



PAPER DELS BISFOSFONATS EN LA PREVENCIÓ I TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI

Cristina Carbonell Abella.

Metge de Família.

ABS Via Roma Eixample. Barcelona

Resum

El principal objectiu del tractament de l'osteoporosi és la prevenció de les fractures per fragilitat. Els bisfosfonats, són fàrmacs amb acció antiresortiva utilitzats en el tractament de l'osteoporosi. Químicament són anàlegs del pirofosfat amb alta afinitat per l'os. Exerceixen el seu efecte per acció sobre els osteoclastes, inhibint tant el seu reclutament, com la seva funcionalitat, i induint l'apoptosi. També preserven la massa òssia i són eficaços en la prevenció de les fractures osteoporòtiques, tant vertebrals com perifèriques. Els principals efectes adversos són de tipus gastrointestinal, sobretot dispèpsia, i també esofagitis o ulceració esofàgica en els casos més greus. Han suposat un important avenç en el maneig de l'osteoporosi i del risc de fractura, de manera que són considerats una de les principals eines terapèutiques en la prevenció de les fractures en pacients amb osteoporosi. També s'utilitzen en el tractament de la malaltia de Paget, l'hipercalcèmia tumoral i les metàstasi òssies.

Actualment a Espanya per al tractament de l'osteoporosi es disposa d'etidronat, alendronat i risedronat

Paraules clau

Osteoporosi, risc de fractura, bisfosfonats.

Introducció

L'osteoporosi (OP) constitueix un greu problema de salut pública a la majoria de països desenvolupats. Amb l'augment de l'expectativa de vida i els hàbits actuals, la seva prevalença patirà probablement un increment notable en els propers anys.¹

L'OP és una alteració esquelètica caracteritzada per un compromís en la resistència òssia que suposa un augment del risc de patir fractures². **Afecta aproximadament a un 30% de la població major de 50 anys, sobretot en dones.** Per exemple, una dona de 50 anys en el temps que li resta de vida presenta un risc de patir alguna fractura osteoporòtica proper al 40% (15% fractura de vèrtebra, 17% fractura de maluc y 16% fractura de radi distal).³

Es tracta d'una **alteració asimptomàtica, difícil de diagnosticar precoçment, abans de la presentació de les fractures.** Per tant és molt important identificar quins pacients s'han de tractar. En aquest sentit resulten especialment útils els factors de risc, que permeten seleccionar la població amb major risc de fractura⁴, sobretot a curt termini, per efectuar intervencions eficients. L'os és un teixit viu en constant estat de recanvi i renovació (remodelat ossi) aquest procés permet a l'esquelet respondre demandes fisiològiques canviants i fent possible la reparació de defectes microestructurals. En aquest procés hi participen tres tipus de cèl·lules: els osteoclastes (OC), osteoblastes (OB) i els ostontis. La formació òssia neta és superior a la resorció durant el creixement, assolint la massa òssia màxima als 20-30 anys. Després la situació ideal és un remodelat equilibrat, sense guany ni pèrdua, però

diferents circumstàncies, com certes malalties i els fàrmacs poden alterar aquest cicle.

L'any 1994 l'OMS, va decidir per consens, establir criteris densitomètrics, amb finalitat epidemiològica per al diagnòstic de l'OP, convertint d'aquesta manera el que era un factor de risc (la baixa massa òssia) en un criteri diagnòstic. La tècnica d'elecció per realitzar aquesta mesura és l'absorciometria dual de raigs X (DXA). La massa òssia és una variable contínua, de distribució normal, per tant, prenent de referència la densitat mineral òssia (DMO) de l'adult jove (20-40 anys), es considera que es pateix osteoporosi **quan la DMO és 2,5 desviacions estàndard (DE) per sota de l'adult jove (t-score <-2,5DE), i osteopenia quan la DMO se situa entre -1 i -2,5 DE. Per cada desviació estàndard que es redueix la massa òssia, es duplica el risc de fractura.** La DMO és doncs un important predictor de fractures⁵, però no l'únic. No totes les pacients amb OP per densitometria, patiran una fractura, però el risc de fractura per a un pacient individual, és més alt si presenta OP.

Cal tenir present que l'eficàcia antifractura de la teràpia antiresortiva solament pot explicar-se en part per l'augment de la DMO. Molt probablement la ràpida reducció en la resorció òssia, que aquests fàrmacs exerceixen, juga un paper molt important en la reducció del risc de fractura.

L'objectiu del tractament, és evitar les fractures, per tant, és important valorar el risc absolut de fractura per decidir tractar. **Quan el risc absolut és baix, s'obtenen pocs beneficis amb el tractament,** i en conseqüència en aquest grup de població el que cal és implementar mesures higiènic-dietètiques per tothom (dieta rica en calci que aportí suficients proteïnes, exposició solar suficient, abandonament dels hàbits tòxics, alcohol i tabac, i la pràctica d'exercici físic de manera regular). **Mentre que quan el risc absolut és gran, l'aplicació de tractament farmacològic obté la millor relació cost-benefici.**

En els darrers anys han aparegut diferents opcions terapèutiques per tal de reduir el risc de fractura. Actualment els fàrmacs que s'empren són antiresortius: bisfosfonats, moduladors selectius dels receptors estrogènics (SERMS), calcitonina, calci, vitamina D i tractament estrogènic amb o sense progestàgens.

L'elecció del tractament per prevenir les fractures, hauria de basar-se en la qualitat de l'evidència de l'eficàcia antifractura; intentant escollir fàrmacs amb grau de recomanació A (Oxford).

Propietats farmacològiques dels bisfosfonats

Els bisfosfonats són compostos sintètics, anàlegs del pirofosfat, resistents a la hidròlisi enzimàtica. Contenen un pont P-C-P com estructura central, responsable de la seva alta afinitat a la fase mineral de l'os i dues cadenes laterals, que expliquen la diferent potència antiresortiva (veure taula 1).

Els de primera generació, contenen una cadena lateral aquil curta (etidronat i clodronat). Els de segona generació: alendronat, tiludronat i pamidronat, contenen un grup amino terminal i els de tercera generació: risedronat, ibandronat i zoledronat, tenen una cadena lateral cíclica.

El principal efecte farmacològic dels bisfosfonats **és la seva capacitat per inhibir la reabsorció òssia, mitjançant acció sobre els osteoclastes**^{6,7}. Aquesta acció es manifesta:

- Disminuint el nombre d'osteoclastes en reduir el seu reclutament i escurçar la seva vida mitja mitjançant la inducció de l'apoptosi.
- Disminuint l'activitat antiresortiva dels osteoclastes en modificar l'estructura i el funcionament de les formes madures.

La disminució de la resorció, s'acompanya d'un balanç càlcic positiu, i un augment del contingut mineral de l'os. Això és possible perquè augmenta l'absorció intestinal de calci, conseqüència de l'augment de la 1,25 dihidroxi vitamina D. No obstant aquest increment és inferior al que s'hauria d'esperar de la important disminució de la resorció. Aquest fet s'explica perquè un temps després de frenada la resorció, també es redueix la formació d'os, pel fenomen d'acoplament entre resorció i formació. Així doncs el principal efecte dels bisfosfonats és reduir el remodelat ossi.

Pel que fa a la farmacocinètica, **la seva absorció per via oral és molt baixa (<10%).**

Taula 1. Potència antiresortiva dels diferents bisfosfonats

Fàrmac	Potència antiresortiva relativa
Etidronat	1
Clodronat	10
Alendronat	100-1000
Risedronat/Ibandronat	1000-10.000
Zoledronat	>10.000

Taula 2 . Principals característiques dels estudis avaluats¹²⁻²²

Estudi	Nº de pacients (tractament/control)	Edat mitja (anys,DE)	Intervenció	Durada de l'estudi (anys)	Objectius	Risc Relatiu (RR)	Pèrdua de seguiment	Nivell d'evidència
Liberman (1995)	994 597/397	64(7)	ALN 5,10 mg vs placebo	3	DMO a columna lumbar i maluc i FxV i Fx noV	FxV RR=0,52(0,24-1,15); Fx noV RR=0,55(0,31-0,97)	17,1%	-
Black (1996)	2027 1022/1005	71,0(5,6)	ALN 5 mg/d 2 anys i 10mg/d 1 any vs placebo	3	DMO a columna lumbar i maluc FxV i Fx noV	FxV RR=0,53(0,41-0,69);	4%	tipus II
Cummings (1998)	4432 2214/2218	67,6(6,1)	ALN 5 mg/d 2 anys i després 10 mg/d	4	DMO columna lumbar i maluc i FxV i FxnoV	FxV RR=0,51(0,31-0,84);	4 %	tipus II
Pols (1999)	1908 950/958	62,8(7,4)	ALN 10mg/d vs placebo	1	DMO a columna lumbar i maluc i Fx noV	FxnoV RR= 0,47 (0,26-0,77)	11,1%	tipus II
Harris et al (1999)	2458 1638/820	69(7,3)	RIS 2,5 mg/d i RIS 5 mg/d vs placebo	3 (la branca de 2,5 es va aturar a l'any)	DMO a columna lumbar i maluc Fx vertebral (61/696 vs 933/678) i no-vertebral (33/812 vs 52/815)	FxV RR=0,64 (0,47-0,87) Fx noV RR=0,64 (0,42-0,98)	24,5% a l'any i 43% als 3 anys	tipus II
Reginster et al (2000)	1226 819/407	71,0(7,0)	RIS 2,5 o RIS 5 mg/d vs placebo	3 (la branca de 2,5 es va aturar al segon any)	DMO a columna lumbar i maluc i Fx vertebral (53/344 vs 89/346 i Fx no vertebral (36/406 vs 51/4069)	FxV RR=0,60 (0,44-0,81) Fx noV RR=0,71 (0,47-1,06)	18,8% a l'any i 28,9% als 3 anys.	tipus II
Folgeman et al (2000)	543 363/180	64,7 (7,2)	RIS 2,5 mg/d o RIS 5 mg/d vs placebo	2 (la branca de 2,5 mg es va interrompre a l'any)	DMO a columna lumbar i maluc Fx vertebral (16/172 vs 17/125) Fx no vertebral (11/172 vs 13/125)	FxV RR=0,69 (0,37-1,29) FxnoV RR=0,62 (0,29-1,32)	20,6%	tipus II
McClung (2001)	9331 6197/3134	78,0 (9,7)	RIS 2,5 mg/d o RIS 5 mg/d vs placebo	3	DMO a coll femoral i trocanter Fx maluc (130/6197 vs 86/3134)	Fx no V RR=0,71 (0,36-1,40)	35,6%	tipus II

AL=alendronat ; RIS=risedronat=Fx=fractura

Els aliments, suplementes de calci, alumini i magnesi redueixen més la seva absorció, per això **cal donar-los en dejú i separats de qualsevol altre fàrmac o suplement**. La semivida plasmàtica és molt curta 0,5 a 2 hores ja que ràpidament es fixen a l'os. Pràcticament no es metabolitzen, per tant el producte que no es fixa, s'elimina ràpidament per l'orina. Aquest fet explica la contraindicació en presència d'un aclariment renal inferior a 30 ml/min.

Eficàcia clínica

Diversos metanàlisi, han confirmat l'eficàcia dels bisfosfonats en reduir la incidència de fractures vertebrals i no vertebrals, amb rapidesa d'acció (als 12 mesos), efecte sostingut en el temps i resultats consistents en diferents poblacions. Tot això ha recolzat el seu paper en la prevenció i tractament de l'OP. A la taula 2 es resumeixen els resultats d'alguns assaigs clínics.

Etidronat:

En els primers estudis publicats a 1990^{8,9}, es va demostrar que l'etidronat administrat durant dos anys en pauta cíclica (14 dies cada trimestre) augmentava significativament la DMO a la columna lumbar (4,2-5,2%). Els estudis posteriors van confirmar un augment de la massa òssia tant a la columna lumbar com al coll femoral. Aquest augment es manté durant 5 -7 anys^{10,11}. Els treballs

de Storm i Watts^{8,9} també van mostrar una reducció, de pràcticament el 50%, de fractures vertebrals. Un metanàlisi recent confirma l'eficàcia en la reducció del risc de fractures vertebrals en dones amb baixa massa òssia i en canvi no troba efecte en les fractures no vertebrals.¹²

La revisió de la Cochrane¹³, amb recerca de 1966-1998, amb 13 estudis (1010 participants) de durada mínima 1 any, també conclou que etidronat redueix globalment les fractures vertebrals en un 40% (RR= 0,60; IC 95% 0,41-0,88) i no esmenta cap efecte sobre les fractures no vertebrals (RR= 1,00; IC 95% de 0,68-1,42).

Alendronat:

L'alendronat ha estat extensament estudiat, tant en la prevenció de la pèrdua de DMO en dones sanes i amb OP, com en la prevenció de fractures en dones amb OP i fractures prevalents¹⁴. Als 3-6 mesos de tractament s'aprecia un descens dels marcadors de la resorció i posteriorment de la formació òssia, que tradueixen l'efecte dels fàrmacs en frenar el remodelat excessiu. En dones post menopàusiques amb una o més fractures vertebrals prèvies i baixa massa òssia (FIT1: Fracture Intervention Trial), l'alendronat va reduir de manera significativa el risc de fractures vertebrals radiològiques (47%) i clíniques o simptomàtiques (55%). També es va registrar una reducció de qualsevol fractura clínica en un 28%,

de les fractures de canell (48%) i de maluc (51%). Cal tenir present que el risc de fractures clíniques solament va disminuir de manera significativa en dones amb DMO baixa a maluc (t-score < -2), i no ho va fer en dones amb DMO més alta¹⁵. És important veure que l'efecte positiu en la reducció de fractures es manifesta en dones on s'ha constatat la baixa massa òssia de manera significativa (t-score < -2,5 DE) o en la presència de fractures.

En la branca de l'estudi en dones amb baixa DMO, però sense fractura prèvia (FIT2)¹⁶, l'alendronat també va reduir la incidència de fractures vertebrals radiològiques en un 44% comparat amb placebo. En dones amb OP (t-score < -2,5 DE) es va observar una reducció del 36% en la incidència acumulada de totes les fractures clíniques i del 56% en la incidència de fractura de maluc.

Segons un metanàlisi dels 2 FIT¹⁷, l'efecte antifractura va ser uniforme en els dos estudis, significatiu el primer any per les fractures vertebrals clíniques, als 1,5 anys per qualsevol fractura clínica, i fractures de maluc, als 2 anys per les fractures no vertebrals i als 2,5 per les de canell. La qualitat de vida mesurada en dies d'activitat limitada i de discapacitat al llit per dolor a la columna, va millorar en les dones amb OP i fractures vertebrals tractades amb alendronat durant 3 anys.

En un altre estudi multinacional¹⁸ amb quasi 2.000 dones amb DMO baixa (< -2DE) es van observar resultats semblants. En la taula 3 es pot veure la reducció del risc relatiu (RR) de fractura vertebral i no vertebral d'alendronat¹⁹ comparat amb altres bisfosfonats.

Risedronat

El seu efecte ha estat analitzat en diversos assaigs clínics, el més important és l'estudi

Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment (VERT)^{20,21}. Aquest estudi consta de dues branques, una nord-americana (NA) i una altra europea-australiana (EA) que van incloure dones amb al menys dues fractures o bé una fractura vertebral i baixa massa òssia (t-score < -2 DE) i van rebre tractament amb risedronat durant 3 anys. La reducció de la incidència de noves fractures vertebrals demostrades per radiologia (morfomètriques) va ser d'un 41% (VERT-NA) i un 49% en el VERT-EA (p < 0,01). Aquest efecte ja és va veure en el primer any de l'estudi amb reducció del risc del 65 i 61% respectivament.

En una darrera publicació, analitzant els resultats de l'estudi VERT, ja s'aprecia reducció de fractures als 6 mesos^{22,23}. Les fractures no vertebrals van disminuir en les dues branques (40% en la NA, i 33% en la EA) però solament va ser estadísticament significatiu en la nord-americana. Una de les crítiques d'aquest estudi ha estat l'alta taxa d'abandonaments²⁴.

Un altre estudi (HIP, Hip Intervention Program) que incloïa casi 10.000 dones seleccionades mitjançant factors de risc de fractura de maluc, alguns independents de la DMO, va demostrar que risedronat disminueix la incidència de les fractures de maluc en un 30% (IC 95%; 10-40%) però només de forma significativa en la OP demostrada per densitometria²³.

Un metanàlisi recent ha confirmat aquests resultats i indica, tal com es pot veure a la taula 3, un RR per fractura vertebral de 0,64 (IC 95%; 0,54-0,77) i un RR per no-vertebrals de 0,73 (IC 95% 0,61-0,87)²⁵. L'anàlisi final dels estudis anteriors indica que risedronat redueix també el risc de primera fractura en dones amb DMO baixa sense fractura prèvia a l'inici de l'estudi²⁶.

A la taula 4 es pot observar el grau de recomanació de cada bisfosfonat.

Taula 3. Reducció global del risc de fractura vertebral i no vertebral^{16,19,22}

Fàrmac	Fractura vertebral	Fractura no vertebral
Alendronat	RR=0,52 (0,43-0,65)	RR= 0,49 (0,36-0,67)
Risedronat	RR= 0,64(0,54-0,77)	RR= 0,73 (0,61-0,87)
Etidronat	RR=0,63 (0,44-0,92)	RR= 0,99 (0,69-1,42)*

*valor sense significació estadística

Taula 4. Grau de recomanació³³

	Etidronat (400mg/dia intermitent)	Alendronat (10mg/d)	Risedronat (5mg/d)
Augment de la DMO	A	A	A
Reducció de fractures vertebrals	A	A	A
Reducció de fractures no vertebrals (sobretot de maluc)	ND	A	A
Reducció de marcadors òssis	A	A	A

ND=No demostrat

Seguretat i tolerabilitat

La seguretat dels bifosfonats s'ha de centrar en l'afectació de la mineralització òssia i la toxicitat gastrointestinal^{27,28}.

L'etidronat administrat de manera continua indueix defectes en la mineralització (osteomalàcia) amb la mateixa dosi que inhibeix la resorció. Per això cal administrar-lo en pauta cíclica intermitent.

L'alendronat i el risedronat no alteren la mineralització primària, i els anàlisi histomorfo-mètrics, han mostrat que preserven la microarquitectura. Però tot i que ja disposem de dades amb alendronat a 10 anys sobre seguretat òssia, no se sap amb certesa que passarà a llarg termini²⁹. D'altra banda, en alguns casos l'administració de bisfosfonats, sobretot per via endovenosa i a dosis altes, s'ha associat a hipocalcèmia. Aquest efecte pot agreujar-se amb l'administració concomitant d'aminoàcids, que per tant s'hauria d'evitar.

Les reaccions adverses més freqüents, són les que afecten el sistema digestiu: dispèpsia, dolor abdominal, restrenyiment, diarrea, flatulència, gastritis, nàusees, esofagitis, duodenitis, úlcera esofàgica i glossitis³⁰. També s'han descrit dolors osteomusculars, cefalees i erupcions cutànies. Concretament amb risedronat a dosis altes (30mg) s'han descrit síndromes pseudogripals, artràlgies i iritis.

Els assaigs clínics, sovint mostren un perfil de tolerabilitat similar a placebo, però a la pràctica clínica, el percentatge d'efectes adversos pot ser superior per la coexistència de factors que poden potenciar la toxicitat gàstrica. Els bisfosfonats estan **contraïndicats**: en pacients amb **insuficiència renal greu** (aclariment <30ml/min), en l'**hipocalcèmia** (per això cal assegurar a l'hora que es prescriuen que hi ha aport suficient de calci), quan hi ha impossibilitat de mantenir **el tronc erecte durant 30 minuts, en dones gestans i en l'al·letament**.

L'alendronat està també contraïndicat en pacients amb anomalies de l'esòfag que puguin retardar el trànsit esofàgic, com l'acalàsia o d'altres.

No es recomana l'administració concomitant d'AINE per la possibilitat d'irritació gastrointestinal.

Dosificació i durada del tractament

La pauta de dosificació és diferent segons el

preparat. L'etidronat es recomana en pauta cíclica, 400mg/dia per via oral durant 14 dies cada trimestre. L'alendronat i el risedronat es prescriuen de forma continuada a dosi de 10mg/dia i 5mg/dia respectivament. **Cal assegurar en tots els casos un aport suficient de calci i vitamina D. Si no s'aconsegueix amb la dieta, caldrà prescriure suplement.**

Per les característiques farmacocinètiques dels bisfosfonats, i la durada del cicle de remodelat, s'han assajat pautes d'administració diferents de la diària, més espaiades. Finalment la que s'ha comercialitzat és la setmanal^{31,32}.

Amb els **preparats d'administració setmanal es disposa de dades sobre l'equivalència d'efecte pel que fa a l'augment de DMO, i seguretat, però no hi ha dades sobre la reducció de fractures fruit d'estudis prospectius**. El que s'espera es que les noves formulacions setmanals millorin el compliment terapèutic per la seva major comoditat, però tampoc hi ha dades al respecte.

La durada del tractament és, ara per ara, una pregunta oberta. Les recomanacions basades en l'experiència indiquen que s'han de mantenir un mínim de 3-4 anys per obtenir resultats significatius, i que potser llavors caldrà re-avaluar al pacient i valorar si persisteix la indicació de tractament. L'efecte es manté mentre es fa el tractament, però no es coneix l'efecte residual dels bisfosfonats.

Conclusió

Els bisfosfonats, són compostos químics amb activitat antiresortiva i de frenat del remodelat ossi, que per tant s'empren en el tractament de l'OP. Han demostrat que prevenen la pèrdua de massa òssia en dones postmenopàusiques sanes i en pacients homes i dones amb OP. L'efecte sobre el remodelat, pot apreciar-se per l'anàlisi dels marcadors de resorció i formació als 3-6 mesos d'iniciat el tractament. Són eficaços en la reducció del risc de fractures tant vertebrals com no vertebrals en dones amb OP amb o sense fractures prèvies, aconseguint reduccions al voltant del 30-50% segons la localització de la fractura, la durada del tractament i el fàrmac emprat. Prevenen per tant la primera fractura i les successives. Presenten un bon perfil de tolerància i seguretat, no obstant resta pendent conèixer la durada òptima del tractament.

BIBLIOGRAFIA

¹ Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis. Strategies for preventing fractures in elderly. Arch Intern Med 2003;163:2237-46

² World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study group. World

Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.

³ National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: disease statistics: fast facts. Available at: <http://www.nof.org/osteoporosis/stats.html>

⁴ National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Belle Mead, NJ: Excerpta Medica; 1998

⁵ De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-5.

⁶ Fleish Hebert. Bisfosfonatos en patologia ósea, del laboratorio al paciente. Madrid 1996, Jarpoy Editores SA.

⁷ Plotkin L, Weinstein RS, Parfitt AM et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74

⁸ Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71

⁹ Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3rd, Yanover MJ, et al Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9

¹⁰ Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH 3rd Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993 ;95:557-67

¹¹ Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103:468-76

¹² Cranney A, Guyatt G, Krollicki N et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:140-51.

¹³ Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis (Cochrane review) : In Cochrane Library, Issue 2, 2004: Chichester, UK: John Wiley & sons, Ltd.

¹⁴ Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995 ;333:1437-43.

¹⁵ Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996 ;1535-41.

¹⁶ Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.JAMA. 1998;280:2077-82

¹⁷ Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with

osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.

¹⁸ Pols HAP, Felsenberg D, Hanley D, et al. Multinational, placebo controlled, randomized trial of effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.

¹⁹ Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr Rev* 2002; 23:496-507.

²⁰ Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52

²¹ Reginster JY, Minnie HW, Sorensen OH, et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-9.

²² McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.

²³ Roux C, Seeman E, Eastell et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures with in six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20: 433-9

²⁴ Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandt ML et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-35

²⁵ Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Women. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr Rev* 2002; 23:496-507.

²⁶ Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduce el riesgo de la primera fractura vertebral en mujeres osteoporóticas. *Osteoporos Int* 2002;13:501-5.

²⁷ Borah B, DufresneT, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A and Manhart M. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed-tomography. *Bone* 2004; 34: 736-46

²⁸ Boivin GY, Chavassieux PM, Santora C, Yates J and Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization on bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687-94.

²⁹ Bone HG, Hoskings D, Devogelaer JP et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350 : 1189-99.

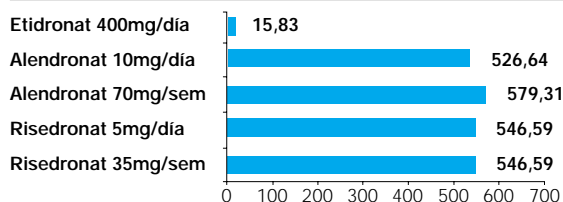
³⁰ Baker D E, Alendronate and risedronate: what you need to know about their upper gastrointestinal tract toxicity. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:20-33.

³¹ Greenspan SL, Bone Gill, Schnitzer et al for the alendronate once-weekly study group. Two-year results of one-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-96.

³² Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. Eficacia y tolerabilidad de risedronate semanal en el tratamiento de la OP postmenopausica. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.

³³ Guia de practica clinica en Osteoporosis. en <http://www.seiomm.org>

Cost anual dels bisfosfonats emprats en la prevenció i el tractament de l'osteoporosi



Per al càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) i una durada de tractament de 365 dies, o de 52,143 setmanes.

La dosi de l'etidronat és 400mg/dia durant 14 dies cada trimestre durant dos anys. L'efecte no és del tot igual al de l'alendronat i del risedronat (vegeu taula 4)

Data de redacció: juny 2004

En el proper número: **Tractament farmacològic de la hipertròfia prostàtica benigna**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>

