

PRIMO PIANO



**Daide Gatti,
Ombretta Viapiana,
Silvano Adami**

*Università di Verona
Riabilitazione
Reumatologica
COC
Valeggio sul Mincio*

ALENDRONATO E RISEDRONATO: DUE MOLECOLE A CONFRONTO

Introduzione

La frattura rappresenta l'evento chiave nella storia naturale dell'osteoporosi. È, infatti, il principale fattore di morbilità, ospedalizzazione e, talvolta, può addirittura divenire causa indiretta di aumento della mortalità. L'aver avuto una frattura rappresenta inoltre il principale fattore di rischio, in maniera indipendente dalla densità ossea, di ulteriori nuove fratture.

Il reale goal di qualsiasi terapia per l'osteoporosi deve quindi essere la prevenzione dell'evento fratturativo.

I bisfosfonati sono da anni utilizzati con successo nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e di altre condizioni caratterizzate da bassa massa ossea e/o incremento del turnover osseo (osteoporosi cortisonica, morbo di Paget, morbo di Sudeck, osteogenesi imperfetta).

Studi su fratture

Alendronato e risedronato sono tra le poche molecole che oltre ad assicurare significativi aumenti della BMD (densità minerale ossea) si sono, finora, dimostrate efficaci nella prevenzione delle fratture vertebrali osteoporotiche. Il campo si restringe a queste due sole molecole se andiamo ad analizzare i dati relativi all'incidenza di fratture non vertebrali ¹ (Tabelle 1 e 2).

Il FIT (*Fracture Intervention Trial*) è il modello degli studi nell'ambito dell'osteoporosi perché è stato il primo trial controllato randomizzato su larga scala il cui endpoint fosse l'effetto sulle fratture. Le pazienti trattate con alendronato presentavano un incremento della BMD in tutti i siti analizzati ma soprattutto una riduzione di circa la metà dell'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali. Oltre al FIT sono stati condotti numerosi altri studi con alendronato. La metanalisi di tutti questi trial ha evidenziato come il dato favorevole emerso dal FIT venga confermato dagli altri studi realizzati in popolazioni differenti ² (Figure 1 e 2).

I due studi VERT sono stati, per risedronato, ciò che il FIT è stato per alendronato, dimostrando un significativo incremento della BMD e una riduzione delle fratture vertebrali. Oltre a ciò, risedronato può vantare risultati positivi dal più vasto studio clinico disegnato per documentare l'effetto sulle fratture femorali.

Anche per risedronato è stata recentemente pubblicata una metanalisi che ha valutato i diversi studi clinici da cui emerge la capacità di questa molecola di ridurre di un terzo le fratture vertebrali e di circa un quarto gli altri tipi di fratture ³ (Figure 3 e 4).

Tabella 1. Metanalisi relativa all'effetto protettivo sulle fratture vertebrali osteoporotiche dei diversi farmaci usati nella cura dell'osteoporosi. Evidenziate le molecole con risultati significativi.

Effetto sulle fratture vertebrali			
Trattamento	N. pazienti	RR	p
Calcio	576	0,77 (0,54-1,09)	0,14
Vitamina D	1.130	0,63 (0,45-0,88)	<0,01
Alendronato (5-40 mg)	9.360	0,52 (0,43-0,65)	<0,01
Etidronato	1.076	0,63 (0,44-0,92)	0,02
Risedronato	2.604	0,64 (0,54-0,77)	0,01
Calcitonina	1.108	0,79 (0,62-1)	0,05
Raloxifene	6.828	0,60 (0,50-0,70)	0,01
HRT	3.117	0,66 (0,41-1,07)	0,12
Fluoruri	646	0,67 (0,38-1,19)	0,17

Guyatt G. et al. 2002

Tabella 2. Metanalisi relativa all'effetto protettivo sulle fratture non vertebrali osteoporotiche dei diversi farmaci usati nella cura dell'osteoporosi. Evidenziate le molecole con risultati significativi.

Effetto sulle fratture non vertebrali			
Trattamento	N. pazienti	RR	p
Calcio	222	0,86 (0,43-1,72)	0,66
Vitamina D	6.187	0,77 (0,57-1,04)	0,09
Alendronato (10-40 mg)	3.723	0,51 (0,38-0,69)	<0,01
Etidronato	867	0,99 (0,69-1,42)	0,97
Risedronato	12.958	0,73 (0,61-0,87)	<0,01
Calcitonina	1.245	0,80 (0,59-1,09)	0,16
Raloxifene	6.961	0,91 (0,79-1,06)	0,24
HRT	3.986	0,87 (0,71-1,08)	0,10
Fluoruri	950	1,46 (0,92-2,32)	0,11

Guyatt G. et al. 2002

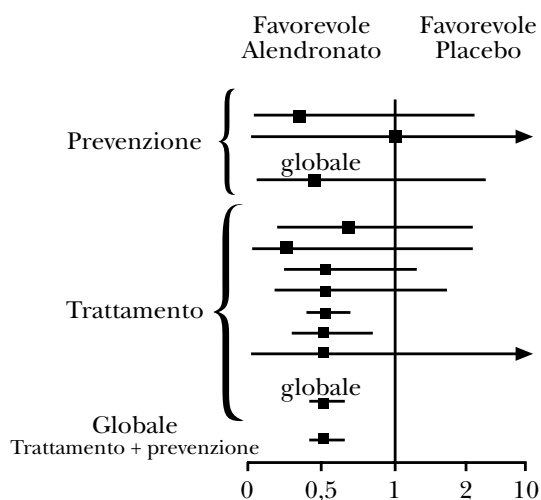
Confronto

I dati sopra riportati permettono di affermare che sia risedronato sia alendronato sono due farmaci vincenti, in quanto entrambi efficaci sull'endpoint fondamentale dell'osteoporosi: la frattura.

Molto più complesso risulta il paragone tra le due molecole, soprattutto quando deve essere fatto sulla base di studi diversi condotti su popolazioni differenti.

Risedronato è l'unica molecola che dispone di dati radiografici che dimostrano l'efficacia sulle fratture vertebrali già dopo un anno di terapia e di uno studio disegnato *ad hoc* per le fratture femorali.

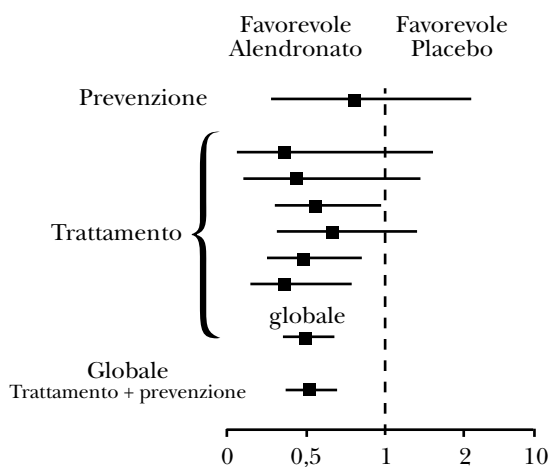
METANALISI ALENDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

Figura 1.
Metanalisi relativa
all'effetto di
alendronato sul
rischio di frattura
vertebrale

METANALISI ALENDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE NON VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

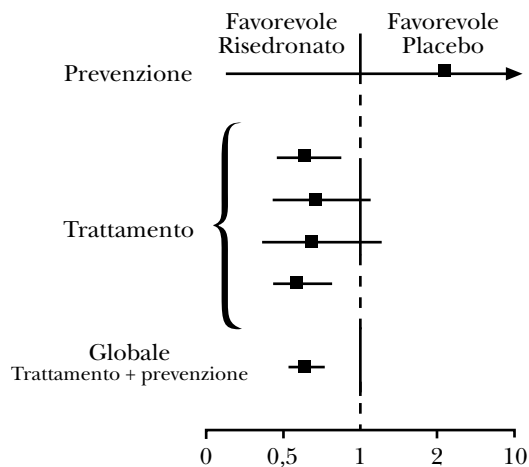
Figura 2.
Metanalisi relativa
all'effetto di
alendronato sul
rischio di frattura
non vertebrale

D'altra parte, alendronato appare la molecola in grado di assicurare un maggior impatto sulla riduzione degli eventi all'endpoint di 3 anni.

Vari sono i fattori che intervengono nella patogenesi della frattura vertebrale. Alcuni di questi, come ad esempio la propensione alle cadute, sono del tutto estranei al tessuto scheletrico, mentre altri sono in stretto rapporto. Tra questi vi sono la densità ossea, il turnover osseo e la qualità dell'osso che, in maniera apparentemente indipendente, intervengono nel minare la resistenza dell'osso e costituiscono l'obiettivo intermedio della terapia medica.

È d'attualità il dibattito relativo alla possibile correlazione esistente tra riduzione del rischio di frattura e variazioni della densità ossea indotte dalla terapia con inibitori

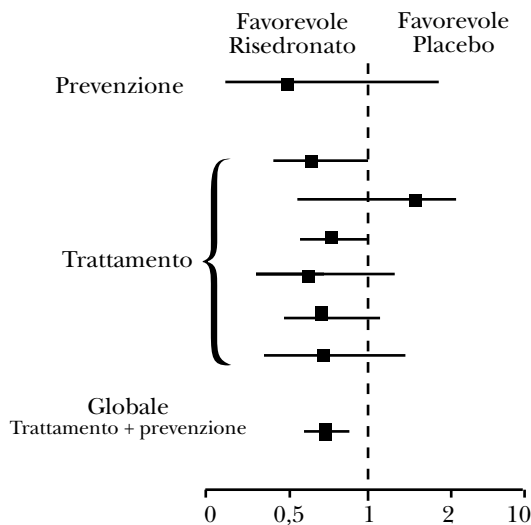
METANALISI RISEDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

Figura 3.
Metanalisi relativa all'effetto di risedronato sul rischio di frattura vertebrale

METANALISI RISEDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE NON VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

Figura 4.
Metanalisi relativa all'effetto di risedronato sul rischio di frattura non vertebrale

del riassorbimento osseo.

Già nel 1999 Hockberg e coll.,⁴ rianalizzando i dati relativi allo studio FIT con alendronato, avevano dimostrato come i soggetti che avevano ottenuto maggiori incrementi di massa ossea (superiori al 3%) erano quelli che avevano la minore incidenza di nuove fratture vertebrali. Successivamente, Wasnich e Miller⁵ hanno confermato la relazione tra aumento di densità e riduzione delle fratture considerando 13 trial clinici eseguiti con vari inibitori del riassorbimento osseo (alendronato, etidronato, HRT, raloxifene, calcitonina, tiludronato).

Per vari altri Autori questa relazione lineare tra densità e fratture non esisterebbe, in particolare dopo l'inclusione nell'analisi della calcitonina e di raloxifene che a fronte di variazioni modeste della BMD assicurerebbero riduzioni del rischio di frattura simili ad alendronato e risedronato.

Le conclusioni di queste analisi non sembrano tuttavia basate su solidi dati e difficilmente potranno essere pubblicate su un giornale accreditato dalle banche dati internazionali.

L'inclusione, infatti, di calcitonina e raloxifene appare viziata dal fatto che per calcitonina viene in genere selezionata una sola dose (quella intermedia) e non i risultati globali, mentre per raloxifene viene considerato solo il sottogruppo (quello senza pregresse fratture) con risultati più favorevoli. Inoltre, per entrambi i trattamenti non si tiene in debito conto dell'inefficacia sulla prevenzione delle fratture non vertebrali.

Malgrado le giustificate incertezze sulla proporzionalità tra effetti sulla massa e riduzione del rischio di frattura, appare comunque verosimile, in particolare quando parliamo di aminobisfosfonati, considerare la variazione densitometrica perlomeno un importante fattore predittivo. Ciò giustifica un confronto tra alendronato e risedronato in termini di variazioni indotte nella BMD.

Finora la mancanza di un vero studio di confronto tra le due molecole non permetteva un corretto paragone in quanto si dovevano raffrontare risposte terapeutiche avvenute in studi diversi, con coorti di pazienti con caratteristiche basali spesso molto differenti e con protocolli non sempre sovrapponibili.

Sono oggi disponibili⁶ i risultati di uno studio di confronto diretto tra le due molecole che ha reso possibile un'analisi comparativa.

Si tratta del primo studio di confronto tra alendronato e risedronato nel trattamento dell'osteoporosi e ha come endpoint la valutazione dei marker del turnover osseo e la BMD a livello vertebrale e femorale. Lo studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, ha coinvolto donne con osteoporosi post-menopausale suddivise in 3 gruppi:

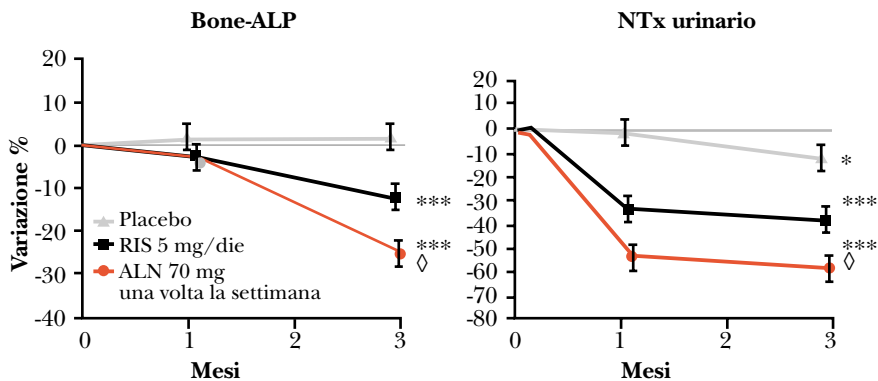
- **gruppo 1:** 224 soggetti che assumono alendronato 70 mg una volta alla settimana, al mattino a digiuno;
- **gruppo 2:** 225 soggetti che assumono quotidianamente 5 mg di risedronato, due ore dopo la colazione;
- **gruppo 3:** 109 soggetti in placebo.

Bisogna innanzitutto ricordare che l'assunzione di risedronato dopo 2 ore dalla colazione è approvata in molti Paesi e, in Italia, viene riportata sul foglietto illustrativo (prenda la compressa "...in qualsiasi momento della giornata, ad almeno 2 ore di distanza da cibo o bevande...").

L'analisi delle variazioni del marker del turnover osseo (figura 5) evidenzia come già dopo 3 mesi sia significativamente maggiore l'inibizione del turnover osseo che accompagna il trattamento con alendronato rispetto a risedronato. In particolare l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina si riduce del 26% con alendronato e del 13% con risedronato, a fronte di un aumento dell'1% del gruppo in placebo. Questo dato si conferma anche con l'NTx urinario che si riduce del 55%, 36% e 10% rispettivamente nel gruppo in alendronato, risedronato e placebo.

Com'era prevedibile, a questo dato bioumorale consegue anche una maggiore risposta densitometrica (figura 6) sia a livello della colonna sia del femore totale.

**ALENDRONATO VS RISEDRONATO
VARIAZIONE A 3 MESI DEI MARKER BIOCHIMICI**



*p<0,050;***p<0,0001: all'interno del trattamento
◇p<0,001 : alendronato vs risedronato

Hosking et al. IOF/WCO 2002

Figura 5.
Variazione dei
marker bioumorali
dopo tre mesi
di terapia

**ALENDRONATO VS RISEDRONATO
VARIAZIONE A 6-12 MESI DELLA BMD**

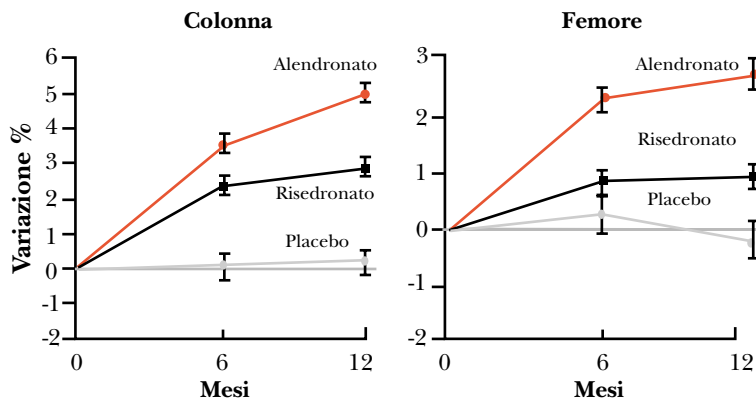


Figura 6.
Variazioni
densitometriche
dopo un anno
di terapia

Conclusioni

Dai dati di questo studio sembra emergere la maggiore potenza di alendronato alla dose di 70 mg/settimana rispetto a risedronato 5 mg/die (35 mg/settimana).

Questo potrebbe essere dovuto a due possibili ragioni:

1. la modalità di assunzione differente potrebbe giustificare una diversa frazione assorbita di farmaco. L'assorbimento orale dei bisfosfonati è da sempre il problema più rilevante. L'assorbimento è, infatti, molto modesto (1-5%) e diventa praticamente trascurabile in presenza anche di modeste quantità di cibo nello stomaco. Per questo motivo la modalità di assunzione ideale è quella classica al mattino a digiuno, aspettando più di 30 minuti prima di assumere cibo. Utilizzare modalità diverse, magari per migliorare la compliance, può determinare anche alla luce di questi risultati una netta riduzione dell'attività farmacologica.
2. Alendronato e risedronato sono oggi utilizzati a dosi giornaliere (10 e 5 mg/die rispettivamente) che sottintendono un rapporto di potenza di 1 a 2. Sia questo studio sia il raffronto di risultati clinici riportati nei vari trial indicano che il vero rapporto di potenza è assai vicino a 1 a 1.

In conclusione i risultati di una serie considerevole di trial clinici confermano la straordinaria efficacia sia di alendronato sia di risedronato nel trattamento dell'osteoporosi. Nel loro complesso i risultati indicano che l'effetto di alendronato 10 mg/die o 70 mg/settimana è superiore del 30-50% a quello di risedronato 5 mg/die.

Bibliografia

1. Cranney A, Guyatt G, Griffith L *et al.* **The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : IX : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.** *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):570-8
2. Cranney A, Wells G, Winnan A *et al.* **The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.** *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):508-16
3. Cranney A, Tugwell P, Adachi J *et al.* **The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.** *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):517-23
4. Hockberg MA, Ross PD, Black D *et al.* for the Fracture Intervention Trial Research Group. **Larger Increases in Bone Mineral Density During Alendronate Therapy Are Associated with a Lower Risk of New Vertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis.** *Arth Rheum* 1999; 42:1246-54
5. Wasnich RD, Miller PD. **Antifracture Efficacy of Antiresorptive Agents Are Related to Changes in Bone Density,** *JCEM* 2000; vol 85(1):231-36
6. Hosking D, Adami S, Felsemberg D *et al.* **Once Weekly Alendronate Produces a Greater Decrease in Bone Resorption Than Does Daily Risedronate.** *J Bone Mineral Res* 2002;17(Suppl 1):370