

Efficacia antifratturativa di risedronato: evidenze da trial e studi osservazionali

Risedronato ha dimostrato efficacia nella prevenzione di fratture a livello vertebrale, non vertebrale e femorale in diverse tipologie di pazienti in studi clinici randomizzati, ma soprattutto in quelli di pratica clinica reale che hanno coinvolto decine di migliaia di pazienti

Il continuo invecchiamento della popolazione italiana pone un allarme sull'aumento delle fratture osteoporotiche, in particolare di quelle femorali che causano invalidità permanente in circa la metà dei casi e aumento di mortalità. Sono molti i farmaci oggi disponibili per il trattamento dell'osteoporosi, ma non tutti hanno dimostrato l'efficacia antifratturativa sulle fratture femorali.

Le informazioni scientifiche disponibili per aiutare il medico nella migliore scelta terapeutica si basano oltre che sugli studi clinici di efficacia antifratturativa anche su studi di pratica clinica; questi ultimi ci permettono di confrontare l'efficacia antifratturativa dei farmaci su decine di migliaia di pazienti, anche quelli politrattati o con polimorbilità, di fatto esclusi dagli studi clinici randomizzati e controllati.

Il risedronato ha dimostrato con studi clinici randomizzati l'efficacia antifratturativa vertebrale, non vertebrale e femorale in diverse tipologie di pazienti, come per esempio donne con osteoporosi postmenopausale a basso e alto rischio, pazienti con osteoporosi indotta da glucocorticoidi e uomini.

Un recente studio di pratica clinica negli Stati Uniti su migliaia di pazienti trattati con alendronato o risedronato ha confermato che i pazienti trattati con risedronato hanno una maggiore protezione antifratturativa sulle fratture non ver-

tebrali e di anca sia a sei mesi che dopo un anno rispetto al trattamento con alendronato. Inoltre risedronato riduce l'incidenza di fratture di femore del 46% a sei mesi e tale protezione rimane stabile (-43%) anche dopo un anno di terapia (studio REAL, 2007)¹.

■ Osteoporosi in Italia

In Italia, lo studio ESPO ha evidenziato che la demineralizzazione ossea colpisce più del 60% delle donne fra 40 e 79 anni (18.5% osteoporosi e 44.7% osteopenia) e più del 40% degli uomini fra 60 e 79 anni (10% osteoporosi e 36% osteopenia)². Sulla base dei dati ISTAT del 2001 si stima una prevalenza di quasi 200.000 fratture femorali.

Questi sono dati estremamente allarmanti per la salute pubblica, considerando che dopo avere riportato una frattura dell'anca il 75% delle persone non è in grado di deambulare senza assistenza entro sei mesi e il 22% dei pazienti muore entro un anno dalla frattura³. Ciò ha anche un impatto sulla spesa sanitaria: si stima che il Ssn abbia dovuto affrontare per i soli anziani una spesa progressiva superiore al miliardo di euro già nel 2002 a seguito delle fratture d'anca⁴. Questo preoccupante quadro sanitario e sociale dovrebbe fare riflettere sulla scelta terapeutica, così da indirizzarla verso quei farmaci con provata efficacia sulla riduzione delle fratture di femore e non vertebrali oltre che vertebrali.

■ Dati di efficacia da studi randomizzati controllati

L'efficacia, la sicurezza d'uso e la tollerabilità del risedronato è stata dimostrata su quasi 16.000 pazienti in 10 trial clinici randomizzati (studi registrativi).

La *figura 1* riporta i dati di riduzione antifratturativa vertebrale nelle pazienti trattate con risedronato dopo 1 e 3 anni di trattamento⁵. La protezione a lungo termine del risedronato è confermata anche a 5 e 7 anni.

È ormai assodato che il rischio di nuove fratture aumenta drammaticamente, come in un effetto domino, in presenza di fratture pregresse e ciò dovrebbe bastare per convincere a trattare rapidamente questi pazienti con una terapia antifratturativa efficace. In tale ottica risedronato ha dimostrato di ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali cliniche già dopo 6 mesi di terapia (*figura 2*) e analoga rapidità di efficacia è stata documentata anche per le fratture non vertebrali⁶.

Inoltre nuovi dati presentati al congresso della Società americana sulla ricerca minerale e dell'osso del 2007 dimostrano che l'efficacia del risedronato sulle fratture non vertebrali è consistente nelle diverse fasce di età (<65 anni, 66-75 anni, >76 anni).

L'efficacia del risedronato è dimostrata su un'ampia tipologia di pazienti⁷. Il farmaco ha dimostrato l'efficacia antifratturativa su donne ad alto e basso rischio frattura-

tivo, donne anziane con età >80 anni, in uomini e in pazienti affetti da osteoporosi indotta da glucocorticoidi. I glucocorticoidi sono responsabili dell'aumento del rischio di fratture già dopo pochi mesi di trattamento, pertanto nei pazienti affetti da osteoporosi indotta da glucocorticoidi è essenziale ridurre velocemente il rischio di fratture. Risedronato ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali già a un anno in donne e uomini (-70%), mostrandosi la terapia più rapida ed efficace nel trattamento della osteoporosi indotta da glucocorticoidi, mentre alendronato ha dimostrato efficacia antifratturativa solo dopo due anni.

Risedronato rimane a tutt'oggi l'unico farmaco con posologia orale in cui l'efficacia antifratturativa femorale è stata dimostrata come obiettivo primario di uno studio randomizzato e controllato,⁸ riducendo il rischio di frattura d'anca in più del 60% (p=0.003) nelle pazienti con osteoporosi e con una frattura vertebrale pregressa e dimostrando di ridurre le fratture d'anca sulle pazienti anziane (età >80 anni) affette da osteoporosi⁹. Inoltre ha dimostrato differente efficacia antifratturativa rispetto all'alendronato in quanto in grado di ridurre il rischio delle fratture vertebrali e non vertebrali con velocità differente: risedronato già a 6 mesi, alendronato a 12-24 mesi. Di contro, ibandronato ha mostrato di ridurre il rischio delle fratture vertebrali solo dopo due anni, ma non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore.

■ Studi di pratica clinica reale

Gli studi clinici registrativi rappresentano il gold standard per determinare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci, tuttavia l'applicazione dei rigidi criteri di inclusione ed esclusione nella selezione dei pazienti costituisce un limite per la generalizzazione dei dati ottenuti su modelli di pazienti "ideali", ben diversi dai pazien-

Figura 1
Riduzione del rischio di fratture vertebrali a 1 e 3 anni con risedronato (studio VERT)

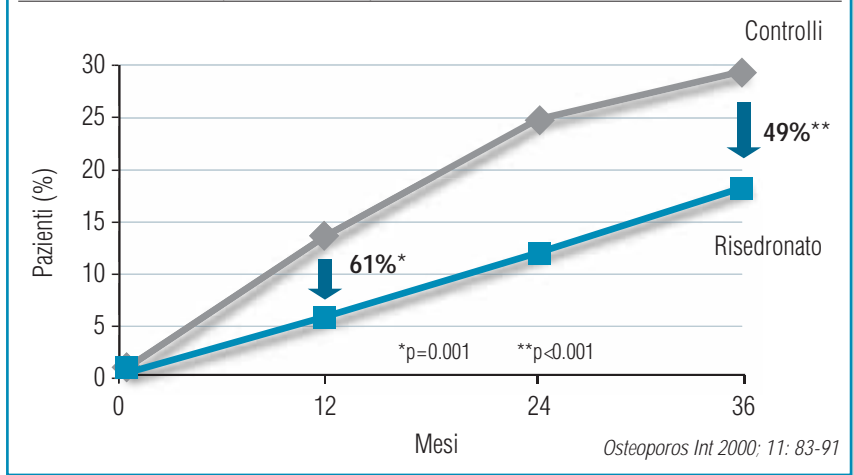
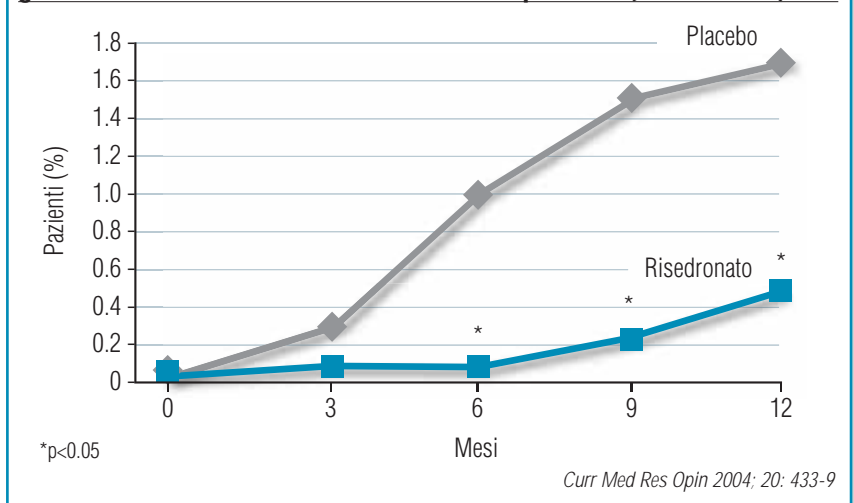


Figura 2
Nuove fratture vertebrali cliniche nel primo anno in pazienti già fratturate trattate con risedronato vs placebo (studio VERT)

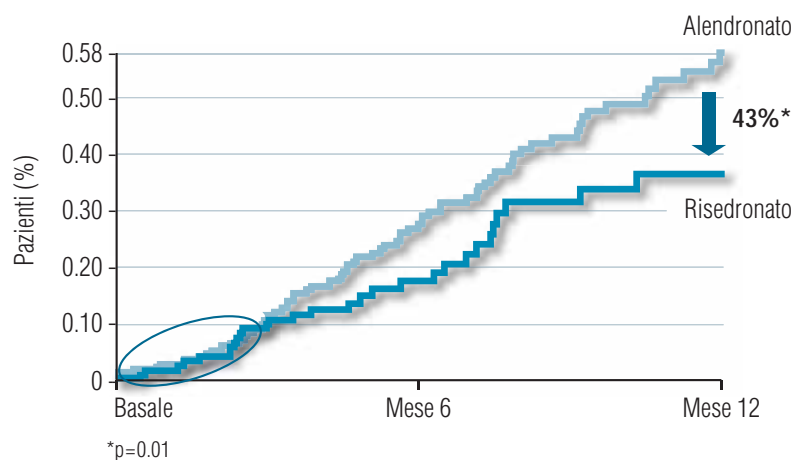


ti della pratica clinica reale affetti da più patologie e in trattamento con più farmaci. Di fatto, dei pazienti della pratica clinica affetti da osteoporosi, quasi l'80% dovrebbe essere escluso dagli studi registrativi a causa di comorbidità e terapie concomitanti¹⁰, ecco perché oggi è diventato interessante e direi necessario integrare i dati dei trial randomizzati con studi osservazionali, espandendo l'evidenza clinica e dimostrando l'efficacia del farmaco in un'ampia popolazione che corrisponde

a quella di pratica clinica reale. Questo concetto di aderenza alla pratica clinica reale è quello che ha portato a sviluppare protocolli scientifici atti a paragonare l'efficacia antifratturativa dei farmaci sulla base dei dati di popolazione reale, così come già fatto per confrontare l'efficacia di farmaci in patologie cardiovascolari (per esempio le statine). In un recente studio di tipo retrospettivo, è stata studiata un'ampia coorte di pazienti, oltre 33.000, di età superiore a 65 anni, con l'o-

Figura 3

Incidenza cumulativa di fratture di femore nello studio REAL: risedronato vs alendronato



biettivo di analizzare l'incidenza di fratture non vertebrali e di femore¹. Si è attento ai dati clinico-amministrativi dei servizi sanitari/assicurativi USA, verificando la storia clinica di pazienti nuove utilizzatrici di risedronato oppure di alendronato in somministrazione monosettimanale.

Dopo correzione statistica per le possibili differenze, la coorte risedronato evidenziava una ridotta incidenza sia di fratture nonvertebrali [19% (p=0.05) dopo 6 mesi e 18% (p=0.03) dopo 12], che nelle fratture femorali [46% (p=0.02) dopo 6 mesi e 43% (p=0.01) dopo 12 mesi] rispetto a quanto osservato nella coorte di alendronato (figura 3).

Diversità fra bisfosfonati vecchi e nuovi

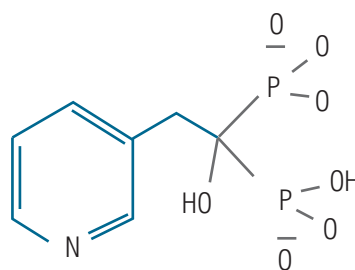
Il risedronato sodico è un bisfosfonato di terza generazione differente dagli altri bisfosfonati per la presenza nella sua molecola di un anello piridinico contenente il gruppo azoto (figura 4).

Questa unicità chimica determina una peculiare azione biologica e molecolare sul metabolismo osseo e permette per esempio al risedronato di riportare i livelli del riassorbimento osseo a quelli basali

già dopo un anno dalla sospensione della terapia in pazienti a cui era stato somministrato per 3 anni risedronato¹¹, al contrario il riassorbimento osseo continua ad essere marcatamente soppresso anche dopo 5 anni dalla sospensione del trattamento con alendronato in pazienti che erano state trattate per 5 anni con tale farmaco¹². L'utilizzo di bisfosfonati con un maggiore accumulo nell'osso può fare emergere dei dubbi sui benefici a lungo termine in un osso il cui rimodellamento è stato persistentemente soppresso e anche avere degli svantaggi qualora in futuro la paziente dovesse utilizzare terapie combinate con agenti anabolici (per esempio PTH).

Figura 4

Formula di struttura di risedronato



Conclusioni

I dati ad oggi disponibili dimostrano che è necessario agire con urgenza nel proteggere i nostri pazienti dalle fratture osteoporotiche, soprattutto da quelle del femore, che mettono in serio rischio la salute e la vita. Ciò è possibile utilizzando molecole come risedronato, che ha dimostrato - attraverso studi clinici randomizzati che hanno coinvolto quasi 16.000 pazienti - di essere un farmaco sicuro ed efficace in tal senso e superiore rispetto all'alendronato. La conferma più recente viene anche da nuovi dati di pratica clinica relativi a più di 33.000 soggetti trattati. Risedronato riduce il rischio di fratture di femore rispetto all'alendronato già a 6 mesi e dopo 1 anno rispettivamente del 46% e 43%¹. Questi dati confermano la diversità fra bisfosfonati e dovrebbero fare riflettere sull'importanza della scelta del farmaco con provata e maggiore efficacia antifratturativa.

BIBLIOGRAFIA

- Silverman SL et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 25-34.
- Maggi S et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESPO study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 237-44.
- Johnell O et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38-42.
- Rossini M et al. Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia. *Reumatismo* 2005; 57: 97-102.
- Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
- Roux C et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 433-9.
- Bilezikian JP et al. American Society for Bone and Mineral Research 2007. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (suppl 1): s450.
- McClung MR et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
- Masud T et al. ECCEO (European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2006. *Osteoporos Int* 2006; 17 suppl 1 (S1-124).
- Dowd R et al. Study subjects and ordinary patients. *Osteoporos Int* 2000; 11: 533-6.
- Watts NB et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19: 365-72.
- Bone HG et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.