments en cas d'**onada de calor**. Nota informativa AEMPS. Enllaç

Data de redacció: **Abril 2014**

En el proper número: **Quin és el benefici de l'ús de les estatines en la gent gran**

## Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Rosa Rebordosa Masip

**Support tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

