

Terapia orale dell'osteoporosi: versatilità ed efficacia di risedronato

Umberto Massafra

UOS di Reumatologia
Ospedale San Pietro
Fatebenefratelli
Roma

La vasta mole di dati di trial clinici e osservazionali effettuati su popolazioni reali rende oggi possibile differenziare le terapie disponibili per personalizzare la cura in base alle diverse caratteristiche dei pazienti. Tra le diverse molecole risedronato presenta un profilo ottimale in termini di efficacia antifratturativa su tutti i siti e di rapidità d'azione, oltre alla disponibilità del dosaggio settimanale e mensile

L'interpretazione dell'efficacia terapeutica di un farmaco per l'osteoporosi si è progressivamente spostata dalla valutazione del semplice recupero densitometrico (misura surrogata di efficacia antifratturativa) alla valutazione reale dell'effetto antifratturativo attraverso i dati desumibili dai trial clinici randomizzati (RCT) e da ampi studi osservazionali effettuati sulle popolazioni reali che assumono i farmaci. Facendo riferimento a tali dati è possibile differenziare le terapie disponibili in base alla loro utilità nel trattamento delle principali tipologie di paziente osteoporotico.

■ Paziente osteoporotica

Le donne con osteoporosi conclamata, caratterizzate, secondo le linee guida dell'OMS, da densità minerale ossea (BMD) misurata come T score inferiore a -2.5 a livello della colonna lombare e/o del collo femorale,¹ rappresentano il gruppo di pazienti più numeroso.

La paziente con osteoporosi conclamata è una donna che può andare facilmente incontro a fratture in sede vertebrale, non vertebrale e femorale. Le fratture non vertebrali rappresentano la più cospicua "fetta" di fratture per incidenza,² mentre le fratture femorali sono l'emergenza socio-sanitaria più rilevante, sia per costi a carico del Servizio sanitario nazionale³ sia per impatto in termini di inabilità e di mortalità.⁴ Una terapia adeguata dovrà pertan-

to essere in grado di garantire efficacia antifratturativa su tutti i siti: su quello non vertebrale (più frequente), ma in particolar modo femorale (più grave).

L'efficacia antifratturativa vertebrale delle varie molecole attualmente disponibili è dimostrata dai diversi RCT; pur non potendo comparare i dati, perché desunti da RCT diversi e con popolazioni di studio differenti, si evidenziano percentuali soddisfacenti di riduzione del rischio fratturativo a 3 anni per tutte le molecole: 49% risedronato, 47% alendronato, 62% ibandronato, 41% stronzio ranelato.

Rilevante è il dato sulla rapidità di azione antifratturativa che è nell'ordine di 6 mesi per risedronato, di 12 mesi per stronzio ranelato e di 24 mesi per ibandronato e alendronato.⁵⁻⁸

La necessità di una terapia rapida deriva dal fatto che le fratture costituiscono il principale fattore di rischio per lo sviluppo di ulteriori fratture,⁹ talché un soggetto su 5 con una frattura vertebrale andrà incontro a nuova frattura entro 12 mesi e il rischio aumenta esponenzialmente con l'aumento del numero di fratture basali.⁹

Per quanto riguarda le fratture non vertebrali, nonostante le recenti evidenze epidemiologiche testimonino la loro predominanza statistica, l'attenzione rivolta a questo tipo di fratture è stata per molto tempo bassa, pertanto i risultati ottenuti per ciascuna molecola sono spesso frutto di analisi post hoc, analisi di sottogrup-

pi, e così via, la cui natura statistica rende difficoltoso un confronto.

Molto utile a fare chiarezza è il lavoro di Boonen, il quale rianalizza i database degli studi delle varie molecole applicando i criteri statistici più rigorosi e conservativi.¹⁰ Da tale metanalisi si evince come gli unici studi in cui la riduzione del rischio di fratture non vertebrali emerge, in maniera netta e inequivocabile, sono lo studio McClung e lo studio Vert Mn per risedronato, e lo studio Tropos per quanto riguarda stronzio ranelato. L'entità di RRR (riduzione del rischio relativo) desumibile dallo studio TROPOS¹¹ per ranelato di stronzio risulta del 16%, mentre Harrington evidenzia un dato del 59% per risedronato.⁵

Differenze tra le molecole emergono nettamente spostando il focus verso l'efficacia antifratturativa femorale. I dati degli RCT testimoniano un'efficacia antifratturativa femorale non significativa per ibandronato (come riportato anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto), una riduzione del rischio fratturativo del 36%, ma relativa a un sottogruppo di pazienti ad alto rischio, per quanto attiene il ranelato di stronzio,¹¹ nell'ordine del 51% per alendronato, desunta da analisi post hoc,⁶ e nell'ordine del 60% per risedronato, in donne di 70-79 anni con bassa BMD del collo femorale e frattura vertebrale pregressa, evidenziata attraverso l'unico RCT relativo a terapie orali, il cui endpoint primario fosse "riduzione del rischio di frattura femorale".¹²

■ Donna osteopenica in postmenopausa: terapia di prevenzione dell'osteoporosi

Il riferimento è a quelle pazienti che, secondo i criteri OMS, presentano una BMD misurata come T Score (femore e/o colonna) compreso tra -1 e -2.5.

Tali pazienti rischiano di essere trascurate nonostante numerosi studi epidemiologici dimostrino come un gran numero di fratture da fragilità e in particolare di fratture vertebrali si verifichi proprio all'interno di questo gruppo di pazienti.¹³

Ormai sempre maggiore attenzione viene posta alla valutazione del rischio globale assoluto di frattura che, oltre alla BMD, valuta altri fattori di rischio indipendenti, capaci di influenzare la probabilità di andare incontro negli anni alla frattura; tali fattori di rischio sono rappresentati da familiarità, fratture pregresse, BMI, fumo, uso di glucocorticoidi, eccetera.¹³ L'OMS ha recentemente messo a punto, sulla scorta dell'esperienza analoga fatta in cardiologia, la carta del rischio fratturativo femorale a 10 anni,¹⁵ che raccoglie in un algoritmo i fattori di rischio clinici, la BMD e il BMI, il sesso e l'età del paziente, stabilendone il rischio assoluto di frattura di femore a 10 anni.

Laddove il rischio risulti elevato appare opportuno iniziare una terapia antiosteoporotica. Gli studi clinici che hanno indagato l'efficacia antifratturativa nelle pazienti osteopeniche sono lo studio Siris (analisi post hoc) per risedronato,¹⁶ che ha evidenziato una RRR vertebrale di -75% e una sottoanalisi del Tropos (post hoc) per lo stronzio ranelato, da cui è emersa una RRR del -72%.¹⁷

Un elemento che può influenzare la scelta terapeutica, in casi di risultati molto simili, quali quelle di stronzio ranelato e risedronato in questo campo, può essere rappresentato, particolarmente in soggetti giovani, dalla flessibilità posologica.

In tale ottica appare rimarchevole che risedronato sia l'unica molecola che possieda attualmente una poso-

logia giornaliera, settimanale o mensile (1 compressa per 2 giorni consecutivi al mese) adattandosi così a differenti tipologie di pazienti con esigenze diverse.¹⁸

■ Soggetti in terapia corticosteroidea

L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO) è la più frequente tra le osteoporosi secondarie.¹⁹ L'effetto pro-fratturativo determinato dalla assunzione dei cortisonici è estremamente rapido e non correla con la perdita di BMD, che si verifica ben più tardi dell'insorgenza delle prime fratture vertebrali e non vertebrali. Ciò vale all'osteoporosi indotta da corticosteroidi la definizione di "osteoporosi accelerata".²⁰

È quindi fondamentale che i pazienti, che anche solo si accingano a iniziare una terapia cortisonica per un periodo superiore a 3 mesi alla dose di almeno 5 mg/die di equivalente prednisonico, vengano protetti dagli effetti iatrogeni pro-fratturativi dei cortisonici.²¹

I farmaci orali con una dimostrata efficacia antifratturativa in pazienti affetti da GIO sono il risedronato e l'alendronato.^{22,23}

Tuttavia, risedronato è l'unica molecola con effetto antifratturativo dimostrabile entro 12 mesi dall'inizio dell'assunzione, a fronte dei 24 mesi necessari ad alendronato per raggiungere un effetto statisticamente significativo.⁵

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ibandronato e ranelato di stronzio nella sezione delle indicazioni terapeutiche non riporta il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

■ Soggetti in terapia per la prevenzione della frattura del femore

Come detto, la più drammatica localizzazione delle fratture da fragilità è quella femorale; si stima che il 20% delle donne con una frattura del femore perdano la vita entro un anno dall'evento fratturativo e che tale percentuale aumenti ancora se si prende in considerazione la popolazione maschile. Anche l'invalidità permanente

da frattura femorale è elevatissima, attestandosi intorno al 50%.²⁴

Tra le terapie orali che hanno dimostrato una efficacia antifratturativa femorale vi sono: stronzio ranelato (36% di riduzione del rischio di fratture limitatamente a un sottogruppo di pazienti con età >74 anni e un T score femorale <-2.4);¹¹ alendronato (51% di riduzione del rischio di fratture in donne in postmenopausa con bassa BMD del collo femorale e frattura vertebrale pregressa);⁶ risedronato (riduzione del 60% in donne di 70-79 anni con bassa BMD del collo femorale e frattura vertebrale pregressa).¹²

Le linee guida europee dell'IOF (International Osteoporosis Foundation) sull'osteoporosi assegnano pertanto, alla luce dei dati desunti da RCT, il massimo livello di evidenza antifratturativa femorale a risedronato e alendronato.²⁵

Recentemente è nata l'esigenza in ambito scientifico di corroborare l'esperienza dei RCT con dati desumibili da studi osservazionali volti a confrontare direttamente l'efficacia delle molecole in popolazioni di pazienti "reali".

Capostipite di tali studi "real life" è lo studio REAL,²⁶ che nel 2007 ha confrontato, in un campione di 33.000 pazienti, l'efficacia antifratturativa femorale di risedronato ed alendronato.

I risultati dello studio REAL confermano la rapidità di azione di risedronato, che dimostra già al 12° mese di ridurre significativamente il rischio di frattura femorale a fronte di un alendronato che, solo in tempi più lunghi (24 mesi), raggiunge una efficacia antifratturativa comparabile.²⁷

■ Paziente grande anziano

Il gruppo dei pazienti molto anziani rappresenta una grande sfida per i medici impegnati nel trattare la patologia osteoporotica.

L'esperienza clinica e le evidenze statistiche mostrano infatti come siano i pazienti oltre i 75 anni quelli maggiormente soggetti ad andare incontro a fratture da fragilità e non

Schema riassuntivo delle informazioni riportate nella presente trattazione su risedronato e stronzio ranelato

Tipologia di paziente	Parametro considerato	Terapia	
		Risedronato	Stronzio ranelato
Paziente osteoporotica	Riduzione rischio fratturativo vertebrale a 6 mesi	Significativo ⁵	Non significativo ⁸
	Riduzione del rischio fratturativo		
	• femorale	60% ¹²	36% ¹¹
	• vertebrale	49% ⁵	41% ⁸
	• non vertebrale	59% ⁵	16% ¹¹
Paziente osteopenica	Riduzione rischio fratturativo vertebrale	75% ¹⁶	72% ¹⁷
Soggetti in terapia corticosteroidea*	Dati significativi disponibili su fratture vertebrali	a 12 mesi ²² in RCP vigente	Indicazione non riportata
Paziente grande anziano	Riduzione del rischio fratturativo	44% vertebrale ²⁹	32% vertebrale ³¹
	Riduzione del rischio fratturativo	46% femorale ³⁰	31% non vertebrale ³¹
Osteoporosi maschile	Posologia indicata	35 mg/settimana in RCP vigente	Indicazione non riportata
	Posologia disponibile	Mensile**/settimanale/ giornaliera	Giornaliera

Dati desunti, non originati da confronti "head to head"

* Dosaggio medio giornaliero > 7.5 mg prednisone o equivalente da almeno 6 mesi; ** 1 cpr per 2 giorni consecutivi al mese

stupisce quindi che il maggior numero di fratture di femore si concentri proprio in questa coorte di pazienti. Nei Paesi occidentali e, particolarmente in Italia, sappiamo come il trend demografico sia rappresentato da un costante forte invecchiamento della popolazione.²⁸ È quindi fondamentale conoscere quali siano i farmaci efficaci nei pazienti molto anziani.

La letteratura testimonia che:

- risedronato sodico dimostra nei pazienti anziani con età maggiore di 80 anni una riduzione del rischio fratturativo vertebrale a 3 anni del 44% (studio Boonen post hoc degli studi VERT con circa 1.400 pazienti sopra gli 80 anni)²⁹ e antifratturativa femorale a 3 anni del 46%;³⁰
- ranelato di stronzio (analisi post hoc degli studi Tropos e Soti, con circa 1488 donne di età superiore agli 80 anni) dimostra una efficacia antifratturativa vertebrale a 3 anni del 32% e una efficacia antifratturativa non vertebrale del 31% a 3 anni, mentre non viene invece raggiunta

la significatività statistica per quel che riguarda il femore.³¹

Va inoltre considerata, oltre al dato di efficacia, la difficoltà di compliance al trattamento del paziente anziano, legata alla frequente comorbidità e al conseguente alto numero di politerapie; in tal caso risulta vantaggiosa la disponibilità di posologie dilazionate nel tempo, quale quella del risedronato mensile (1 compressa per 2 giorni consecutivi al mese).

■ Osteoporosi maschile

Seppur in minor misura rispetto alla popolazione femminile l'osteoporosi colpisce anche la popolazione maschile.

Anche nell'uomo l'osteoporosi può essere primaria o secondaria, con una netta prevalenza del secondo tipo, pari quasi al 50% del totale delle osteoporosi (OP) maschili.³²

Tra i farmaci orali, oggi a disposizione, con dimostrata efficacia nell'osteoporosi maschile vi sono alendronato e risedronato.

Alendronato (studio Ettiger) è approvato nell'OP maschile con la posologia di 10 mg al giorno;³³ risedronato è invece approvato con la posologia settimanale di 35 mg.³⁴ Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ibandronato e ranelato di stronzio nella sezione delle indicazioni terapeutiche, non riporta l'indicazione relativa al trattamento dell'osteoporosi maschile.

■ Conclusioni

Nelle diverse tipologie di pazienti descritte, sulla base dei dati desumibili da RCT e studi osservazionali, il risedronato presenta un profilo ottimale di efficacia antifratturativa su tutti i siti e di rapidità d'azione, che lo rende tra le terapie orali attualmente disponibili terapia di prima scelta,³⁵ anche in considerazione del fatto che va incontro alle esigenze posologiche dei pazienti con i dosaggi settimanale e mensile (1 compressa per 2 giorni consecutivi al mese).

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. *Technical report series* 921-2003. Ginevra 2003.
2. Maggi S et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 237-44.
3. Rossini M et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 2005; 57: 97-102.
4. L'osteoporosi in Italia. Dimensione del fenomeno, conseguenze e modalità di gestione da una somministrazione giornaliera a una annuale. The European House-Ambrosetti. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 19 febbraio 2007.
5. Harrington JT et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International* 2004; 74: 129-135.
6. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
7. Chesnut III CH et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-49.
8. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
9. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-23.
10. Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *JAGS* 2004; 52: 1832-39.
11. Reginster JY et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
12. McClung MR et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
13. Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005; 16: 239-54.
14. Garnero P et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 563-69.
15. Kanis JA et al. for the WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level 2004.
16. Siris ES et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 2008; 19: 681-86.
17. Sawicki A et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 2004; 15 (suppl 1): S119 (P430SA).
18. Delmas PD et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1039-45.
19. Angeli A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-59.
20. van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
21. Nota CUF 79, AIFA aggiornamento 2007.
22. Reid M et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Min Res* 2000; 15: 1006-13.
23. Saag KG et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-99.
24. Piscitelli P et al. Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. *Osteoporos Int* 2007; 18: 211-19.
25. Kanis JA et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-28.
26. 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.
27. Delmas P et al. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (Suppl 1): S209.
28. O'Neill TW et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-18.
29. Boonen S et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: Review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1291-98.
30. Masud T et al. Reducing hip fractures. ECCEO 2006; abstract P 322.
31. Seeman E. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113-20.
32. Stein E et al. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 115-34.
33. Ettinger O et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
34. Boonen S et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 719-25.
35. Linee Guida SIOMMMS 2007 per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Edimes 2007.

Non una semplice cartella clinica, ma un vero e proprio compagno di lavoro

SPEED M.D. è una potente cartella clinica per il medico di famiglia

-  È veloce, leggera e potente
-  Si aggiorna in automatico, ogni giorno, e la fonte di aggiornamento è la più ricca banca dati italiana (farmaci e presidi)
-  Permette la visione complessiva del paziente in una unica videata
-  Consente di seguire il paziente in tutto il percorso diagnostico-terapeutico
-  Utilizza classificazioni e standard internazionali (nomenclatori ufficiali, ICD9, DRG, ecc)
-  Elabora statistiche dinamiche integrabili con linee guida e protocolli
-  Si adatta ad ogni studio e consente la migrazione completa dalla vostra vecchia cartella clinica elettronica, migliorandone la gestione dei dati



Requisiti di sistema

Speed M.D. può funzionare sia con Windows XP che con Windows Vista ed anche con il prossimo Windows 7



Vuoi saperne di più? Vuoi provare la versione demo del software, perfettamente funzionante? Contattaci:

www.speedmd.it

Numero Verde: 800-144314