

## UNA REVISIÓN DEL TRATAMIENTO CON RISEDRONATO EN LA OSTEOPOROSIS.

**Dr, José María Fernández Moya.**

**Director Médico de Instituto de Medicina EGR, Madrid.**

Desde la comercialización se han tratado prácticamente 30 millones de pacientes/año en todo el mundo, contando todas sus presentaciones orales: diaria, semanal y mensual en 2 días consecutivos al mes (2DCM)

Su evidencia científica es muy fuerte, habiendo monitorizado a 15000 pacientes, en sus estudios pivotaes (VERT NA (1999), VERT MN (2000), HIP (2000) y ROE(2000).

Todos ellos se han diseñado para valorar la reducción de riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera y, se han realizado en mujeres con osteoporosis postmenopausicas y en osteoporosis inducidas por el uso de corticoides.

Los principales resultados obtenidos de estos estudios, indican una reducción del riesgo de fractura vertebral del 41% (VERT – NA) y del 49% (VERT-MN), una reducción del riesgo de fractura no vertebral del 39% (VERT-NA) y del 33%(VERT-MN), y una reducción del riesgo de fractura de cadera del 30% (HIP 1/2), siendo del 60%, en pacientes con osteoporosis ya establecidas.

Partiendo de la base del estudio NORA, que señaló que el mayor número de fracturas se va a producir en situación de osteopenia y no de osteoporosis, es importante recordar que la probabilidad de desarrollar nuevas fracturas osteoporóticas, después de haber padecido una, durante el primer año de aparición de la misma es muy alta.

En este sentido risedronato ha demostrado, en todos los estudios pivotaes, una reducción del número de primeras fracturas vertebrales, durante el primer año de utilización, y que dicha reducción es independiente de la edad de la paciente.

Además reduce el riesgo de fractura vertebral, durante el primer año tras haber padecido una previa, en un 65% (VERT-NA) y en un 61% (VERT-MN), sobre todo en los grupos poblacionales de mayor riesgo de padecerlas ( presencia de dos o más fracturas, mayores de 80 años, múltiples fracturas vertebrales, DMO baja y osteoporosis inducidas por glucocorticoides ).

Mantiene su eficacia sobre las fracturas no vertebrales independientemente de la edad de la paciente.

La extensión del estudio VERT-MD a 7 años ha permitido constatar la reducción de riesgo relativo de padecer una nueva fractura vertebral, cifrando dicha reducción en un 59%. Importante destacar, en este sentido que, los pacientes que recibieron placebo durante los tramos previos del mismo, al comenzar a utilizar risedronato, alcanzan, durante el primer año, la misma reducción del riesgo de fractura, que las que habían sido medicadas durante todo el estudio.

Desde el punto de vista de su tolerabilidad, los bisfosfonatos orales pueden provocar esofagitis, úlceras esofágicas e incluso hemorragias.

Las probabilidades de efectos adversos gastrointestinales, se reducen con las formulaciones semanales y **todavía más con las mensuales** y pueden evitarse en gran medida si el fármaco se ingiere de forma adecuada (con un vaso de agua y manteniéndose en posición erguida los **30 [alendronato, risedronato] ó 60 [ibandronato]** minutos siguientes). No aparecen con los bisfosfonatos intravenosos.

Desde el punto de vista de la seguridad en la aparición de fracturas típicas o de estrés, la incidencia aumenta con el uso los bisfosfonatos (también con denosumab), y con el tiempo de exposición a los mismos (la exposición media a bisfosfonatos cuando aparece una fractura atípica de fémur es de 5-7 años). El riesgo absoluto es pequeño (entre aproximadamente 5 y 100 por 100.000 pacientes-año según los trabajos). La incidencia disminuye rápidamente tras la retirada del fármaco

(GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL: 3ª versión actualizada 2014)

Así mismo, cabe destacar que el riesgo de **osteonecrosis maxilar** en pacientes tratados con bisfosfonatos (también con denosuman) por osteoporosis es muy bajo, entre 1/1500-1/100.000 pacientes y año, según los estudios. Entre otras, las recomendaciones son:

- Si el padecimiento de osteoporosis aconseja mantener tratamiento antirresortivo para la misma, debe continuarse; introducir unas vacaciones terapéuticas no disminuye el riesgo (al menos en el caso de los bisfosfonatos).
- Si el enfermo precisa tratamiento de su proceso bucal, debe procederse al mismo. Se procurará que sea lo menos invasivo posible, y en caso de que sea extenso, puede ser deseable realizarlo por partes.

(GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL: 3ª versión actualizada 2014)

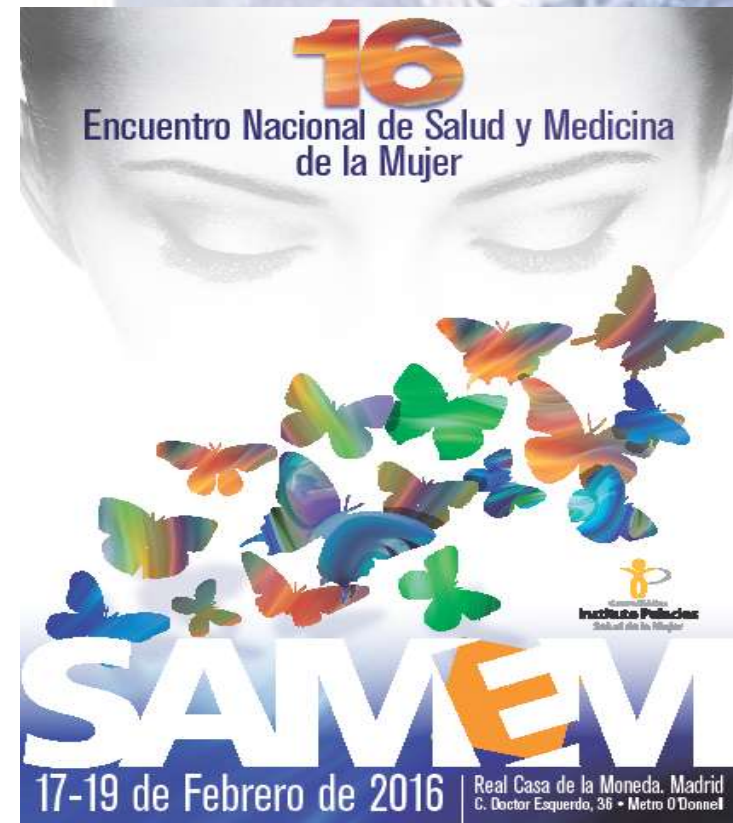
**Reacción de fase aguda.** Se da en un 25-35% de los enfermos que reciben zoledronato por primera vez. ( ejemplo: osteonecrosis del conducto auditivo externo, efectos adversos oculares o reacciones cutáneas).

Al valorar los efectos de discontinuar el tratamiento con risedronato, después de un periodo largo de utilización (hasta 7 años ), se observa como los marcadores de resorción, que están inhibidos hasta un 60% durante el tratamiento con risedronato (ambas gráficas), tras la suspensión del tratamiento, aumentan significativamente hasta estar al nivel del grupo placebo, lo que significa que risedronato, una vez suspendido el tratamiento, devuelve rápidamente al hueso a su actividad fisiológica normal.

El reinicio de tratamiento, en estas pacientes, tras un año de vacaciones terapéuticas, supone una disminución de los marcadores de remodelado óseo y un increment de de la DMO a nivel lumbar a niveles similares a los previos, sin increment alguno en los efectos no deseables.

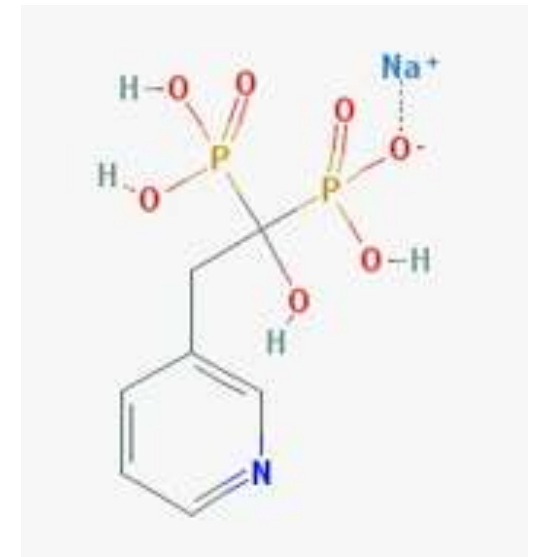
## UNA REVISION DEL TRATAMIENTO CON RISEDRONATO DE LA OSTEOPOROSIS

Dr. José María Fernández Moya  
Director Médico del Instituto de Medicina EGR de Madrid



# Introducción

- Bisfosfonato del que se tiene gran experiencia. Lanzado en España hace unos 15 años.
- Extenso programa de investigación clínica:
  - **Más de 15.000 pacientes.**
- Desde la comercialización:
  - **Casi 30 millones de pacientes/año**
  - **Oral diaria, semanal y mensual (2DCM).**

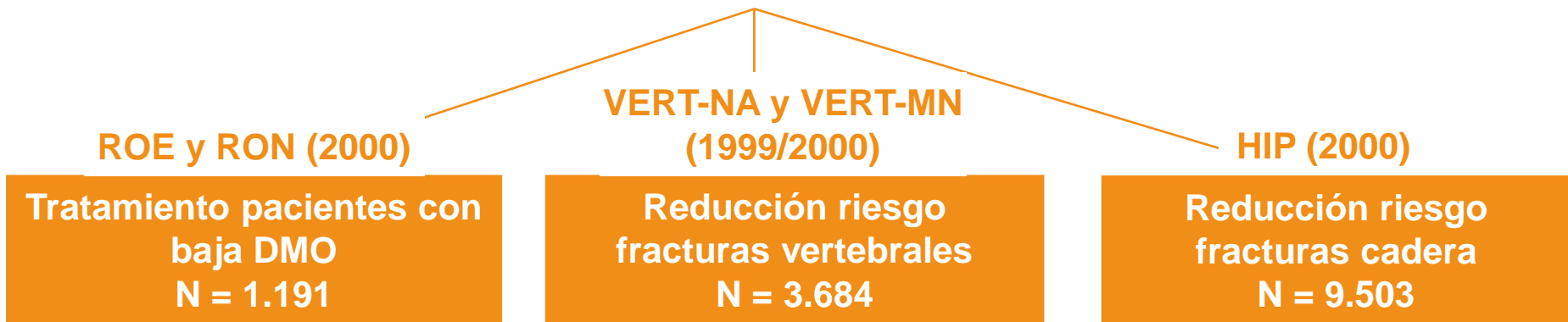
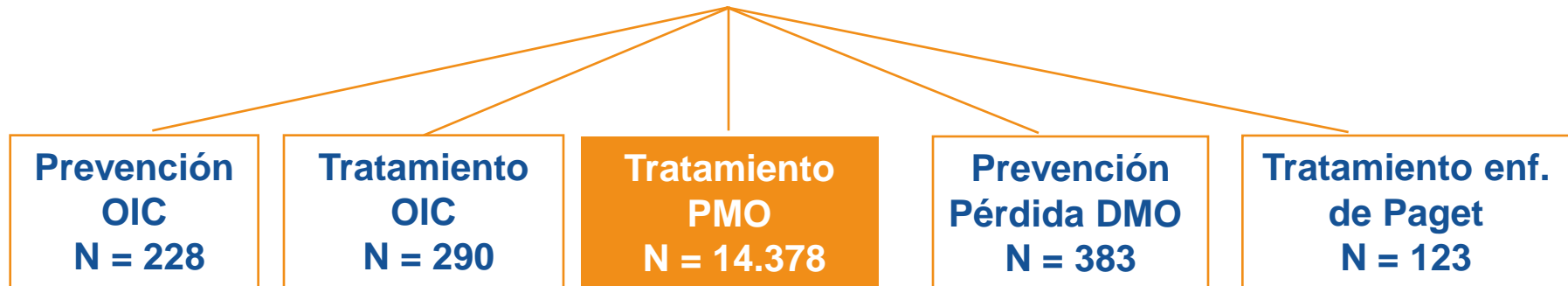


# Programa de investigación clínica

- Diseñado para demostrar que:  
**El risedronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.**
- Estudios llevados a cabo en **mujeres con OP posmenopáusica**, OP masculina y en pacientes con OP inducida por corticoides.

# Estudios clínicos Risedronato

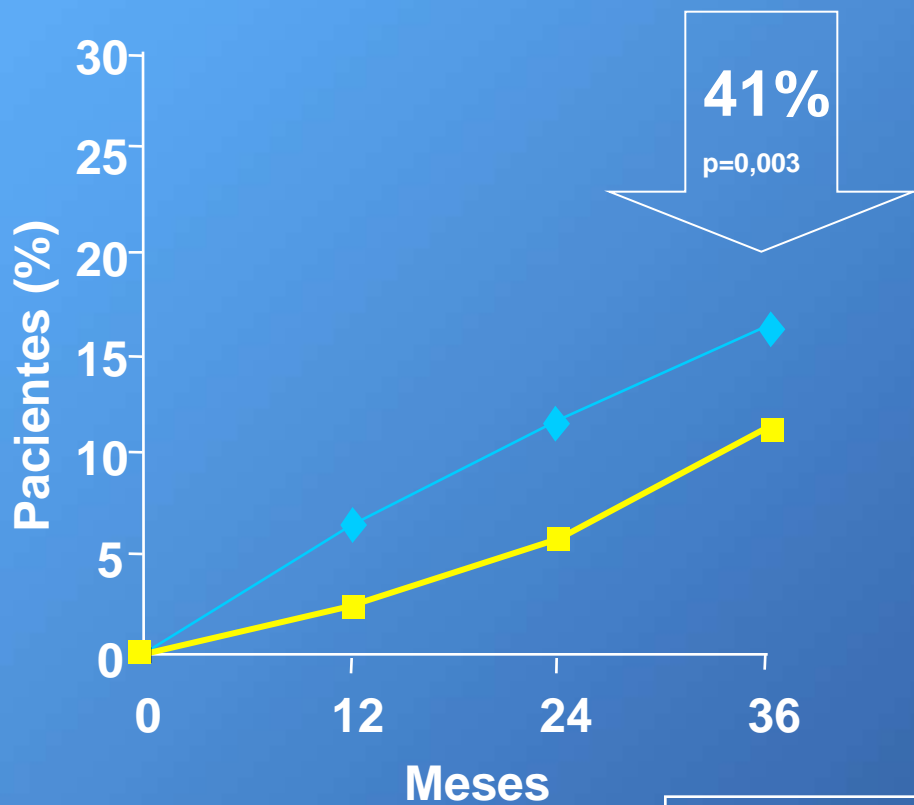
Randomizados  
N = 15.402



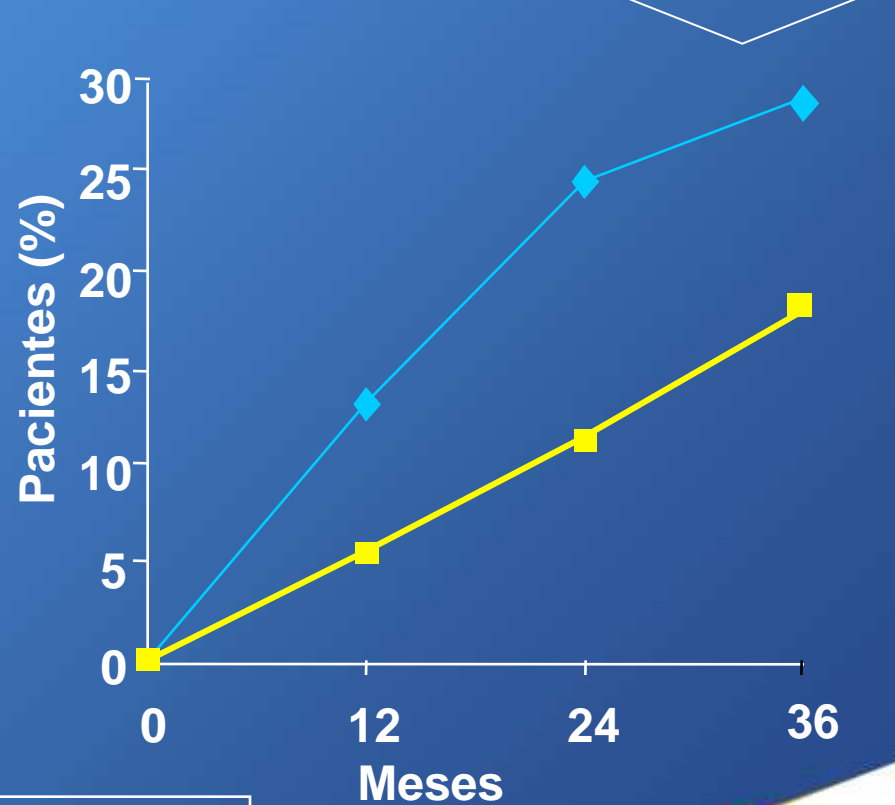
# Resultados principales

# Reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años

VERT-NA



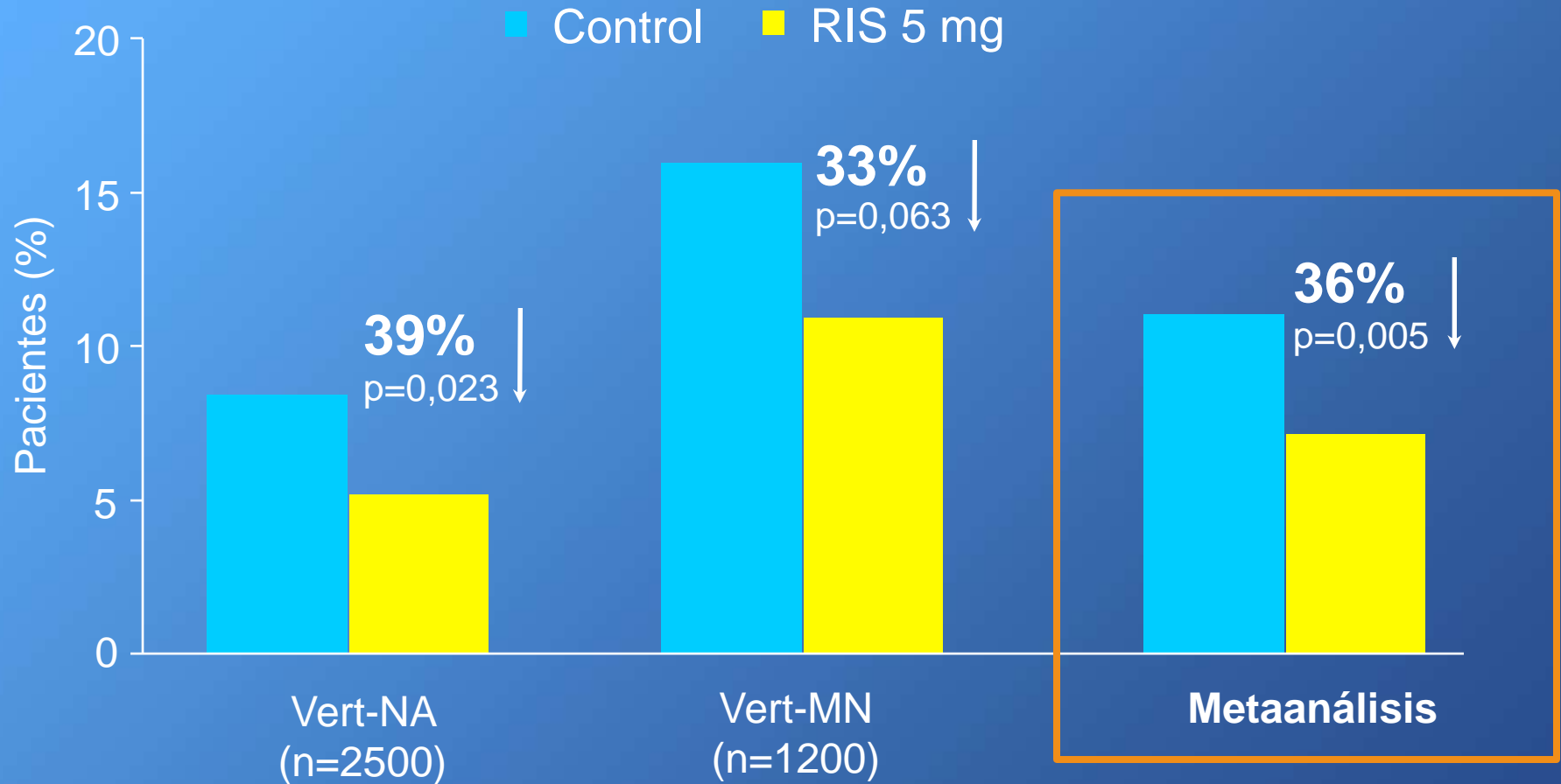
VERT-MN



◆ Control ■ RIS 5 mg



# Reducción del riesgo de nuevas fracturas NO vertebrales a los 3 años



Fracturas **NO** vertebrales: clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera, pierna

# El risedronato reduce el riesgo de fracturas de cadera

(HIP 1 y HIP 2)

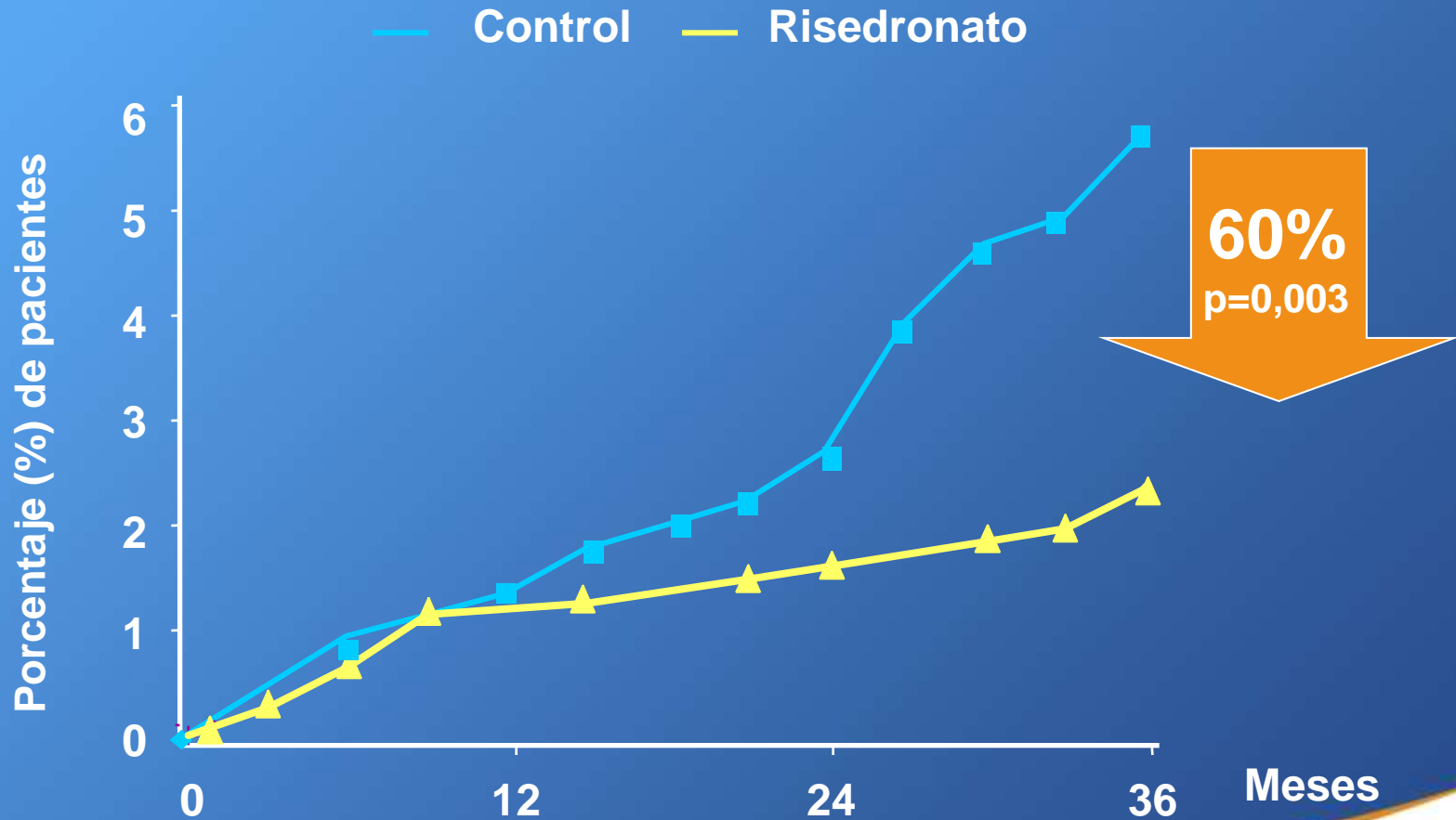


232 pacientes con fractura de cadera

McClung MR et al. N Engl J Med 2001; 344: 333-340.

# Risedronato reduce el riesgo de fractura de cadera

## Pacientes con osteoporosis establecida (subgrupo HIP1)

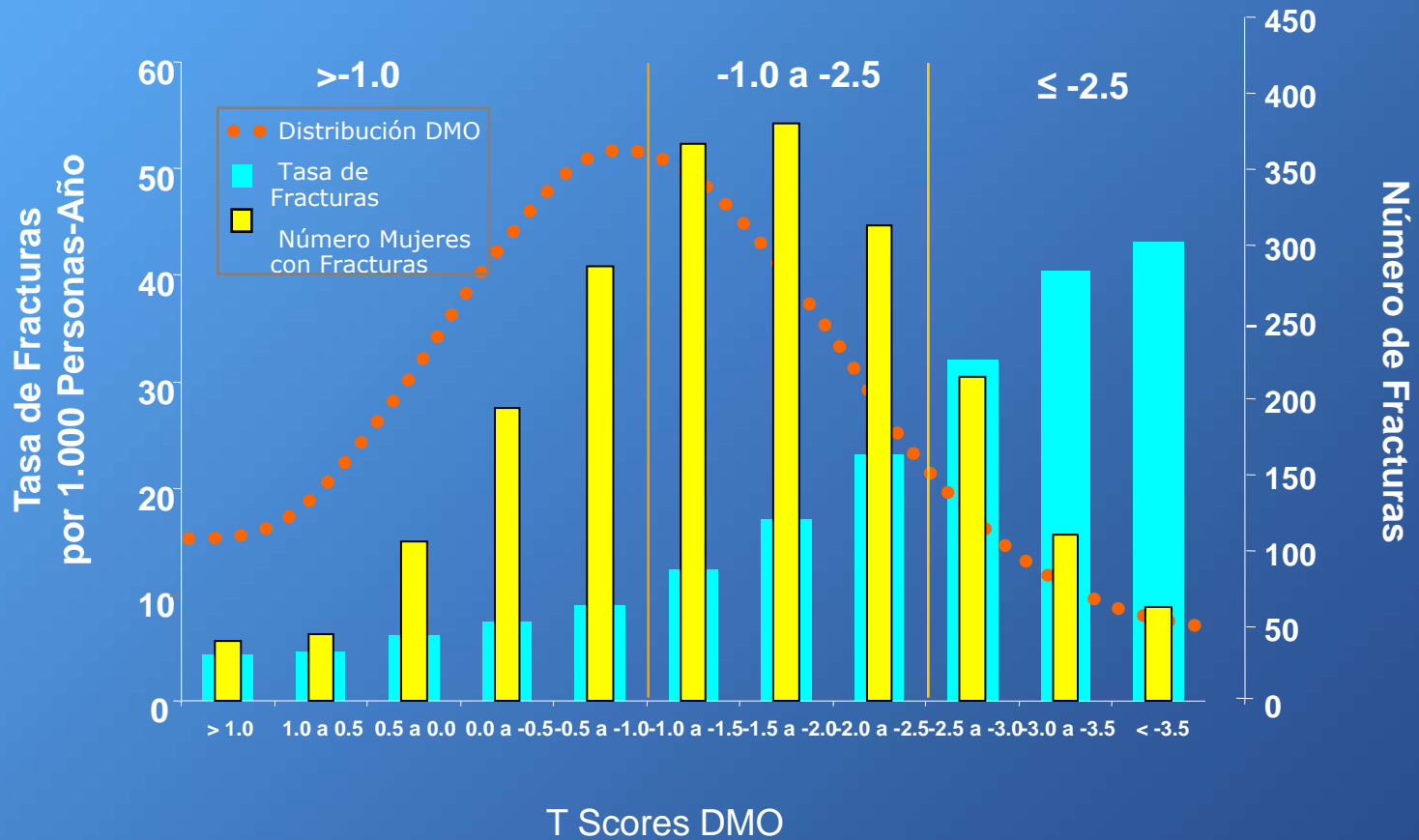


McClung MR et al. N Engl J Med 2001; 344: 333-340.

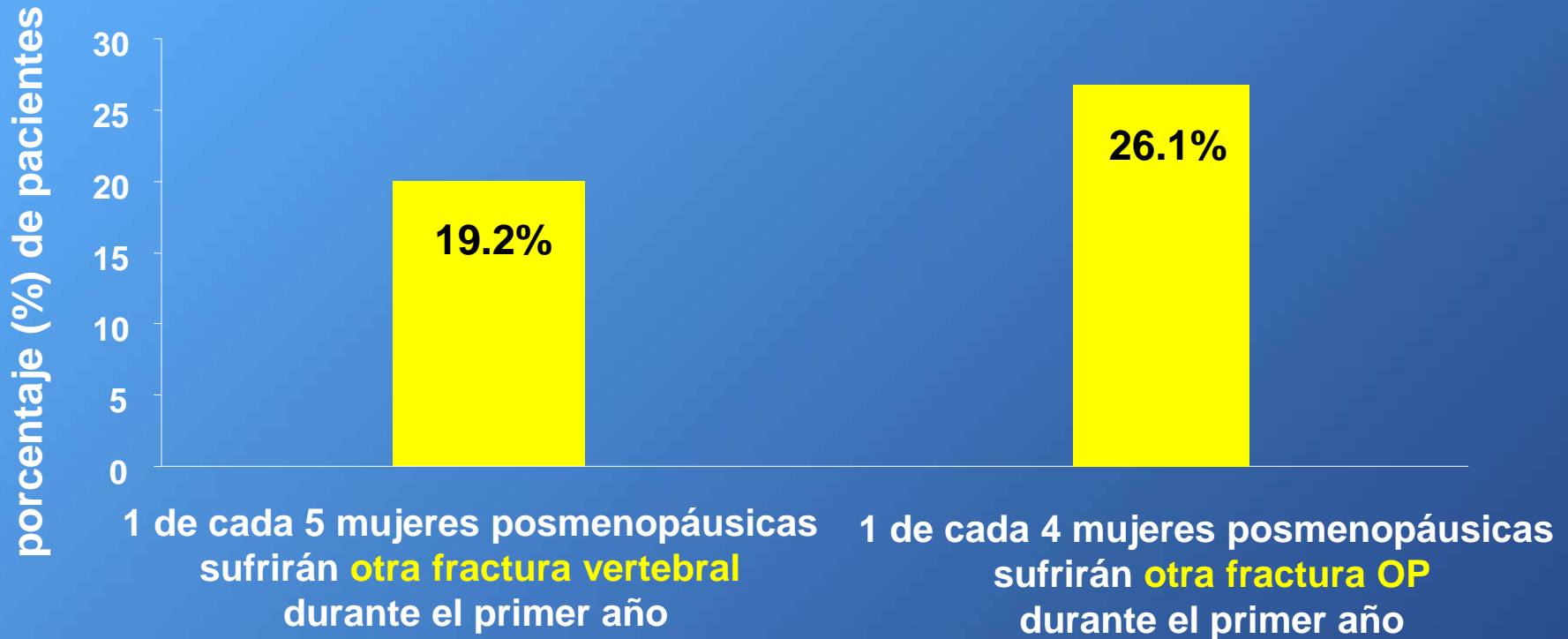
**¿Cuándo es más frecuente que ocurra una fractura osteoporótica?**



# NORA: T-scores poblacional, Tasa y Número de Fracturas



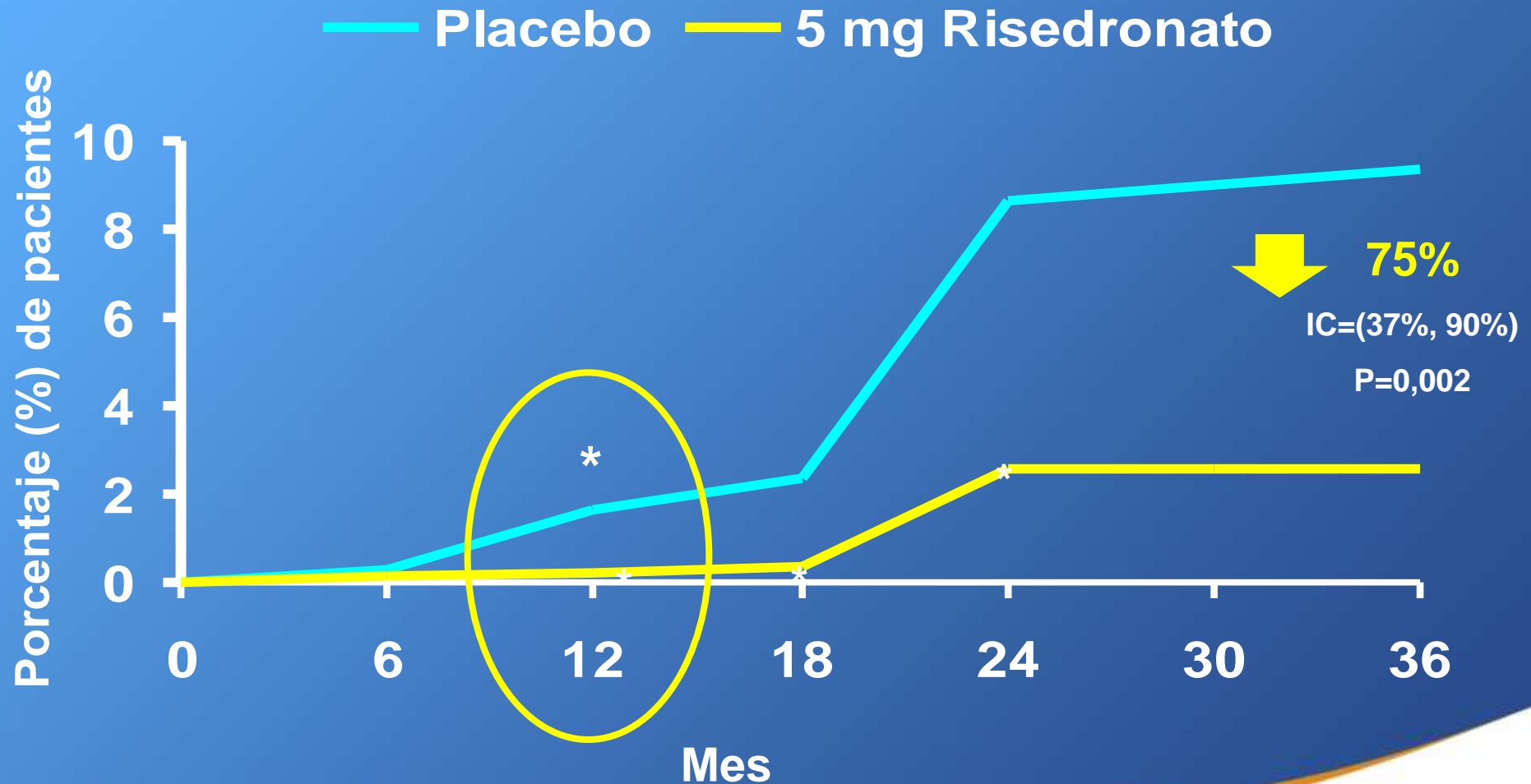
# El riesgo de nuevas fracturas posteriores a una fractura vertebral es mayor durante el primer año



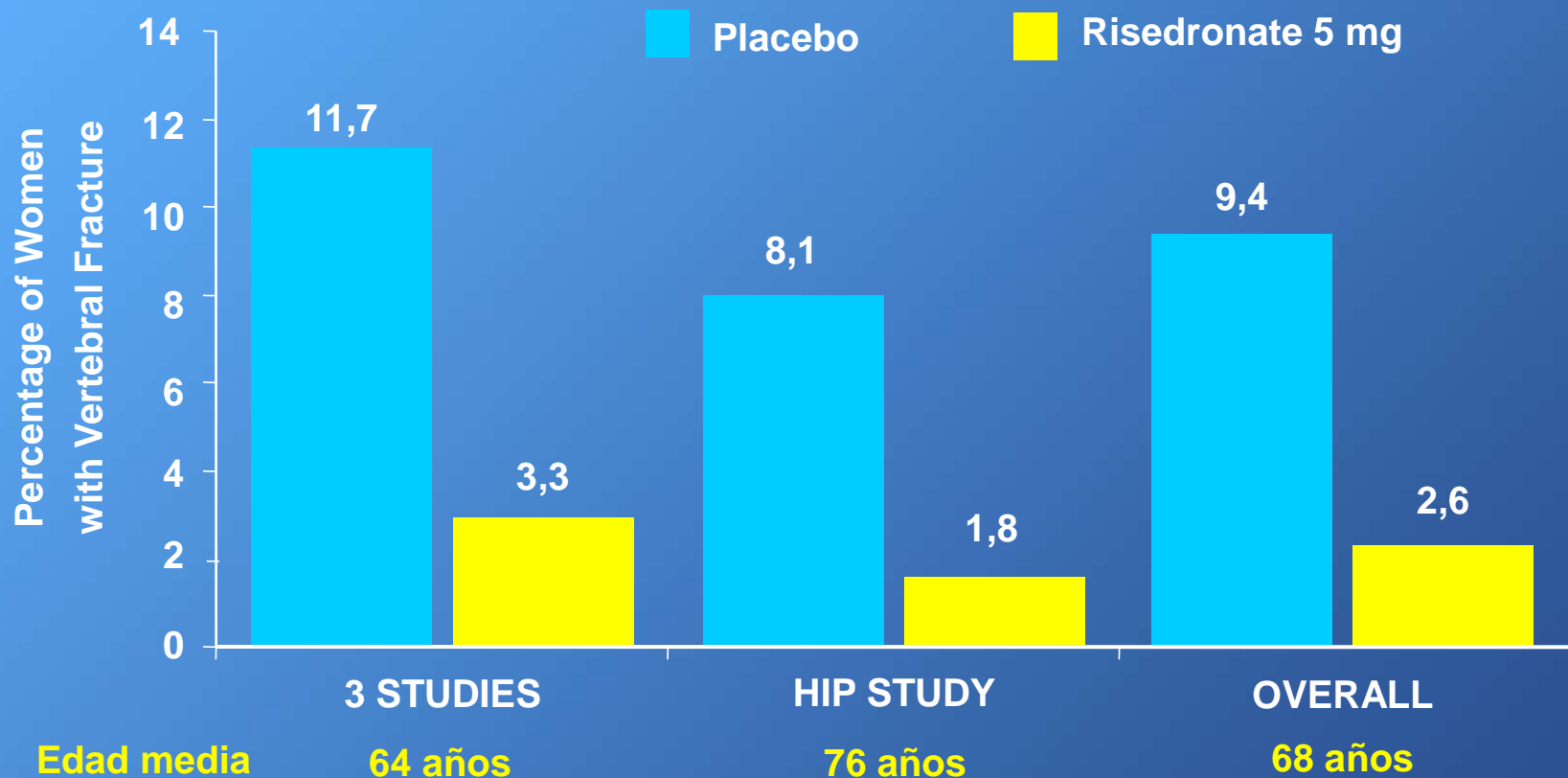
Lindsay et al. JAMA 2001; 285: 320-23

Lindsay et al, JBMR 2001; 16 (S1) Sa 294

# El risedronato reduce las primeras fracturas vertebrales en el plazo de un año

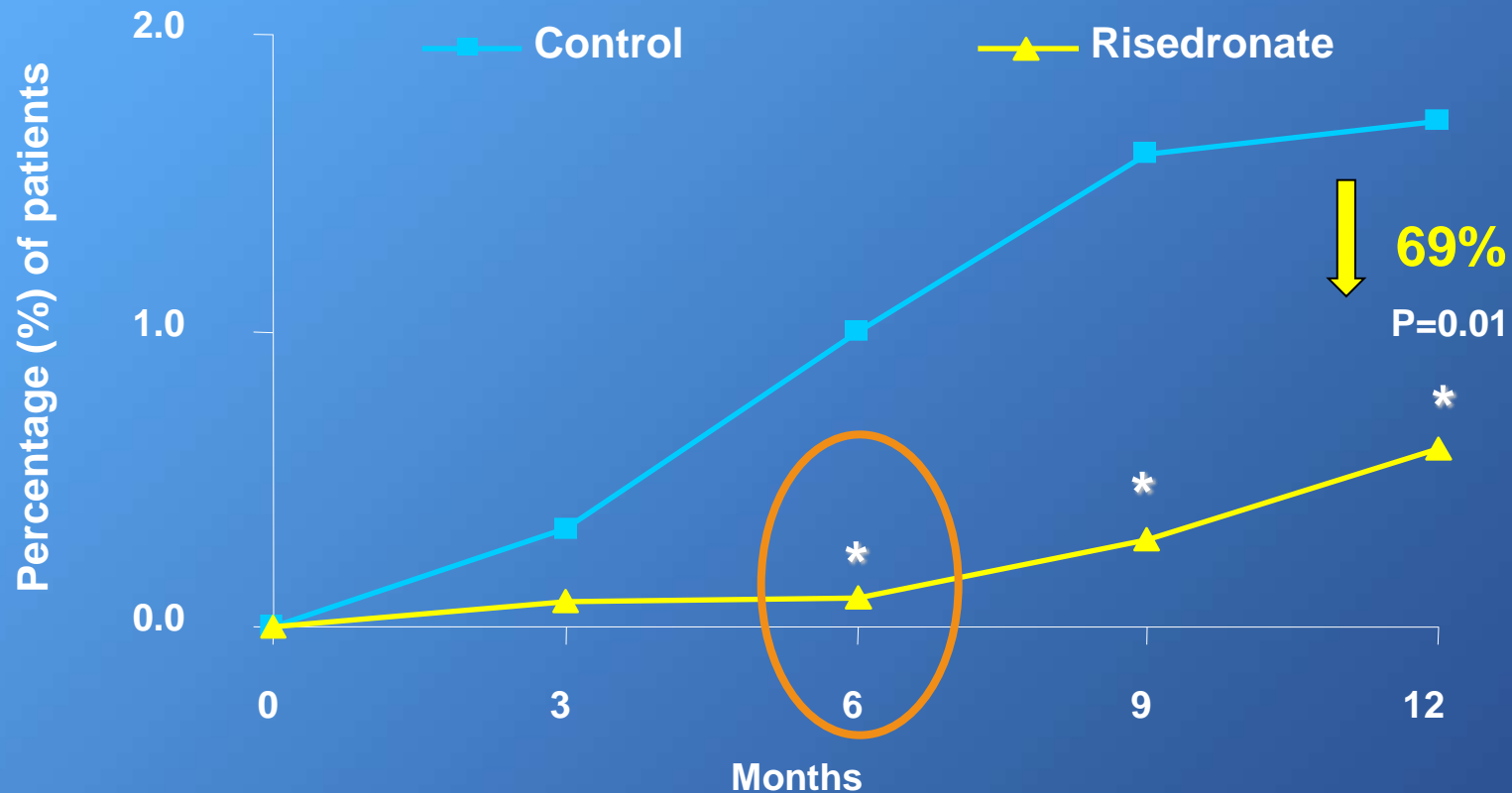


# Risedronato reduce las primeras fracturas vertebrales independientemente de la edad





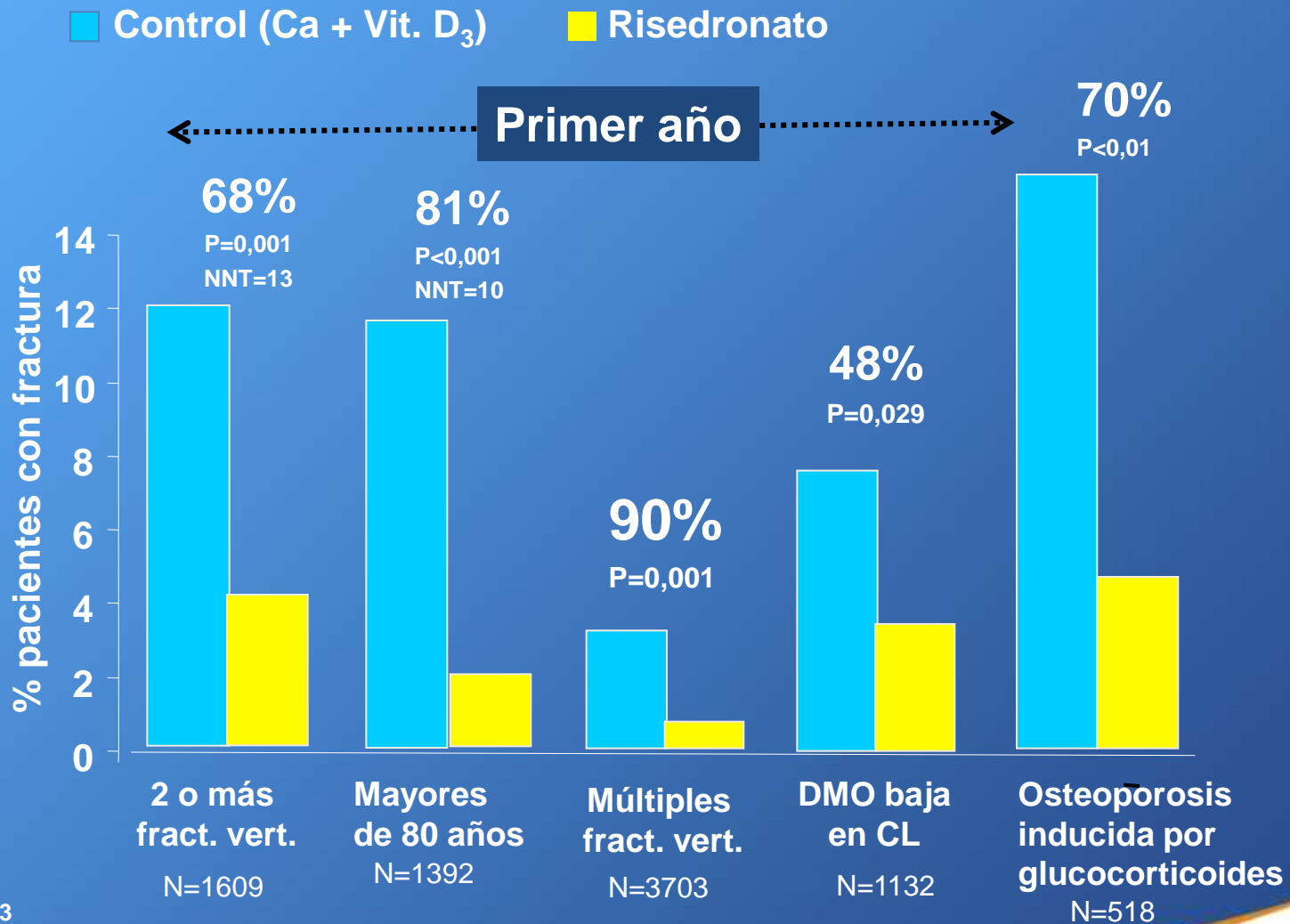
# Reducción de la fractura vertebral clínica a los 6 meses



Pool de pacientes de VERT MN/NA (n= 2038)

Roux C. et al., Curr Med Res Opin 2004; 20(4) 433-439

# El Risedronato reduce las fracturas vertebrales de forma rápida en pacientes de riesgo



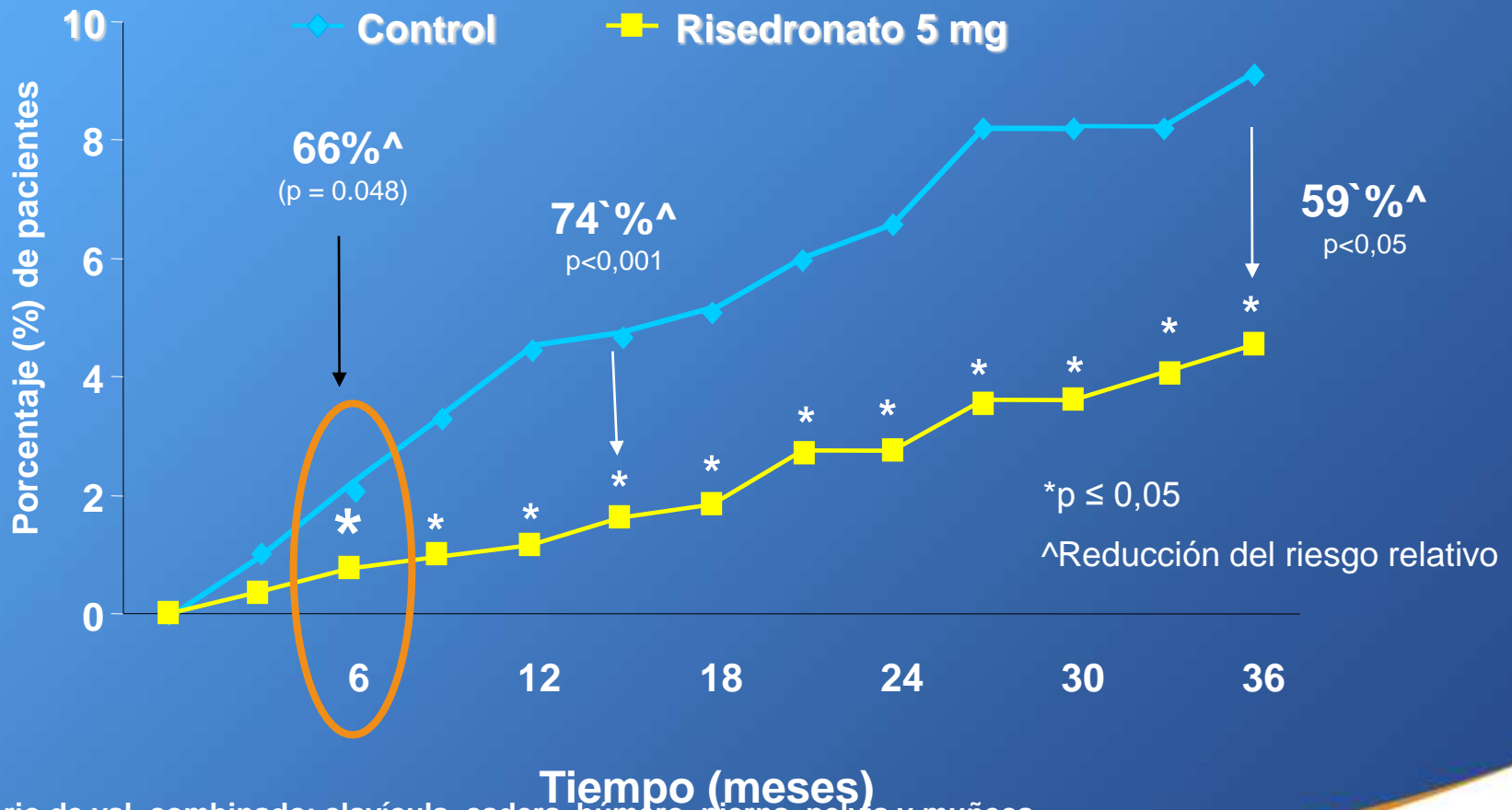
Watts, JCEM 2003

Boonen, J Am Geriatr Soc 2004

McClung NEJM 2001 Wallach Calcif Tissue Int 2000

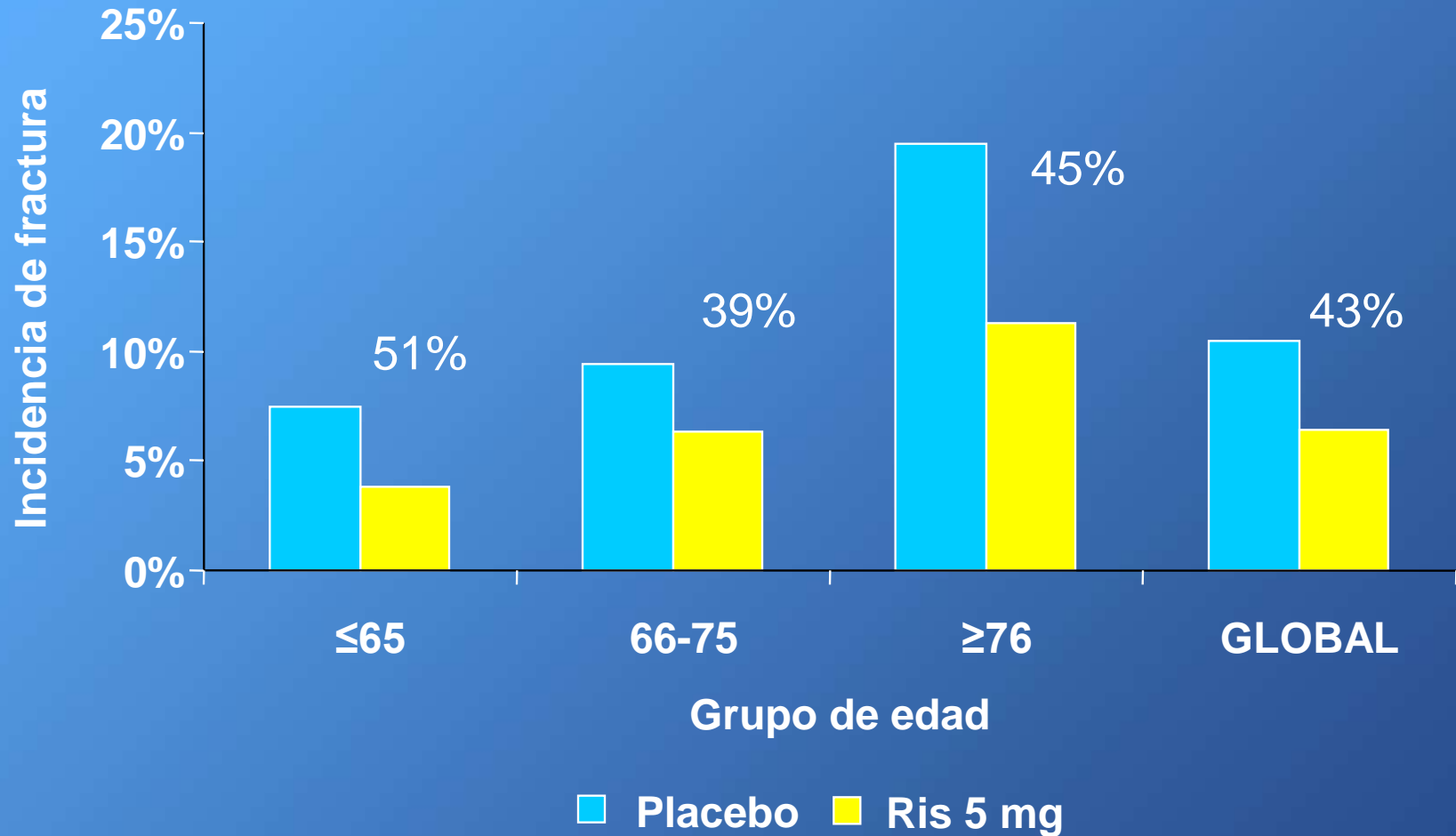
# Reducción del riesgo de fractura no vertebral<sup>1</sup> a los 6 meses

Mujeres con puntuación T de la DMO de columna lumbar  $\leq 2,5$  con o sin Fx vertebral



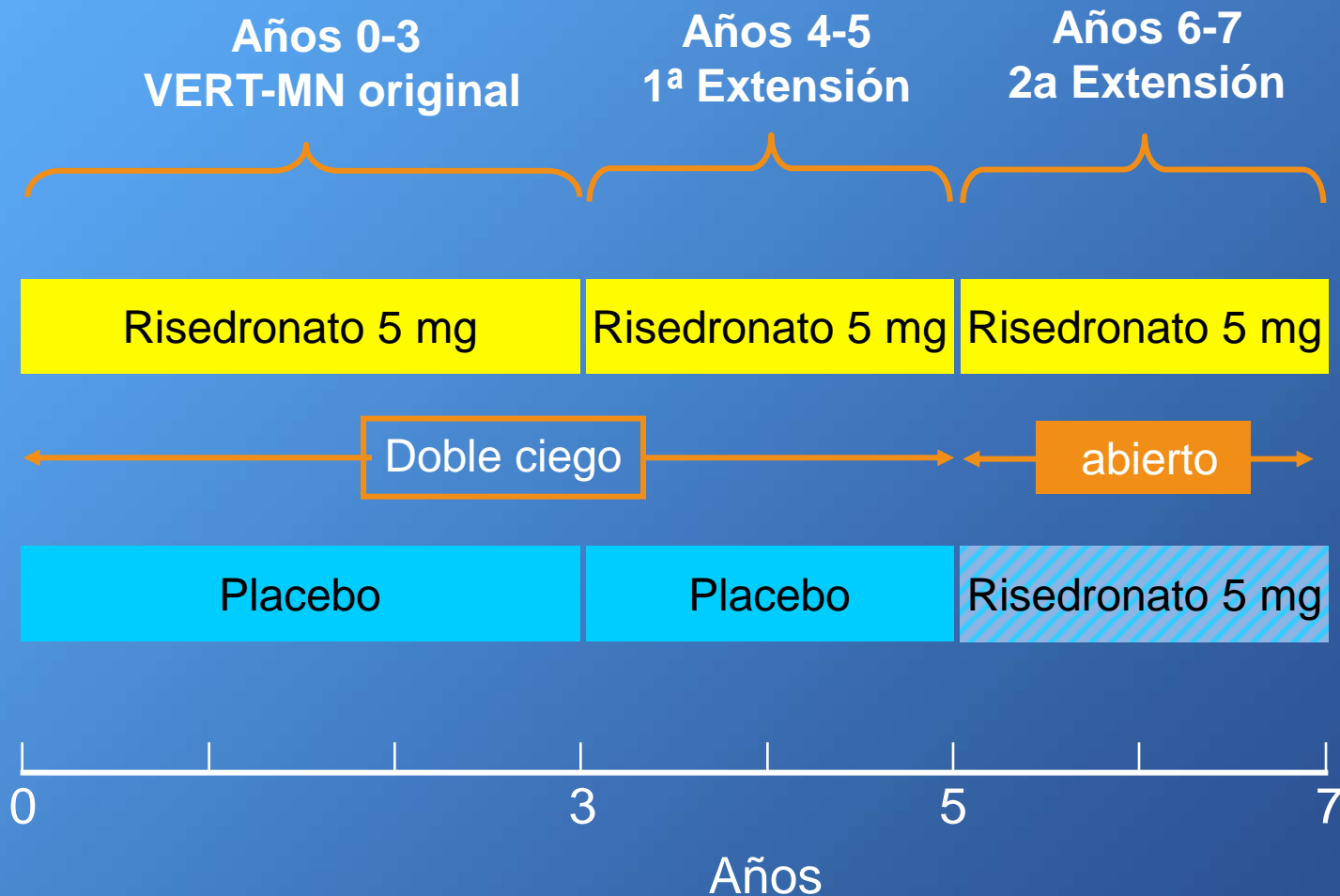
<sup>1</sup> Criterio de val. combinado: clavícula, cadera, húmero, pierna, pelvis y muñeca  
Harrington T et al. CTI 2004;74:124-35

# Incidencia de fractura osteoporótica no vertebral durante 0-3 años por grupo de edad



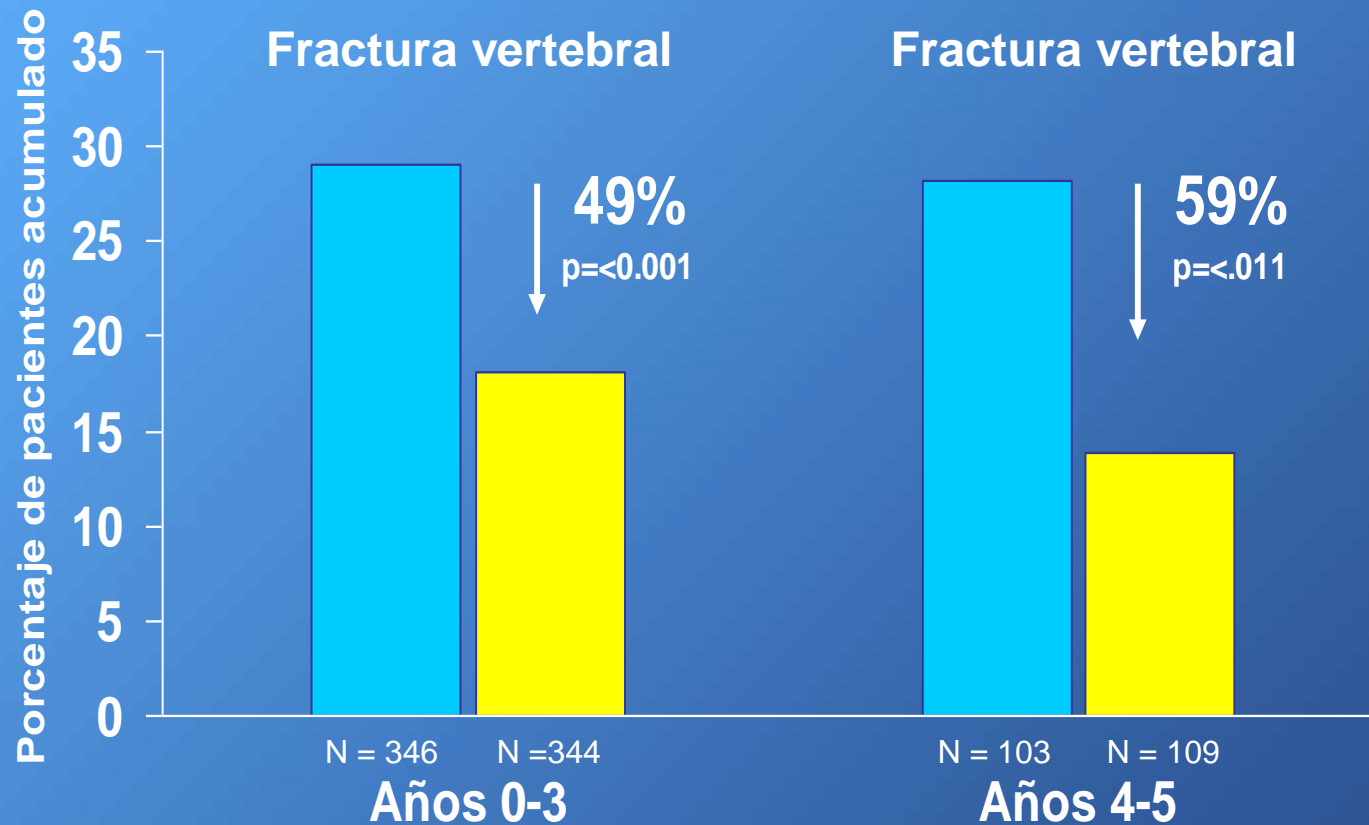
**¿Y más a largo plazo?**

# Diseño de la extensión del estudio: 4-5 años y 6-7 años



# VERT-MN: Reducción del riesgo relativo de nueva Fractura Vertebral: de 0-3 años y de 4-5 años

■ Placebo ■ 5 mg Risedronato



N = pacientes con radiografía de columna evaluable basal y final

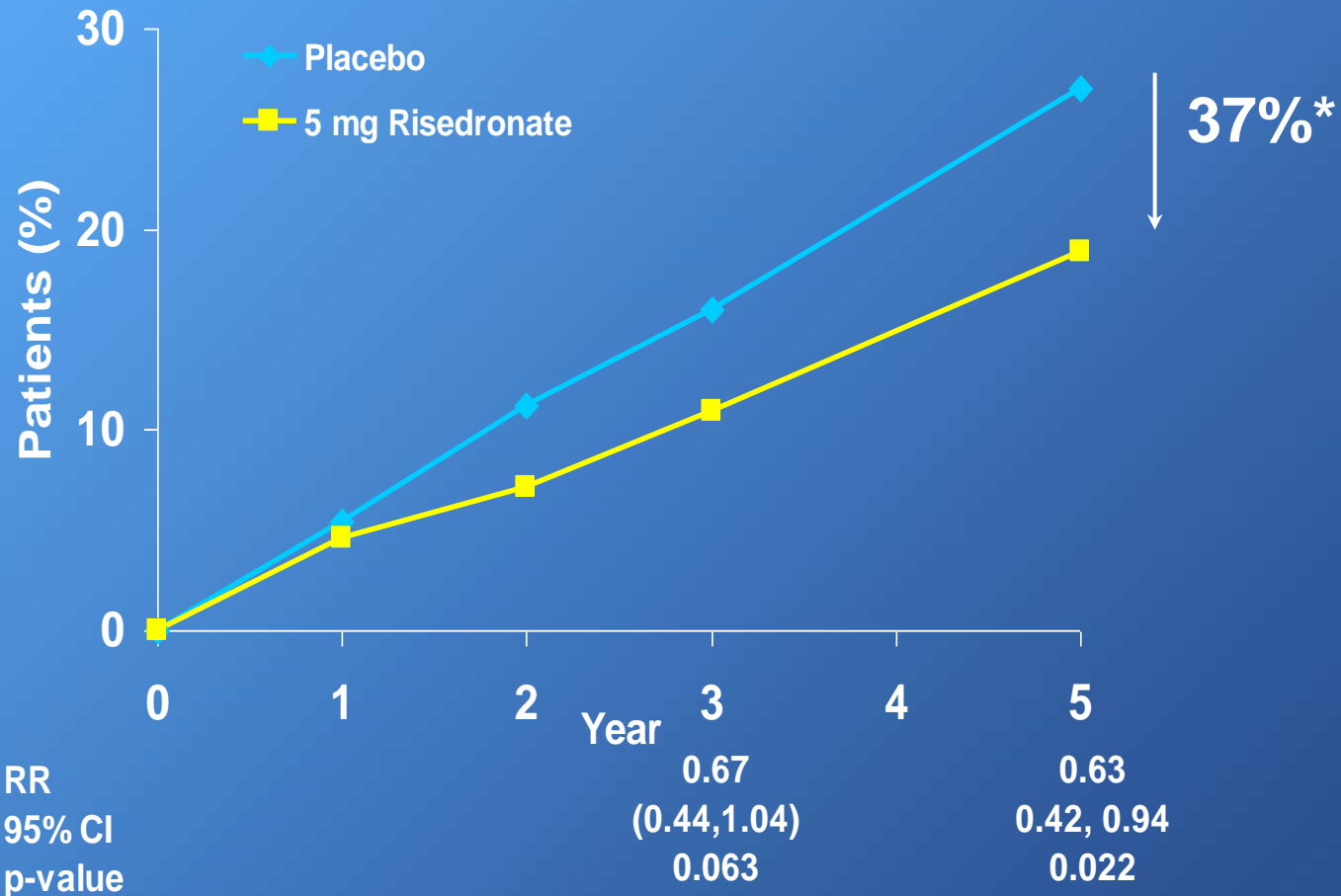
Sorensen et al, Bone 2003; 32:120-126.

Reginster et al, OI 2000; 11: 83-91.

Sorensen et al, Bone 2003; 32:120-126.

Mellström et al, Calcif Tiss Int, 2004;75(6): 462-68

# VERT-MN: Resultados de fracasos no vertebrales a lo largo de 5 años

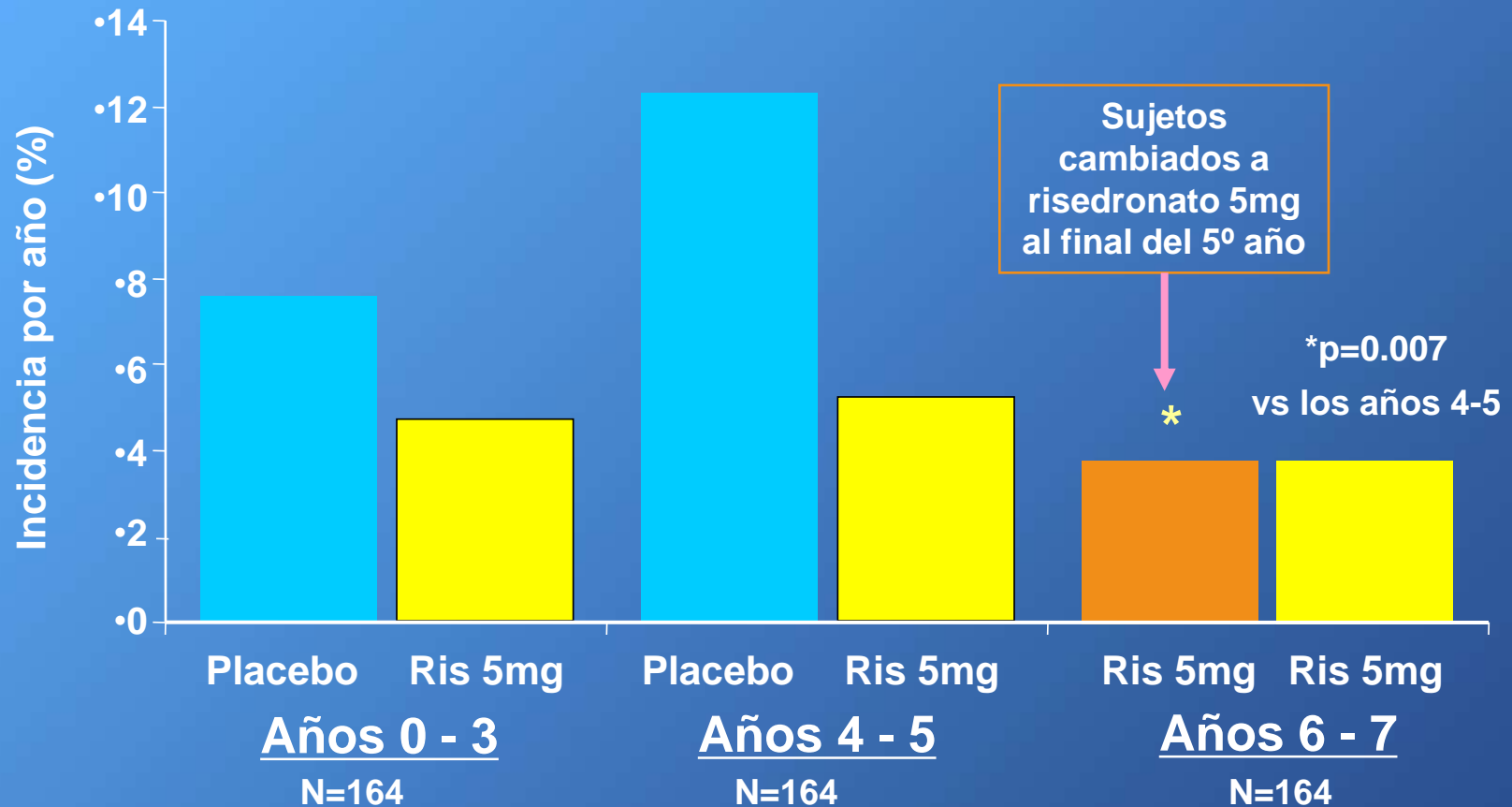


\*Relative risk reduction.

Sorensen et al , Bone 2003;32: 120-26



# Extensión VERT-MN a 7 años. Incidencia anualizada de nuevas fracturas vertebrales



La incidencia anualizada de fractura representa el porcentaje de pacientes que sufren una nueva fractura vertebral dividido por el número de años en estudio .

# Conclusiones eficacia Risedronato

- **Risedronato** reduce significativamente a los 3 años el riesgo de:
  - Fracturas vertebrales
  - Fracturas no vertebrales
- Esta reducción es significativa ya a los 6 meses.
- Esta eficacia se mantiene a los 5 años (doble ciego) y a los 7 años (abierto).

# Conclusiones eficacia Risedronato

- Risedronato reduce significativamente en 1 año el riesgo de:
  - Primera fractura vertebral (independientemente de la edad).
  - Fractura OP en pacientes de alto riesgo.
- Risedronato reduce significativamente a los 3 años el riesgo de fracturas de cadera.
- La rapidez de acción de risedronato se confirma también para la Fx de cadera en la vida real

**¿Y qué podemos decir sobre su tolerabilidad y seguridad?**

# Tolerancia y seguridad

## Efectos adversos de clase

- **Efectos adversos gastrointestinales:**

Presentación mensual (2CDM)



Tiempo espera 30 min.

Reducen la probabilidad de aparición!!!

# Tolerancia y seguridad

## Efectos adversos de clase

- **Fracturas atípicas o de estrés:** en tratamientos largos
  - Osteonecrosis maxilar: muy escasos
  - Reacción de fase aguda (cuadro gripal)
  - Hipercalcemia
  - Insuficiencia renal
  - Otros: Osteonecrosis de CAE, EA oculares, reacciones cutáneas, etc...: muy raros
- } BP intravenosos

# Seguridad

El tratamiento mantenido con BP puede reducir tanto el remodelado óseo que puede originar



Hipermineralización  
Alteración de la microarquitectura trabecular



Huesos frágiles o “congelados”:



Fracturas atípicas o de estrés

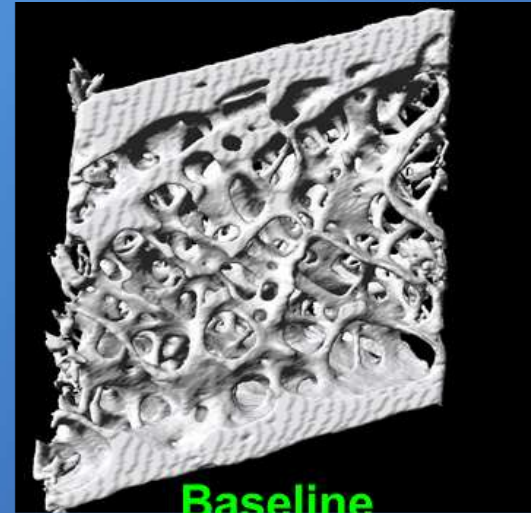
# Efecto del tratamiento con Risedronato durante 5 años en la Arquitectura Trabecular y la Mineralización ósea

Borah et al Bone 2006; 74 (Suppl 1): S138

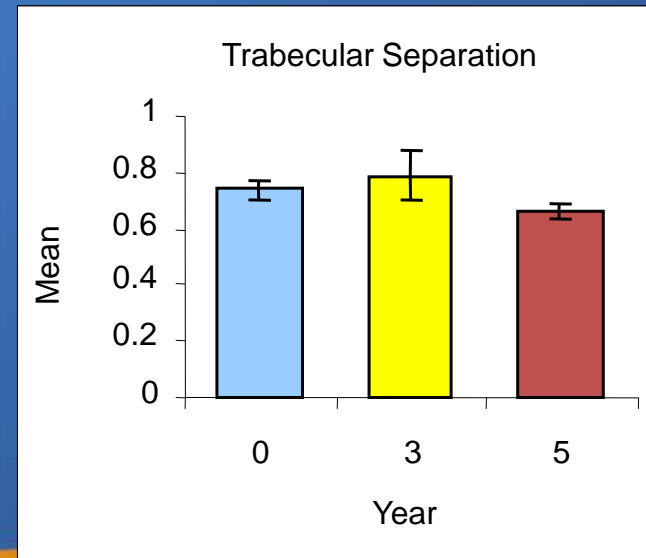
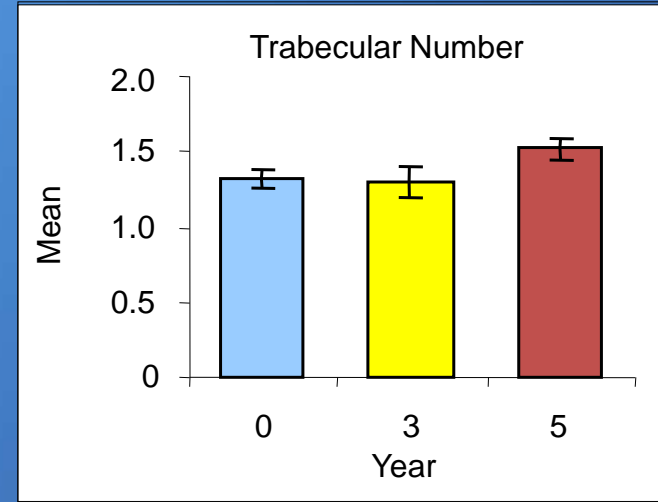
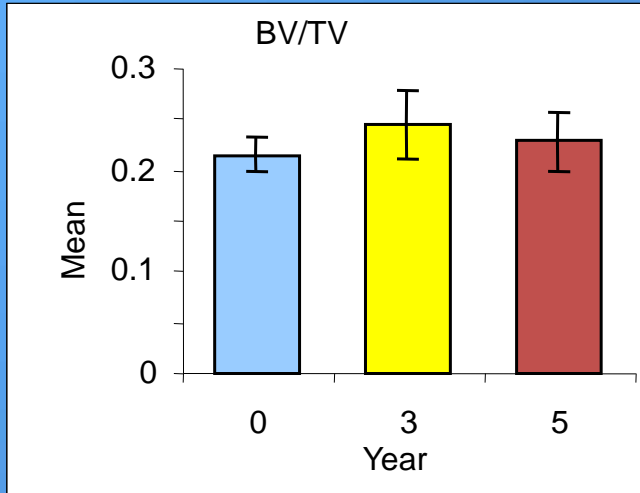
- Evaluar el efecto de 5 años de tratamiento con risedronato en:
  - **Arquitectura Trabecular**
  - **Mineralización Ósea**
- Comparar los efectos del tratamiento a largo plazo con un grupo de mujeres premenopáusicas sanas.



Risedronato preserva la  
Arquitectura Trabecular  
tras 5 años de tratamiento



# Risedronato preserva la Arquitectura Trabecular tras 5 años de tratamiento



# Discontinuación del tratamiento con risedronato tras 2 y 7 años

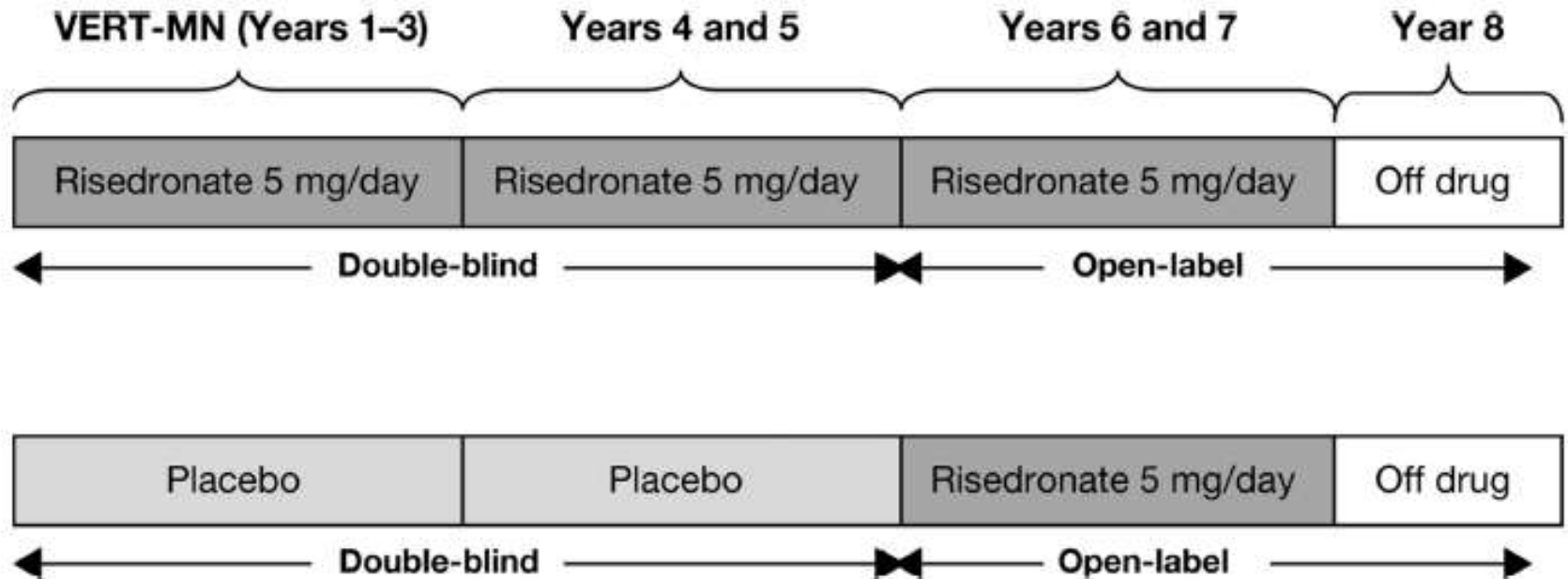
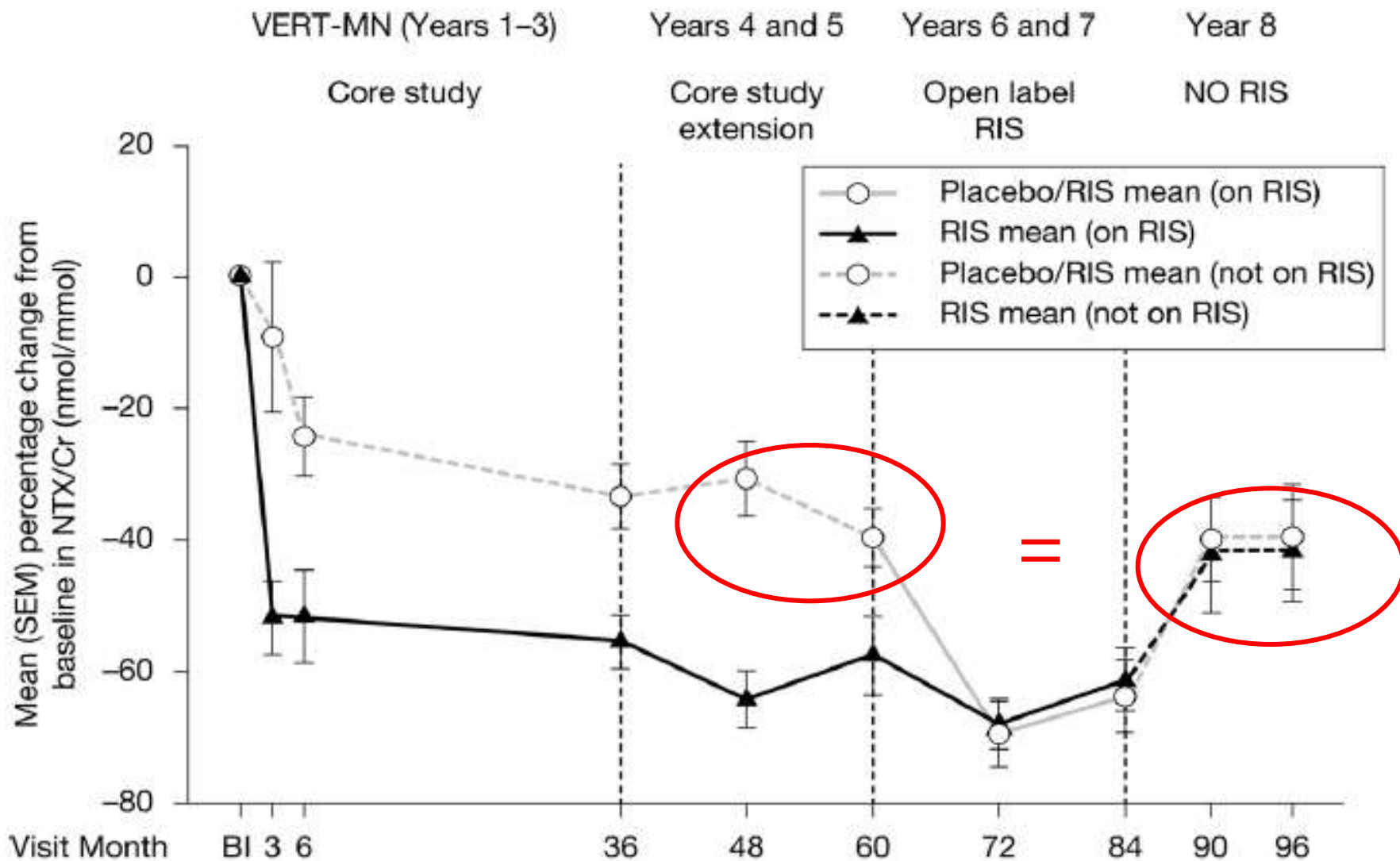
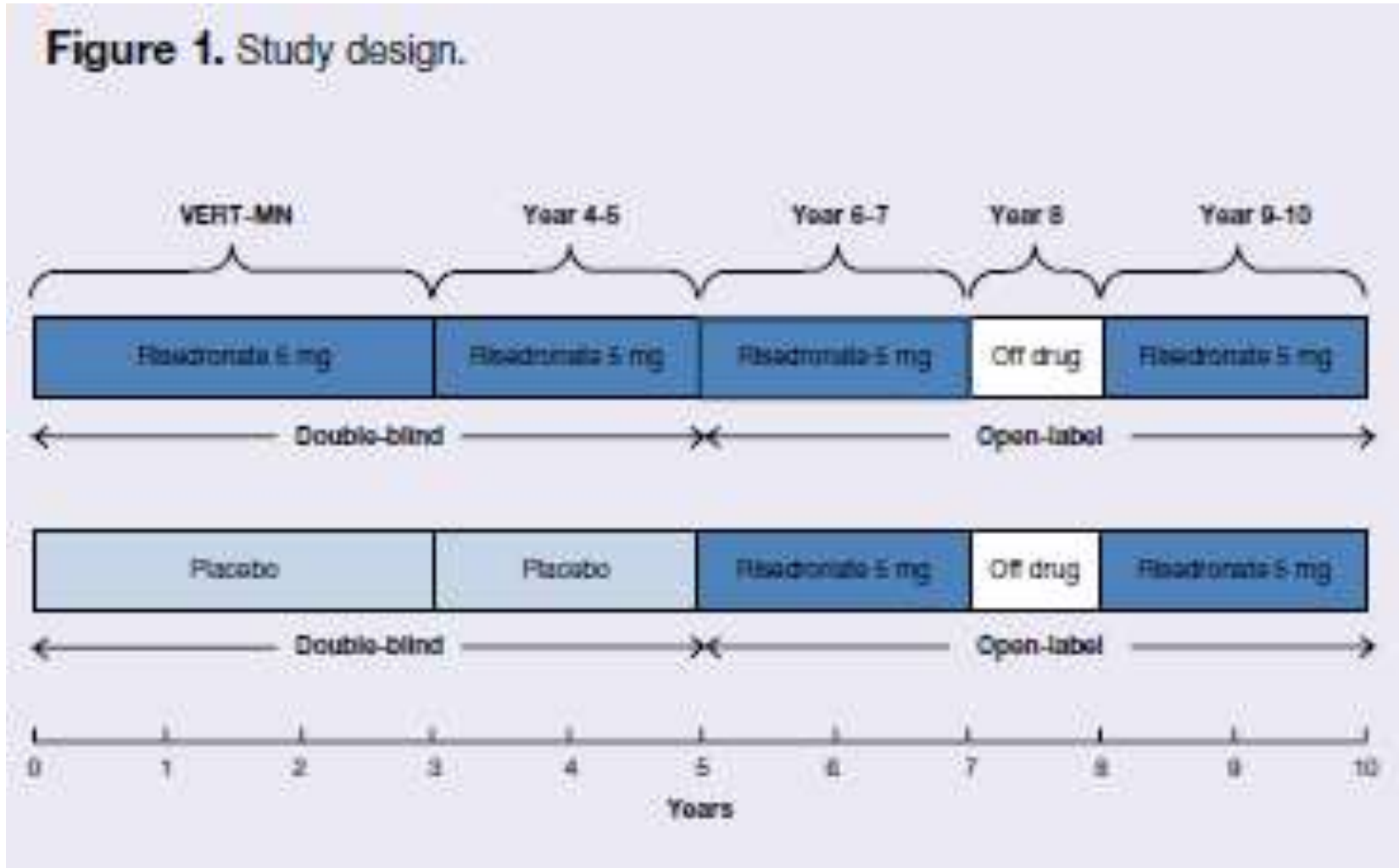


FIG. 1. Study design of the 8-yr trial.

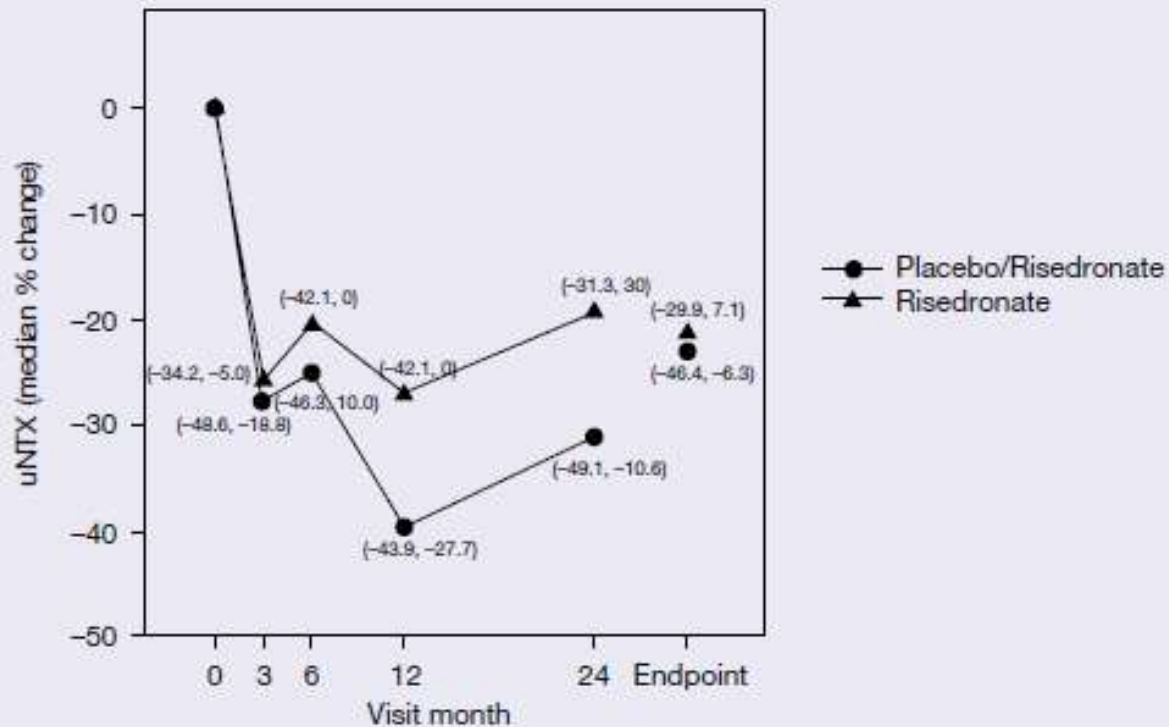
# Discontinuación del tratamiento con risedronato tras 2 y 7 años



# Reinicio del tratamiento tras 1 año de “vacaciones terapéuticas”: años 9 y 10



# Cambio porcentual medio de los niveles de NTXu a lo largo de la extensión



Values between brackets indicate interquartile ranges.

# Conclusiones Risedronato

- Bisfosfonato que combina:
  - **Rapidez y eficacia a largo término en todo tipo de fracturas osteoporóticas.**
  - **Tranquilidad de empleo a largo plazo:**
    - Estudios biopsias emparejadas a 5 años.
    - Hueso sigue “reactivo” tras uso prolongado
  - **Comodidad de uso:**
    - Dosis mensual (2DCM)
    - 30 minutos de espera.

# Conclusiones seguridad Risedronato

- **Risedronato** presenta una **buena tolerancia gastrointestinal**.
- **Risedronato** **preserva la calidad ósea** en tratamientos a largo plazo (5 años con biopsias y 7 años con marcadores óseos)
- El hueso **“responde” al reinicio** del tratamiento con **risedronato** tras 1 año de vacaciones terapéuticas”



GRACIAS POR VUESTRA  
ATENCIÓN