

3. BISFOSFONATI A CONFRONTO

Up-to-date 2006

Davide Gatti, Silvano Adami

*Centro Ospedaliero Clinicizzato, Università di Verona
Valeggio Sul Mincio (VR)*

Introduzione

I bisfosfonati (BF) sono a oggi la terapia di prima scelta nella cura dell'osteoporosi e di altre condizioni caratterizzate da bassa massa ossea e/o incremento del turnover osseo (morbo di Paget, morbo di Sudeck, osteogenesi imperfetta).

Al momento i BF registrati in Italia per il trattamento dell'osteoporosi sono: clodronato, alendronato, risedronato e ibandronato.

Clodronato (molto utilizzato in Italia, specie nella via iniettiva) non può vantare dati consistenti di efficacia sulle fratture osteoporotiche (vertebrali e non vertebrali). Differente e più complesso è il caso di ibandronato, recentemente introdotto nella terapia dell'osteoporosi e che ha un'adeguata documentazione sulle fratture vertebrali e, sulla base di una analisi a posteriori, anche su quelle non vertebrali. Alendronato e risedronato, in commercio ormai da 10 anni, sono invece i trattamenti più consolidati e, per questo, anche quelli con il maggior supporto scientifico.

Alendronato è stato il primo BF per il quale sono stati condotti studi registrativi, molto ampi, che ne hanno valutato l'impatto sul vero problema clinico dell'osteoporosi e cioè sulle fratture. L'effetto protettivo sulle fratture patologiche dimostrato da alendronato giustifica il successo avuto da questa molecola in tutto il mondo per il trattamento dell'osteoporosi. Lo studio FIT, nei suoi due bracci [1, 2], è quello che ha documentato la capacità di alendronato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese le femorali) in donne in menopausa con bassa massa ossea. Oltre al FIT sono stati condotti numerosi altri studi con alendronato. La meta-analisi di tutti questi trial ha documentato che l'effetto protettivo fornito da alendronato ed emerso dal FIT si conferma anche negli altri studi realizzati in popolazioni differenti [3].

In maniera analoga anche risedronato può vantare la sua efficacia nel ridurre le fratture osteoporotiche grazie agli studi VERT [4, 5] (per quanto riguarda le fratture vertebrali) e lo studio HIP [6] (per quelle femorali), efficacia antifratturativa a sua volta confermata anche dalla meta-analisi dei vari studi eseguiti utilizzando questa molecola [3].

Una differenziazione tra queste due molecole, ma in genere tra qualsiasi trattamento per l'osteoporosi efficace nel ridurre il rischio di frattura, non può basarsi su confronti eseguiti sulla base di studi diversi e quindi condotti su popolazioni differenti. Il miglior modo per raffrontare due farmaci è quello di condurre studi testa a testa di raffronto diretto utilizzando i due farmaci nello stesso studio [7]. Studi di questo tipo non possono però pre-

vedere come parametro di confronto l'effetto sulle fratture. Sarebbe necessario coinvolgere un numero di pazienti (almeno 20.000 per gruppo) del tutto improponibile per il conseguente enorme carico economico che ciò provocherebbe con il rischio, alla fine, di avere soltanto un dato di "non inferiorità".

L'unico possibile campo di confronto può essere quello dei parametri surrogati quali, ad esempio, l'effetto sulla BMD o quello sui marker del turnover osseo che, in particolare, nel caso degli inibitori del riassorbimento osseo rappresentano importanti predittori dell'effetto antifratturativo finale. Questa considerazione è anche alla base dello statement dell'EMA del 2005 che ha riconosciuto gli "studi di bridging sull'indicatore surrogato sulla densità ossea quale mezzo adeguato per estendere l'indicazione di uno stesso farmaco a un nuovo dosaggio o via di somministrazione" (alendronato 10 mg/die vs alendronato 70 mg/settimana; risedronato 5 mg/die vs risedronato 35 mg/settimana; ibandronato 2,5 mg/die vs ibandronato 150 mg/mese) [8-10].

Appare quindi giustificato il confronto tra inibitori del riassorbimento e in particolare tra BF sulla base dell'effetto densitometrico e di inibizione del turnover osseo.

Il 2005 ha visto la pubblicazione del, finora unico, studio di confronto diretto testa a testa tra due bisfosfonati differenti somministrati mediante la medesima modalità con regime settimanale, alendronato e risedronato, realizzato da Rosen e coll. [11].

Rassegna bibliografica

■ Alendronato 70 mg vs risedronato 35 mg in monosomministrazione settimanale in donne con osteoporosi post-menopausale

Premessa

Nel 2003 [12] erano già stati pubblicati i risultati di uno studio di raffronto tra alendronato 70 mg/settimana e risedronato 5 mg/die. Dai risultati dello studio era emerso come alendronato 70 mg/settimana determinasse riduzione degli indici di turnover osseo (NTX urinario: alendronato -55%, risedronato -36%; $p < 0,001$) e incrementi densitometrici (BMD lombare: alendronato +4,8%; risedronato +2,8%; $p < 0,001$) che erano quasi il doppio di quelli osservati con risedronato 5 mg/die, senza che ciò comportasse una maggior incidenza di effetti collaterali.

In questo primo studio in realtà i due trattamenti differivano non solo per lo schema terapeutico (uno settimanale e l'altro quotidiano) ma anche per le modalità di assunzione. Alendronato era prescritto al mattino a digiuno (modalità tradizionale), mentre risedronato veniva assunto due ore dopo colazione e un'ora prima di pranzo. Quest'ultima modalità di somministrazione, pur essendo proposta dalle indicazioni del foglietto illustrativo di risedronato in vigore al momento dello studio, poteva aver influito sull'entità della dose assorbita con conseguente sottostima dell'effetto di risedronato.

Analisi del lavoro

Viste le incertezze rimaste dopo lo studio di Hosking del 2003 [12], nello studio di Rosen [11] si è deciso di testare le due molecole alendronato e risedronato in condizioni del tutto sovrapponibili.

Si tratta di uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo, multicentrico, condotto in 78 centri degli Stati Uniti che ha coinvolto 1.053 donne ambulatoriali, in menopausa da almeno 6 mesi e di età ≥ 40 anni (in caso di menopausa chirurgica età ≥ 25 anni). Per poter partecipare allo studio le donne dovevano avere bassi livelli di BMD: T-score $\leq -2,0$ (cioè almeno 2 deviazioni standard al disotto del valore medio di soggetti giovani e sani) in almeno una delle seguenti sedi scheletriche: femore totale, trocantere, collo femorale, colonna lombare in proiezione antero-posteriore.

Sono state escluse solo le pazienti affette da patologie in grado di ritardare lo svuotamento esofageo (stenosi o acalasia) e le pazienti non in grado di rimanere in posizione eretta per 30 minuti dopo l'assunzione del farmaco. Nessun'altra patologia gastroenterologica è stata inserita nei criteri di esclusione; in particolare il 25% delle pazienti arruolate aveva un'anamnesi positiva per pregressi disturbi dell'apparato gastrointestinale superiore e il 41% riferiva un utilizzo concomitante di antinfiammatori non steroidei (FANS) durante lo studio.

Le pazienti sono state assegnate in maniera randomizzata ad assumere, al mattino a digiuno, o alendronato 70 mg (n=520) o risedronato 35 mg (n=533), una volta alla settimana.

Allo scopo di determinare il grado di compliance, le pazienti sono state invitate a registrare l'assunzione del farmaco su un apposito diario che veniva confrontato a ogni visita con il conteggio delle compresse restituite.

Per tutte le pazienti era previsto un apporto quotidiano di 1.000 mg di calcio e 400 unità di vitamina D o attraverso la dieta o mediante supplementazioni.

Gli obiettivi dello studio comprendevano:

- le variazioni della BMD (valutata dopo 6 e 12 mesi) a livello del trocantere femorale, del femore totale, del collo femorale e della colonna lombare
- la percentuale di pazienti nelle quali era stata ottenuta una prestabilita variazione della BMD del trocantere femorale e della colonna lombare dopo 12 mesi
- la variazione dei marker del turnover osseo (valutati dopo 3, 6 e 12 mesi).

Il profilo di tollerabilità è stato valutato sulla base degli eventi avversi segnalati.

Risultati

La percentuale di pazienti che hanno completato il primo anno di studio era simile nei due gruppi di trattamento (alendronato: 84,2%; risedronato: 85,2%).

Le variazioni densitometriche ottenute con i due trattamenti sono riportate nella Figura 1.

L'incremento della BMD osservato con alendronato è risultato significativamente superiore a quello prodotto da risedronato sia dopo 1 anno che già dopo 6 mesi, a livello di tutti i siti scheletrici analizzati.

- alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):4118-4124
3. Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al (2002) The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : IX : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 23(4):570-578
 4. 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(1):83-91
 5. 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(14):1344-1352
 6. McClung M, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. *N Engl J Med* 244:333-340
 7. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA et al (1999) Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 282(14):1371-1377
 8. Schnitzer T, Bone, H, Crepaldi G et al (2000) Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 12(1):1-12
 9. 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(2):103-111
 10. 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(5):654-661
 11. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al; Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators (2005) Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 20(1):141-151
 12. Hosking D, Adami S, Felsenberg D et al (2003) Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate. *Curr Med Res Opin* 19:383-394
 13. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP et al (2001) Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 296(2):235-242
 14. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al (2006) Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38(5):617-627

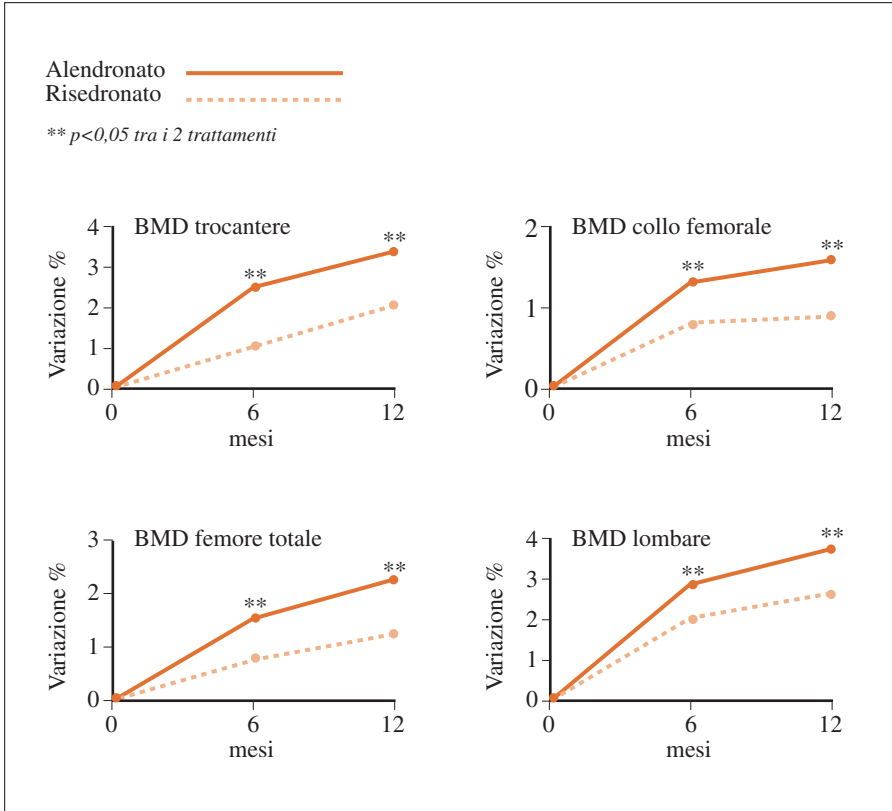


Figura 1. Variazioni densitometriche ottenute nel corso dello studio con risedronato e alendronato a livello femorale (trocantere, collo e femore totale) e lombare

In particolare, dopo 1 anno:

- a livello del trocantere: alendronato +3,4% vs risedronato +2,1% ($p < 0,001$)
- a livello del femore totale : alendronato +2,2% vs risedronato +1,2% ($p < 0,001$)
- a livello del collo femorale: alendronato +1,6% vs risedronato +0,9% ($p = 0,005$)
- a livello della colonna lombare: alendronato +3,7% vs risedronato +2,6% ($p < 0,001$).

La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una buona risposta densitometrica ($\geq 3\%$) sia a livello del trocantere che della colonna lombare è risultata essere significativamente superiore nel gruppo di soggetti trattati con alendronato rispetto a quelli trattati con risedronato, e analoghi risultati emergono se si considera la percentuale di pazienti che hanno avuto aumenti della massa ossea ≥ 0 . Al contrario, una percentuale significativamente inferiore di soggetti in alendronato rispetto a quelli in risedronato è andata incontro a una perdita di massa ossea $\geq 3\%$ sia a livello del trocantere femorale (4,7% vs 11%; $p < 0,001$) che a livello della colonna (1,3% vs 4,1%; $p < 0,01$) dopo 1 anno di terapia (Figura 2).

Dopo 12 mesi di terapia tutti i marker biochimici valutati (NTX urinario; CTx sierico; Bone ALP sierica; P1NP N-terminale sierico) nello studio hanno confermato che la

riduzione del turnover osseo ottenuta con alendronato è significativamente superiore ($p < 0,001$) a quella determinata da risedronato. Le curve di riduzione dei marker di turnover osseo si sono separate in maniera significativa già dopo 3 mesi (Figura 3: dato relativo al CTx).

Eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore si sono verificati nel 22,5% dei pazienti trattati con alendronato e nel 20,1% dei pazienti trattati con risedronato, senza che vi fosse alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi.

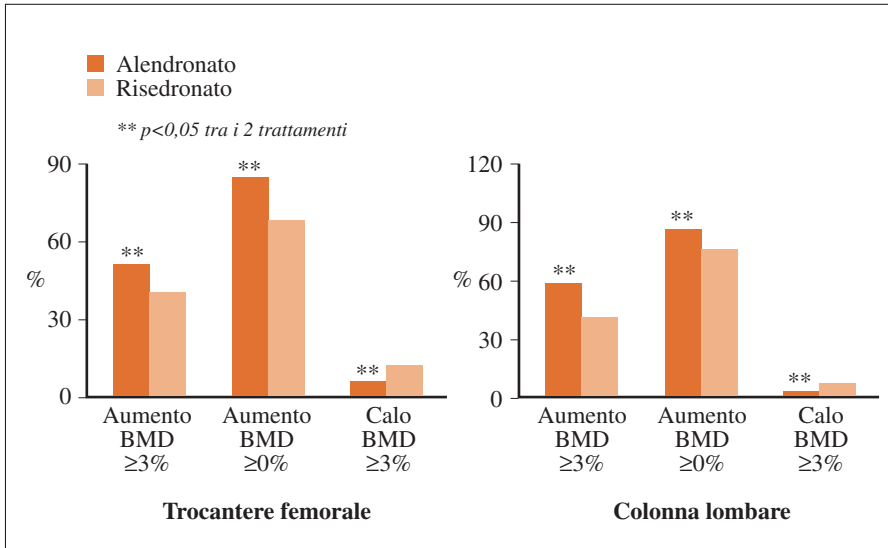


Figura 2. Percentuale di pazienti che hanno risposto positivamente (aumento della BMD femorale e lombare) o meno (calo della BMD femorale e lombare) dopo 1 anno di terapia con alendronato o risedronato

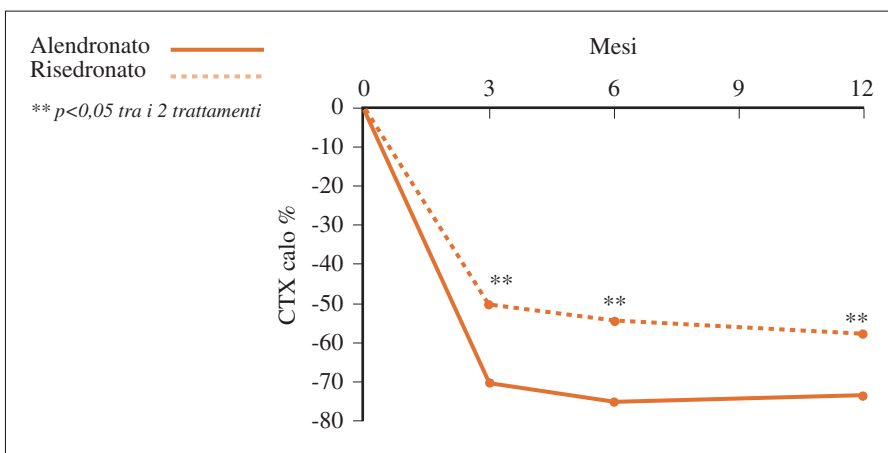


Figura 3. Variazione del turnover osseo (espresso in questo caso dal CTx sierico) in risposta al trattamento con alendronato o risedronato

Poco numerose sono state le fratture cliniche nel corso dello studio (incidenza <5% in entrambi i gruppi di trattamento) per le quali non era neanche prevista la conferma radiografica. Tutte le fratture, sia traumatiche che spontanee, che si sono verificate durante il trial sono state segnalate come evento avverso: 26 fratture nel gruppo in alendronato, e 20 in quello in risedronato. Il basso numero di eventi (legato sia al ridotto numero del campione studiato che al rischio di frattura non particolarmente elevato della popolazione arruolata) rende del tutto irragionevole qualsiasi speculazione su questo dato.

Conclusioni

Questo studio di confronto testa a testa tra alendronato e risedronato somministrati nella formulazione settimanale conferma che alendronato assicura maggiori incrementi della BMD e una maggior riduzione del turnover osseo con un profilo di tollerabilità sovrapponibile. Il maggior effetto antiriassorbitivo di alendronato è emerso già dopo 3 mesi di terapia.

Considerazioni

Malgrado il differente effetto densitometrico confermato anche da questo studio alendronato e risedronato restano i farmaci di riferimento nel trattamento dell'osteoporosi proprio per la loro documentata efficacia nel ridurre il rischio delle fratture osteoporotiche sia vertebrali che non vertebrali.

Il dato interessante che emerge da questi studi è la mancata concordanza tra potenza antiriassorbitiva valutata *in vitro* e *in vivo* in particolare nel caso di risedronato.

Sulla base degli studi che hanno valutato la potenza dei BF *in vitro* (ad esempio, paragonandone la capacità di inibire l'enzima "farnesil-PP-sintetasi" [13]) la potenza di risedronato sarebbe 2-5 volte superiore a quella di alendronato (per cui 10 mg di alendronato dovrebbero essere equivalenti a 2-5 mg di risedronato). Dal confronto *in vivo* appare invece che l'effetto antiriassorbitivo di alendronato e risedronato è molto più simile del previsto.

Questa discordanza dimostra come *in vivo* vi siano altri fattori che modulano la risposta a questi inibitori del riassorbimento osseo. Un parametro particolarmente interessante è l'affinità per i cristalli di idrossiapatite [14]. Le molecole con maggiore affinità (ad esempio, alendronato e zoledronato) potrebbero adsorbirsi non solo a livello dello spazio sub-osteoclastico, ma anche a livello delle aree ossee non sottoposte a riassorbimento (*resting surfaces*). Questo potrebbe spiegare sia l'annullamento *in vivo* della differenza di potenza antiriassorbitiva tra risedronato (che ha una minore affinità) e alendronato sia la lunga persistenza dell'effetto di alcune di queste molecole dopo una singola somministrazione (zoledronato) o dopo la sospensione di un trattamento di lunga durata (alendronato).

Bibliografia

1. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al, for the Fracture Intervention Trial Research Group (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(24):2077-2082
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al, for the FIT Research Group (2000) Fracture risk reduction with