

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

FOCUS ON

Ibandronato: *review* degli studi e delle esperienze cliniche

M. Rossini, O. Viapiana, M.R. Povino, D. Gatti

VOL. XII NUMERO SPECIALE 1
LUGLIO 2011



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

Prof. Silvano Adami

*Professore Ordinario
di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo

*Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona*

Dott. Daniele Costi

*Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma*

Dott. Luigi Di Matteo

*Dirigente medico II livello
U.O. Reumatologia ASL Pescara
65100 Pescara*

Prof. Paolo Filipponi

*Responsabile del Centro
di Riferimento Regionale
dell'Umbria per l'Osteoporosi
e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro, 06019 Umbertide (PG)*

Prof. Bruno Frediani

*Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena*

Dott. Sandro Giannini

*Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Giuseppe Girasole

*Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)*

Prof. Giovanni Iolascon

*Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli*

Prof. Claudio Marcocci

*Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa*

Prof. Domenico Maugeri

*Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania*

Prof. Giovanni Minisola

*Direttore dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma*

Dott. Ignazio Olivieri

*Direttore del Dipartimento
di Reumatologia della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna delle Grazie
di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza*

Dott. Maurizio Rossini

*Ricercatore di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

Dott. Leonardo Sartori

*Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Alfredo Scillitani

*Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia*

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Franco Beghè

*Dirigente medico I livello
Ospedale di Imperia
U.O. Medicina Interna
Corso Garibaldi, 90
18100 Imperia*

Dott. Corrado Guidi

*Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca*

Dott. Ferdinando Silveri

*Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

COORDINATORI REGIONALI

C. Cisari (Valle d'Aosta e Piemonte)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
A. Venturin (Triveneto orientale)
A. Barone (Liguria)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
M. Benucci (Toscana)
M. Sfrappini (Marche)
S. Cristallini (Umbria)
S. Lello (Lazio)
M. Pozzone (Abruzzo)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Lapadula (Puglia)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Varcasia (Calabria)
R. Torre (Sicilia occidentale)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
G. Perpignano (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS
tel. 050.598047 - fax 050.598688
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Recapito postale: GIBIS - Gruppo
Italiano per lo studio dei BISfosfonati
P.za S. Uomobono, 30
56126 Pisa
C.F. 302301050; P.I. 01585410507

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO

Prof. Gaetano Crepaldi
Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
 Università di Padova
 Via Giustiniani, 3 – 33128 Padova

Prof.ssa Ombretta Di Munno
Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia
 Università di Pisa
 Via Roma, 67 – 56126 Pisa

Prof. Ernesto Palummeri
Direttore del Dipartimento
di Gerontologia
 Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”
 Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
 Università di Pisa
 Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

Prof. Luigi Sinigaglia
Dirigente medico I livello
 Azienda Ospedaliera
 Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”
 Piazza Cardinal Ferrari, 1
 20122 Milano

EDITORE

Springer-Verlag Italia Srl
 Via P. C. Decembrio, 28
 20137 Milano
 Tel. 02 542597.1 – Fax 02 55193360
 e-mail: springeritaly@springer.com

Springer fa parte
 di Springer Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2011
 springer.com

DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE

Anna Riccardi, Elena Bernacchi,
 Paola Gregori

Registrazione del Tribunale di Milano
 n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

STAMPA

Lazzati Industria Grafica
 21011 Casorate Sempione (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati. Via P. C. Decembrio, 28 - 20137 Milano

IBANDRONATO: *REVIEW* DEGLI STUDI E DELLE ESPERIENZE CLINICHE

Maurizio Rossini, Ombretta Viapiana, Maria Rosaria Povino, Davide Gatti
Reumatologia, Università di Verona

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

I bisfosfonati contenenti un aminogruppo nella molecola (aminobisfosfonati) hanno dimostrato da molti anni la loro efficacia antifratturativa nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale [1-4]. Per tale motivo sono tuttora l'opzione di trattamento privilegiata per questa patologia [5]. Nel presente lavoro riassumiamo le evidenze, sia derivanti dai *trial* sia ricavabili dall'impiego clinico, relative all'efficacia, alla praticabilità e alla tollerabilità di ibandronato. In questa *review* sono state utilizzate informazioni ricavabili da quattro approcci metodologici con diversi livelli di evidenza: *trial* clinici randomizzati, metanalisi di *trial* clinici, *trial* clinici che hanno valutato indicatori surrogati e studi osservazionali.

È noto che il metodo più affidabile per raccogliere evidenze di efficacia antifratturativa prevede il ricorso a *trial* clinici randomizzati, condotti su ampie coorti di pazienti e specificamente disegnati per evitare potenziali errori sistematici. Tuttavia di recente è diventato eticamente inaccettabile condurre *trial* clinici randomizzati controllati verso placebo in popolazioni ad alto rischio per fratture [6,7]. Questo fa sì che per i farmaci indagati più recentemente, tra cui ibandronato, sia stato più difficile documentare un'efficacia antifratturativa, in quanto gli studi sono stati condotti in popolazioni di pazienti non a elevato rischio di frattura. Ciò è particolarmente rilevante nella valutazione degli effetti nei confronti delle fratture non vertebrali, per le quali l'effetto terapeutico è mascherato, rispetto alle fratture vertebrali, da una maggiore percentuale di fratture traumatiche. Pertanto risulta necessario, più che in passato, includere ulteriori fonti di evidenze, quali le metanalisi di *trial* randomizzati controllati e le evidenze indirette ricavabili da *endpoint* surrogati di fratture. I grandi *database* osservazionali consentono inoltre valutazioni comparative fra i vari trattamenti, anche in termini di incidenza di fratture, che non saranno mai ricavabili da improbabili *trial* clinici "head-to-head".

È stata condotta una ricerca nella letteratura usando il *database online* PubMed e considerando articoli pubblicati fino al maggio 2011 incluso. Le parole chiave usate per la ricerca sono state: ibandronato, osteoporosi, frattura, densità minerale ossea e *marker* di *turnover* osseo. I criteri di inclusione sono stati, in primo luogo: pubblicazioni *peer-reviewed*, in lingua inglese, che riportassero *end-*

point in termini di frattura o indicatori surrogati. I risultati sono poi stati ulteriormente filtrati per includere solamente *trial* clinici di fase III, metanalisi o studi osservazionali. La ricerca nella letteratura è stata inoltre integrata con dati ricavati da esperienze dirette degli Autori.

EVIDENZE DI EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA IN TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI E CONTROLLATI

Su ibandronato sono stati condotti due *trial* clinici randomizzati e controllati di efficacia antifratturativa: uno studio di prevenzione delle fratture, riguardante un regime di somministrazione di ibandronato per via endovenosa (0,5 mg o 1,0 mg e.v. ogni tre mesi) per 3 anni [8]; e lo studio BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe), riguardante un regime di somministrazione orale di ibandronato giornaliero (2,5 mg) o intermittente (20 mg a giorni alterni per 12 dosi ogni 3 mesi) per 3 anni [3].

Nello studio e.v. di prevenzione delle fratture, l'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali, sia con 0,5 mg sia con 1 mg e.v. di ibandronato una volta ogni 3 mesi, è stata inferiore rispetto al placebo a 3 anni, ma la riduzione del rischio relativo (RRR) non ha raggiunto la significatività statistica nell'analisi *intention-to-treat* (ITT) [8]. Nell'analisi *per-protocol* (PP) la RRR con 1 mg e.v. di ibandronato (-26%) si è avvicinata alla significatività statistica ($p=0,0549$). Uno studio successivo (IRIS) ha mostrato che una dose più alta (2 mg e.v.) di ibandronato una volta ogni 3 mesi produceva incrementi più sostanziali della densità minerale ossea (BMD) rispetto alla dose di 1 mg (5,0% vs 2,8%) [9]. Perciò gli Autori hanno concluso che la dose di ibandronato usata nello studio e.v. di prevenzione delle fratture (0,5 mg e 1,0 mg trimestralmente) fosse sub-ottimale.

L'efficacia di un regime di somministrazione orale giornaliero di ibandronato per ridurre l'incidenza di fratture vertebrali è stata dimostrata nello studio BONE, *trial* clinico di fase III nel quale la riduzione del rischio di frattura vertebrale era *endpoint* primario [3,10]. Dopo il primo anno di trattamento, all'analisi ITT il valore della RRR di una nuova frattura vertebrale rispetto al placebo era del 58% ($p=0,0561$) utilizzando 2,5 mg giornalieri di ibandronato orale. Questa RRR è rimasta elevata durante i 3 anni di trattamento (-62% al terzo anno, $p=0,0001$). Simili risultati sono stati ottenuti, per la prima volta, con un regime terapeutico intermittente (20 mg di ibandronato a giorni alterni per 12 dosi ogni 3 mesi), con una RRR di nuove fratture vertebrali del 56% a 2 anni ($p=0,0017$) e del 50% ($p=0,0006$) a 3 anni. Una analisi *post-hoc* dei dati dallo studio BONE ha mostrato che l'uso di ibandronato giornaliero aveva un effetto significativo e clinicamente rilevante sull'incidenza di nuove fratture vertebrali moderate o severe [11]: il rischio relativo si è ridotto del 59% a 1, 2 e 3 anni.

Nello studio BONE la riduzione del rischio di fratture non vertebrali è stata dimostrata solo in un'analisi *post-hoc* relativa a un sottogruppo di pazienti ad alto rischio, con un *T-score* al collo femorale $<-3,0$ (RRR 69%, $p=0,013$) [3] o con *T-score* $<-2,5$ e storia di fratture cliniche nei 5 anni precedenti (RRR 60%, $p=0,037$) [12]. Il fatto che nella casistica complessiva dello studio BONE non sia stata documentata una differenza statisticamente significativa nella ridu-

zione del rischio di fratture non vertebrali tra le pazienti trattate con ibandronato e quelle che hanno ricevuto solo calcio e vitamina D non è sorprendente: questo non era l'obiettivo primario e lo studio non era stato disegnato o implementato per dimostrare risultati a livello non vertebrale. Infatti il campione di popolazione nello studio BONE era a basso rischio per nuove fratture non vertebrali e aveva mediamente una BMD femorale piuttosto alta (T -score medio = -1,73). Si ricorda che riduzioni non significative nell'incidenza di fratture non vertebrali sono state osservate anche in *trial* clinici condotti con alendronato [1,13] e risedronato [14]. Va tenuto inoltre presente che, a differenza delle fratture vertebrali, le fratture non vertebrali generalmente sono la conseguenza di un trauma e pertanto la loro incidenza non può essere considerata la sola espressione di una condizione osteoporotica [15]. I fattori di rischio extrascheletrici per frattura, non modificabili dal trattamento farmacologico per l'osteoporosi, possono diventare prevalenti, specie nel caso in cui il campione di pazienti reclutati per lo studio non sia gravemente osteoporotico [15,16].

EVIDENZE DA METANALISI

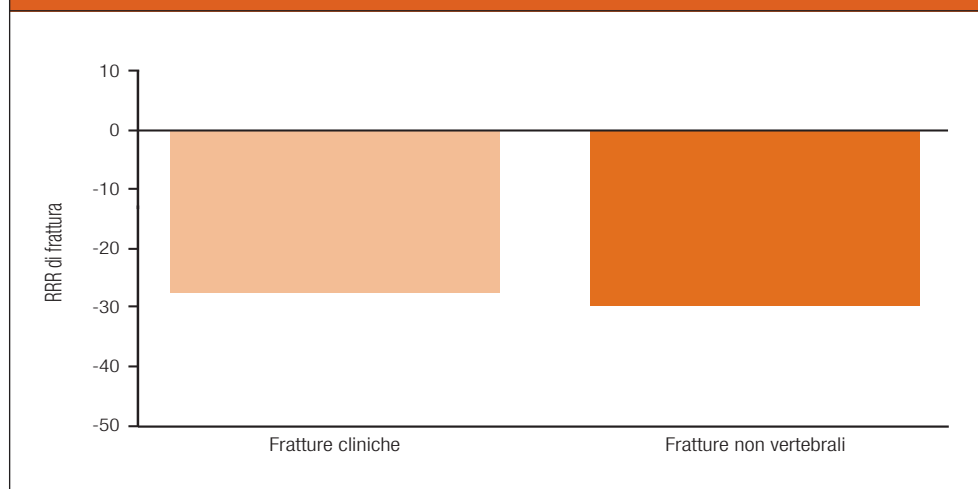
Due metanalisi dei *trial* condotti con ibandronato hanno fornito evidenze convincenti circa la sua efficacia anche nei confronti delle fratture non vertebrali, purché usato alle dosi adeguate [17,18]. Si tratta di analisi basate sui dati individuali disponibili per ciascun *trial*, anziché sulla media dei risultati, il che rafforza il valore delle conclusioni. Per rendere comparabili i diversi dosaggi utilizzati e le diverse vie di somministrazione si è ricorsi al calcolo dell'*annual cumulative exposition* (ACE) a ibandronato, considerando un tasso di assorbimento medio dello 0,6% per la dose orale [19] e del 100% per la dose endovenosa (ACE = dose singola × numero dosi/anno × percentuale di assorbimento). Semplificando, le dosi di ibandronato impiegate nei vari *trial* sono state raggruppate in classi sulla base di un ACE uguale a 5,5 mg (2,5 mg al giorno) o ≥10,8 mg (che include le dosi commercializzate pari a 150 mg mensili e 3 mg trimestrali, oltre a quella da 2 mg bimestrali); i loro effetti sono stati poi confrontati con quelli osservati nel gruppo costituito dai pazienti in placebo (ACE=0) o tra di loro.

Ibandronato, alle dosi commercializzate sia orali sia e.v., rispetto al solo calcio e vitamina D ha mostrato di essere in grado di ridurre in maniera significativa il rischio relativo di fratture cliniche (RRR: 28,8%; IC95%: 0,55-0,92%; $p=0,010$), comprese quelle vertebrali, e di tutte le fratture non vertebrali (RRR: 29,9%; IC95%: 0,50-0,99%; $p=0,041$) (Fig. 1), in particolare di quelle nelle sedi clinicamente più rilevanti (RRR: 34,4%; IC95%: 0,45-0,96%; $p=0,032$). Per la prima volta si è inoltre osato confrontare l'effetto di un dose del farmaco rispetto a una inferiore: le dosi di ibandronato equivalenti a 150 mg mensili *per os* o a 3 mg trimestrali e.v. sono risultate associate a una significativa riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali (RRR 38%; IC95%: 0,40-0,97%; $p=0,038$) rispetto alla dose pari a 2,5 mg al giorno, che già aveva dimostrato di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali.

EVIDENZE DA INDICATORI SURROGATI

In alcune metanalisi è stata descritta una relazione lineare, statisticamente significativa, tra gli incrementi della BMD a livello lombare o femorale e la ridu-

FIGURA 1. RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO (RRR) DI FRATTURA IN SEGUITO AL TRATTAMENTO CON IBANDRONATO AI DOSAGGI DISPONIBILI IN COMMERCIO (MOD. DA: [18])

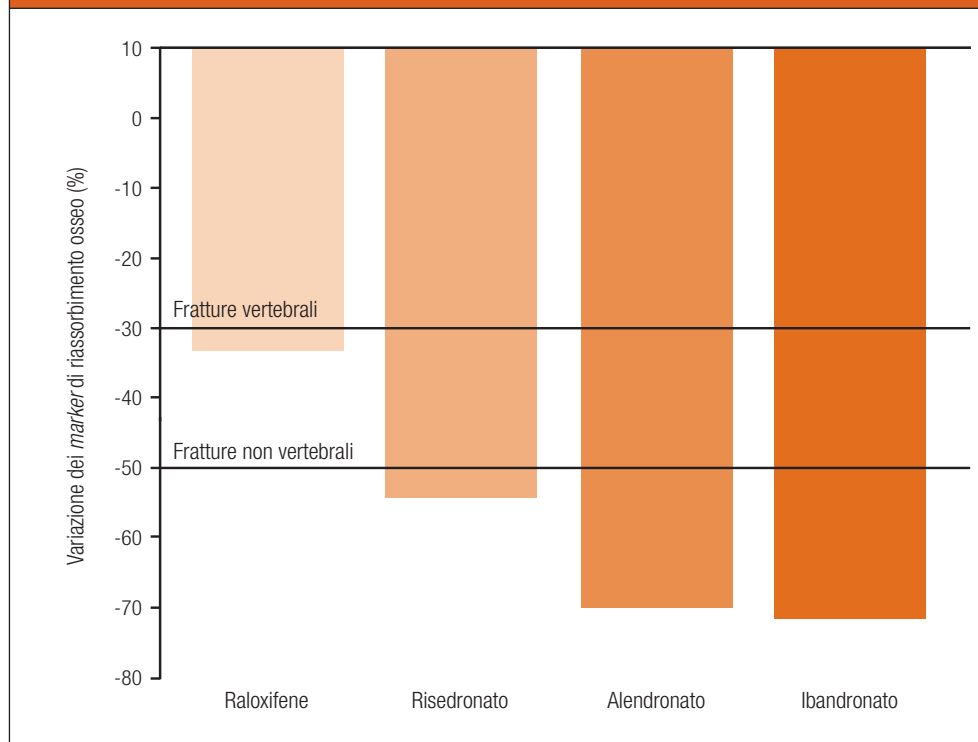


zione del rischio relativo di frattura [20]. Anche singoli *trial* lo hanno mostrato: l'analisi del Fracture Intervention Trial (FIT) ha evidenziato che le pazienti nelle quali si era verificato un aumento $\geq 3\%$ della BMD di femore in seguito a 12 mesi di terapia con alendronato presentavano un minor rischio di nuove fratture vertebrali (3,2% vs 6,3% delle pazienti nelle quali i livelli di BMD erano rimasti stabili o erano diminuiti) [21]. L'analisi dei dati provenienti dagli studi su ibandronato, con il quale sono stati documentati effetti densitometrici equivalenti a quelli ottenibili con alendronato [22], ha mostrato risultati simili in termini di correlazione tra incrementi della BMD e riduzione del rischio di frattura [9,23]. Anche se vi sono evidenze, probabilmente a causa della limitata precisione della densitometria o di effetti ossei extra-densitometrici, che nonostante la diminuzione o il mancato cambiamento nei valori di BMD si possa ancora avere una riduzione del rischio di frattura [24,25], non vi è dubbio che i pazienti con i maggiori incrementi di BMD ottengono una più elevata riduzione del rischio di frattura.

Anche la riduzione dei *marker* laboratoristici di *turnover* osseo (*bone marker of turnover*, BMT) è considerata un valido *endpoint* surrogato di efficacia antifratturativa. La correlazione significativa tra la riduzione dei BMT e quella dell'incidenza di fratture, indipendentemente dalle variazioni densitometriche, è stata ben documentata [20,26,27]. Si stima che una riduzione del 70% dei marcatori sierici o urinari di riassorbimento osseo e del 50% dei marcatori di formazione ossea giustifichi una riduzione del rischio di fratture non vertebrali di circa il 40% [20]. È sufficiente una riduzione del 30% dei BMT per determinare una riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali, mentre è necessario superare la soglia del 50% perché si assista a una riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali (Fig. 2), che interessano osso prevalentemente corticale e quindi metabolicamente meno responsivo.

Nello studio BONE [10] sia il regime giornaliero di somministrazione di ibandronato sia quello intermittente hanno prodotto una consistente riduzione nei livelli medi urinari del C-telopeptide del collagene di tipo I (CTX), già dopo 3

FIGURA 2. PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE NON VERTEBRALI CON L'USO DI ANTI-RIASSORBITIVI, È NECESSARIA LA SOPPRESSIONE DEL CTX DI ALMENO IL 50% (I TRIAL NON SONO COMPARATIVI) (MOD. DA: [43] E ETINGER B ET AL JAMA 1999; ROSEN CJ ET AL J BONE MINER RES 2005; RECKER RR J BONE MINER RES 2005)



mesi dall'inizio del trattamento (-58,9% e -49,2% rispettivamente). Queste riduzioni medie rispetto al basale si sono mantenute durante tutti e 3 gli anni dello studio (65,3% e 52,7% rispettivamente; $p < 0,0001$ rispetto al solo calcio e vitamina D). Si noti che negli studi condotti con dosaggi inferiori di ibandronato (0,5 mg e 1 mg e.v.), poi rivelatisi insufficienti, la riduzione dell'incidenza di fratture non ha raggiunto la significatività statistica [8] e infatti si è assistito a lievi incrementi della BMD lombare (0,5 mg, 3,9%; 1 mg, 4,9%) e a più modeste riduzioni del CTX urinario (0,5 mg, -41,4%; 1 mg, -45,0%). Con le dosi più elevate di ibandronato, quelle disponibili in commercio, vi è stata una significativa riduzione di CTX, superiore al 50%, già in terza giornata dalla somministrazione [28] (Fig. 3). Le variazioni dei livelli di CTX dopo 3 mesi in seguito al trattamento con ibandronato sono risultate predittive dell'incremento della BMD lombare dopo 1 anno, documentato in quasi tutti i pazienti (Fig. 4) [29]. Va sottolineato anche che la percentuale di pazienti con una riduzione del CTX maggiore del 50%, perdurante nel corso degli anni di trattamento e indicatore di efficacia terapeutica nella prevenzione delle fratture sia vertebrali sia non vertebrali, è risultata maggiore utilizzando le dosi disponibili, mensili o trimestrali, di ibandronato rispetto alla dose originale di 2,5 mg/die [30].

Oggi sono disponibili ulteriori tecniche che valutano altri indici surrogati di resistenza dell'osso. Tra questi, ve ne sono alcuni che descrivono meglio le variazioni densitometriche nelle varie sedi o che esprimono alcune caratteristiche

FIGURA 3. LA RIDUZIONE DEL CTX, IN SEGUITO AL TRATTAMENTO CON IBANDRONATO, È RAPIDA E SUPERIORE AL 50% (MOD. DA: [28])

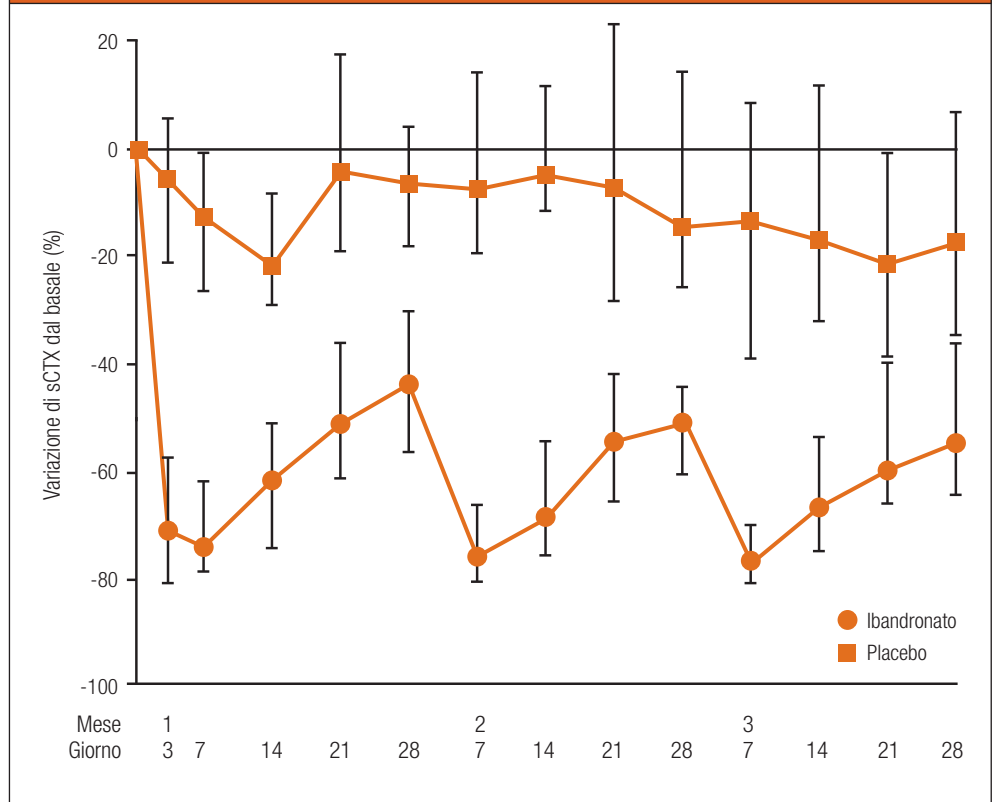
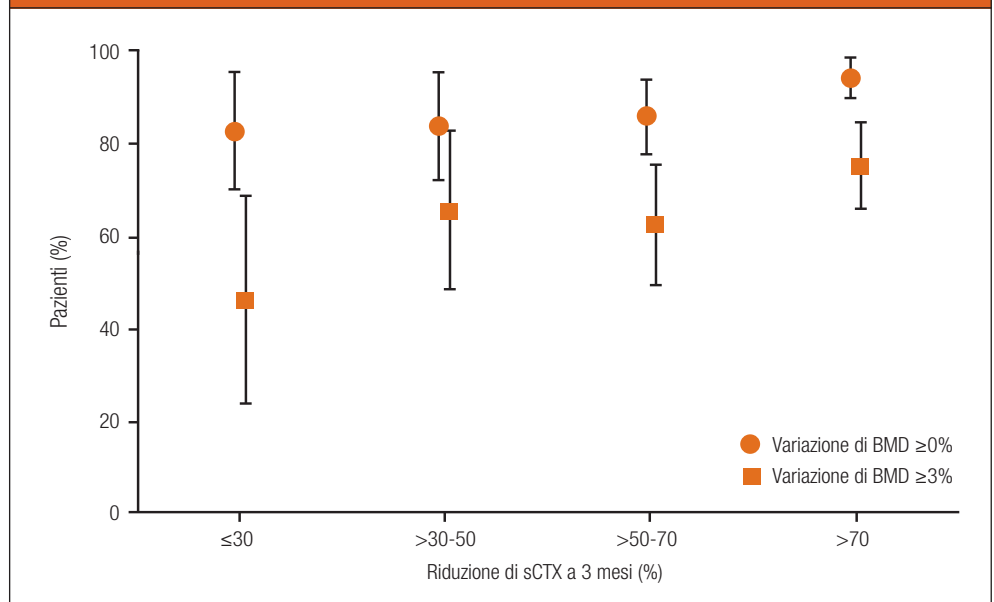


FIGURA 4. LE VARIAZIONI DEI LIVELLI DI CTX DOPO 3 MESI IN SEGUITO AL TRATTAMENTO CON IBANDRONATO SONO RISULTATE PREDITTIVE DELL'INCREMENTO DELLA BMD LOMBARE DOPO 1 ANNO, DOCUMENTATO IN QUASI TUTTE LE PAZIENTI (MOD. DA: [29])

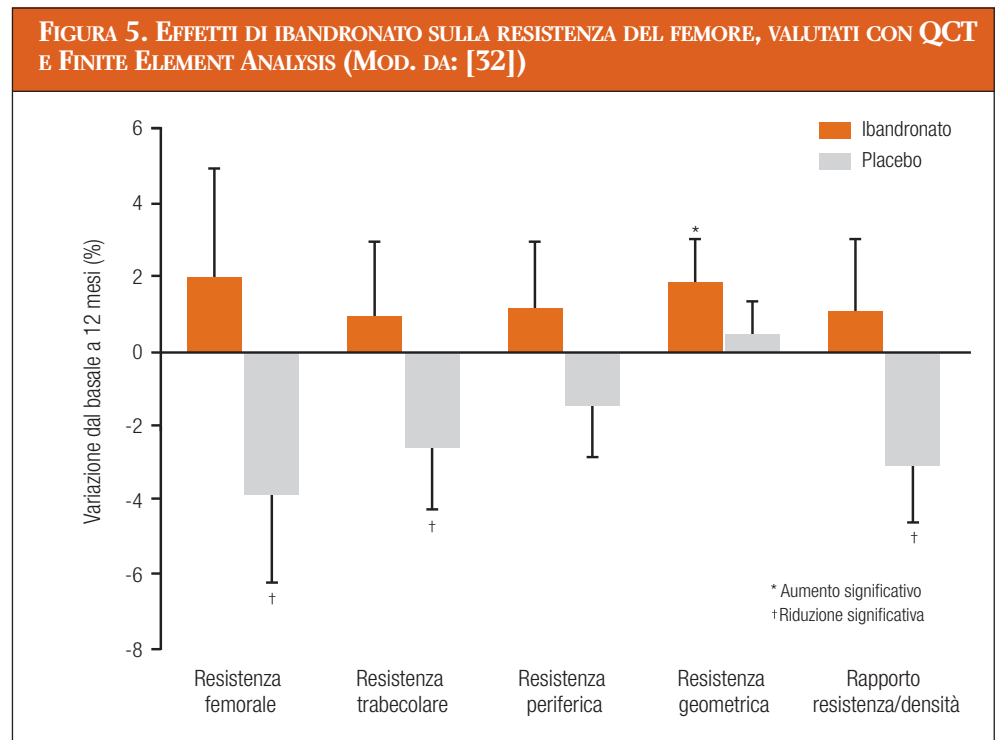


geometriche dell'osso correlate al rischio di frattura in maniera indipendente dalla densitometria. Con la tomografia assiale computerizzata, sia assiale sia periferica (pQCT), è stato documentato un miglioramento della BMD volumetrica alla periferia dei corpi vertebrali e nelle regioni subcorticali e trabecolari del femore in seguito al trattamento con ibandronato mensile [31]. Con la pQCT, la Finite Element Analysis (Fig. 5) e mediante specifici software di elaborazione dell'*imaging* del femore prossimale acquisito con la Dual X-ray Absorptiometry è stato documentato che il trattamento con ibandronato si associa anche a un aumento degli indici di resistenza [32]. Effetti positivi del trattamento con ibandronato sulla microarchitettura trabecolare ossea sono inoltre stati documentati con la microCT [33] e con l'istomorfometria [34].

STUDI DI BRIDGING

Quando un farmaco ha già dimostrato la propria efficacia in un *trial* randomizzato controllato, autorità sanitarie come la European Medicines Agency (EMA) e la statunitense Food and Drug Administration (FDA) consentono di ricorrere per l'approvazione di nuovi dosaggi o di vie di somministrazione a studi di "*bridging*" che prevedono *endpoint* surrogati di frattura [35]. Studi simili, con variazioni della BMD come obiettivo primario e quelli dei BMT come obiettivo secondario, hanno condotto all'approvazione dei regimi di somministrazione settimanali di alendronato e di risedronato [36,37]. Anche la dose mensile di 75 mg di risedronato in due giorni consecutivi (5 mg giornalieri × 30 giorni = 150 mg) è stata approvata nel 2008 attraverso i dati di uno studio di *bridging* [38].

Le variazioni della BMD e dei BMT sono state usate come indicatori surrogati



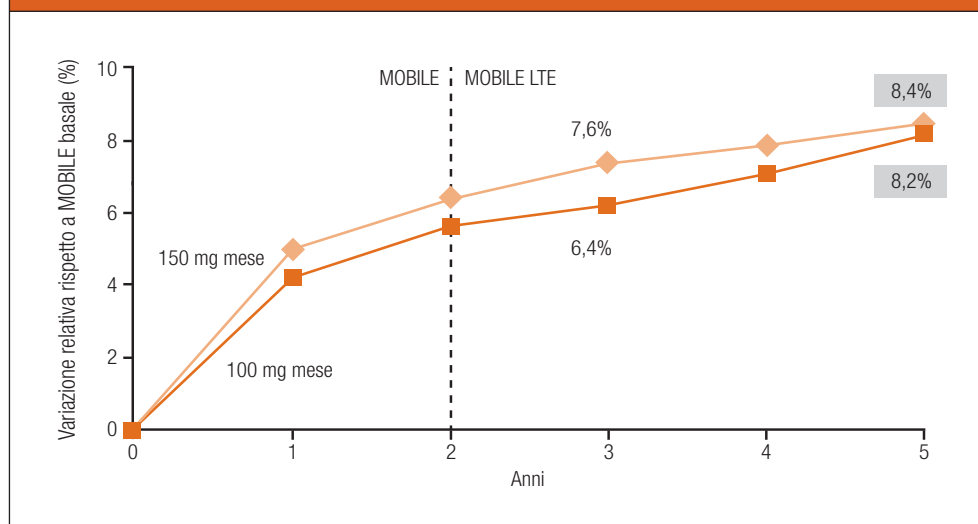
di efficacia antifratturativa anche per diversi dosaggi e modalità di somministrazione di ibandronato [39-43]. In particolare, le posologie di 150 mg orali di ibandronato una volta al mese (si noti il doppio dell'equivalente dose giornaliera originariamente testata, 2,5 mg al giorno \times 30 = 75 mg) o di 3 mg e.v. trimestralmente sono state approvate sulla base dei risultati di due studi di *bridging*: lo studio MOBILE (Monthly Oral iBAndronate In LadiEs) [42,43] e lo studio Dosing IntraVenous Administration (DIVA) [39,41]. Gli studi MOBILE e DIVA hanno dimostrato che entrambi i regimi di ibandronato, orale una volta al mese o e.v. trimestralmente, sono in grado di aumentare la BMD e di ridurre i BMT più di quanto osservato con la posologia giornaliera e a livelli che garantiscono un'efficacia antifratturativa sia nei siti vertebrali sia in quelli non vertebrali. Nello studio MOBILE, dopo 1 anno, la BMD lombare è aumentata significativamente rispetto al basale del 4,9% utilizzando 150 mg di ibandronato *per os* una volta al mese, contro il 3,9% somministrando 2,5 mg giornalmente [43]. Questo maggior incremento si è confermato nel secondo anno di trattamento (+6,6% con 150 mg di ibandronato una volta al mese contro il +5,0% del trattamento giornaliero) [42]. Analogamente, nello studio DIVA, 3 mg trimestrali di ibandronato e.v. hanno determinato incrementi della BMD significativamente superiori a quelli ottenibili con 2,5 mg giornalieri *per os* [39,41]: a 1 anno la BMD lombare è aumentata del 4,8% con la posologia e.v. rispetto al 3,8% osservato con il trattamento giornaliero [41], e questo maggiore incremento si è confermato nel secondo anno (+6,3% contro il 4,8%) [39]. Analoghi risultati in termini di BMD si sono osservati nelle sedi femorali.

Anche in termini di effetti sui BMT le posologie mensili *per os* e trimestrali e.v. hanno fornito risultati più rassicuranti in termini di efficacia antifratturativa: i livelli di CTX sierico sono significativamente calati di oltre il 50% già dopo 3 mesi e questo grado di soppressione del riassorbimento osseo si è mantenuto durante i 2 anni di studio [39,41-43]. Si noti inoltre che la proporzione di pazienti che hanno riportato a 2 anni una riduzione del CTX sierico >50% era significativamente ($p=0,002$) più elevata con il dosaggio mensile rispetto alla dose giornaliera, a maggiore garanzia di un effetto antifratturativo [30].

STUDI DI ESTENSIONE NEL LUNGO TERMINE

L'efficacia di un farmaco, in particolare in una patologia cronica come l'osteoporosi, deve essere verificata anche nel lungo termine. Nello studio di estensione MOBILE Long Term (MOBILE LTE), le pazienti che avevano ricevuto ibandronato (100 mg o 150 mg al mese *per os*) hanno continuato con lo stesso trattamento per altri 3 anni. Durante lo studio di estensione, con l'uso di 150 mg, si è assistito a un ulteriore significativo incremento in termini di BMD lombare, sia a 4 (+7,8%) sia a 5 anni (+8,4%) [12,44] (Fig. 6), mentre gli incrementi di BMD a livello delle diverse sottoregioni femorali già ottenuti durante i primi 2 anni dello studio MOBILE si sono sostanzialmente conservati nel corso dello studio di estensione [44] (BMD femore totale +3,5%, collo femorale +3,2% e trocantere +6%). In termini di BMT, la rapida soppressione degli indici di riassorbimento (CTX), significativa già a 3 mesi, si è sostanzialmente conservata nel corso dei 5 anni, mantenendosi sempre al di sopra della soglia del 50% [45], indicativa di efficacia antifratturativa. Lo stesso dicasi per un *marker* di neoformazione come il P1NP, che ha raggiunto il suo nadir al 12° mese

FIGURA 6. EFFETTI DENSITOMETRICI VERTEBRALI DEL PROLUNGAMENTO DEL TRATTAMENTO ORALE CON IBANDRONATO (MOD. DA: [44])



dall'inizio del trattamento e che non è ulteriormente calato negli anni successivi, a conferma dell'assenza di un altrimenti temibile effetto cumulativo del trattamento [45]. In termini di variazioni assolute dei BMT, a differenza dei risultati ottenuti con dosi subottimali di ibandronato [8], il trattamento con le dosi adeguate disponibili in commercio riporta i BMT ai livelli pre-menopausali [46]. Analoghi risultati sono stati osservati nello studio DIVA Long Term (DIVA LTE), durante il quale le pazienti in ibandronato 2 mg ogni 2 mesi o 3 mg ogni 3 mesi e.v. hanno proseguito lo stesso trattamento per 5 anni complessivi [47].

STUDI OSSERVAZIONALI

Richiedendo casistiche enormi per avere un adeguato potere statistico, *trial* comparativi diretti di efficacia antifratturativa sono poco realistici. Alcuni studi osservazionali, se ben condotti, possono tuttavia fornire informazioni attendibili in termini comparativi. Dati riguardanti l'uso di farmaci per l'osteoporosi e l'incidenza di fratture cliniche possono per esempio essere ricavati da *database* di assicurazioni sanitarie. Questi, tra l'altro, possono offrire la prospettiva clinica del mondo reale, più vicina alla pratica clinica dei *trial* clinici controllati che, com'è noto, prevedono selettivi criteri di inclusione ed esclusione [48]. Bisogna tuttavia riconoscere che gli studi osservazionali, non prevedendo la randomizzazione o ignorando importanti caratteristiche dei pazienti valutati (per esempio, la BMD basale), sono sovente esposti al rischio di errori sistematici (*bias*), che possono essere attenuati, ma non completamente eliminati, con appropriati approcci statistici. In uno studio osservazionale (VIBE, The eValuation of IBandronate Efficacy database fracture study), utilizzando un enorme *database* assicurativo statunitense, si è confrontato il rischio di frattura in donne trattate con ibandronato orale mensile rispetto a quello in corso di trattamento con un aminobisfosfonato somministrato settimanalmente (alendronato o risedronato) [49]. Nelle 64.000 pazienti valutate, l'incidenza di frat-

ture cliniche è risultata tendenzialmente più bassa ($p=0,052$) in quelle in trattamento con ibandronato rispetto alle pazienti in terapia con un bisfosfonato settimanale (rischio relativo aggiustato: 0,82; IC95%: 0,66-1,00%). In particolare l'incidenza di fratture vertebrali è risultata significativamente più bassa nelle pazienti che ricevevano ibandronato in confronto alle pazienti in terapia con bisfosfonato settimanale (rischio relativo aggiustato: 0,36; IC95%: 0,18-0,75%; $p=0,006$). La RRR di fratture non vertebrali, e di fratture di femore in particolare, è risultata sovrapponibile per i tre aminobisfosfonati valutati.

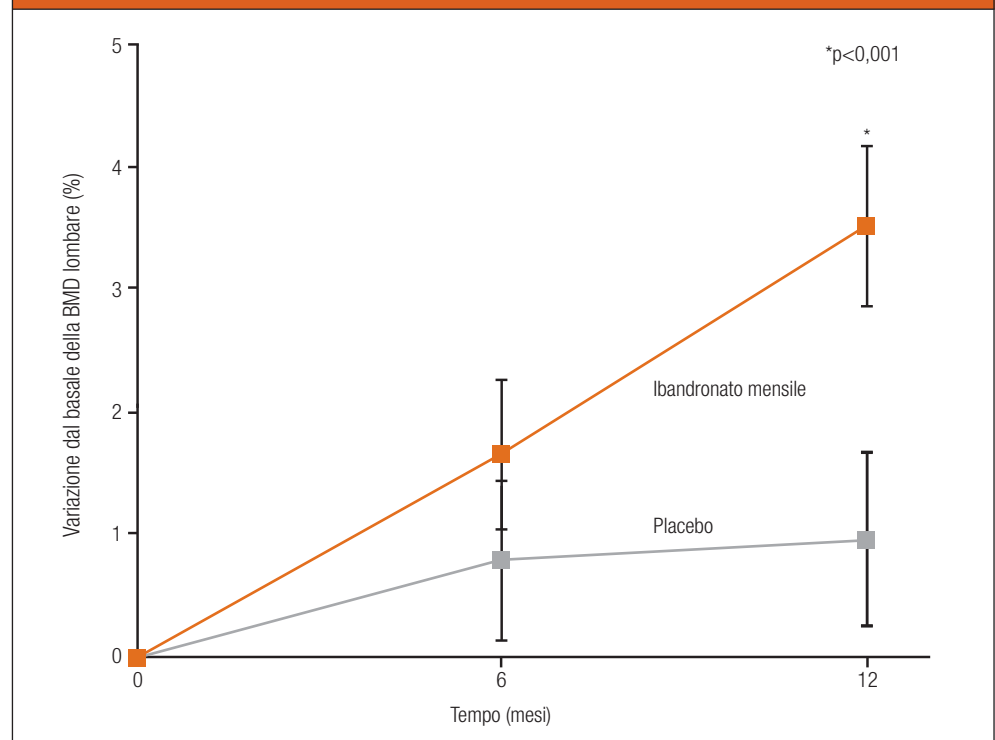
ESPERIENZE IN FORME DI OSTEOPOROSI DIVERSE DA QUELLA POST-MENOPAUSALE*

In pazienti affetti da osteoporosi cortisonica, già nel 2003, con il dosaggio di 2 mg e.v. ogni 3 mesi, sono stati riportati significativi incrementi densitometrici, l'attenuazione della sintomatologia dolorosa spinale e una progressiva riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali [50]. Con l'uso di ibandronato mensile orale e mediante pQCT ad alta risoluzione, è stato inoltre documentato un miglioramento della BMD corticale in pazienti affetti da LES in trattamento steroideo [51].

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo, che aveva lo scopo di verificare l'efficacia

*Ibandronato non è approvato per le indicazioni quali l'osteoporosi da corticosteroidi e quella maschile.

FIGURA 7. EFFETTI DENSITOMETRICI DEL TRATTAMENTO CON IBANDRONATO IN MASCHI CON RIDOTTA BMD (MOD. DA: [52])



e la sicurezza anche nei maschi con ridotta BMD della somministrazione mensile *per os* di 150 mg di ibandronato [52]. Dopo 1 anno, nell'analisi *intention-to-treat*, negli uomini in trattamento con ibandronato si è osservato un incremento della BMD, sia a livello lombare (+3,5%) sia a livello dell'epifisi prossimale del femore (+1,8%), significativamente maggiore rispetto a quelli in solo calcio e vitamina D (Fig. 7). Negli uomini che hanno completato lo studio e sono risultati aderenti al trattamento con ibandronato, complessivamente ben tollerato, si è osservata anche una maggiore riduzione dei *marker* di *turnover* osseo.

Il trattamento con ibandronato si è rivelato utile nella prevenzione della perdita ossea e delle fratture anche in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco [53] o epatico [54].

ADERENZA AL TRATTAMENTO

L'aderenza al trattamento è un requisito essenziale per l'utilità di un trattamento nella pratica clinica (*effectiveness*). A parità di efficacia, di profilo di sicurezza e di costo, va preferito l'approccio terapeutico che fornisce le maggiori garanzie di aderenza del paziente al trattamento, necessariamente a lungo termine, dell'osteoporosi. Studi osservazionali hanno mostrato che una terapia della durata inferiore a 6 mesi non riduce affatto la probabilità di incorrere in una frattura [55]. D'altra parte il rischio di frattura si riduce quando si ottiene una copertura farmacologica di almeno il 50% e al di sopra di questa soglia il rischio decresce esponenzialmente con l'aumentare dell'aderenza [56]. È stato riportato che circa il 50% delle pazienti abbandona la terapia giornaliera per l'osteoporosi già nel corso del primo anno [57] e che comunque spesso la *compliance* è insufficiente per varie motivazioni [58].

Nel tentativo di superare questo ostacolo all'efficacia di un trattamento nella pratica clinica, sono state sviluppate formulazioni e strategie intermittenti per quei farmaci, come i bisfosfonati, la cui farmacodinamica lo consente. Effettivamente la somministrazione intermittente ha consentito un prevedibile miglioramento dell'aderenza alla terapia [59]. Tuttavia l'aderenza rimane ampiamente insoddisfacente anche con il regime settimanale [60].

Va considerato che i bisfosfonati disponibili in commercio differiscono per caratteristiche fisico-chimiche e biologiche, e ciò condiziona in maniera variabile gli intervalli di tempo possibili tra una somministrazione e l'altra [61]. Solo i più potenti, come ibandronato e zoledronato, sono candidabili a regimi di somministrazione che vadano oltre la settimana. D'altra parte la riduzione delle fratture con la somministrazione intermittente è stata dimostrata solo per alcune molecole [2,3].

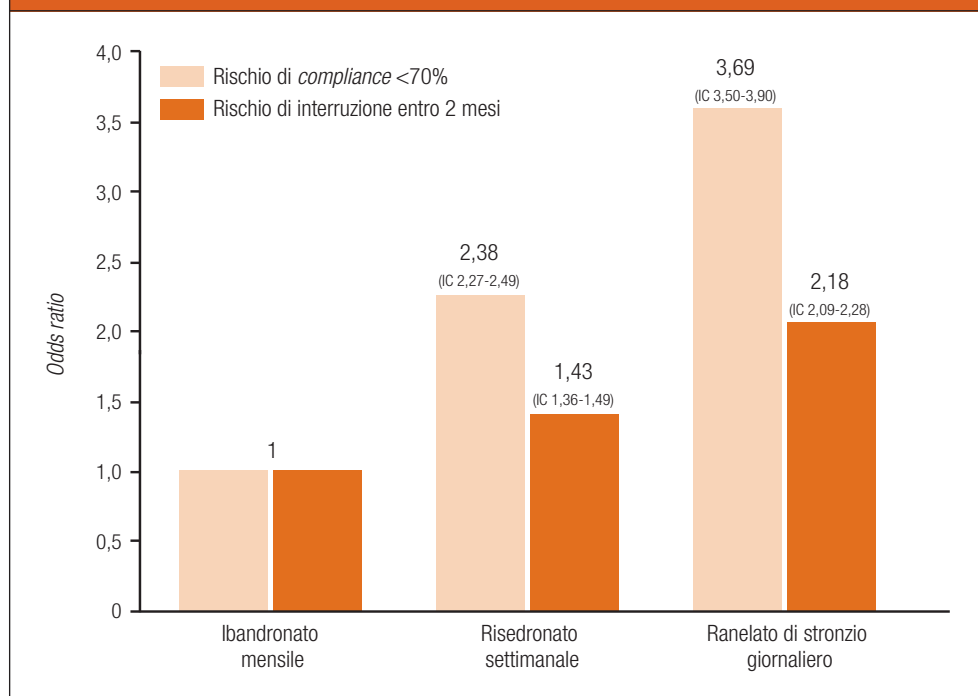
La persistenza in terapia con bisfosfonati dopo un anno sembra essere principalmente condizionata dal verificarsi di eventi avversi gastrointestinali e dall'intervallo tra le somministrazioni [58,62,63]. Così come il dosaggio settimanale si è associato a una migliore tollerabilità e a maggiori livelli di aderenza rispetto alla somministrazione giornaliera [58,60], vi sono studi che indicano come ibandronato mensile sia meglio tollerato del trattamento con un bisfosfonato settimanale [63,64]. Un recente studio retrospettivo farmaco-epidemiologico condotto in Francia su un ampio *database* di medici di medicina generale ha evidenziato un minor rischio di interruzione del trattamento e una migliore *compliance* con il trattamento mensile rispetto a quello settimanale con bi-

sfosfonati: le pazienti sottoposte a terapia con ibandronato mensile avevano un tasso di non persistenza inferiore del 37% rispetto a quelle che ricevevano dosi settimanali di bisfosfonati [65].

Un analogo *database* è disponibile anche in Italia ed è stato recentemente utilizzato per confrontare la persistenza e la *compliance* ai regimi settimanali e mensili con bisfosfonati e a un trattamento giornaliero con ranelato di stronzio [66,67]. Si tratta di un'analisi basata sui dati disponibili, derivanti da un archivio informatizzato (LPD-CSD *database*), delle prescrizioni negli anni 2007 e 2008 di un campione, rappresentativo per area geografica, età, sesso e potenziale, di 700 medici di medicina generale distribuiti sul territorio nazionale. Per ciascun paziente erano disponibili informazioni sulle prescrizioni a carico del SSN di farmaci per l'osteoporosi secondo le norme regolatorie dell'AIFA (Nota 79). Sono state incluse tutte le donne presenti nel suddetto *database* che hanno ricevuto una prima prescrizione di risedronato settimanale, ibandronato mensile o ranelato di stronzio giornaliero. In questa analisi sono state escluse le pazienti in trattamento con alendronato per evitare possibili *bias*, quali costi competitivi e maggiori rischi di effetti collaterali e di sospensione legati alla disponibilità di prodotti generici [68]. Delle pazienti incluse nell'enorme casistica così raccolta (più di 110.000 pazienti!) sono state valutate la persistenza e la *compliance* nei modi seguenti: sono state definite non persistenti le pazienti che dopo aver ricevuto una prima prescrizione dei farmaci in questione non ne hanno ricevute altre. Tra le persistenti, le pazienti sono state definite complianti se avevano avuto una prescrizione (corrispondente a due confezioni mensili) dello stesso farmaco almeno una volta ogni 3 mesi (*compliance* o *medication possession ratio* [MPR] >70%) e non complianti se non avevano avuto una prescrizione dello stesso farmaco per almeno 3 mesi (*compliance* o MPR <70%) o se erano passate a uno degli altri 2 trattamenti.

La percentuale di pazienti che non proseguivano la terapia dopo la prima prescrizione è risultata essere significativamente maggiore nel gruppo in trattamento quotidiano con ranelato di stronzio (23,8% come media dei due anni) rispetto a quello settimanale o mensile con bisfosfonati (16,9% e 12,5%, rispettivamente). Rispetto alle pazienti in ibandronato, quelle che erano state poste in trattamento con risedronato settimanale presentavano un rischio significativamente superiore di interruzione del trattamento dopo la prima prescrizione (OR 1,43; IC95% 1,36-1,49); il rischio era più che doppio per le pazienti alle quali era stato prescritto ranelato di stronzio (Fig. 8). Inoltre le pazienti in risedronato e quelle in ranelato di stronzio presentavano rispettivamente un rischio più che doppio o più che triplo di bassa *compliance* (Fig. 8). La scarsa *compliance* al primo trattamento prescritto risultava in parte dovuta alla necessità di cambiare la terapia e ciò si verificava più frequentemente con i trattamenti giornalieri o settimanali (31% delle pazienti in media) che con quello mensile (11%). In un altro studio multicentrico italiano era stata osservata una peggiore aderenza al trattamento giornaliero con bisfosfonati rispetto a quello settimanale [58]; con questo studio si è documentato un ulteriore miglioramento, in termini sia di persistenza sia di *compliance*, se si ricorre a un approccio mensile. I risultati di questa analisi rivelano che nella pratica clinica italiana il trattamento *per os* mensile con ibandronato fornisce migliori garanzie di aderenza, in termini sia di persistenza sia di *compliance*, di quello settimanale con risedronato e so-

FIGURA 8. RISCHIO DI RIDOTTA COMPLIANCE O DI INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO UTILIZZANDO RISEDRONATO SETTIMANALE O RANELATO DI STRONZIO GIORNALIERO RISPETTO A IBANDRONATO MENSILE (MOD. DA: [66,67])



prattutto di quello giornaliero con ranelato di stronzio. Ciò dovrebbe tradursi in un maggior impatto in termini di riduzione del rischio di fratture osteoporotiche e probabilmente in un miglior profilo farmaco-economico.

Vanno secondo noi considerati anche i buoni risultati osservati negli studi MOBILE [42] e MOBILE LTE [44] con ibandronato al più basso dosaggio mensile di 100 mg (+ 6,4% a 3 anni e + 8,2% a 5 anni della BMD lombare) (Fig. 6): essi forniscono ulteriori garanzie sull'utilità di ibandronato anche in condizioni, non infrequenti nella *real-life*, di ridotta *compliance* al trattamento!

PROFILO DI SICUREZZA DI IBANDRONATO RISPETTO AGLI ALTRI BISFOSFONATI

Nei *trial* clinici non sono state riportate differenze negli eventi avversi gastrointestinali tra bisfosfonati orali e placebo [69]. Ciononostante gli eventi avversi gastrointestinali rappresentano una delle più comuni ragioni di interruzione del trattamento con bisfosfonato giornaliero o settimanale [58,70]. Ciò può essere dovuto a più fattori che includono un'impropria assunzione del farmaco, il solo timore di questi eventi avversi e trattamenti o patologie gastrointestinali concomitanti. Nella pratica clinica italiana si è per esempio osservato che i pazienti che assumono gastroprotettori sono a elevato rischio di bassa *compliance* [58]. Nei *trial* clinici condotti con ibandronato [3,42] non sono state osservate differenze significative tra i gruppi nell'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali, anche se i pazienti con preesistenti disturbi o che assumevano concomitanti farmaci anti-ulcera o FANS, condizioni non infrequenti in pazienti con fratture vertebrali [71], non erano stati esclusi.

Peraltro poter ridurre la frequenza del contatto tra i bisfosfonati e il tratto gastrointestinale superiore, mediante strategie di somministrazione settimanali o mensili, dovrebbe ridurre il rischio di eventi gastrointestinali severi. L'aumento potenziale degli eventi gastrointestinali dovuto al ricorso a dosi mensili più elevate potrebbe essere controbilanciato dalla riduzione nella frequenza di somministrazione. In effetti è stato osservato che, aumentando l'intervallo di somministrazione grazie all'uso di ibandronato orale mensile, migliorava l'aderenza al trattamento in quei pazienti che precedentemente avevano interrotto l'assunzione di bisfosfonati orali giornalieri o settimanali a causa di scarsa tollerabilità gastrointestinale [63,72]. Altri studi hanno dimostrato una riduzione degli eventi gastrointestinali e una migliore aderenza con i regimi di somministrazione di bisfosfonato settimanale vs giornaliero [73] o mensile vs settimanale [63,74]. In particolare, il trattamento mensile con bisfosfonati sembrerebbe preferibile per i pazienti a rischio di effetti collaterali gastrointestinali o per quelli in politrattamenti, come spesso avviene per gli anziani, nei quali è stata confermata una buona tollerabilità [75].

In pazienti con evidenti controindicazioni o eventi avversi gastrointestinali è raccomandato l'uso parenterale di aminobisfosfonati. In pazienti che ricevono bisfosfonati endovena il rischio di danno renale è limitato e può essere ulteriormente ridotto se si raccomanda una adeguata idratazione e si garantiscono i necessari tempi di infusione. Sia ibandronato sia zoledronato endovena hanno un buon profilo di sicurezza renale in donne con osteoporosi post-menopausale con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) >30 ml/min [76,77]. La mancanza di studi comparativi in pazienti con osteoporosi preclude la possibilità di sapere se uno dei due farmaci è maggiormente sicuro dell'altro [78]. Ibandronato ha dimostrato di avere un profilo di sicurezza migliore rispetto a zoledronato nei pazienti affetti da mieloma [79]. Vi sono evidenze che l'uso di ibandronato non sia nefrotossico in pazienti con funzionalità renale alterata al basale [80,81]. È stato suggerito che il minor potenziale nefrotossico di ibandronato, rispetto a zoledronato, possa essere correlato a differenze farmacocinetiche [82]: rispetto a pamidronato e a zoledronato, ibandronato ha una maggior quota di legame alle proteine sieriche (87%) che può limitare l'esposizione renale alla quota libera di farmaco circolante; inoltre l'emivita tissutale renale di ibandronato è molto più breve rispetto a quella di zoledronato (24 giorni vs 150-200 giorni, rispettivamente). L'Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco della Regione Veneto ha indicato che ibandronato per via endovenosa è preferibile a zoledronato per i pazienti con insufficienza renale cronica o a rischio in tal senso per trattamenti farmacologici concomitanti [83]. Tuttavia va ricordato che, nei pazienti con compromissione della funzione renale, prima di usare i bisfosfonati va sempre esclusa una possibile condizione metabolica di osteomalacia o di adinamia e la dose deve essere aggiustata sulla base del filtrato glomerulare [78].

Bibliografia

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541

2. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
3. Chesnut CH, 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
4. 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
5. Sambrook P, Cooper C (2006) Osteoporosis. *Lancet* 367:2010-2018
6. Brody BA, Dickey N, Ellenberg SS et al (2003) Is the use of placebo controls ethically permissible in clinical trials of agents intended to reduce fractures in osteoporosis? *J Bone Miner Res* 18:1105-1109
7. Temple RJ (2003) Study designs in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:1129-1132
8. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH et al (2004) Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 34:890-899
9. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C et al (2004) Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 34:881-889
10. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD et al (2005) Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 21:391-401
11. 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
12. Epstein S, Jeglitsch M, McCloskey E (2009) Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. *Curr Med Res Opin* 25:2951-2960
13. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082
14. Reginster J, 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
15. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S (2009) Once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review. *Clin Ther* 31:1497-1510
16. Sebba A (2009) Comparing non-vertebral fracture risk reduction with osteoporosis therapies: looking beneath the surface. *Osteoporos Int* 20:675-686
17. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al (2009) Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 20:291-297
18. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD (2008) Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 24:237-245
19. Barrett J, Worth E, Bauss F (2004) Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 44:951-965
20. 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
21. Hochberg MC, Ross PD, Black D et al (1999) Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 42:1246-1254
22. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster JY (2008) Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 24:207-213
23. Miller PD, Delmas PD, Huss H et al (2010) Increases in hip and spine bone mineral density are predictive for vertebral antifracture efficacy with ibandronate. *Calcif Tissue Int* 87:305-313
24. 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
25. Wasnich R, Miller P (2000) Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 85:231-236
26. 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
27. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al (2003) Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 18:1051-1056
28. Binkley N, Silverman SL, Simoncelli C et al (2009) Monthly ibandronate suppresses serum CTX-I within 3 days and maintains a monthly fluctuating pattern of suppression. *Osteoporos Int* 20:1595-1601
29. Hochberg MC, Silverman SL, Barr CE, Miller PD (2010) The utility of changes in serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen in predicting patient response to oral monthly ibandronate therapy. *J Clin Densitom* 13:181-189
30. Rossini M, Idolazzi L, Adami S (2011) Evidence of sustained vertebral and nonvertebral antifracture efficacy with ibandronate therapy: a systematic review. *Ther Adv Musculoskel Dis* 3:67-79
31. Engelke K, Fuerst T, Dasic G et al (2010) Regional distribution of spine and hip QCT BMD responses after one year of once-monthly ibandronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 46:1626-1632
32. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL et al (2009) Once-monthly oral ibandronate improves bio-

- mechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:171-180
33. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B et al (2009) Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: micro-computed tomography findings from the oral iBAndronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe study. *J Clin Densitom* 12:71-76
 34. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B et al (2010). Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone* 46:660-665
 35. European Medicines Agency (2005) Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Osteoporosis. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>
 36. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al (2002) The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 71:103-111
 37. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G et al (2002) Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 17:1988-1996
 38. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z et al (2008) Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporosis Int* 19:1039-1045
 39. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 35:488-497
 40. Adami S, Miller PD, Patel K et al (2007) Ibandronate-induced bone mineral density gains are related to vertebral antifracture efficacy. *Calcif Tissue Int* 80[Suppl. 1]:46
 41. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al (2006) Intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 1-year findings from the DIVA study. *Arthritis Rheum* 54:1838-1846
 42. 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
 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. Felsenberg D, Czerwinski E, Stakkestad J et al (2009) Efficacy of monthly oral ibandronate is maintained over 5 years: the MOBILE LTE study. *Osteoporos Int* 20[Suppl. 1]:15
 45. Felsenberg D, Recker RR, Kenwright A et al (2010) Suppression of bone turnover markers with monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE LTE study. *Osteoporos Int* 21[Suppl. 1]:194
 46. Adami S, Bianchi G, Brandi ML et al (2008) BONTURNO study group. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 82:341-347
 47. Bianchi G, Felsenberg D, Czerwinski E (2009) Efficacy of IV ibandronate is maintained over 5 years: The DIVA LTE study. *Ann Rheum Dis* 68[Suppl. 3]:494
 48. Silverman SL (2010) Osteoporosis therapies: evidence from health-care databases and observational population studies. *Calcif Tissue Int* 87:375-384
 49. Harris ST, Reginster JY, Harley C et al (2009) Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 44:758-765
 50. Ringe JD et al (2003) Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 14:801-807
 51. Li EK, Zhu TY, Hung VY et al (2010) Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. *Arthritis Res Ther* 12:R198
 52. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM et al (2010) Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 46:970-976
 53. Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR et al (2009) Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 24:1335-1344
 54. Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G et al (2010) Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int* 23:753-759
 55. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP (2008) Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:1569-1575
 56. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ et al (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81:1013-1022
 57. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S et al (2007) Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 82:1493-1501
 58. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914-921
 59. 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
 60. Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE (2006) Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 12:522-528
 61. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19:733-759
 62. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM (2006) Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 28:236-242
 63. Binkley N, Martens MG, Silverman SL et al (2009) Improved GI tolerability with monthly ibandronate in women previously using weekly bisphosphonates. *South Med J* 102:486-492

64. Blumentals WA, Harris ST, Cole RE et al (2009) Risk of severe gastrointestinal events in women treated with monthly ibandronate or weekly alendronate and risedronate. *Ann Pharmacother* 43:577-585
65. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F et al (2010) Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 21:145-155
66. Gatti D, Rossini M, Viapiana O et al (2010) Adherence to oral osteoporosis treatment in the Italian clinical practice. *Reumatismo* 62[Suppl.]:1-8
67. Rossini M, Di Munno O, Gatti D et al (2011) Optimizing bisphosphonate treatment outcomes in postmenopausal osteoporosis: review and Italian experience. *Clin Exp Rheumatol* in press
68. Grima DT, Papaioannou A, Airia P et al (2010) Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 11:68
69. Cryer B, Bauer DC (2002) Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 77:1031-1043
70. Hamilton B, McCoy K, Taggart H (2003) Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 14:259-262
71. Rossini M, Bertoldo F, Lovato R et al (2002) Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with vertebral osteoporotic fractures. *Reumatismo* 54:340-343
72. Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK et al (2008) Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 30:605-621
73. Zambon A, Baio G, Mazzaglia G et al (2008) Discontinuity and failures of therapy with bisphosphonates: joint assessment of predictors with multi-state models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:260-269
74. Derman R, Kohles JD, Babbitt A (2009) Gastrointestinal tolerability with ibandronate after previous weekly bisphosphonate treatment. *Clin Interv Aging* 4:357-365
75. Ettlinger 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
76. Miller PD, Ward P, Pfister T et al (2008) Renal tolerability of intermittent intravenous ibandronate treatment for patients with postmenopausal osteoporosis: a review. *Clin Exp Rheumatol* 26:1125-1133
77. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K et al (2008) Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 74:641-648
78. Miller PD (2011) The kidney and bisphosphonates. *Bone* 49:77-81
79. Weide R, Koppler H, Antras L et al (2010) Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. *J Cancer Res Ther* 6:31-35
80. Perazella MA, Markowitz GS (2008) Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 74:1385-1393
81. Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M et al (2007) Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 47:942-950
82. Body JJ, Pfister T, Bauss F (2005) Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist* 10[Suppl]:3-7
83. Commissione Terapeutica Interaziendale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (2009) Comunicazione variazione prontuario 2 febbraio 2009. <http://www.ospedaleuniverona.it/Istituzionale/Commissione-Terapeutica-Interaziendale/Comunicazioni/>



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

www.gibis.org