

PRIMO PIANO

IBANDRONATO: UN NUOVO APPROCCIO PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE



**Maurizio Rossini,
Ombretta Viapiana,
Luca Idolazzi,
Elena Fracassi**

*Cattedra
di Reumatologia,
Università di Verona*

Introduzione

Lo scopo dell'intervento farmacologico nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è quello di ridurre l'incidenza di fratture e, di conseguenza, il relativo impatto sulle pazienti e sul servizio sanitario. I bisfosfonati per via orale sono i farmaci di prima linea per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. In particolare, gli aminobisfosfonati alendronato e risedronato si sono da tempo dimostrati capaci di ridurre l'incidenza di fratture, sia vertebrali sia non vertebrali, e di aumentare la densità minerale ossea (BMD) della colonna vertebrale e del femore. Comunque, nella pratica clinica, nonostante il trattamento sia raccomandato in tutte le pazienti con una pregressa frattura osteoporotica vertebrale o di femore, meno del 20% di queste pazienti riceve una cura adeguata da parte del medico e, qualora essa sia intrapresa, il beneficio terapeutico è spesso compromesso dalla bassa *compliance* e dalla scarsa persistenza alla terapia prescritta.

Da qui l'esigenza di avere a disposizione nuovi farmaci o nuovi schemi terapeutici che, oltre a possedere dimostrazioni convincenti della capacità di ridurre l'incidenza di fratture osteoporotiche, rendano anche il trattamento dell'osteoporosi più credibile e più fattibile. In questo senso va interpretato il razionale del trattamento mensile con ibandronato, evoluzione del precedente passaggio dal trattamento giornaliero a quello settimanale con bisfosfonati.

L'importanza di un'adeguata aderenza al trattamento

L'aderenza alla terapia, cioè la persistenza e la *compliance* al trattamento dell'osteoporosi è scarsa. Per una condizione cronica e inizialmente asintomatica come l'osteoporosi post-menopausale, ciò è in linea con i dati generali, che riportano basse percentuali di persistenza in trattamento per le malattie croniche. Studi clinici indicano che solo una percentuale di pazienti compresa tra il 31 e il 58% continua il trattamento giornaliero o settimanale con bisfosfonati per un periodo di 1 anno dall'inizio della terapia [1]. Tra le pazienti che continuano il trattamento con i bisfosfonati la *compliance*, cioè la corretta assunzione delle dosi raccomandate, è spesso scarsa, poiché una percentuale considerevole di esse non assume un'adeguata quantità del farmaco prescritto.

Uno studio sulle prescrizioni erogate dalle farmacie degli Stati Uniti ha mostrato che solamente il 45% delle pazienti, anche se in trattamento settimanale anziché giornaliero, manifesta una buona *compliance* avendo il farmaco disponibile per almeno l'80% del tempo nel corso di 1 anno [2].

Come in molte patologie croniche, quali le cardiopatie, l'iperlipidemia, l'epilessia e la schizofrenia, l'interruzione precoce e la scarsa *compliance* al trattamento riducono il potenziale beneficio terapeutico anche nell'osteoporosi. Anche il farmaco migliore può non determinare i risultati clinici attesi se non viene assunto come raccomandato. Vi sono, in effetti, numerose dimostrazioni del fatto che la scarsa aderenza al trattamento con bisfosfonati pregiudica i risultati clinici, in termini sia di soppressione degli indici laboratoristici di riassorbimento osseo sia di effetti densitometrici, ma, ciò che più importa, anche di riduzione terapeutica del rischio di fratture e di contenimento dei costi sanitari correlati (Tabella 1).

TABELLA 1. EFFETTI DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA	
Indici del turnover osseo	Studio IMPACT [3]: nel 60% delle pazienti che assumevano correttamente il trattamento con risedronato si è osservata una riduzione clinicamente significativa, superiore al 50%, dei <i>marker</i> biochimici di riassorbimento osseo, mentre lo stesso livello di riduzione si è verificato solamente nel 20% delle pazienti con inadeguata <i>compliance</i> .
BMD	Studio CANDOO [4]: i pazienti che non hanno interrotto la terapia con bisfosfonati o hanno assunto più dell'80% della dose prescritta hanno ottenuto aumenti significativi dei valori di BMD. Al contrario, i pazienti meno aderenti alla terapia non hanno ottenuto miglioramenti significativi della BMD prima di 3 anni.
	In uno studio clinico su 176 donne [5] gli aumenti dei valori di BMD a livello della colonna vertebrale e dell'anca sono stati significativamente maggiori nelle pazienti con una <i>compliance</i> alla terapia con bisfosfonati $\geq 66\%$ rispetto alle pazienti con <i>compliance</i> inferiore.
Rischio di fratture	Un'analisi che ha utilizzato i dati di oltre 11.000 pazienti ha evidenziato che il rischio di fratture era inferiore (-16%) in quelle con maggiore <i>compliance</i> [6].
	I dati provenienti dal Medstat MarketScan Research Database su 37.698 donne che avevano ricevuto una prescrizione con bisfosfonati hanno evidenziato un rischio di fratture non vertebrali significativamente più basso (-25%; -36% per le fratture d'anca) per le pazienti persistenti rispetto a quelle non persistenti. Percentuali simili di riduzione del rischio di fratture (-21%; -33% per le fratture d'anca) sono state riscontrate nelle pazienti che avevano una buona <i>compliance</i> al trattamento rispetto a quelle con scarsa <i>compliance</i> [7].
Costi sanitari	I dati provenienti da un ampio <i>database</i> di un'assicurazione sanitaria indicano che 1 anno di terapia ininterrotta con estrogeni, bisfosfonati o raloxifene comporta una riduzione significativa dei costi per persona, rispettivamente di 56 dollari per prestazioni mediche, di 38 dollari per servizi ospedalieri a pazienti ambulatoriali, di 9 dollari per le spese di analisi di laboratorio e di 155 dollari per i costi ospedalieri [8].
	Esiste una correlazione significativa tra la scarsa aderenza alla terapia per l'osteoporosi e l'aumento delle ospedalizzazioni (+10%) e dei costi sanitari (+14%) [9].

Per migliorare l'aderenza alla terapia dell'osteoporosi è necessario conoscerne i determinanti, ovvero i motivi per cui le pazienti interrompono l'assunzione o non assumono correttamente il farmaco prescritto, in particolare nella pratica clinica. Queste informazioni sono ricavabili solo in parte dagli studi clinici, perché questi vengono condotti in pazienti selezionati e in condizioni di utilizzo controllate [10, 11]. Al contrario, nella pratica clinica, i trattamenti vengono somministrati a pazienti che possiedono un'ampia variabilità di caratteristiche, prima fra tutte la comorbidità.

Quali sono dunque i determinanti dell'aderenza alla terapia nella pratica clinica?

A questa domanda si può rispondere con i risultati di un recente studio multicentrico italiano [12]. In 9851 donne in post-menopausa afferite a 141 centri italiani per la diagnosi e cura dell'osteoporosi sono stati specificamente indagati la persistenza e la *compliance* alla terapia anti-osteoporotica e i principali fattori condizionanti. I farmaci considerati erano quelli approvati in Italia per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale fino al 2002: supplementi di calcio±vitamina D, terapia ormonale sostitutiva, raloxifene 60 mg/die, clodronato 100 mg i.m. ogni 7-14 giorni, risedronato 5 mg/die, alendronato 10 mg/die, alendronato 70 mg/settimana. La migliore persistenza e *compliance* al trattamento si è osservata, tra le opzioni allora disponibili, con l'uso settimanale *per os* del bisfosfonato.

Nella Figura 1 sono riportate le principali cause di interruzione del trattamento.

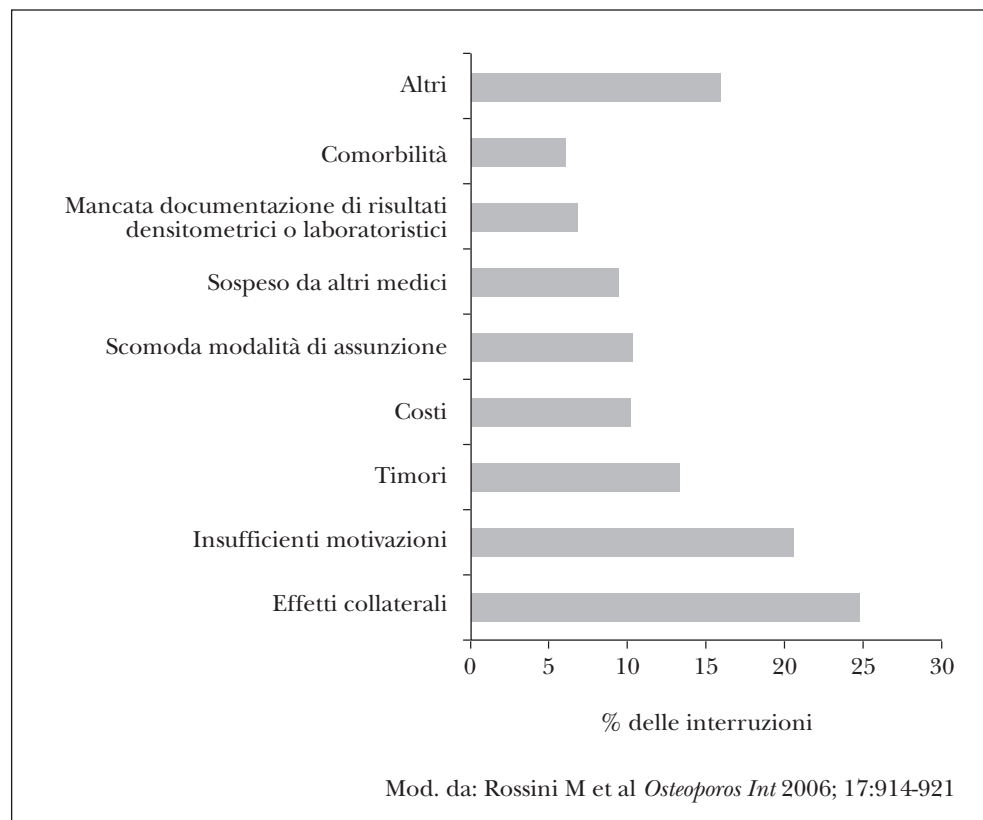


Figura 1. Principali motivi di interruzione del trattamento

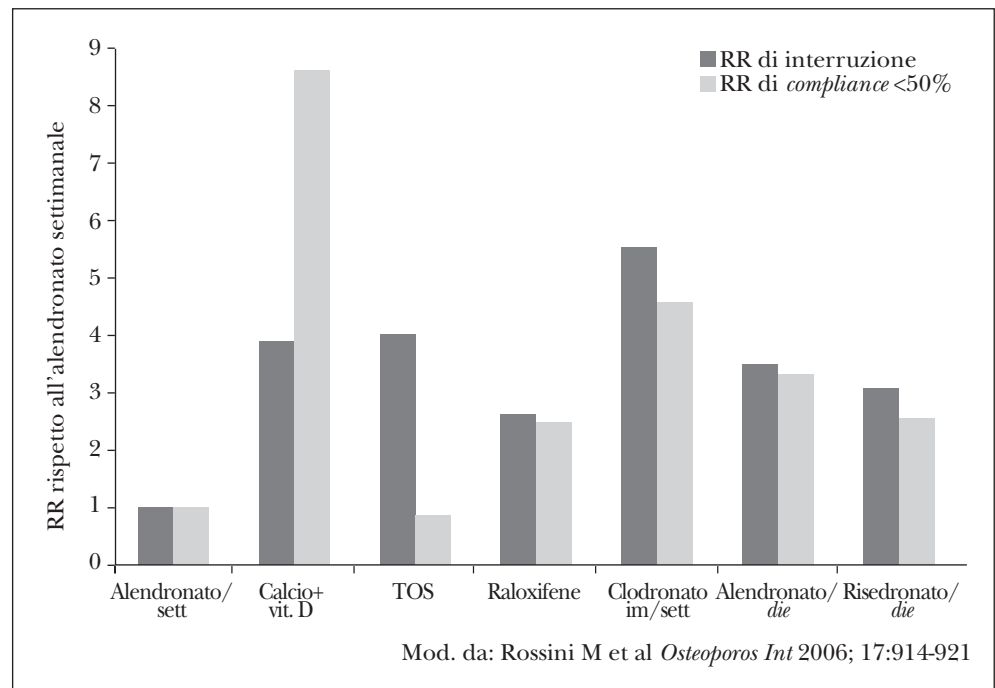
Tali cause variano in funzione del farmaco impiegato: timore degli eventi avversi per la terapia ormonale sostitutiva, scarsa motivazione per calcio±vitamina D e clodronato, effetti collaterali per risedronato, alendronato e raloxifene. Fattori responsabili della scarsa aderenza alla terapia anti-osteoporotica sono l'uso concomitante di farmaci gastro-protettori e di benzodiazepine, presumibilmente come conseguenza di una sottostante comorbidità, e l'assenza di dati relativi alla densità minerale ossea. Dall'altra parte, l'aderenza al trattamento risulta significativamente superiore nelle pazienti con fattori di rischio riconosciuti per osteoporosi, quali la bassa densità minerale ossea, la menopausa precoce, le pregresse fratture vertebrali e la terapia cortisonica. Presentano un'elevata aderenza anche le pazienti che assumono cronicamente FANS; ciò potrebbe essere spiegato dall'elevata percentuale di fratture vertebrali che contraddistingue questo gruppo di pazienti. Invece sorprende il fatto che una pregressa storia di fratture non vertebrali non sia associata a una migliore persistenza e/o *compliance* a uno specifico trattamento anti-osteoporotico, probabilmente perché questo tipo di fratture è ritenuto correlato più alle cadute e ai traumi che alla fragilità scheletrica.

La causa più importante di sospensione della terapia con i bisfosfonati giornalieri o settimanali è rappresentata dagli effetti collaterali, in particolare interessanti il tratto gastroenterico superiore, come riportato anche in altri studi clinici [13-15]. Indagini telefoniche hanno evidenziato percentuali di interruzione della terapia giornaliera con bisfosfonati per via orale, a causa di eventi avversi, sino a circa il 50% [16,17]. Uno studio ha evidenziato che la disfagia e l'esofagite contribuiscono in maniera notevole a una più breve persistenza in trattamento [1].

Nella pratica clinica italiana anche la scomoda o complessa modalità di assunzione dei bisfosfonati per via orale, che deve essere seguita rigidamente, mette a rischio l'aderenza al trattamento. È noto infatti che, per garantire la tollerabilità a livello del tratto gastrointestinale superiore e rendere massima la biodisponibilità, le pazienti devono assumere il farmaco con un bicchiere d'acqua, restare con il busto eretto per un periodo di almeno 30 minuti dopo l'assunzione e osservare uno stretto digiuno prima e dopo l'assunzione. È quindi comprensibile che il seguire quotidianamente o settimanalmente queste rigide modalità di assunzione risulti scomodo e poco compatibile con le abitudini delle pazienti. In uno studio della durata di 6 mesi condotto su 178 donne in postmenopausa, il 14,3% delle pazienti non persistenti aveva citato la scomodità di assumere frequentemente alendronato come motivo dell'interruzione precoce della terapia [14]. Questi risultati sono stati confermati anche da un altro studio osservazionale [15] nel quale una percentuale significativamente più elevata di pazienti in trattamento con alendronato giornaliero ha riferito difficoltà nell'assunzione del bisfosfonato rispetto alle pazienti in terapia con raloxifene.

Nella pratica clinica la motivazione è risultata [12] un altro determinante importante dell'aderenza, come prevedibile nelle malattie croniche e asintomatiche quale l'osteoporosi, dove la maggior parte delle pazienti non percepisce una chiara evidenza della malattia. In questo caso risulta rilevante un'adeguata attività di *counseling* da parte del medico, che deve acquisire il necessario consenso informato al trattamento, spiegandone gli obiettivi e le aspettative. Nella già citata esperienza multicentrica italiana, l'aderenza al trattamento è apparsa influenzata anche dal medico che effettua la prescrizione, risultando significati-

Figura 2.
Rischio relativo
di interruzione
o di *compliance*
inferiore al 50%
di vari trattamenti
rispetto
al bisfosfonato orale
settimanale



vamente minore nel caso in cui il farmaco venga prescritto dal medico di medicina generale o dall'ortopedico. L'aderenza al trattamento è risultata invece rafforzata dalla possibilità di poter documentare i risultati della terapia mediante densitometria o esami laboratoristici. Al di là della discussione successiva sul valore di tali surrogati in relazione all'efficacia del trattamento, appare quindi comunque importante che un farmaco sia in grado di determinare, in tempi ragionevoli, sostanziali incrementi densitometrici o significative variazioni dei *marker* laboratoristici di *turnover* osseo.

Nella pratica clinica è risultato inoltre evidente che uno schema posologico meno frequente, quale l'approccio settimanale orale, ma non intramuscolare, può consentire un netto miglioramento dell'aderenza al trattamento, in termini sia di persistenza sia di *compliance* (Figura 2).

Altri studi clinici hanno mostrato che le pazienti preferiscono una somministrazione meno frequente di bisfosfonati rispetto a quella giornaliera, ritenendola più comoda e più adatta a garantire la *compliance* [18, 19]. In effetti, l'analisi di numerosi *database* sanitari di pazienti in ambito clinico mostra che la persistenza in trattamento per 1 anno aumenta del 12-29% adottando schemi posologici settimanali di bisfosfonati e che anche la *compliance* migliora [1, 2]. Infatti, circa la metà (41-55%) delle pazienti con schema posologico settimanale risulta avere un'elevata *compliance* (assumendo più dell'80% della terapia prescritta) rispetto al 23-40% solamente di coloro che assumono bisfosfonati secondo lo schema posologico giornaliero.

Nonostante questo importante passo avanti, va ricordato che l'aderenza alla somministrazione settimanale rimane bassa, pari al 50% circa dopo 1 anno. Con un'aderenza di questo livello, in una patologia cronica come l'osteoporosi, ci si può domandare se il bilancio benefici/costi-rischi di effetti collaterali rimanga positivo, non solo in termini individuali, ma soprattutto socio-sanitari.

Anche se la maggioranza dei trattamenti ha dimostrato nei *trial* di ridurre l'incidenza di fratture già nei primi 6-12 mesi, nella realtà clinica, con un'aderenza al 50%, l'impatto in termini assoluti appare modesto. Inoltre vi è motivo di ritenere che alla sospensione di trattamenti effettuati per soli 6-12 mesi consegua un rapido incremento del rischio di frattura, specie per quei trattamenti anti-riassorbitivi per i quali è stata descritta alla sospensione una rapida ripresa degli indici di *turnover* osseo o della perdita densitometrica. Infine, anche se il trattamento non è stato interrotto, non è detto che l'assunzione di dosi inferiori a quelle prescritte si traduca comunque in una riduzione del rischio di frattura, specie per raloxifene o per i bisfosfonati meno potenti.

Tuttavia le esperienze con la somministrazione settimanale di bisfosfonati indicano che la strategia di utilizzare schemi posologici meno frequenti per migliorare l'aderenza è corretta. In tal senso lo schema settimanale rappresenta solamente il primo passo ed è ragionevole ritenere che somministrazioni ancora meno frequenti possano risultare ulteriormente più comode e gradite, specie in pazienti poco motivate, che non gradiscono sentirsi "malate" o medicalizzate, o affette da comorbidità e in politrattamento con farmaci "salvavita" o sintomatici.

Per quanto riguarda in particolare l'uso degli aminobisfosfonati, gli unici che, grazie alla loro elevata potenza e affinità per l'osso, possono consentire lunghi intervalli tra le somministrazioni, vi sono anche motivazioni di farmacocinetica per le quali il prolungamento dell'intervallo tra le dosi potrebbe fornire maggiori garanzie in termini di tollerabilità gastrointestinale e quindi, anche da questo punto di vista, di aderenza. Poiché, infatti, è noto che il contatto ripetuto tra i bisfosfonati e il tratto gastrointestinale superiore è causa potenziale di eventi avversi [20], e in particolare della descritta irritazione esofagea [21], la riduzione della frequenza di tale contatto potrebbe diminuire la gravità e la probabilità di insorgenza di queste lesioni o consentirne la fisiologica guarigione, prevista in pochi giorni. In effetti, è stato riportato che in cani anestetizzati l'esposizione a una dose singola di alendronato può provocare una lieve irritazione esofagea, che diventa significativa dopo diversi giorni di esposizione continua al bisfosfonato, mentre la somministrazione settimanale, persino con dosi più elevate, risulta meno a rischio in tal senso [21]. Pertanto vi è il razionale per ritenere che l'aumento del rischio di effetti collaterali gastrointestinali, imputabile all'incremento della monodose di aminobisfosfonato necessario per consentire somministrazioni più diluite nel tempo, sia perlomeno controbilanciato dalla prevista riduzione del rischio conseguente al prolungamento dell'intervallo tra le dosi. È presumibile che anche in pazienti con occasionali erosioni esofagee, per esempio da reflusso esofago-gastrico, la somministrazione intermittente del bisfosfonato non interferisca con la loro guarigione spontanea.

Profilo farmacologico di ibandronato

Ibandronato è tra i più potenti aminobisfosfonati ed è stato innanzitutto valutato nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e della patologia metastatica ossea, nelle quali ha dimostrato la sua efficacia e utilità clinica. Nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, già nel 1996 è stata riportata anche per ibandronato la prevedibile capacità di incrementare la densità minerale ossea, a livello sia vertebrale sia femorale, e di riportare il *turnover* osseo ai livelli pre-menopausali, con la posologia orale ottimale di 2,5 mg/die [22]. Tuttavia, grazie al-

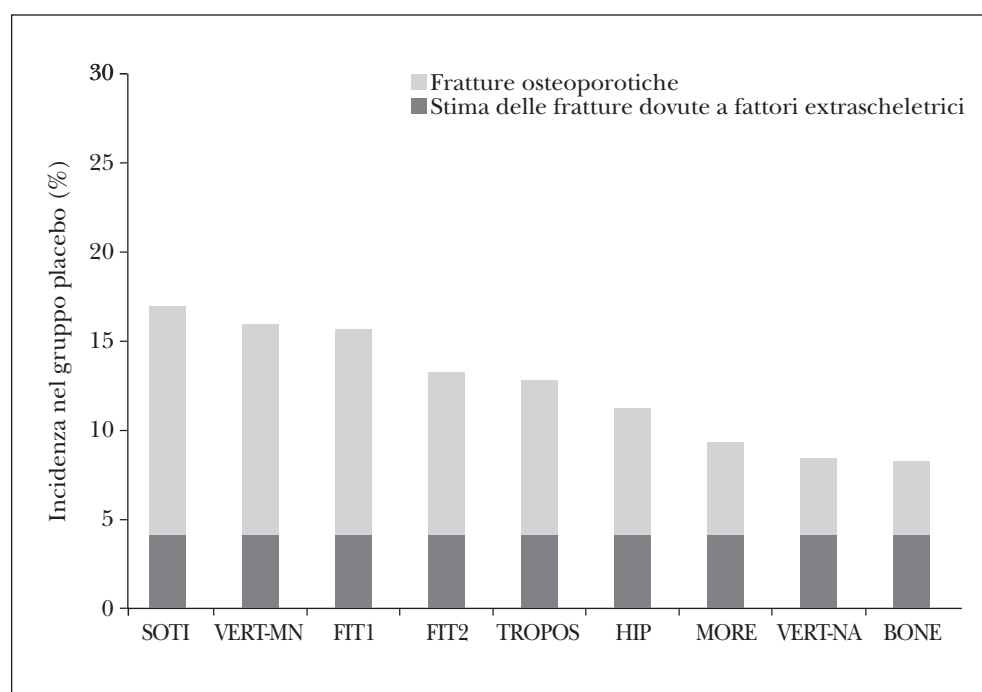
la potente e prolungata soppressione del riassorbimento osseo e alla grande affinità di legame con la componente mineralizzata dell'osso, maggiore rispetto a quella di clodronato e risedronato [23], e quindi alla prolungata persistenza nel tessuto scheletrico, ibandronato presentava grandi potenzialità nel trattamento dell'osteoporosi non solo in termini di efficacia, ma anche di *compliance*. Considerata infatti anche la tipologia dei pazienti candidati, spesso anziani affetti da comorbidità e in politrattamento, risultava particolarmente interessante la possibile somministrazione a intervalli dell'ordine di settimane o mesi.

Nel 2001 sono stati pubblicati i risultati densitometrici e laboratoristici a 2 anni di uno studio [24] condotto con ibandronato *per os* al dosaggio continuativo di 2,5 mg/*die* e a quello intermittente di 20 mg/di alterni x 12 dosi ogni 3 mesi: le pazienti trattate con il farmaco attivo ricevevano quindi sostanzialmente la medesima dose cumulativa di ibandronato. A livello sia vertebrale sia femorale si sono osservati incrementi densitometrici significativi e sostanzialmente equivalenti rispetto al placebo, con una riduzione dei *marker* di riassorbimento osseo superiore al 50% già nei primi mesi. Questi risultati, densitometrici e laboratoristici, erano almeno equivalenti a quelli osservati con altri bisfosfonati contenenti azoto, di provata efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali. Inoltre, si ricorda che in molti studi gli aumenti di BMD [25-27], come le riduzioni dei *marker* di *turnover* osseo [27-29], sono risultati predittivi, in maniera significativa e indipendente, della riduzione del rischio di fratture in corso di trattamento con antiriassorbitivi.

Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati, in termini di effetti sul rischio di frattura, di uno specifico studio [30] condotto con i succitati dosaggi di ibandronato, giornaliero o intermittente, in 2946 donne affette da osteoporosi postmenopausale già complicata da almeno una frattura vertebrale (*iBandronate Osteoporosis trial in North America and Europe, BONE*). In entrambi i gruppi di trattamento si è osservata una riduzione significativa, di oltre il 50%, rispetto al placebo, dell'incidenza di fratture vertebrali, a dimostrazione dell'efficacia antifratturativa di ibandronato. In particolare, a 3 anni, la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali è stata pari al 62% nelle pazienti in trattamento con ibandronato giornaliero rispetto a quelle che assumevano solo calcio e vitamina D, percentuale di riduzione tra le più elevate tra quelle osservate con i farmaci attualmente disponibili. Il trattamento ha determinato, in particolare già a 1 anno, una significativa riduzione delle fratture vertebrali di grado moderato e grave [31], di quelle cioè con maggiore impatto clinico e socio-economico e a maggior rischio di recidiva. La riduzione del rischio è risultata indipendente dalle caratteristiche basali delle pazienti, quali il numero di fratture vertebrali pregresse o la presenza di fratture cliniche anamnestiche.

In questo studio, nella totalità della casistica, non si sono invece osservate differenze significative tra il trattamento con ibandronato e quello con solo calcio e vitamina D in termini di incidenza di fratture non vertebrali. Ciò può essere ragionevolmente ascritto alla selezione di una popolazione a basso rischio, con valori basali medi di BMD femorale (*T-score* del collo = -2; *T-score* totale = -1,7) non indicativi di osteoporosi e mediamente più elevati di quelli (*T-score* < -2,3) indagati in altri studi analoghi [32-36]. Di conseguenza, l'incidenza di fratture non vertebrali è stata troppo bassa per poter fare emergere un'attività terapeutica. Va infatti ricordato che una discreta quota di fratture è legata a fattori di

Figura 3. Incidenza di fratture non vertebrali in diversi trial



rischio clinici extrascheletrici, più correlati al rischio di caduta che alle condizioni dell'osso [37]. Pertanto, in particolare negli studi nei quali si verifica un basso numero di eventi e/o nei quali la massa ossea dei pazienti non è particolarmente ridotta, questo tipo di fratture, al di fuori della potenzialità dell'intervento farmacologico, può incidere pesantemente sull'evidenza dei risultati (Figura 3).

In effetti, in un sottogruppo dello studio BONE di pazienti con bassa BMD (T -score del collo femorale < -3) un'analisi *post hoc* ha evidenziato una riduzione (-69%) statisticamente significativa nell'incidenza di fratture non vertebrali con il trattamento giornaliero con ibandronato. Nel *Fracture Intervention Trial* (FIT) [32], condotto con alendronato, si è osservata una riduzione significativa nel sottogruppo di pazienti con pregressa frattura vertebrale o con T -score del femore inferiore a $-2,5$, e anche nell'*Hip Intervention Program Study* (HIP) [35], con risedronato, la riduzione del rischio di fratture non vertebrali era evidente solo in presenza di documentata osteoporosi femorale.

Recentemente, è stata riportata un'interazione tra capacità di alendronato di ridurre significativamente il rischio di fratture non vertebrali e *turnover* osseo [38]. Ciò è atteso dal punto di vista fisiopatologico, se si considera che le fratture non vertebrali riguardano soprattutto l'osso corticale, in genere solo parzialmente interessato dal *turnover* osseo, specie se normale o basso.

È quindi possibile che, come per i valori di densitometria, esista una soglia minima di *turnover* osseo sotto la quale non è possibile ottenere una riduzione significativa del rischio di fratture non vertebrali con l'uso di qualsiasi farmaco antiassorbitivo, e che ciò possa giustificarne l'inefficacia emersa in alcuni studi.

Nello studio BONE, con l'uso giornaliero o intermittente di ibandronato orale, non si sono osservate differenze significative tra i due regimi, oltre che negli

effetti densitometrici e laboratoristici, nella capacità di ridurre il rischio di fratture vertebrali [30]. Va sottolineato come lo studio BONE fornisca la prima dimostrazione certa di un effetto antifratturativo di una somministrazione intermittente di un bisfosfonato, con un intervallo tra le dosi di circa 2 mesi. L'evidenza di una efficacia confrontabile tra questi due regimi di trattamento ha confermato la possibilità per ibandronato di una frequenza di somministrazione inferiore a quella giornaliera o settimanale.

Ibandronato: gli studi di *bridging*

Una volta dimostrata, per determinate dosi orali di ibandronato (circa 225-240 mg in 3 mesi), la capacità di ridurre il rischio di fratture osteoporotiche e la possibilità di un'utile somministrazione intermittente, risultava opportuno individuare il regime di somministrazione più semplice e conveniente.

Vi erano dati convincenti sugli effetti densitometrici e antifratturativi, nei confronti del rischio di fratture vertebrali, di dosi orali di ibandronato somministrate con un intervallo di circa 2 mesi. Tuttavia, con questo schema intermittente di trattamento, neppure nel sottogruppo di pazienti con bassa BMD femorale era stata osservata una riduzione significativa nell'incidenza di fratture non vertebrali. Inoltre, la valutazione delle variazioni temporali del C-telopeptide del collagene di tipo I (CTX) in corso di trattamento intermittente con ibandronato mostrava chiaramente un *trend* alla ripresa del riassorbimento osseo, per quanto parziale, dopo 1 mese dall'ultima somministrazione [24]. Si ricorda che il grado di soppressione del *turnover* osseo e l'incremento della BMD sono risultati correlati con l'efficacia antifratturativa, specie nei confronti del rischio di fratture non vertebrali, in corso di trattamento con farmaci antiriassorbitivi [27].

Comprensibile, quindi, la scelta di proporre e valutare un dosaggio mensile di ibandronato, soluzione intermedia tra il dosaggio quotidiano e il massimo intervallo di somministrazione indagato e naturale evoluzione dell'approccio settimanale utilizzato finora con gli altri bisfosfonati.

Ma quale dosaggio mensile?

Oltre all'insufficiente documentazione della capacità di prevenire le fratture non vertebrali con la somministrazione intermittente di 240 mg in 3 mesi, analogamente a quanto osservato in precedenza in studi di confronto (*bridging*) con altri bisfosfonati orali giornalieri o settimanali [39, 40], anche con ibandronato è stato osservato un lieve, ma costante, vantaggio in termini di efficacia nell'indurre incrementi della BMD in favore dello schema posologico giornaliero rispetto a quello meno frequente [30]. Pertanto, in uno studio preliminare a breve termine (*Monthly Oral Pilot Study, MOPS*) [41], che ha quindi utilizzato gli indicatori più rapidi, cioè le variazioni dei *marker* di *turnover* osseo, sono stati indagati gli effetti e la tollerabilità di dosi superiori a quella cumulativa mensile ($2,5 \text{ mg} \times 30 = 75 \text{ mg}$) fornita dallo schema posologico giornaliero, per compensare l'effetto dell'intervallo più prolungato tra le somministrazioni. Le analisi di sensibilità indicavano dosi mensili di 100 e 150 mg per ottenere incrementi di BMD comparabili a quelli osservati con la posologia giornaliera di 2,5 mg, e si è di fatto osservata con queste posologie una correlazione dose-risposta del CTX sierico e urinario, con riduzioni superiori al 50%, comparabili a quelle riportate con la dose giornaliera di 2,5 mg, solo con la dose mensile di 150 mg [42].

Come interpretare i risultati del trattamento mensile?

Sono attualmente disponibili i risultati di uno studio di non inferiorità di fase III condotto per confrontare l'efficacia densitometrica e la tollerabilità della somministrazione mensile orale di ibandronato (100 mg in un unico giorno o frazionati in due giorni consecutivi, oppure 150 mg in un unico giorno) con quella della somministrazione orale giornaliera di 2,5 mg (*Monthly Oral Ibandronate In LadieEs*, MOBILE) [43]. Sappiamo che per la registrazione di nuove terapie per l'osteoporosi è necessario che il farmaco, sulla base di studi clinici controllati della durata di diversi anni, risulti in grado di assicurare un significativo effetto protettivo sugli eventi fratturativi; indicatori surrogati, come la BMD, non vengono più considerati sufficienti da soli, per vari motivi (si veda come esempio la lezione dei fluoruri). Tuttavia, una volta che la molecola ha dimostrato la capacità di ridurre il rischio di fratture, per la registrazione di nuovi dosaggi o vie di somministrazione vengono accettati dalle Autorità regolatorie i risultati di studi di non inferiorità, detti anche di equivalenza.

Nello studio in oggetto, con la somministrazione mensile di ibandronato la metodologia del confronto per la valutazione della non inferiorità (*bridging*) è la stessa utilizzata recentemente per valutare l'equivalenza di trattamenti giornalieri o settimanali [39, 40] con altri bisfosfonati, che ha portato alla successiva autorizzazione all'immissione in commercio delle posologie settimanali. La dimostrazione dell'equivalenza dei risultati densitometrici con diversi protocolli di somministrazione di bisfosfonati è quindi riconosciuta e ritenuta sufficiente per la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica di nuovi regimi di trattamento dell'osteoporosi post-menopausale rispetto a quelli consolidati. In questo caso, considerati i risultati densitometrici degli studi precedenti con ibandronato, la non inferiorità è stata definita come una differenza $\geq -1\%$, tra somministrazione mensile e giornaliera, delle medie delle variazioni densitometriche lombari a 1 anno. Tutti i dosaggi mensili di ibandronato sono risultati non inferiori rispetto a quello giornaliero, e anzi la differenza percentuale dell'incremento medio densitometrico tra somministrazione mensile e giornaliera è sempre stata superiore a zero. Come previsto dal protocollo di studio, in caso di dimostrazione di non inferiorità sarebbe anche stata verificata l'eventuale superiorità della somministrazione mensile; l'analisi della varianza ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore (+1%) del regime mensile da 150 mg rispetto a quello giornaliero, confermata e incrementata (+1,6%) anche durante il secondo anno dello studio [44]. Non solo non inferiorità, ma differenze negli incrementi densitometrici ancora maggiori sono state osservate in tutte le sottoregioni del femore, dove anche il trattamento mensile con la monodose da 100 mg, e non solo con quella da 150 mg, ha determinato effetti densitometrici significativamente superiori rispetto ai 2,5 mg giornalieri.

La casistica limitata (1188 donne in trattamento mensile) e la mancanza di un gruppo in placebo non hanno consentito di valutare l'impatto del trattamento mensile sul rischio di frattura osteoporotica e, come prevedibile, il numero delle fratture cliniche, segnalate come eventi avversi, è risultato simile nei diversi gruppi.

Al di là della riconosciuta equivalenza con i risultati terapeutici della somministrazione giornaliera, come interpretare dal punto di vista clinico i risultati densitometrici del trattamento mensile? In altre parole, e più in generale, pos-

siamo o no considerare le variazioni della densità minerale ossea indicative del successo delle attuali terapie farmacologiche nella prevenzione delle fratture?

È evidente che la variazione densitometrica indotta dalla terapia non è l'unico determinante della riduzione del rischio di frattura, ma non si può neppure dimenticare che, sia all'interno dei singoli studi sia in *trial* diversi, i soggetti che ottengono aumenti densitometrici maggiori sembrano essere quelli che più risultano protetti dalle fratture [25-27]. Non tutti gli studi disponibili giungono a questa conclusione [45-47], ma va ricordato che numerosi fattori possono influenzare l'analisi del rapporto tra il recupero di massa ossea e la riduzione delle fratture: i diversi e complessi meccanismi d'azione dei farmaci, i differenti approcci statistici, la variabilità delle caratteristiche cliniche dei pazienti e il fatto che alcuni studi sono difficilmente combinabili in metanalisi. Tuttavia, partendo da metodologie differenti, due ampie metanalisi [25, 26] condotte alcuni anni fa sono arrivate a risultati simili: la variazione densitometrica spiega, anche se solo in parte, l'effetto sull'incidenza delle fratture vertebrali. Se inoltre si prendono in considerazione anche gli ultimi dati relativi a ibandronato e a teriparatide, la correlazione tra variazioni densitometriche e rischio relativo di frattura descrive una funzione lineare con una percentuale di varianza spiegata (r^2) che è pari al 64% [48]. In altre parole, più del 60% dell'effetto antifratturativo vertebrale di un trattamento sarebbe spiegato dalla variazione densitometrica. La percentuale spiegata dall'incremento densitometrico è ancora maggiore se si considera che la relazione tra rischio di frattura e BMD in realtà non è lineare, bensì esponenziale e quindi, oltre una certa soglia, anche piccole variazioni densitometriche negative o positive possono modificare di molto la condizione di rischio [48].

Un'ulteriore indicazione che conferma l'importanza terapeutica dell'aumento densitometrico deriva proprio dai risultati delle recenti esperienze condotte con ibandronato, che sono in linea con quelli di precedenti studi con altri bisfosfonati (Figura 4).

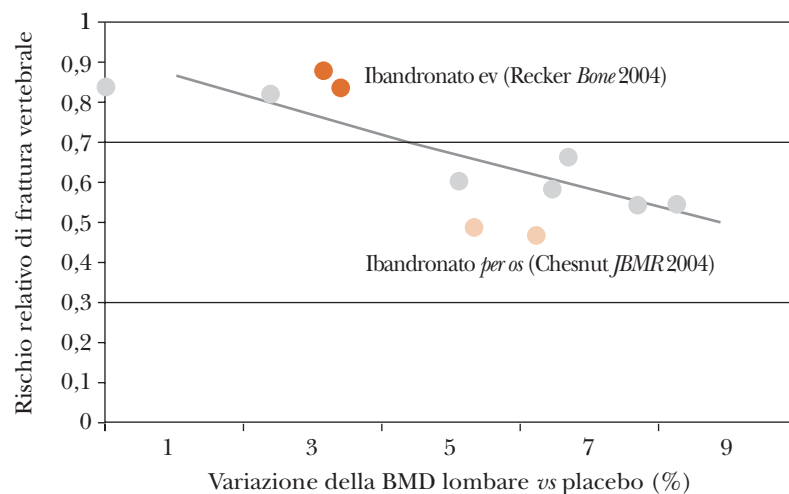
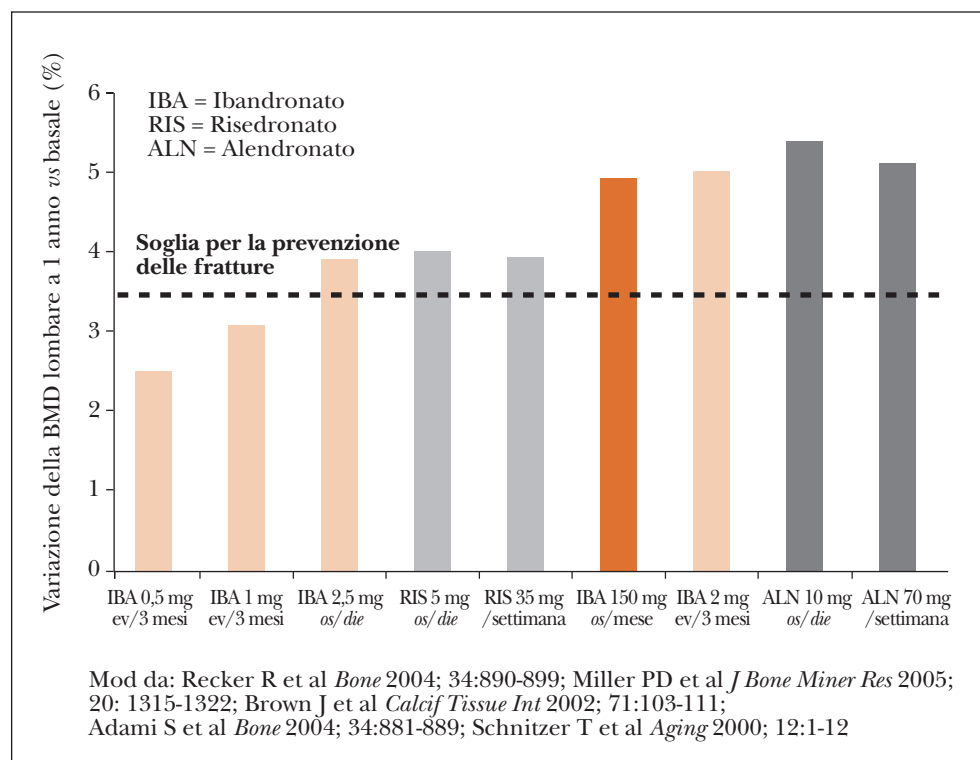


Figura 4. Correlazione tra incremento densitometrico e riduzione del rischio di frattura in diversi *trial* con bisfosfonati

Mod. da: Adami S et al *Drugs Today (Barc)* 2003; 39:877-886

Figura 5. Confronto tra gli effetti densitometrici di diversi aminobisfosfonati e di diversi schemi terapeutici



A dosaggi sovrapponibili o superiori a 2,5 mg/die per os, dimostratisi in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali [30], le variazioni densitometriche registrate dopo 1 anno sono risultate ben superiori a quelle ottenute in uno studio precedente con ibandronato endovena a dosaggi pari o inferiori a 1 mg ogni 3 mesi, risultati inefficaci nella prevenzione delle fratture [49]. Si noti inoltre, considerando i limiti della comparazione dei risultati densitometrici ottenuti in studi diversi, come il dosaggio orale efficace di ibandronato, pari a 2,5 mg/die, abbia determinato aumenti della BMD lombare del tutto sovrapponibili a quelli prodotti negli studi clinici con risedronato (Figura 5).

Questa osservazione conferma ancora una volta che, per avere un'efficacia anti-fratturativa, qualsiasi terapia con inibitori del riassorbimento, o perlomeno con bisfosfonati, deve produrre guadagni densitometrici superiori a una certa soglia. La somministrazione mensile di 150 mg di ibandronato ha determinato guadagni densitometrici significativamente superiori a quelli ottenibili con 2,5 mg/die e simili a quelli conseguibili con alendronato. Laddove fosse accettato il concetto che le variazioni densitometriche e dei marker di turnover osseo rappresentano un affidabile surrogato dell'attività antifratturativa dei bisfosfonati (in analogia con l'effetto ipocolesterolemizzante delle statine nei confronti del rischio di infarto), si potrebbe attribuire un effetto terapeutico di ibandronato analogo a quello di alendronato e di risedronato. Va anche sottolineato che l'accettazione di questa visione (a nostro avviso oggi sostenibile perlomeno per gli aminobisfosfonati) dovrebbe associarsi a nuove norme registrative che siano coerenti con essa.

La rilevanza delle variazioni densitometriche appare ancora più evidente per le fratture non vertebrali, per le quali la soglia minima dell'effetto terapeutico densitometrico sembra più elevata di quella prevista per ottenere un beneficio

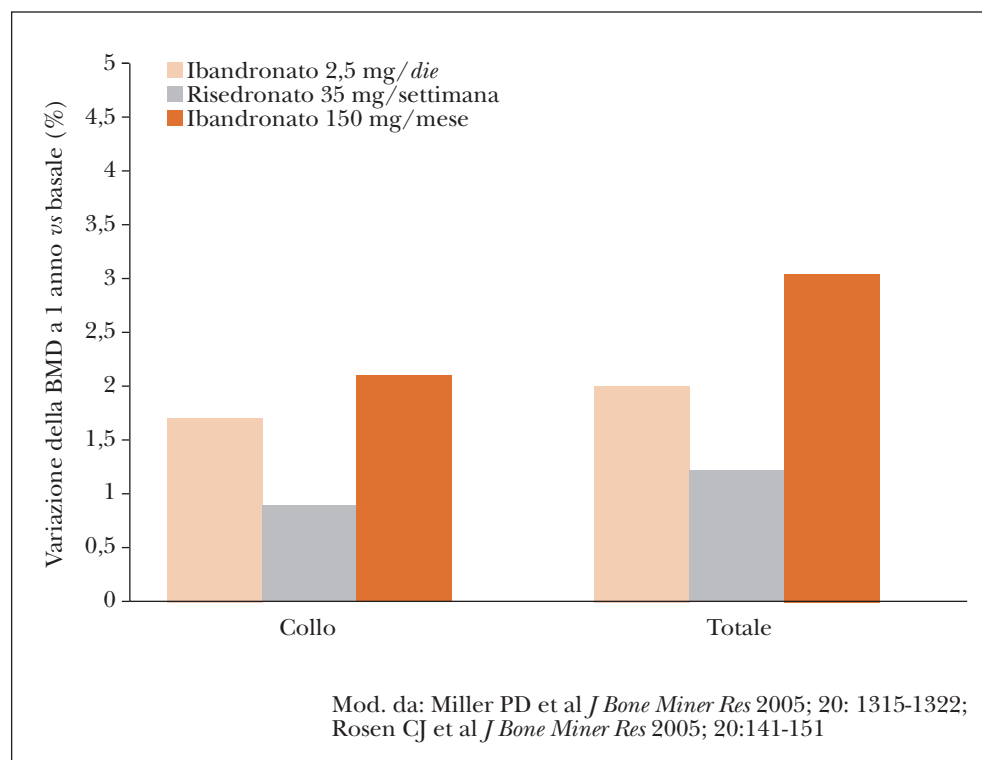


Figura 6. Confronto tra gli effetti densitometrici femorali

sul rischio delle fratture vertebrali [27]. Da questo punto di vista appaiono pure suggestivi gli effetti densitometrici osservati in tutte le sottoregioni femorali con l'uso di 150 mg di ibandronato al mese, superiori a quelli ottenuti con i dosaggi di ibandronato utilizzati nello studio BONE e a quelli raggiungibili con risedronato (Figura 6).

Va inoltre considerato l'effetto dei farmaci antiriassorbitivi di soppressione del patologico *turnover* osseo, effetto che è risultato anch'esso correlato con la riduzione del rischio di frattura [27], probabilmente perché associato a un minor rischio di alterazioni microstrutturali dell'osso, sia trabecolare sia corticale. Da un'analisi condotta su 18 *trial* clinici è emerso che non vi può essere riduzione del rischio di fratture non vertebrali per trattamenti antiriassorbitivi che non siano in grado di assicurare rilevanti aumenti della massa ossea e una sensibile riduzione degli indici di *turnover* osseo (CTX -50%) [27]. La spiegazione si può ricondurre a meccanismi fisiopatologici. Circa il 30% dell'osso trabecolare viene sottoposto a rimodellamento ogni anno, contro una quota 10 volte inferiore di tessuto corticale: un trattamento in grado di ridurre anche modestamente il *turnover* osseo, pur senza dare rilevanti aumenti di BMD, può accompagnarsi a una riduzione del rischio di fratture in sedi trabecolari come quelle vertebrali; nel caso delle fratture non vertebrali, che coinvolgono in genere strutture a prevalente contenuto corticale, sono però necessari farmaci in grado di provocare effetti più rilevanti sia sul *turnover* osseo sia sulla BMD. Anche da questo punto di vista, si noti come la somministrazione mensile di 150 mg di ibandronato si associ, oltre che a importanti incrementi di BMD, a significative e costanti soppressioni dei *marker* di turnover osseo [43], effetti entrambi superiori a quelli ottenuti con 2,5 mg/*die* e comparabili con quelli di alendronato (Figura 7).

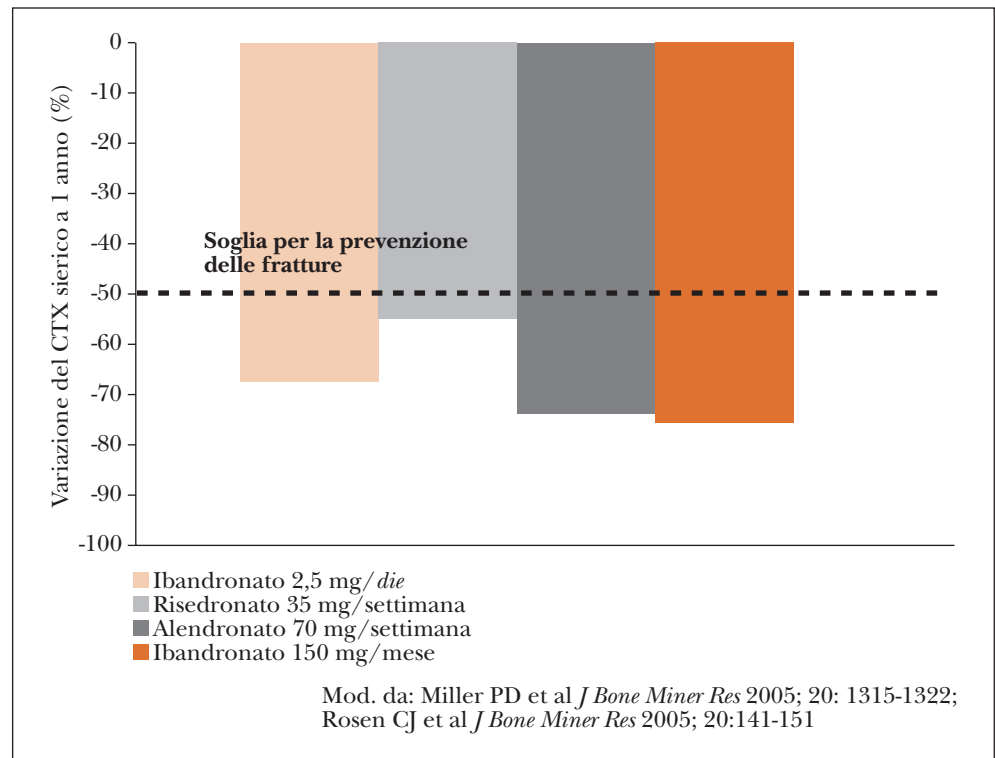


Figura 7. Confronto degli effetti sul marker di laboratorio del riassorbimento osseo

Vi sono pertanto ragioni per ritenere che, perlomeno in pazienti con *T-score* femorale < -3 o in altre condizioni di rischio elevato di fratture, come un aumentato turnover osseo, anche l'uso intermittente mensile di 150 mg *per os* di ibandronato si associ a una significativa riduzione delle fratture non vertebrali, come osservato con la posologia giornaliera. Per ibandronato non è invece stata ancora verificata l'efficacia, per l'inadeguatezza degli studi disponibili in tal senso, nella prevenzione in particolare delle fratture del collo del femore. Nei confronti di quest'ultimo tipo di frattura, peraltro, sembra più importante la correzione dei fattori di rischio clinici extrascheletrici [35]. Nella pratica clinica, inoltre, non è infrequente che ci si possa limitare all'obiettivo farmacologico della prevenzione delle fratture vertebrali: nella nostra esperienza quasi il 50% delle pazienti che presentano valori di BMD indicativi di osteoporosi alla colonna ha valori densitometrici solo modestamente ridotti al femore a causa della frequente condizione di sovrappeso ed è quindi a basso rischio di frattura in quest'ultima sede, spesso anche per l'età non avanzata.

Infine, al di là dell'analisi degli effetti densitometrici in termini di rischio di frattura, va sottolineato come la somministrazione mensile di ibandronato comporti significativi incrementi densitometrici a livello sia vertebrale sia femorale, tali da superare quasi sempre la variazione significativa minima correlata alla limitata precisione della densitometria. Inoltre, la percentuale di pazienti che risponde al trattamento è maggiore in quelle trattate con 150 mg al mese rispetto alle altre posologie. Dopo 2 anni, il 94, il 93 e l'87% delle pazienti nel gruppo trattato con 150 mg hanno ottenuto un aumento dei valori di BMD rispetto al basale, rispettivamente a livello della colonna lombare, del femore o di entrambi i siti. Percentuali simili sono state riportate con l'uso di alendronato, ma

non con risedronato, e tantomeno con raloxifene. Si ricorda che, nella pratica clinica, l'indagine densitometrica rappresenta al momento non solo la metodica fondamentale per la diagnosi di osteoporosi e per valutare l'opportunità di un trattamento, ma anche uno dei pochi parametri, se non l'unico, per monitorare il paziente; pertanto, le informazioni sull'efficacia dell'intervento terapeutico fornite dalle variazioni della BMD saranno pur surrogate, ma attualmente, come abbiamo visto [12], sono utili per garantire la motivazione e l'aderenza del paziente al trattamento. Nel caso di farmaci e schemi terapeutici che determinano variazioni dei *marker di turnover* osseo rilevanti e superiori alla caratteristica varianza, come osservato con ibandronato al dosaggio orale di 150 mg mensili, è inoltre possibile intravedere un uso credibile di questi parametri anche nel *follow-up* dei pazienti in trattamento.

Dal punto di vista della tollerabilità e della sicurezza della somministrazione mensile orale di 150 mg di ibandronato, la mancanza di differenze significative nell'incidenza di effetti collaterali rispetto al placebo, in particolare del tratto gastrointestinale superiore, conferma che il possibile rischio legato all'aumento della singola dose, necessario per permettere una somministrazione mensile, è controbilanciato dalla riduzione del possibile rischio associato alla frequenza dell'assunzione. Considerato anche che nei *trial* con ibandronato non erano state escluse le pazienti con preesistenti disturbi del tratto gastrointestinale superiore (circa il 30%), che circa il 15% stava assumendo contemporaneamente farmaci anti-ulcera e che più del 60% delle pazienti stava assumendo una terapia concomitante con FANS, circostanza non infrequente in quelle con fratture vertebrali [50], il fatto di non osservare alcun rischio specifico con la somministrazione intermittente può comprensibilmente giustificare l'uso di quest'ultima come prima scelta in pazienti che sono a rischio in tal senso o in politrattamento, come gli anziani, nei quali è stata confermata la buona tollerabilità [51]. Si ricorda che la scarsa tollerabilità gastrointestinale o anche il solo timore in tal senso [12] sono tra le principali cause di interruzione prematura di un trattamento per l'osteoporosi. Relativamente alla possibile prevista insorgenza di una sindrome influenzale, anche se non frequente (3,3%), considerato il fatto che essa è risultata solitamente lieve o moderata, transitoria, limitata alla prima somministrazione e che, a 20 anni di distanza dalla prima segnalazione [52], non è mai stata associata a un rischio clinico, appare giustificato ritenere opportuna e sufficiente un'adeguata informazione del paziente in tal senso.

In conclusione, il trattamento orale mensile con 150 mg di ibandronato amplia la possibilità di scelta terapeutica con l'opportunità di migliorare ulteriormente l'aderenza alla terapia dell'osteoporosi. L'efficacia clinica documentata o stimata sulla base di surrogati come i *marker di turnover* e le variazioni densitometriche appare molto simile a quella ottenibile con altri aminobisfosfonati. In effetti, la mancata documentazione di efficacia antifratturativa a carico del femore prossimale appare compensata dai più spiccati miglioramenti densitometrici con l'uso orale mensile di 150 mg rispetto alla dose utilizzata per gli studi registrativi (2,5 mg/*die*). Nel complesso l'introduzione di ibandronato nell'armamentario terapeutico amplia le opportunità di offrire un trattamento efficace e conveniente per l'osteoporosi post-menopausale. Un contributo alla valutazione degli effetti sulle fratture non vertebrali potrebbe derivare da uno specifico programma di farmacovigilanza *post-marketing*.

Bibliografia

1. Cramer J, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R (2005) Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with post-menopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 21:1453-1460
2. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE (2005) Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 80:856-861
3. Eastell R, Garnero P, Vrijens B et al (2003) Influence of patient compliance with risedronate therapy on bone turnover marker and bone mineral density response: the IMPACT study. *Calcif Tissue Int* 72:abs P-297
4. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD et al (2003) Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 14:808-813
5. Yood RA, Emani S, Reed JI et al (2003) Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 14:965-968
6. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al (2004) The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 15:1003-1008
7. Silverman S, Siris E, Abbott T et al (2005) Adherence to bisphosphonate therapy is associated with decreased nonvertebral osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res* 20[Suppl 1]:S286 abs SU417
8. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J (2004) Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 48:271-287
9. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al (2003) Clinical and economic impact of adherence to osteoporosis medication. *Osteoporos Int* 14[Suppl 7]:abs PL6.
10. Rawson NS (2001) "Effectiveness" in the evaluation of new drugs: a misunderstood concept? *Can J Clin Pharmacol* 8:61-62
11. Revicki DA, Frank L (1999) Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 15:423-434
12. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914-921
13. Hamilton B, McCoy K, Taggart H (2003) Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 14:259-262
14. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S (2003) Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J* 5:859-862
15. Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC et al (2004) Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 26:245-256
16. Ettinger B, Pressman A, Schein J et al (1998) Alendronate use among 812 women: Prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation. *J Manag Care Pharm* 4:488-492
17. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS et al (2003) Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 115:209-216
18. Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel-H et al (2004) Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 48:243-251
19. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME et al (2002) Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 24:1871-1886
20. Adami S, Zamberlan N (1996) Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 14:158-170
21. Peter CP, Handt LK, Smith SM (1998) Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 43:1998-2002
22. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C (1996) The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 19:527-533
23. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al (2006) Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38:617-627
24. Riis BJ, Ise J, von Stein T et al (2001) Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16:1871-1878
25. Wasnich RD, Miller PD (2000) Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 85:231-236
26. Cummings SR, Karpf DB, Harris F et al (2002) Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 112:281-289
27. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al (2002) Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1586-1592
28. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG et al (2004) Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 19:394-401
29. Bauer DC, Black DM, Garnero P et al (2004) Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 19:1250-1258
30. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
31. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G et al (2005) Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 37: 651-654
32. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124
33. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) 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* 282:1344-1352
34. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) 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* 11:83-91
35. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340
36. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-2822
37. Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK et al (2005) Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone* 36:387-398
38. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC et al (2006) Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 21:292-299
39. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al (2000) Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 12:1-12

40. Brown J, Kendler D, McClung M et al (2002) The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 71:103-111
41. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E et al (2005) Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5018-5024
42. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III et al (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15:792-798
43. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al (2005) Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 20:1315-1322
44. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65:654-661
45. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M et al (2002) Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 17:1-10.
46. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D (2005) Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 20:2097-2104
47. Delmas PD, Seeman E (2004) Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 34:599-604
48. Gatti D, Adami S (2004) BMD e rischio di frattura nei trial clinici. *Bisfosfonati* 1:3-10
49. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH III et al (2004) Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 34:890-899
50. Rossini M, Bertoldo F, Lovato R et al (2002) Uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei in pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche. *Reumatismo* 54:340-343
51. Ettinger MP, Felsenberg D, Harris ST et al (2005) Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol* 32:1968-1974
52. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R et al (1987) The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 41:326-331