

Osteoporosi: quali farmaci e quale monitoraggio.

Anti-riassorbitivi

Fabio Vescini

- **Frattura**  **predittore di ri-frattura**

solo il 20% (donne) e il 10% (uomini)
ricevono una terapia per la prevenzione

- **Infarto Miocardico**  **predittore di evento**

75% dei pazienti riceve terapia preventiva



CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente

Luigi Sinigaglia

Vice Presidente

Giancarlo Isaia

Segretario Generale

Elisabetta Romagnoli

Past Presidents

Silvano Adami

Ranuccio Nuti

Maria Luisa Brandi

Gerolamo Bianchi

Salvatore Minisola

Consiglieri

Valentina Camozzi

Iacopo Chiodini

Fabio Di Salvo

Cristiano M. Francucci

Davide Gatti

Sandro Giannini

Andrea Giusti

Giuseppe Martini

Nicola Napoli

Alfredo Nardi

Maurizio Rossini

Alfredo Scillitani

Fabio Vescini

NUOVE LINEE GUIDA
2012
Settembre

OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico	
	BMD	
alendronato	1	
clodronato 800 mg/die/os	1	
etidronato	1	
ibandronato	1	
risedronato	1	
zoledronato	1	

* = Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi (vedi testo)

Altre terapie

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico	
	BMD	
teriparatide	1	
PTH 1-84	1	
stronzio ranelato	1[§]	
terapia ormonale sostitutiva[°]	1	
raloxifene	1	
bazedoxifene	1	
denosumab	1	

§= influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio

* = Evidenza derivata da studi post hoc (vedi testo)

°= Per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi

OSTEOPOROSI MASCHILE

Livelli di evidenza

Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico	
	BMD	
alendronato	1	
risedronato	1	
zoledronato	1	
teriparatide	1	

I bisfosfonati sono tutti uguali?

E gli antipertensivi sono tutti uguali?

NO!

Clortalidone **Confronto tra quattro classi di antipertensivi:** *doxazosina*
amlodipina **lo studio ALLHAT (JAMA 2002;288:2981-97)** *lisinopril*

Sartani *versus* β -bloccanti nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra: lo studio "LIFE" (Lancet 2002;359:995-1003 e 1004-10)^{1,2}

**ACE-inibitori vs diuretici nell'ipertensione non complicata:
lo studio ANBP2 (Australian National Blood Pressure study group)
NEJM 2003;348:583-92**

Bisfosfonati azotati: stessa efficacia sulle fratture vertebrali morfometriche?

Bisfosfonato	Incremento BMD a 3 anni	Riduzione rischio fratture vertebrali <u>morfometriche</u>
Risedronate ^a	5.9%	61% - 65% Studi VERT NA e VERT MN
Ibandronate ^b	5.2%	52% - 61% Studio BONE
Alendronate ^c	8.8%	48% Studio FIT 1
Zoledronate ^d	6.7%	60% Studio HORIZON

Results are not from
Head-to-Head trials

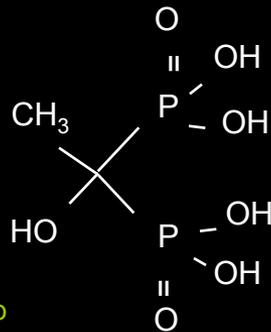
- a. Reginster, et al. *Osteoporos Int* 2000, Harris *JAMA* 1999
- b. Chestnut, et al. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1241-9
- c. Black et al. *Lancet* 1996;348:1535-41
- d. Black et al. *NEJM* 2007;356:1809-1822.



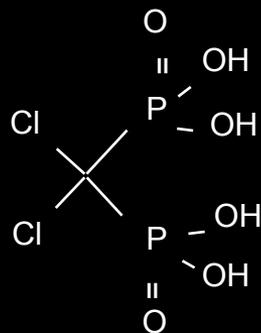
Differente struttura = differente meccanismo d'azione



Non contenenti azoto

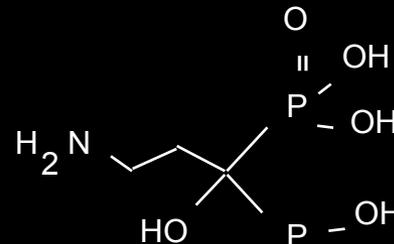


Etidronato

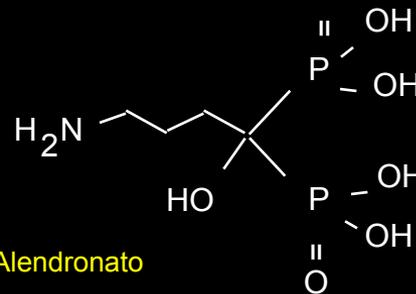


Clodronato

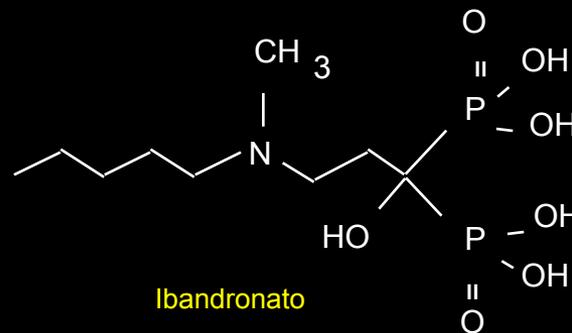
Azotati, alchilici



Pamidronato

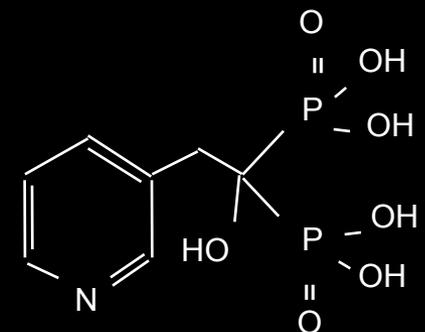


Alendronato

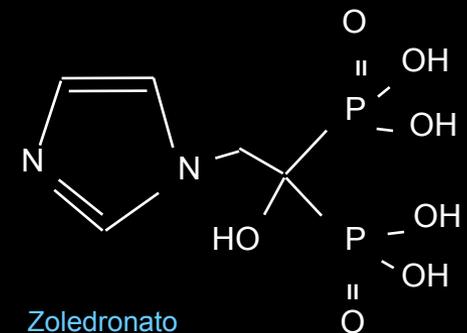


Ibandronato

Azotati, eterociclici



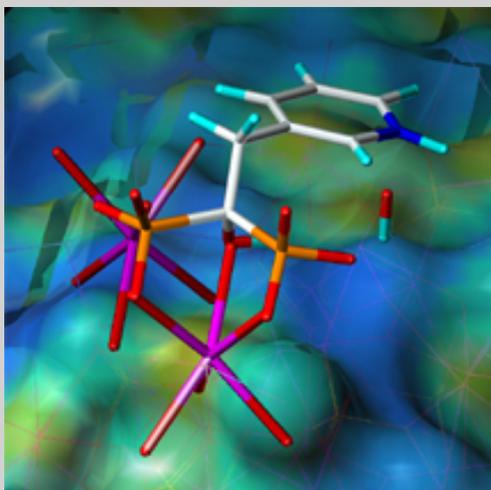
Risedronato



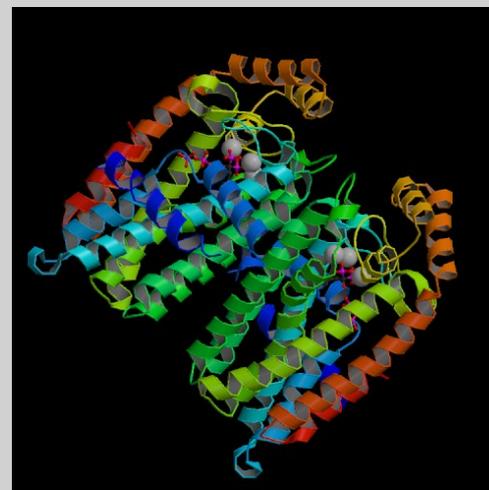
Zoledronato

Componenti fondamentali dell'attività anti-riassorbitiva dei bisfosfonati

Affinità
alla matrice ossea



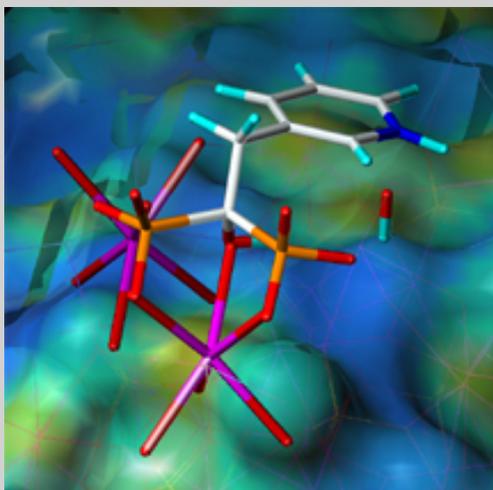
Azione intracellulare



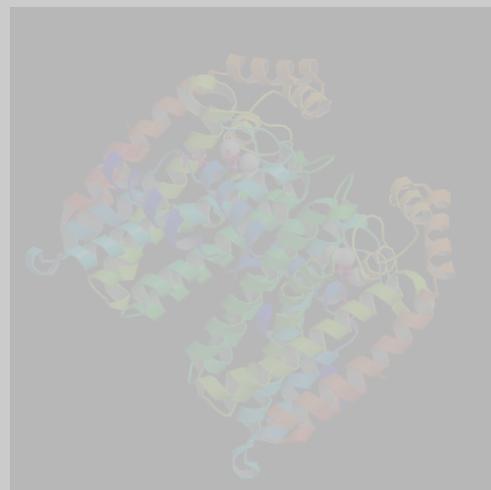
Correlate alla struttura chimica del bisfosfonato

Componenti fondamentali dell'attività anti-riassorbitiva dei bisfosfonati

Affinità
alla matrice ossea



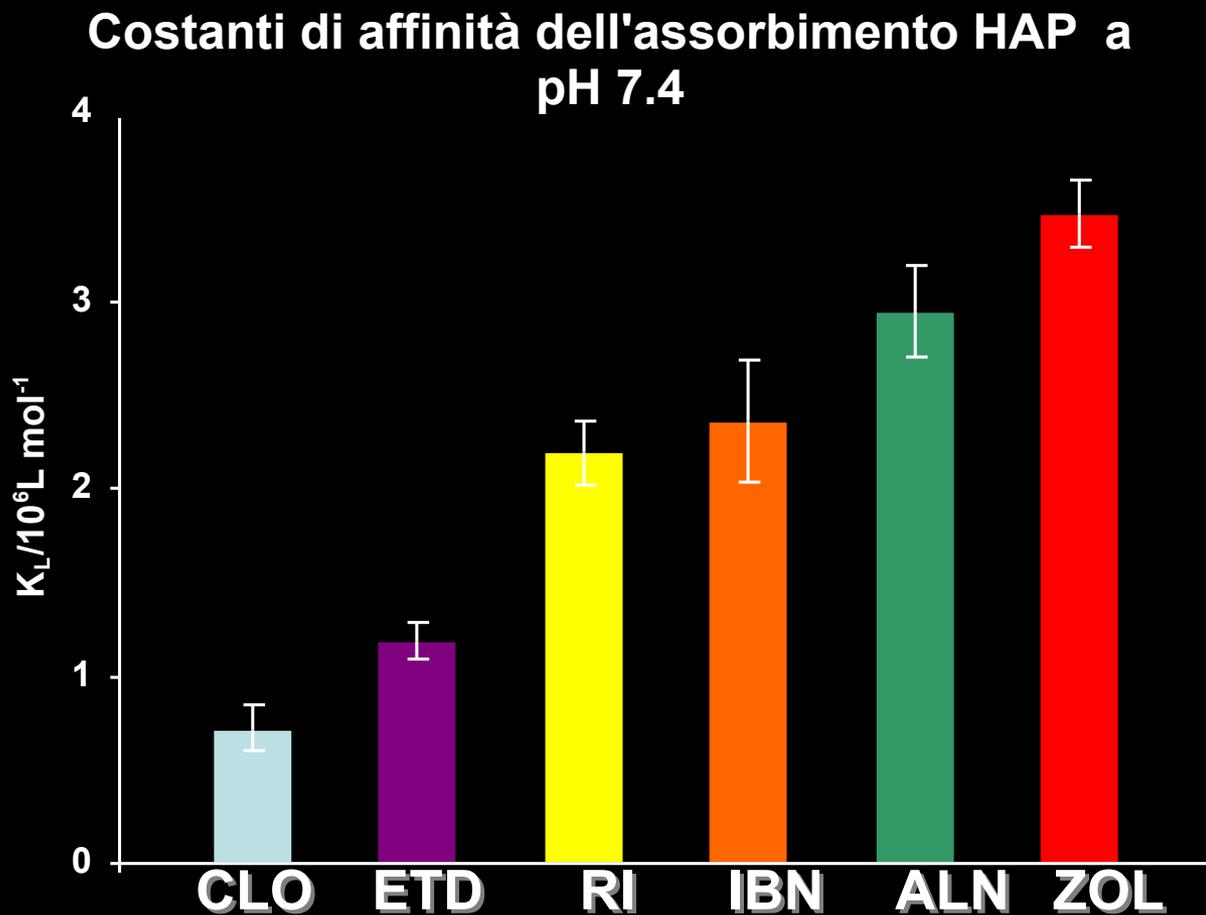
Azione intracellulare



Correlate alla struttura chimica del bisfosfonato

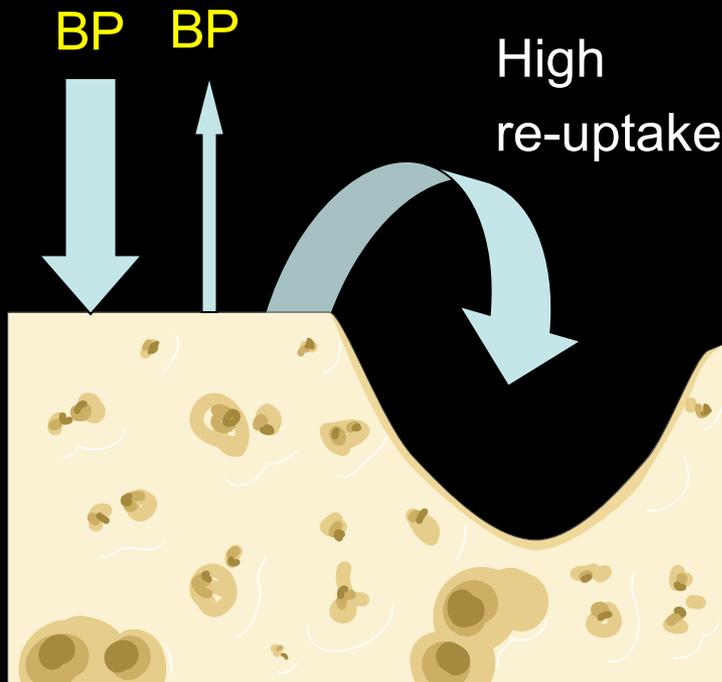


Affinità di legame alla componente minerale dell'osso





Persistenza dell'effetto alla sospensione



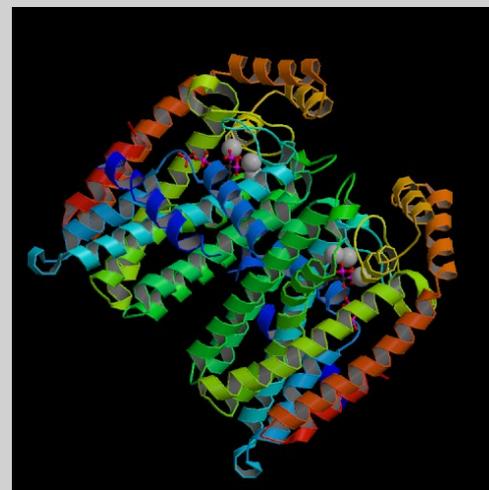
HIGH AFFINITY FOR HAP

Componenti fondamentali dell'attività anti-riassorbitiva dei bisfosfonati

Affinità
alla matrice ossea



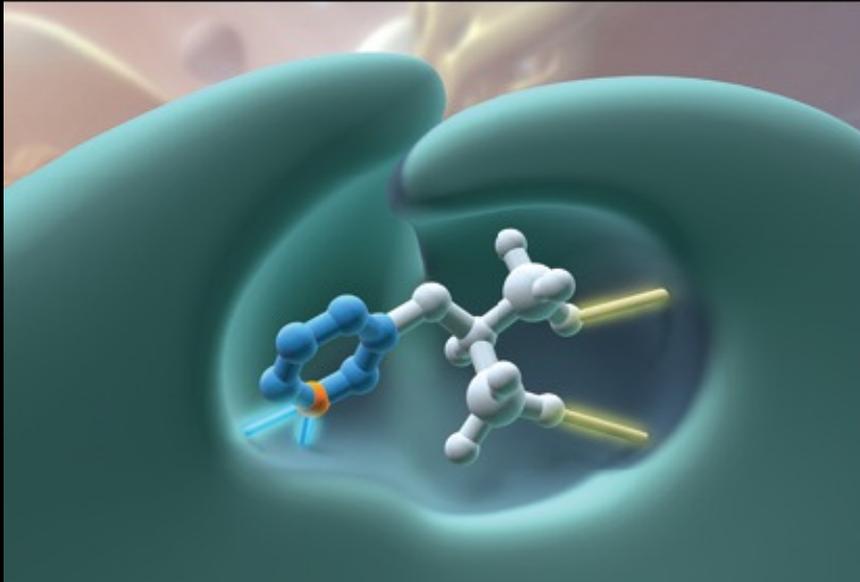
Azione intracellulare



Correlate alla struttura chimica del bisfosfonato

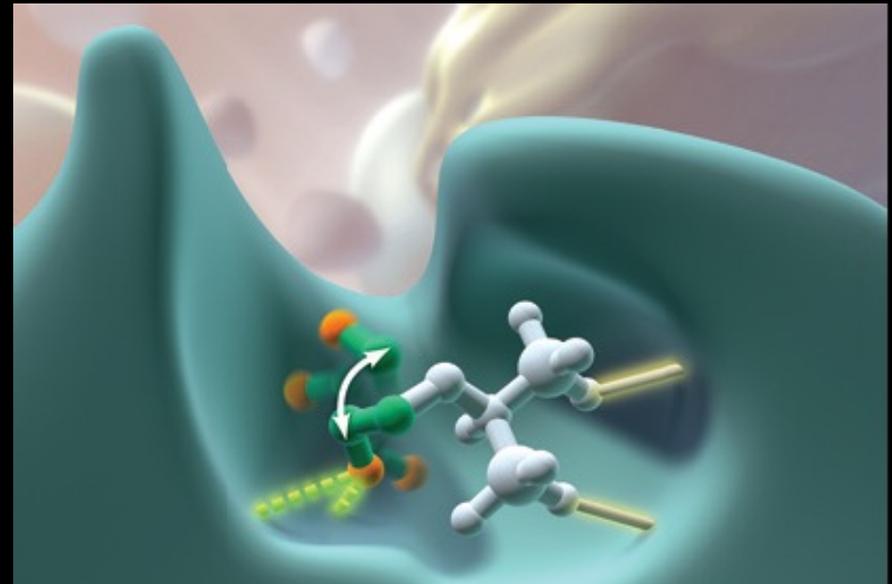


Differenti interazioni tra bisfosfonati orali e FPPS



Bisfosfonato eterociclico

Adattamento ottimale a FPPS
Inibizione di FPPS più elevata
Potenza più elevata



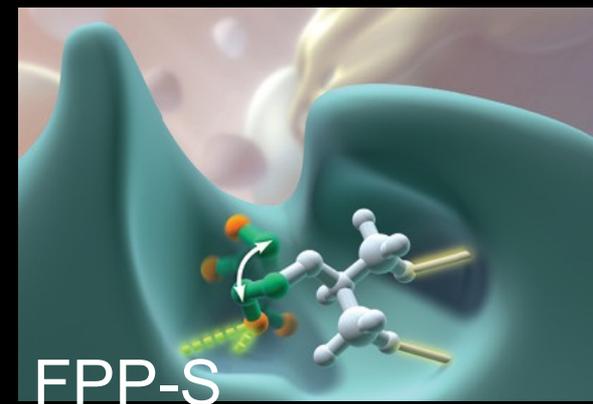
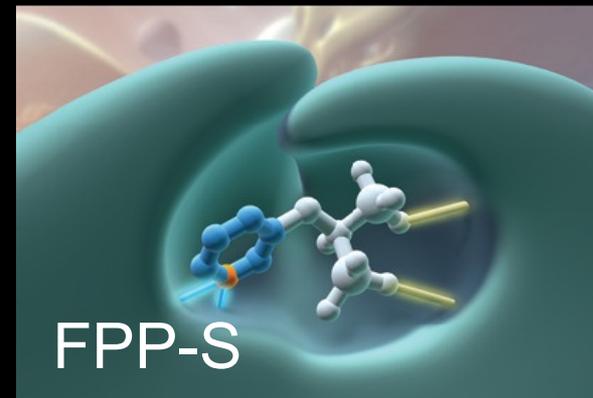
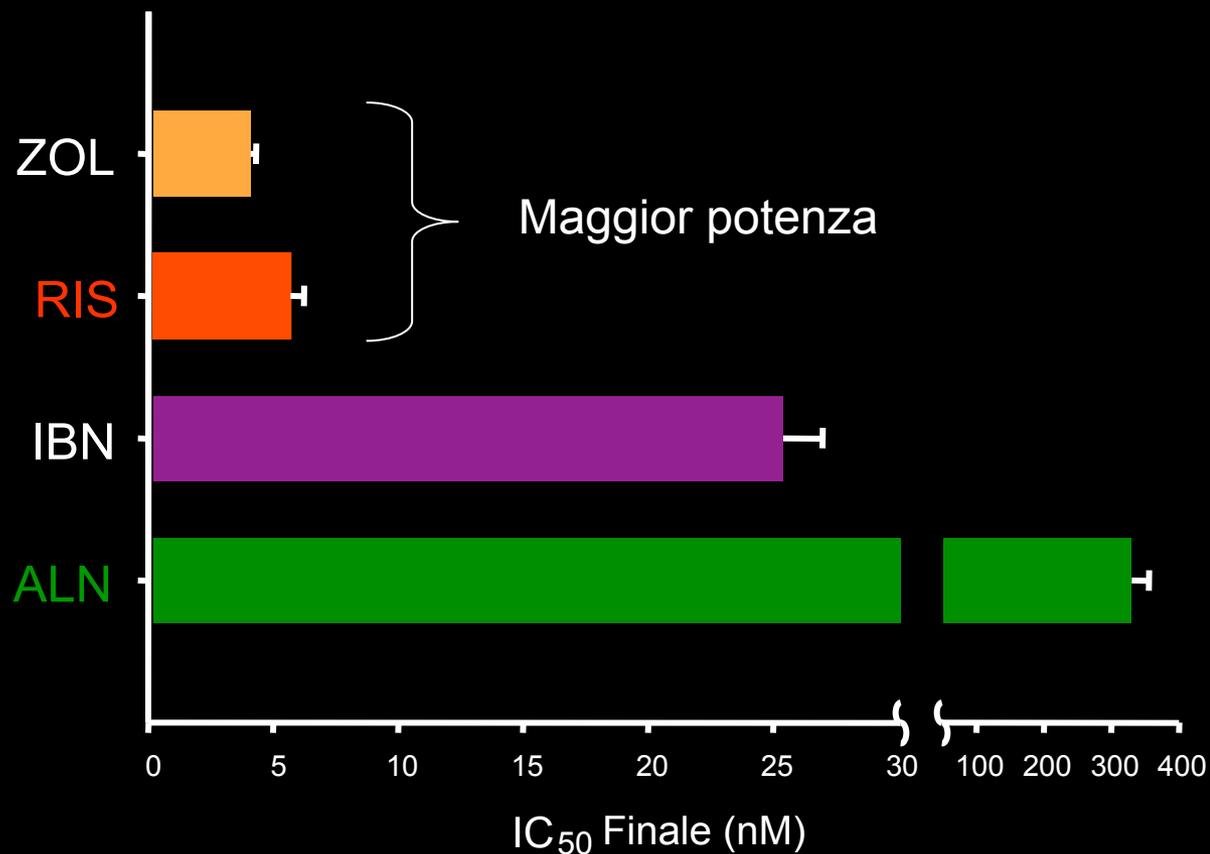
Bisfosfonati a catena alchilica laterale

Adattamento limitato a FPPS
Inibizione di FPPS inferiore
Potenza inferiore



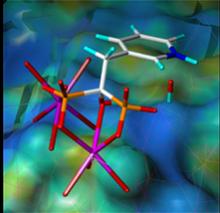
Potenza di inibizione dell' enzima FPPS (IC_{50})

Quantità di N-BP necessaria ad inibire il 50% della massima attività enzimatica





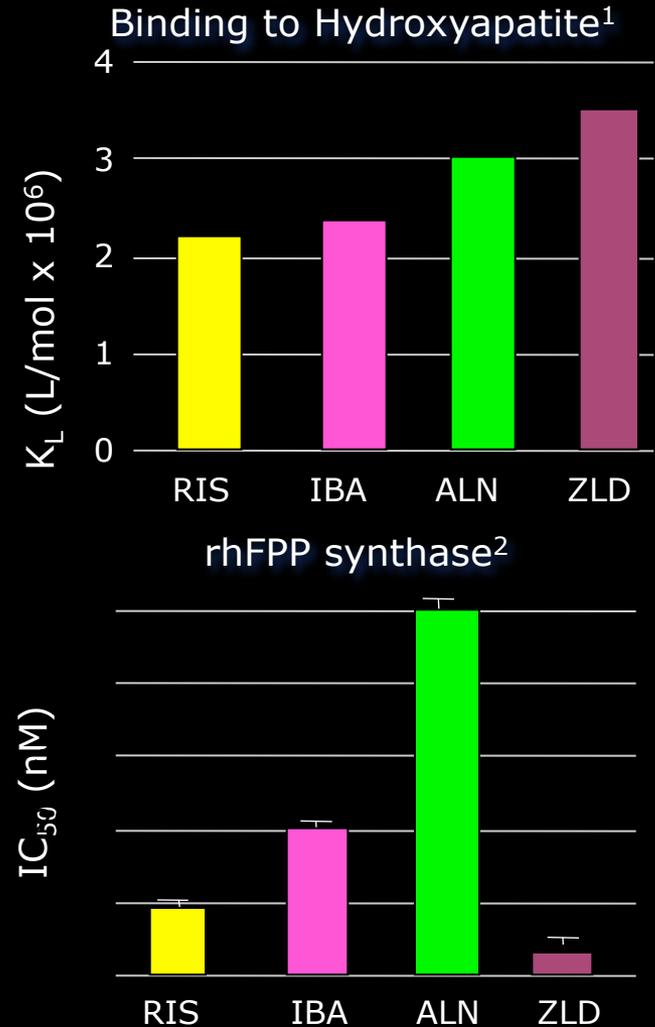
Bisphosphonates: Key Pharmacological Characteristics



- Binding affinity for bone *in vitro*
 - Determines *in vivo* attachment to bone, potency and duration of effect



- FPP synthase inhibition *in vitro*
 - Determines antiresorptive potential



1. Nancollas GH, et al. Bone. 2006;38: 617-627.

2. Dunford JE, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296:235-242.

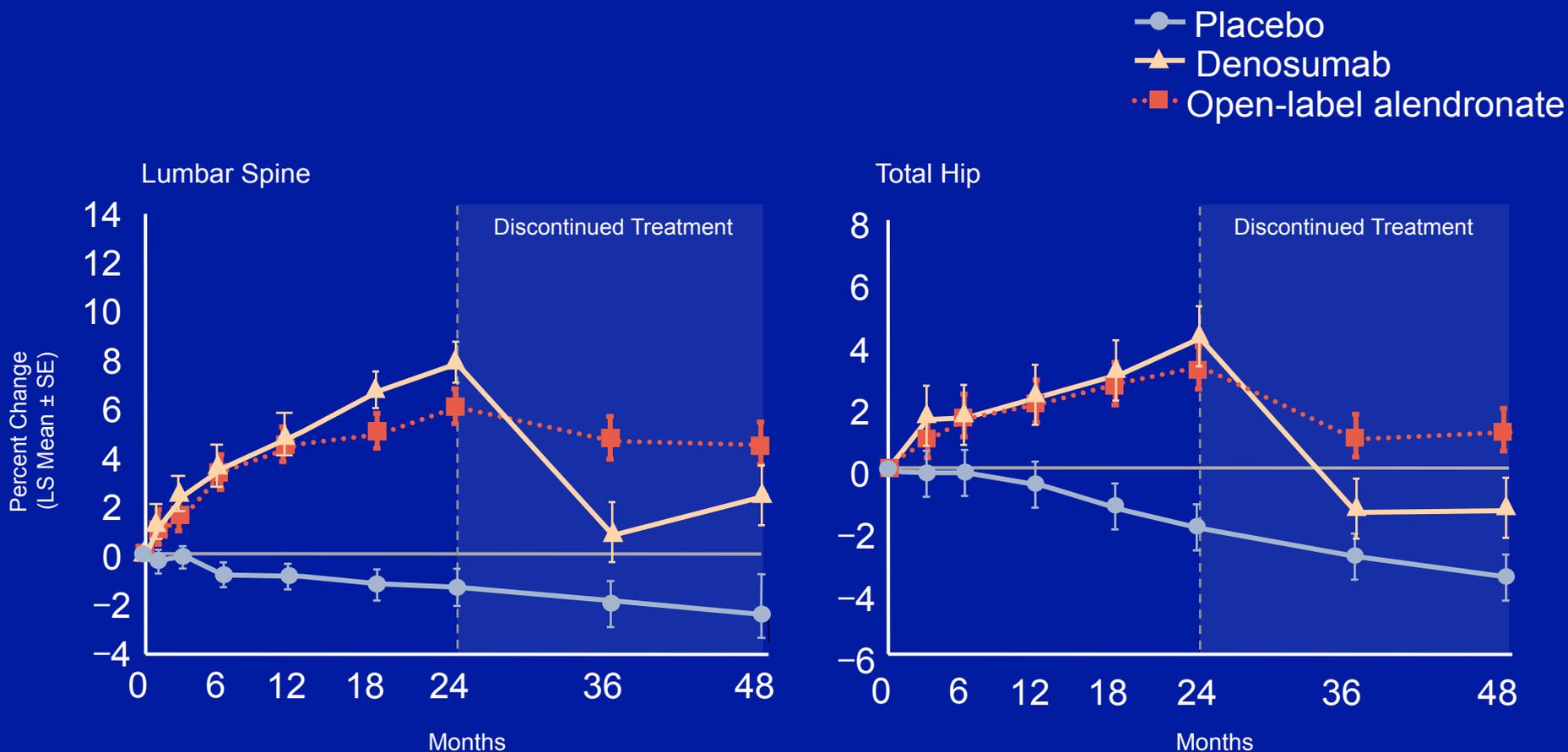


Roma,
9-11 novembre 2012

E il denosumab?



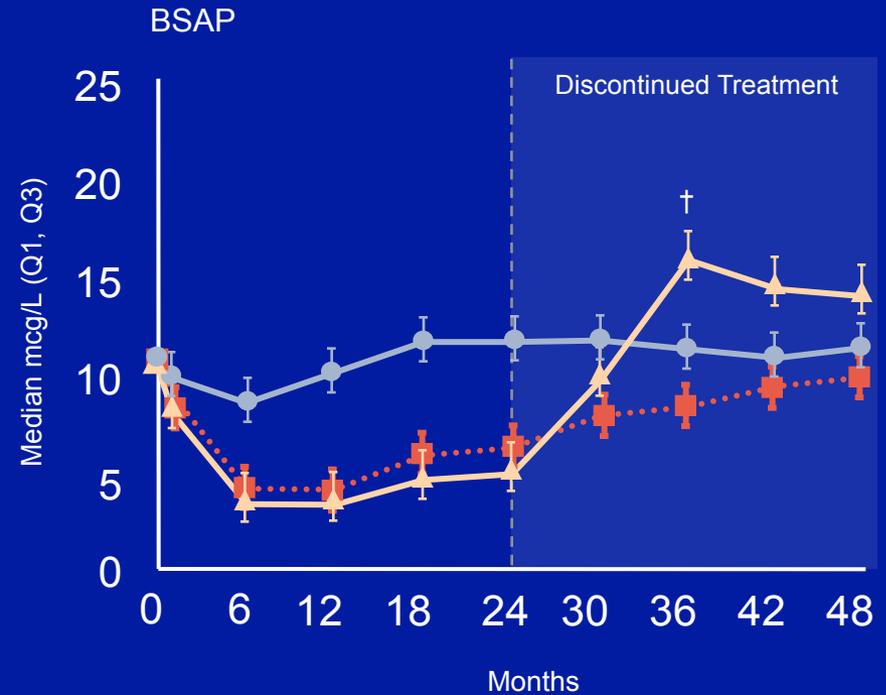
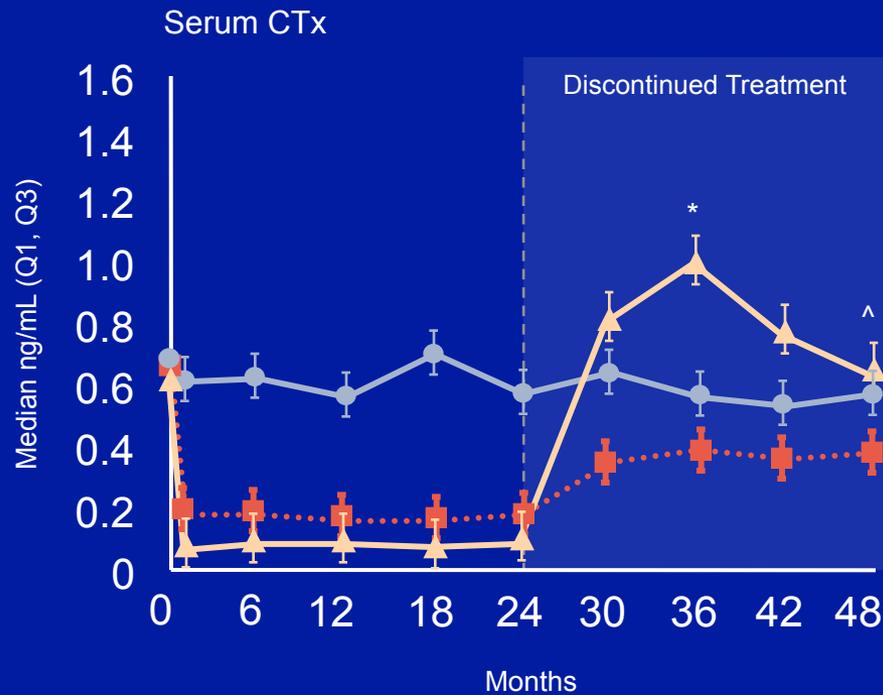
- Patients in the denosumab group and alendronate group discontinued treatment for the last 24 months of the study



Serum CTx and BSAP Levels After Discontinuation of Denosumab Treatment

Phase 2: Postmenopausal Women With Low BMD

- Placebo
- ▲ Denosumab
- Open-label alendronate



* $P < 0.001$ at month 36 vs placebo

^ $P = 0.05$ at month 48 vs placebo.

† $P = 0.008$ at month 36 vs placebo.

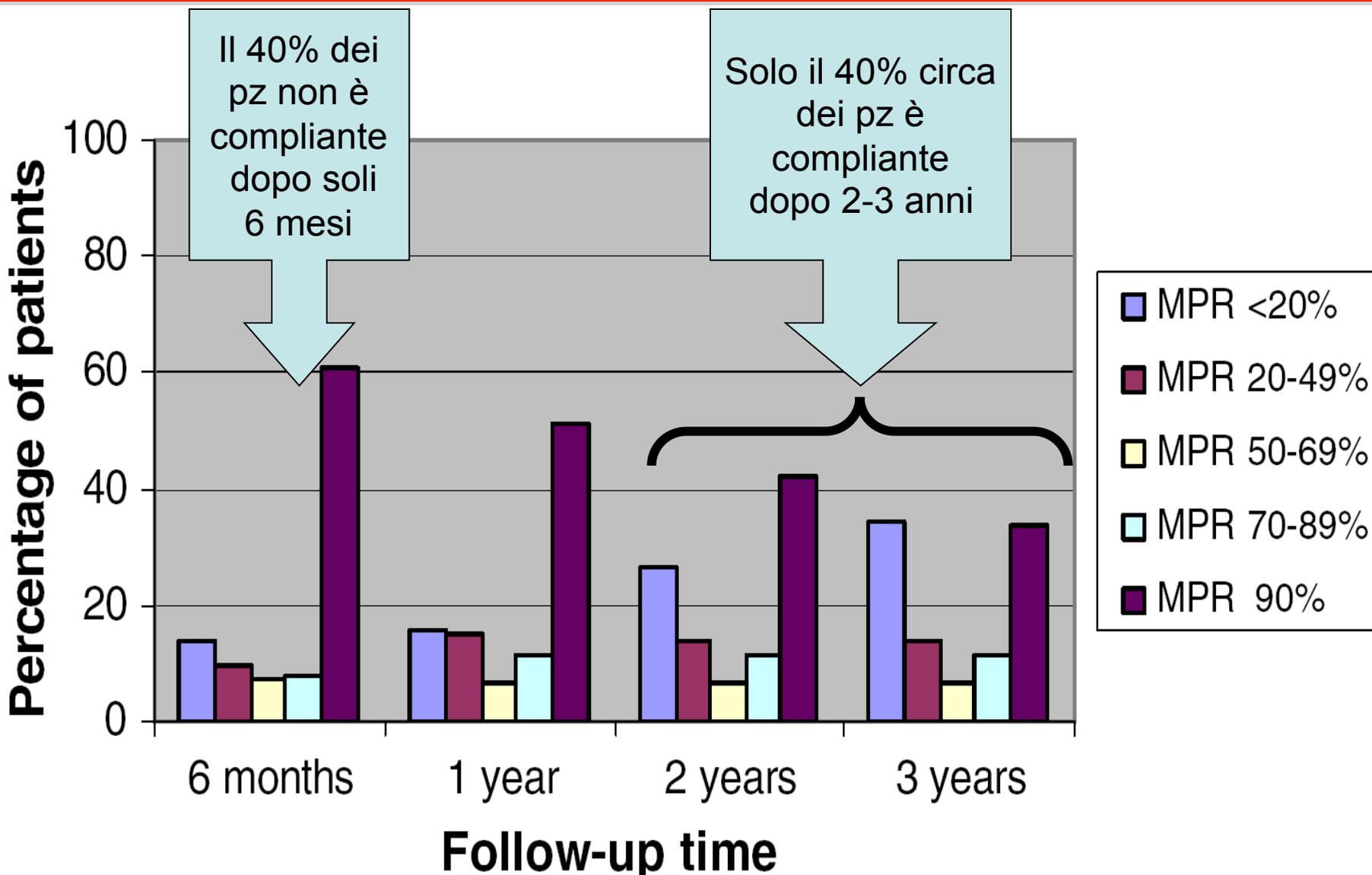
Adapted from Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

“...il successo o l’insuccesso nel trattamento dell’osteoporosi non dipende tanto dai farmaci disponibili, ma piuttosto dalla nostra capacità di convincere il paziente ad assumere il farmaco prescritto...”

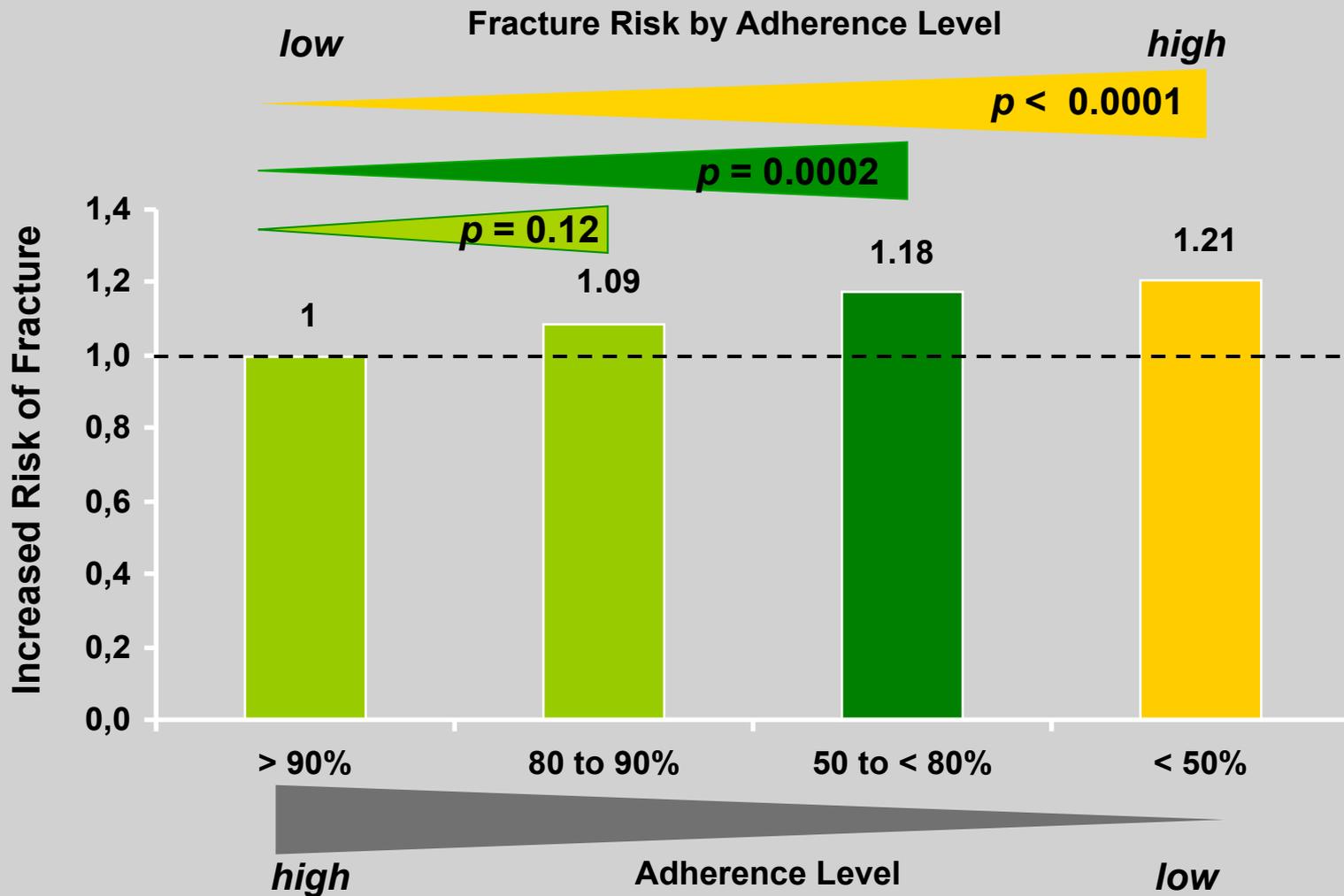
S. Khosla. New Eng J Med. 2009

Sembra un’ovvietà, ma...

BISFOSFONATI SETTIMANALI PER 3 ANNI



Poor Adherence is Associated with Increased Fracture Risk



Bisphosphonate Adverse Events

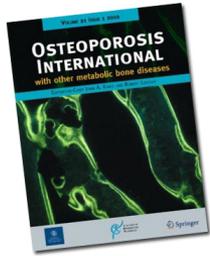
- ✓ **Upper GI and Esophageal cancer**
- ✓ **Subtrochanteric atypical fractures**
- ✓ **Jaw osteonecrosis**
- ✓ **Renal impairment**
- ✓ **Rash**
- ✓ **Iritis**

Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies

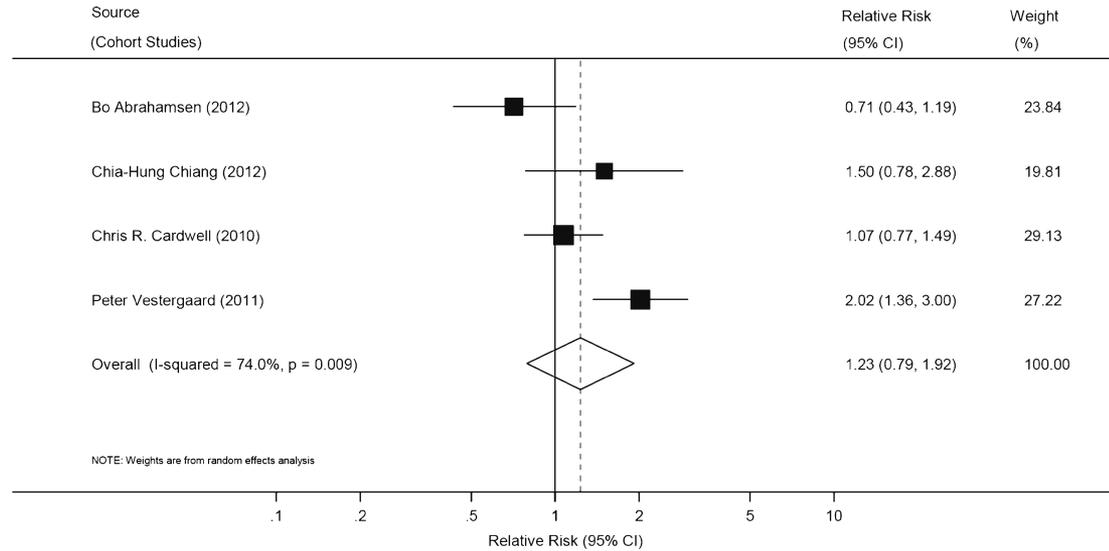
K. Sun · J. M. Liu · H. X. Sun · N. Lu · G. Ning

Osteoporos Int
Published online: 06 October 2012

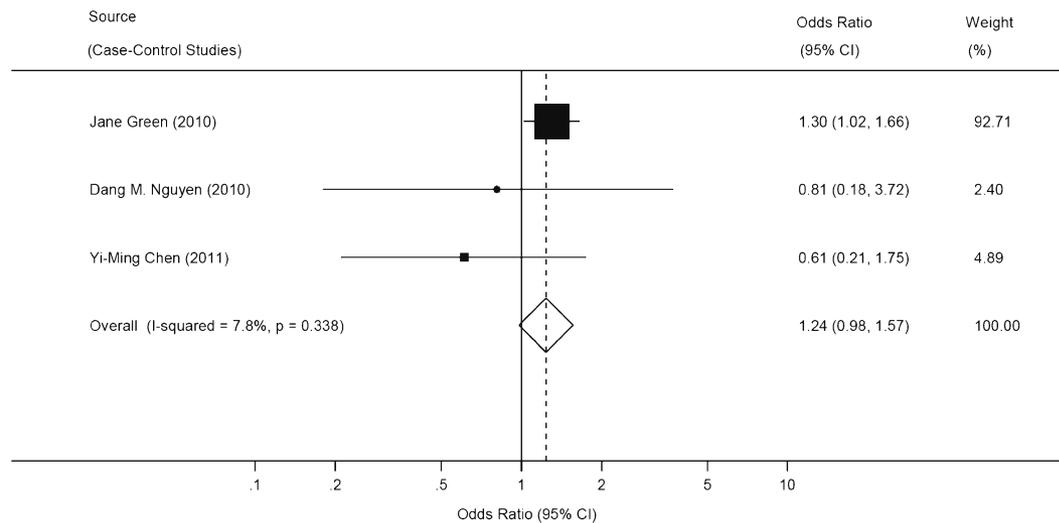
Roma,
9-11 novembre 2012



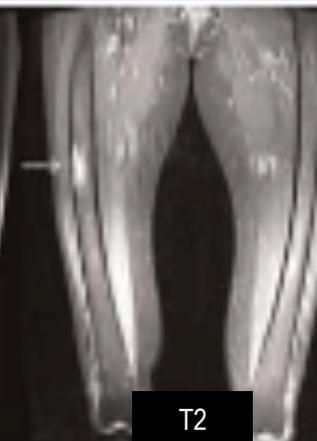
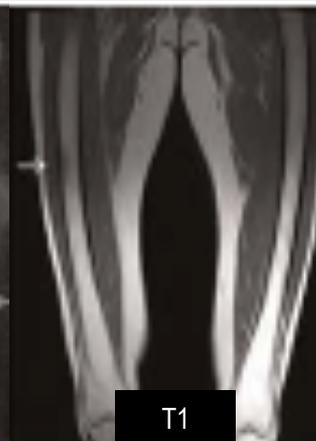
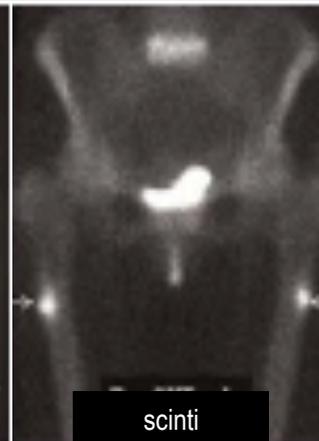
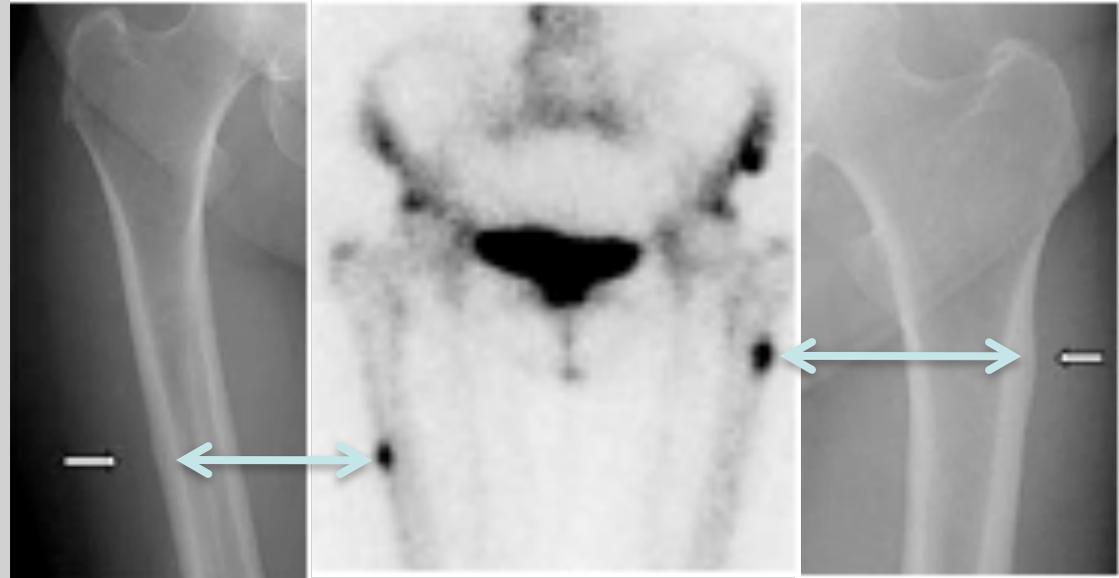
(A).



(B).



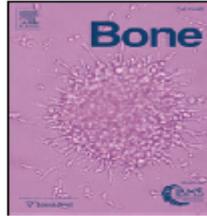
BP e fratture atipiche



Low trauma subtrochanteric or diaphyseal femoral fractures: analysis of RCTs

Study	N° of women with fractures	Rx/placebo	Relative hazard	95% CI
FIT	2/6459	1 ALN 1 PBO	1.03	0.06-16.46
FLEX	3/1099	3 ALN (but 2 had stopped Rx 3 yrs before fracture)	1.33	0.12-14.67
HORIZON	5/7736	3 ZLN 2 PBO	1.50	0.25-9.00

Time since randomization in BP-treated patients 1.2-4.8 yrs



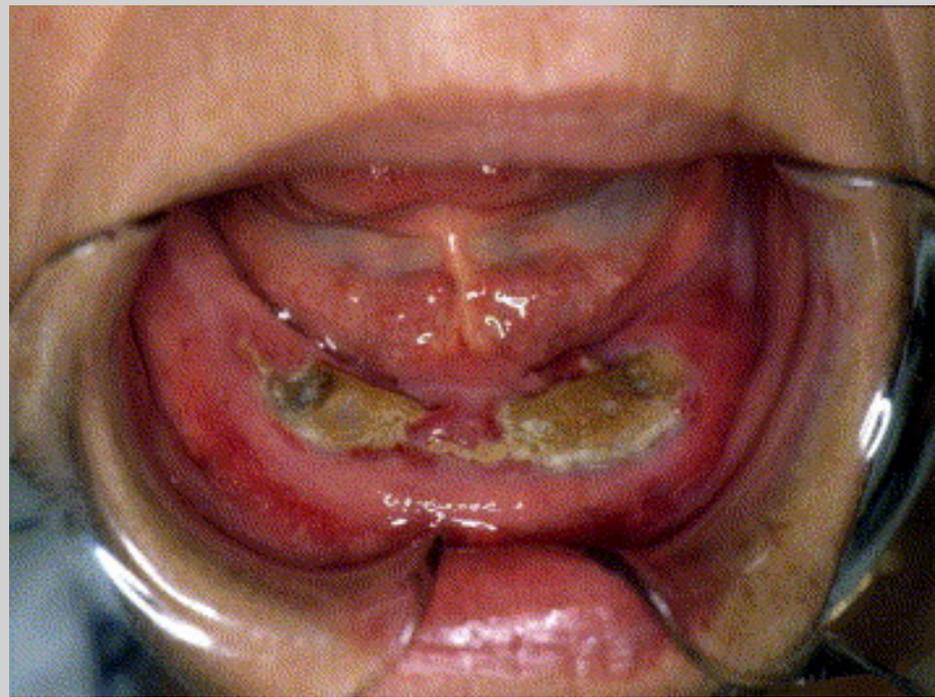
Review

Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy A systematic review of case/case series studies

Andrea Giusti, Neveen A.T. Hamdy, Socrates E. Papapoulos *

- Carezza di dati clinici, laboratoristici e strumentali
- Le fratture atipiche si verificano in ogni età
- Nei “*case-report*” c’è un’elevata prevalenza di osteoporosi secondaria
- Alta prevalenza di comorbidità
- Dati insufficienti sull’ispessimento corticale
- Dati insufficienti sui marker di “bone-turnover”
- Dati insufficienti di istomorfometria
- **75% delle donne con Fx atipiche con T-score > -2.5, 18% con BMD normale**

BP-associated osteonecrosis of the jaws



1. L'associazione tra ONJ e BPs orali non è definita
2. Dal punto di vista epidemiologico l'incidenza di ONJ associata a BP orali non eccede quella rilevata nella popolazione generale (1/100.000 soggetti/anno)
3. La gran parte dei casi segnalati in osteoporosi è confinato negli stadi 0 e 1 (su 4)
4. Outcome buono con risoluzione non chirurgica alla sospensione del farmaco

Casi segnalati AIFA (2001-2007)

Alendronato 15 (2.14/anno)

Risedronato 3 (0.42/anno)

Incidenza stimata

AL 0.7/100.000/pt esposti/anno

RIS 0.21/100.000/pt esposti/anno

Pazienti con metastasi: dose cumulativa media dei BP all'insorgenza ONJ

Farmaco	Mesi	Dose media mg (range)
Zoledronato	15,5- 23	62 (4-240)
Ibandronato	42	210 mg (180-310)

Quanto deve durare la terapia?



The **NEW ENGLAND JOURNAL** *of* **MEDICINE**

Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here?

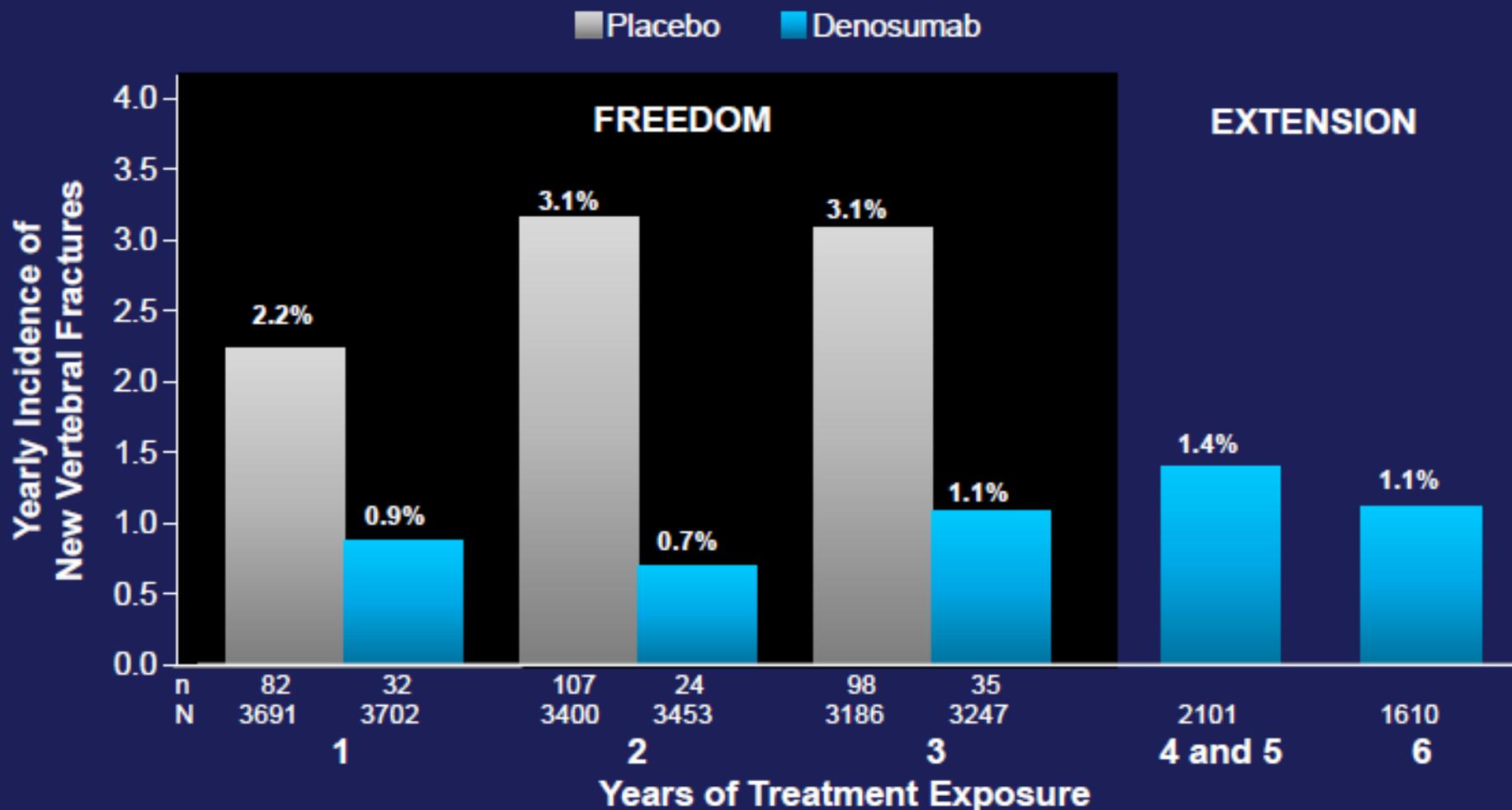
Marcea Whitaker, M.D., Jia Guo, Ph.D., Theresa Kehoe, M.D., and George Benson, M.D.

published on May 9, 2012

Long-Term Efficacy against Fracture for Three Bisphosphonates in Core Registration and Extension Studies.*

Study Phase	Alendronate (Fosamax)		Risedronate (Actonel)		Zoledronic Acid (Reclast)	
	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture
Core registration study†	0–4	Placebo, 21.0%; alendronate, 10.6%	0–3	Placebo, 32.1%; risedronate, 20.5%	0–3	Placebo, 20.0%; zoledronic acid, 9.8%

Yearly Incidence of New Vertebral Fractures Through 6 Years: Long-term Denosumab Group



In quali pazienti è opportuno continuare il trattamento con BPs oltre 3 (5) anni?

- **Pazienti con frattura vertebrale all' inizio del trattamento**
- **Pazienti senza VF incidente o prevalente, che hanno iniziato il trattamento per osteoporosi al collo femorale, e nei quali persiste un T score <-2.5 dopo 5 anni di terapia**
- **Pazienti in trattamento cronico con glucocorticoidi**

In quali pazienti è opportuno sospendere il trattamento con BPs dopo 5 anni?

- **Pazienti che assumono BPs senza indicazione**
(T score non basso; nessuna frattura prevalente vertebrale o femorale)
- **Pazienti senza VF incidente o prevalente, che hanno iniziato il trattamento per osteoporosi al collo femorale, e che, dopo 5 anni di terapia, non hanno fratture incidenti e presentano un T score al collo femorale > -2.0**
- **Pazienti senza storia di frattura, nei quali il trattamento con glucocorticoidi è stato sospeso e nei quali si riscontra un T score $> .2.0$**
- **Pazienti nei quali insorge ONJ, o con evidenza di frattura atipica (in qualunque momento)**

Conclusioni

- I bisfosfonati ed il denosumab sono efficaci nel ridurre il rischio di frattura.
- Non esiste il farmaco migliore, ma certamente esiste il farmaco più indicato per il paziente che abbiamo di fronte. Scegliamo in base:
 - Capacità di aderire alla terapia
 - Presenza di comorbilità
 - Tossicità del farmaco
 - E perché no, costo!