

EFICACITATEA TERAPIEI CU RISEDRONAT ASUPRA RISCULUI DE FRACTURĂ ÎN OSTEOPOROZA DE POSTMENOPAUZĂ

Diana Păun

medic primar endocrinolog, asistent universitar Institutul Național de Endocrinologie "C.I.Parhon", București

Cuvinte cheie

osteoporoză, fracturi,
rezistența osoasă, risedronat

Osteoporoza reprezintă o boală scheletică sistemică în care rezistența osoasă este compromisă datorită scăderii densității minerale osoase și alterării calității osoase. Osteoporoza este o boală larg răspândită la femeile aflate în postmenopauză iar consecințele acesteia, fracturile, au o influență majoră asupra calității vieții și speranței de viață a acestor paciente. Risedronatul, medicație ce scade resorbția osoasă osteoclastică, și-a demonstrat eficacitatea în prevenția și tratamentul osteoporozei în cadrul studiilor clinice randomizate și observaționale, ducând la scăderea incidenței fracturilor vertebrale și non-vertebrale.

Keywords

osteoporosis, fracture,
bone streng, risedronate

Effectiveness of risedronate on fracture risk in postmenopausal osteoporosis

Osteoporosis is a skeletal disorder in which bone strength is compromised due to loss of bone density and bone quality. Osteoporosis is the most commonly occurring bone disease, and it is anticipated that the prevalence of osteoporosis will increase as the women population ages with a consequent increase in fracture risk. Risedronate have demonstrated efficacy in reducing the incidence of vertebral and non-vertebral fractures. Risedronate has been proven to provide fast and sustained vertebral and nonvertebral fracture reduction in postmenopausal women with established osteoporosis.

Osteoporoza reprezintă o boală scheletică sistemică, caracterizată prin masă osoasă scăzută, deteriorarea microarhitectonicii țesutului osos, creșterea consecutivă a fragilității osoase și exagărarea susceptibilității de a suferi fracturi⁽¹⁾.

Importanța sa clinică este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și șold, fracturi cu consecințe importante asupra calității vieții.

Pentru diagnosticarea osteoporozei, măsurarea densității minerale osoase prin examen DEXA este considerată astăzi standardul de aur. Deși la pacienții netratați există o corelație liniară între densitatea minerală osoasă (DMO) și rezistența osoasă, relația între variația DMO în timpul tratamentului antiresorbțiv și reducerea riscului de fractură inițial este mai puțin consistentă și acest lucru ar putea fi explicat prin faptul că agenții antiresorbțivi scad riscul de fractură și prin alte mecanisme decât modificările DMO.

Riscul de fractură nu este determinat numai

de masa osoasă ci și de alți factori importanți independenți de DMO: vârsta înaintată, factori măsurabili precum - turnoverul osos crescut sau deficitul ponderal, riscul de cădere, fumatul și consumul excesiv de alcool – factori de risc ușor de influențat, prezența de fracturi în antecedente, factori genetici, în sfârșit, corticoterapia și bolile ce induc secundar osteoporoză reprezintă factori de risc de fractură independenți de DMO^(2,3).

Pornind de la aceste considerații, Conferința de consens a NIH din octombrie 2003 a modificat definiția osteoporozei, reconsiderând importanța rezistenței osoase. Osteoporoza este definită în acest context ca o boală scheletală caracterizată prin rezistență osoasă redusă datorită pierderii masei osoase și compromiterii calității osoase.

Rezistența osoasă determină riscul de fracturi al unui individ și reflectă în principal intergrarea a două componente majore – densitatea osoasă și calitatea osului, aceasta din urmă fiind rezultanta ratei turn-overului osos, a arhitecturii osoase și

proprietăților materiale ale osului.

Putem spune deci că vârsta, fracturile vertebrale prevalente și densitatea minerală osoasă scăzută sunt factorii de care depinde riscul de noi fracturi vertebrale. Creșterea riscului de fractură la pacienții cu fracturi vertebrale prevalente apare încă din primul an după fractura incidentă și se amplifică odată cu numărul fracturilor prevalente⁽⁹⁾.

Astfel conform studiului lui Lindsay, 1 din 5 femei va experimenta o nouă fractură în intervalul primului an după o fractură vertebrală, iar prezența fracturilor prevalente crește semnificativ riscul (4% la 0 fracturi vs 24% la ≥ 2 fracturi). Prevenirea primei fracturi devine critică în menținerea sănătății și integrității scheletale, evitând continuarea pierderii osoase și fracturile multiple ce caracterizează boala avansată⁽⁹⁾.

Risedronatul este un aminobifosfonat utilizat în prevenția și tratamentul osteoporozei de postmenopauză precum și în prevenția și tratamentul osteoporozei glucocorticoid-induse. Risedronatul este și-a dovedit eficacitatea și siguranța în studii clinice randomizate controlate efectuate pe un număr de peste 15 000 de pacienți. Studiile controlate randomizate (SCR) reprezintă standardul de aur pentru stabilirea siguranței și eficienței unui medicament și reprezintă condiția de bază pentru aprobarea medicamentelor noi; prin design-ul lor, SCR au criterii stricte de includere și de excludere, pentru a respecta standardele reglementate pentru evaluarea eficienței și siguranței medicamentelor și pentru a elimina influența internă.

Studiile VERT MN (European și Australian) și NA (Nord-American) au avut ca obiectiv determinarea eficacității Risedronatului în reducerea fracturilor vertebrale la femeile cu osteoporoză de postmenopauză. Studiile au avut o durată de 3 ani incluzând femei sub 85 de ani, cu un istoric de postmenopauză de cel puțin 5 ani. Criteriile de includere au fost: prezența a cel puțin 2 fracturi vertebrale prevalente (pentru ambele studii), iar pentru cel nordamerican și prezența unei singure fracturi dar asociată unei DMO sub 2 DS (tabel 1).

Risedronatul a dovedit o reducere semnificativă a fracturilor vertebrale cu scăderea riscului unei noi fracturi radiografice după doar un an de tratament (61% în studiul multinațional și 65% în cel nord-american) și reducerea semnificativă a riscului unei fracturi clinic manifeste la 6 luni, un beneficiu extrem de important la categoriile de pacienți cu un înalt risc de fractură⁽⁸⁾.

Tratamentul cu risedronat reduce semnificativ și incidența fracturilor vertebrale multiple la un an, cu 90% pentru studiile combinate (96% pentru MN și 77% pentru NA).

Numai aproximativ 1/3 dintre fracturile vertebrale sunt cu răsunet clinic. Fracturile vertebrale clinice se asociază cu creșterea durerii, afectarea mobilității și limitări funcționale. Datele din studiile VERT arată că risedronatul a redus riscul de fracturi vertebrale clinice cu 69% la un an de terapie dar scăderea devenind semnificativă statistic încă de la 6 luni⁽¹²⁾.

Beneficiul observat în primii 3 ani de tratament cu risedronat continuă și în anii următori, la 5 ani reducerea fiind de 59%.

Prin urmare, sintetizând efectele risedronatului la nivel vertebral putem spune că acest bifosfonat scade riscul de apariție a noilor fracturi vertebrale la 1 an cu 62%, scade riscul de apariție a fracturilor vertebrale clinice la 1 an cu 69% și scade riscul de apariție a primei fracturi vertebrale cu 75%⁽¹¹⁾, beneficiul terapeutic menținându-se și la 5 ani.

Care este însă situația eficacității risedronatului pe protecția împotriva fracturilor non-vertebrale și în primul rând pe fractura de șold? Fractura de col femural este cea mai severă fractură osteoporotică, este majoritar consecința căderii în picioare dar poate apare și spontan. Este foarte dureroasă, necesită spitalizare și implică complicații cardiopulmonare, fapt ce explică mortalitatea și morbiditatea semnificativă. Riscul unei femei de a dezvolta o fractură de șold de-a lungul vieții este mai mare decât suma riscurilor de a dezvolta cancer de sân, endometrial și ovarian iar riscul femeii de a muri datorită unei fracturi de șold egalează pe cel de a

	North America NA	Multinațional MN
Număr pacienți	2548	1226
Criterii	Cel puțin 2 fracturi vertebrale confirmate radiologic sau o fractură vertebrală + DMO < -2DS	Cel puțin 2 fracturi vertebrale confirmate radiologic

Tabel 1 – Criterii de includere în studiul VERT

muri de cancer de sân⁽⁴⁾.

Studiile VERT au demonstrat o scădere a riscului de fracturi nonvertebrale la 3 ani de 39% pentru NA și de 33% pentru MN, însă studiul cel mai important, având ca endpoint primar chiar incidența fracturilor de șold este studiul HIP. Hip Intervention Program (HIP) reprezintă cel mai larg studiu prospectiv randomizat efectuat în studiul terapiei osteoporozei, care a înrolat aproximativ 9500 de femei. Criteriile de includere au fost: scor T la nivelul colului femural mai mic de - 4 sau un scor T mai mic de -3 + cel puțin un factor de risc clinic – pentru un sublot de 5445 de femei cu vârste între 70 și 79 de ani și prezența cel puțin a unui factor de risc clinic la sublotul de femei în vârstă de peste 80 de ani.

În primul grup având densitatea minerală osoasă scăzută, reducerea riscului a fost de 40% la 3 ani, atingând chiar 60% la subgrupul având fracturi vertebrale prevalente. În cel de-al doilea grup, având drept criteriu de includere prezența factorilor de risc clinici la femei vârstnice, peste 80 de ani, scăderea, deși prezentă, nu a atins semnificație statistică, posibil ca urmare a absenței unui diagnostic de osteoporoză⁽¹⁰⁾.

În plus, Risedronatul produce o reducere rapidă și semnificativă a markerilor de resorbție osoasă, de aproximativ 50%, după 3 luni de tratament, menținută pe întreaga perioadă a studiului (5 ani)⁽¹⁰⁾. Scăderea turnoverului osos explică aproximativ jumătate din efectul de scădere a riscului de fractură din primul an de tratament.

Între turnover-ul și arhitectura osoasă existând o strânsă legătură rezultă că scăderea turnover-ului poate preveni deteriorarea arhitecturii trabeculare, fapt demonstrat și de analiza unor specimene bioptice de creastă iliacă de la femei aflate în postmenopauza precoce. Biopsiile au fost obținute înainte și după 1 an de tratament cu Risedronat sau placebo, efectuându-se determinări standard histomorfometrice precum și evaluarea prin microCT a unor parametri arhitecturali⁽¹³⁾.

Risedronatul este primul bifosfonat la care efectele secundare gastro-intestinale sunt comparabile cu cele ale grupului placebo. Astfel, Risedronatul nu a crescut frecvența leziunilor endoscopice față de placebo iar studiile clinice efectuate cu acest bifosfonat nu au exclus pacienții cu afectare digestivă superioară sau activă și nici cei cu administrare concomitentă de antiinflamatorii sau antiulceroase⁽⁷⁾.

Datele privind eficacitatea Risedronatului în

tratamentul osteoporozei de postmenopauză este susținută și de studii observaționale. Acestea reprezintă o sursă de informații complementare pentru deciziile clinice și completează studiile clinice randomizate, bazându-se pe acumularea datelor din practica clinică. Studiile observaționale pot furniza o apreciere a eficienței în cazul diversilor pacienți și al diverselor practici de îngrijire a sănătății deși caracterul nerandomizat al studiilor de cohortă le limitează interpretarea.

Eficiența bisfosfonaților în ceea ce privește fracturile non-vertebrale și de șold în primul an de tratament a fost dovedită de studiul de cohortă al Risedronatului și Alendronatului (REAL) care a avut ca obiectiv evaluarea momentului în care începe reducerea numărului de fracturi datorită tratamentului cu bisfosfonați în practica medicală clinică prin evaluarea incidenței fracturilor de șold și non-vertebrale la femeile cu vârsta peste 65 de ani în anul care urmează după inițierea administrării o dată pe săptămână fie de risedronat, fie de alendronat⁽⁵⁾. Pacienții tratați cu risedronat au avut o incidență mai mică a fracturilor non-vertebrale și de șold după un an de tratament, comparativ cu cei care au fost tratați cu Alendronat⁽⁵⁾.

Risedronatul rămâne deci bifosfonatul cu o eficiență dovedită pe scăderea riscului de fracturi vertebrale și nonvertebrale, cu efect rapid și semnificativ, cu acțiune de preservare a arhitecturii osoase, și cu un profil de siguranță bun, chiar și la pacienții cu afectare digestivă superioară.

Bibliografie:

1. Consensus Development Conference, Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Report. Am J Med 1993; 94 (6): 646-650.
2. **Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: Clinical Guidelines;** The International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines, Clinical Therapeutics, Vol . 21, No. 6, Excerpta medica, Inc. 1999
3. **2001 medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and management of Postmenopausal osteoporosis;** American Association of Clinical Endocrinologists; Endocrine Practice, Vol 7, No. 4, July-August, 2001
4. **Constantin Dumitrache, Daniel Grigorie, Cătălina Poiană:** „Osteoporoză – aspecte metabolice și endocrine” ed. Medicală Amaltea, 1995.
5. **Delmas PD, Silverman SL, Watts NB, Lange JL, Lindsay R J** Bone Miner Res 2006;21(Suppl 1):S180
6. **Eicher SF et al.** - Comparing the Therapies for Postmenopausal Osteoporosis Prevention and Treatment. The annals of Pharmacotherapy. 2003, 37: 711-724.
7. **Fleisch H.: Bisphosphonates in Bone Disease** – From the Laboratory to the Patient, Academic Press, 2001, 123-53.

8. **Harris ST., Watts NB., Genant HK., et al.** - Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis – a randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282: 1344-52.
9. **Lindsay R, Silverman SL, Cooper C. et al** – Risk of a new vertebral fracture incidence in the year following a fracture. *Jama* 2001; 285: 320-323.
10. **McClung MR., Geusens P., Miller PD, et al.** - Effect of risedronate on risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 2001; 344: 333-40.
11. **Reginster JY., Minne HW, Sorensen OH, et al.**- Randomized trial of effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
12. **Watts NB, Adami S, Chsnut CH.** – Risedronate reduces the risk of clinical vertebral fractures in just 6 months. *J Bone Miner Res.* 2001; 16/S1: S407
13. **Wasnich RD et al.** – Antifracture Efficacy of Antiresorptive Agents are Related to Changes in Bone Density. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 231-236.