

PRIMO PIANO



**Davide Gatti,
Ombretta Viapiana**

Centro Ospedaliero
Clinicizzato
Università di Verona
Valeggio sul Mincio
(VR)

OSTEOPOROSI: NOVITÀ IN TEMA DI TERAPIA CON BISFOSFONATI

Studi di raffronto tra alendronato e risedronato

I bisfosfonati sono oggi considerati la terapia d'elezione per la maggior parte dei pazienti affetti da osteoporosi post-menopausale e da altre condizioni caratterizzate da bassa massa ossea e/o incremento del *turnover* osseo (osteoporosi cortisonica, morbo di Paget, morbo di Sudeck, osteogenesi imperfetta). Alendronato è stato il primo bisfosfonato per il quale sono stati condotti studi regolativi molto ampi, in grado di valutare l'impatto del trattamento sul vero problema clinico dell'osteoporosi e cioè sulle fratture. I risultati positivi emersi da questi trial giustificano il successo avuto da questa molecola e la sua diffusione in tutto il mondo per il trattamento dell'osteoporosi. Ad alendronato ha fatto seguito, alcuni anni dopo, risedronato.¹ Alendronato e risedronato sono tra le poche molecole che si sono finora dimostrate efficaci nella prevenzione di tutte le fratture vertebrali osteoporotiche.² Lo studio FIT, nei suoi due bracci,^{3,4} è quello che ha documentato la capacità di alendronato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese le femorali) in donne in menopausa con bassa massa ossea. 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

Risedronato può, a sua volta, vantare gli studi VERT^{5,6} e lo studio HIP⁷ che hanno dimostrato l'efficacia antifratturativa di questo trattamento, rispettivamente, sia nei confronti delle fratture vertebrali, sia di quelle femorali. Questi risultati positivi sono a loro volta confermati dalla metanalisi dei vari studi eseguiti utilizzando questa molecola.²

Entrambe le molecole sono attualmente disponibili in formulazione *once/weekly* sulla base di studi che ne hanno dimostrato la sostanziale sovrapposibilità (in termini di BMD) con il trattamento quotidiano.^{8,9} Lo schema terapeutico settimanale, anche in relazione alle particolari precauzioni che si devono tenere nell'assunzione di questi farmaci, rende certamente più semplice e accettato il trattamento con evidente miglioramento della compliance.

Dai dati sopra riportati emerge chiaramente come, sia risedronato, sia alendronato rappresentino due valide opzioni nella terapia dell'osteoporosi, sia in termini d'efficacia sulle fratture, sia di semplicità del trattamento. In genere appare inappropriato, e talora persino scorretto, confrontare l'efficacia di due far-

maci sulla base di studi diversi e, quindi, condotti su popolazioni differenti. Il miglior modo per raffrontare due farmaci è quello di condurre studi di raffronto diretto utilizzando i due farmaci nello stesso studio.¹⁰ Tuttavia, studi di questo genere non possono avere come obiettivo una differenza significativa sull'incidenza di fratture, poiché il campione di popolazione da studiare sarebbe imponente e del tutto irrealistico. Si tende quindi inevitabilmente a ricorrere a parametri surrogati quali, per esempio, l'effetto sulla BMD o quello sui *marker* del *turnover* osseo.

In passato è stato riportato uno studio di raffronto tra alendronato 70 mg/settimana con risedronato 5 mg/die assunto, secondo le indicazioni del foglietto illustrativo, due ore dopo colazione e un'ora prima di pranzo.¹¹ Dai risultati dello studio emerse come alendronato 70 mg/settimana determinasse riduzione degli indici di *turnover* osseo (NTX urinario: -55% alendronato; -36% risedronato: $p < 0,001$) e incrementi densitometrici (BMD lombare: +4,8% alendronato; +2,8% risedronato: $p < 0,001$) che erano quasi il doppio di quelli osservati con risedronato 5 mg/die, senza che ciò comportasse una maggior incidenza di effetti collaterali. La spiegazione di questa evidente differenza poteva tuttavia essere attribuita, sia a una diversa biodisponibilità dei due farmaci, sia a una maggior potenza di alendronato 70 mg. È ben noto l'effetto della presenza di anche minimi residui di cibo nello stomaco sull'assorbimento dei bisfosfonati, per cui è molto probabile che l'assunzione di risedronato 2-3 ore dopo la colazione ne abbia ridotto la biodisponibilità. Questo studio di raffronto ha comunque avuto come conseguenza l'abbandono di questa modalità di somministrazione degli amino-bisfosfonati orali, che debbono tassativamente essere assunti 30-60 minuti prima di qualsiasi alimento o bevanda diversa dall'acqua al mattino.

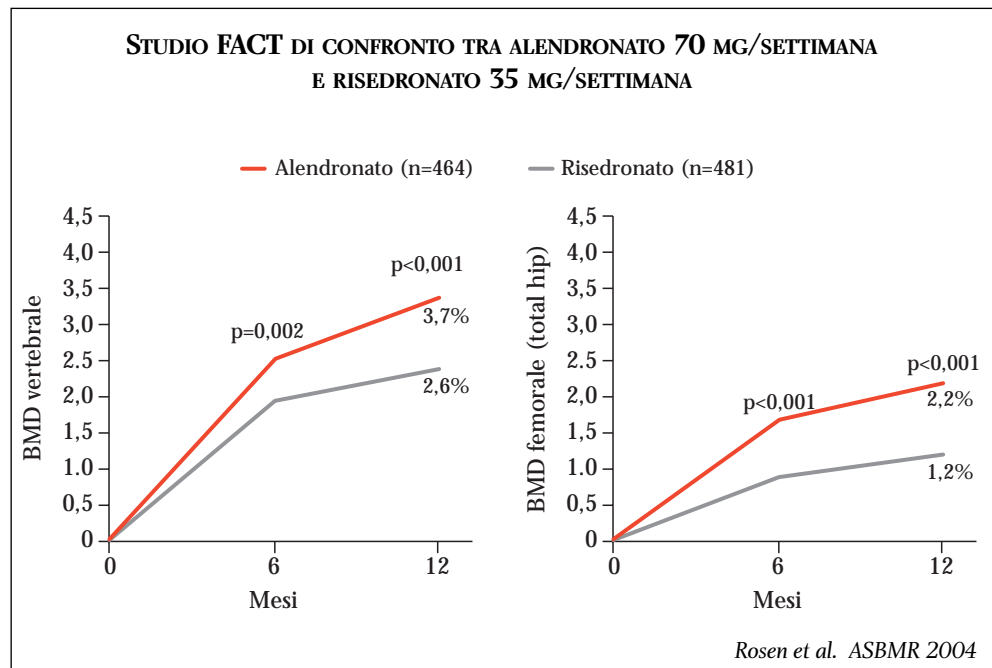
La potenza anti-osteoclastica di risedronato è risultata in numerosi modelli *in vitro* 4-10 volte superiore a quella di alendronato. Sulla base di questo rapporto gli studi registrativi con risedronato includevano sempre la dose di 2,5 mg/die, ritenendo questa dose già un po' superiore in termini di attività anti-osteoclastica a quella di alendronato 10 mg/die. I risultati degli studi clinici hanno tuttavia fatto ritenere che il reale rapporto di potenza sia molto vicino a 1:1. La discrepanza tra studi *in vitro* e studi *in vivo* potrebbe essere spiegata dalla diversa affinità e stabilità di legame delle due molecole per i cristalli di idrossiapatite dello scheletro.

Lo studio FACT

Recentemente (Congresso ASBMR, 2004) sono stati presentati i risultati di uno studio (Studio FACT)¹² in cui sono stati confrontati gli effetti densitometrici e sui *marker* di *turnover* osseo di alendronato 70 mg/settimana con quelli di risedronato 35 mg/settimana, un confronto testa a testa a parità anche di modalità d'assunzione. Lo studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di un anno ha coinvolto 1.053 donne in post-menopausa affette da osteoporosi. Il profilo di sicurezza e di tollerabilità è risultato sovrapponibile tra i due trattamenti. Alendronato 70 mg ha determinato, dopo un anno, incrementi densitometrici ossei superiori del 50-90% rispetto a quelli di risedronato 35 mg con una soppressione dei *marker* di *turnover* osseo superiore di circa il 30% (Figura 1).

La dimensione e la durata dei due studi di confronto tra alendronato e risedronato

Figura 1. Studio FACT di confronto tra alendronato 70 mg/settimana e risedronato 35 mg/settimana. Alendronato ha assicurato aumenti densitometrici significativamente maggiori.



dronato (alendronato 70 mg vs. risedronato 5 mg e alendronato 70 mg vs. risedronato 35 mg) non erano diseginate per l'effetto sulle fratture e prevedevano solo il dato di *safety* includendo ogni tipo di frattura, incluse quelle da imputare a traumi. Complessivamente nei due studi si sono verificati solo 32 e 26 eventi, rispettivamente, in pazienti in alendronato e risedronato.

Efficacia di lungo termine

Alendronato e risedronato rappresentano al momento i farmaci di riferimento per il trattamento dell'osteoporosi. La loro evidente efficacia e tollerabilità (legata anche allo schema settimanale) ha reso possibili trattamenti anche molto protratti. Tuttavia, i dati degli studi registrativi sulla prevenzione del rischio di frattura sono limitati ai primi 3-4 anni di terapia, per cui appare legittimo l'interrogativo se il beneficio si protragga per tutto il tempo in cui il farmaco viene assunto. Alcuni studi registrativi sono stati successivamente proseguiti e possono aiutarci a rispondere a questo legittimo interrogativo.

Lo studio VERT con risedronato sul rischio di fratture vertebrali morfometriche è stato proseguito in maniera controllata fino a 5 anni.¹³ Il trattamento con risedronato si associava a continui incrementi della massa ossea e veniva soprattutto confermata la persistenza di efficacia sul rischio di fratture vertebrali. I pazienti dello studio assegnati al trattamento attivo hanno poi proseguito il trattamento per altri due anni.¹⁴ Anche se non era più possibile avere dati di raffronto con un gruppo di controllo, era da rimarcare la bassa incidenza di eventi fratturativi, ancora molto inferiori rispetto a quelli attesi in soggetti non trattati.

Un analogo tipo di informazioni è disponibile anche per il bisfosfonato alendronato che, essendo entrato in commercio prima, può vantare periodi di terapia ancora più estesi; attualmente essi arrivano fino a 10 anni. In uno studio apparso nel marzo 2004 sul *New England Journal of Medicine* sono stati riportati, da

Bone e coll.,¹⁵ i dati relativi a pazienti trattati per 10 anni per l'estensione dell'iniziale studio di fase 3. I dati confermano che anche trattamenti prolungati nel tempo sono in grado di assicurare piccoli, ma continui aumenti della massa ossea. Il *turnover* anche dopo diversi anni di terapia rimane stabilmente inibito senza che vi siano né fenomeni di perdita di efficacia (progressiva ripresa del *turnover*), né di accumulo o di tossicità (ulteriore progressivo decremento dei *marker* di *turnover* osseo). L'estensione dello studio non includeva un gruppo in placebo, per cui i dati di efficacia sull'incidenza di fratture potevano essere desunti solo indirettamente.

L'incidenza di fratture non vertebrali verificatesi negli ultimi tre anni di terapia (dall'8° al 10° anno) era sovrapponibile a quella registrata nei pazienti in alendronato nei primi tre anni di terapia. Se consideriamo che i pazienti erano di 8 anni più vecchi e che l'età rappresenta un fattore di rischio di fratture (indipendente dalla massa ossea), questa osservazione fa ritenere che la terapia con alendronato si associ a un progressivo beneficio sul rischio di frattura. Questo dato suggerisce che la terapia a lungo termine con alendronato si associ non solo a un progressivo incremento della massa ossea ma anche a un consistente miglioramento "qualitativo".

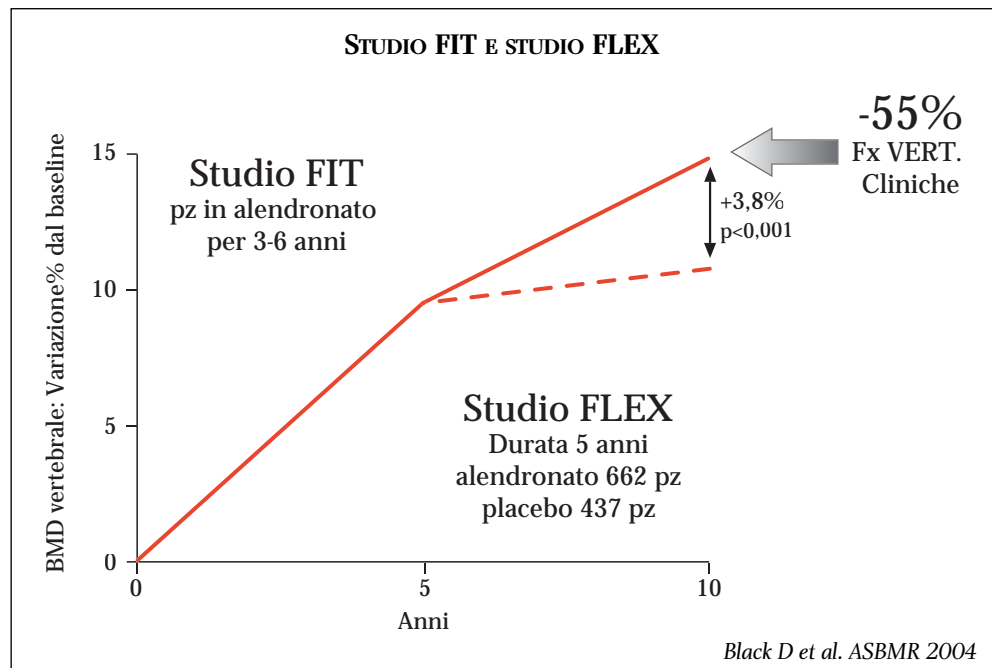
Nello studio di Bone e coll., molto interessanti sono anche i risultati relativi al gruppo che ha sospeso la terapia dopo cinque anni. A differenza di quello che si verifica per altri inibitori del *turnover* osseo, inclusi ormoni e risedronato, alla sospensione della terapia con alendronato non si verifica una fase di accelerata perdita ossea. Così, pazienti trattati per 5 anni mantenevano i risultati acquisiti alla colonna per almeno altri 5 anni dopo la sospensione della terapia, mentre si assisteva a una lieve diminuzione nelle strutture corticali (collo femore). Quest'ultima osservazione sembrerebbe indicare che un'eventuale sospensione della terapia, anche per qualche anno, non sia associata alla rapida perdita di protezione sul rischio di frattura.

Lo studio FLEX

Un'importante conferma a questa ipotesi è emersa dall'analisi (Congresso dell'ASBMR 2004) dei risultati dello studio FLEX, estensione dello studio FIT, considerato ancor oggi lo studio clinico di riferimento per il trattamento dell'osteoporosi. Nello studio FLEX, i pazienti trattati per 5 anni con alendronato sono stati suddivisi in due gruppi che per altri 5 anni o sono stati messi in placebo o hanno proseguito la terapia con alendronato. Nei pazienti in placebo dopo 5 anni di terapia con alendronato i valori densitometrici a livello lombare sono rimasti sostanzialmente stabili, a conferma di quanto già emerso nello studio di Bone e coll. Nei pazienti che hanno proseguito la terapia, i valori densitometrici ossei sono ulteriormente migliorati alla colonna e sono rimasti stabili al femore. Quest'ulteriore miglioramento nei pazienti che sono rimasti in terapia con alendronato, seppure di apparente modesta entità (+3,8%), si è accompagnato a una rilevante e significativa riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali sintomatiche (-55%). Quest'osservazione dimostra i vantaggi del proseguimento anche a lungo termine di un trattamento con alendronato, esclude eventuali effetti "tossici" suggerendo, piuttosto, un progressivo miglioramento anche dei parametri qualitativi ossei (Figura 2).

Lo studio FLEX appare particolarmente interessante non solo perché ha di-

Figura 2. Studio FIT e studio FLEX. I maggiori vantaggi, sia densitometrici, sia sulle fratture si sono registrati nel gruppo trattato per 10 anni.



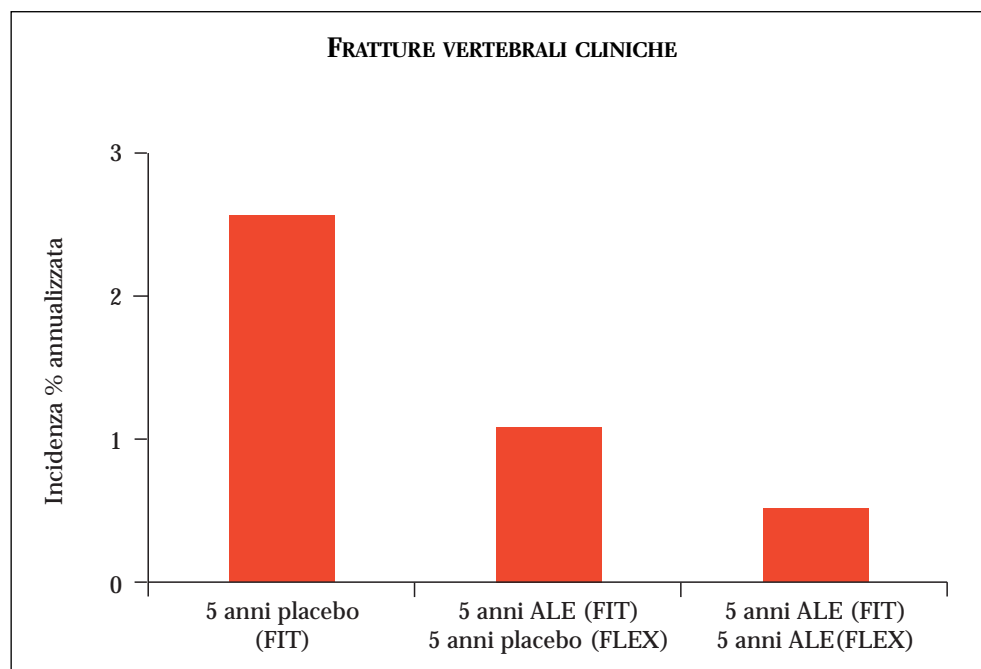
mostrato l'evidente effetto protettivo che il proseguimento della terapia assicura, ma anche perché permette di "stimare" l'effetto sulle fratture del trattamento con alendronato una volta sospesa la terapia (pazienti del FLEX in placebo). La popolazione basale del FLEX è costituita da un 50% circa di soggetti con almeno una frattura pregressa o un T-score femorale $< -2,5$; la subanalisi eseguita da Levis nel 2002¹⁶ per valutare l'effetto di alendronato sulle fratture cliniche ha selezionato nello studio FIT una popolazione con le medesime caratteristiche fornendo il rischio assoluto di fratture vertebrali cliniche a un anno. Il resto della popolazione del FLEX (un altro 50%) è invece costituito da pazienti senza fratture pregresse e con osteopenia che hanno partecipato al FIT2¹⁷ e dei quali possediamo quindi i dati relativi alle fratture vertebrali cliniche nel corso di questo primo studio.

Sulla base di queste informazioni, e considerando che in pazienti non trattati il rischio di frattura raddoppia circa in 10 anni, è possibile ricavare una stima dell'incidenza di fratture annualizzata a 10 anni di follow-up nei tre gruppi di pazienti: a) pazienti mai trattati; b) pazienti trattati per soli 5 anni; c) pazienti trattati continuativamente per 10 anni (Figura 3).

Dalla Figura emerge un sostanziale vantaggio della terapia continuativa, ma anche il persistere di un buon grado di protezione nelle pazienti che hanno fatto in passato un protratto ciclo terapeutico con alendronato.

In conclusione, lo studio FLEX ha, per la prima volta, dimostrato che un trattamento di lunghissimo termine (10 anni) con un bisfosfonato come alendronato determina progressivi e continui miglioramenti della massa ossea e, soprattutto, una crescente protezione dal rischio di fratture: protezione che rappresenta senza dubbio il principale indicatore di "buona qualità" del tessuto osseo.

Figura 3. "Stima" del rischio di fratture cliniche annualizzato in pazienti con età media di 78 anni (con pregresse fratture vertebrali o T-score femorale <-2,5 nel 50% dei casi) in funzione della terapia pregressa con alendronato: pazienti mai trattate, pazienti trattate solo per 5 anni e pazienti trattate continuativamente.



Bibliografia

1. National Osteoporosis Foundation 2003. **Osteoporosis: Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis**. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation
2. 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**. *Endocr Rev* 2002; 23 (4), 570-578
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE *et al*, for the Fracture Intervention Trial Research Group. **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):2077-2082
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC *et al*. for the FIT Research Group. **Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial**. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4118-4124
5. 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**. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al*. **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):1344-1352
7. McClung M, Geusens P, Miller PD *et al*. **Effect of Risedronate on hip fracture risk in elderly women**. *N Engl J Med* 2001; 244: 333-40

8. Schnitzer T, Bone, H, Crepaldi G *et al.* **Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis.** *Aging (Milano)* 2000;12(1):1-12
9. Brown JP, Kendler DL, McClung MR *et al.* **The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis.** *Calcif Tissue Int* 2002;71(2):103-111
10. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA *et al.* **Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect.** *JAMA* 1999;282(14):1371-1377
11. Hosking D, Adami S, Felsenberg D *et al.* **Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate.** *Curr Med Res Opin* 2003;19:383-394
12. Rosen CJ, Hochberg M, Bonnick S *et al.* **Treatment with Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared to Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women with Postmenopausal Osteoporosis: a Randomized, Double-Blind Study.** *JBMR* 2005;20(1):141-151
13. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H *et al.* **Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience.** *Bone* 2003; 32(2):120-126
14. Sorensen O, Geomare S, Wenderoth D *et al.* **Sustained effect of risedronate: a 7 year study in postmenopausal women.** *Calcif Tissue Int* 2004; 72(4):P-275,402
15. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP *et al.* **Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women.** *N Engl J Med* 2004 350(12):1189-1199
16. Levis S, Quandt SA, Thompson D *et al.* **FIT Research Group. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial.** *J Am Geriatr Soc* 2002;50(3):409-415
17. Cummings SR, Black DM, Thompson DE *et al.* **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):2077-2082