

EDITORIALE

**Maurizio Rossini,
Vania Braga**
Azienda Ospedaliera
di Verona, Divisione
di Riabilitazione
Osteoarticolare.
Università degli Studi
di Verona, Centro
Ospedaliero
Clinicizzato.
Valeggio Sul Mincio (VR)

VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI TRIAL DI PREVENZIONE DELLE FRATTURE NELL'OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

In questi ultimi anni sono stati conclusi i primi trial per la terapia dell'osteoporosi finalizzati a verificare l'efficacia di farmaci per la prevenzione delle fratture osteoporotiche.

I farmaci testati sono stati due bisfosfonati, alendronato e risedronato, oltre al SERM raloxifene e alla calcitonina spray nasale. Si ricorda che in Italia è molto diffuso l'uso di clodronato i.m., nonostante l'assenza di studi di efficacia sulle fratture.

Gli studi su tutti questi farmaci hanno comportato impegni economici ragguardevoli e, per tale ragione, difficilmente saranno ripetuti raffrontando direttamente i vari principi attivi. Il confronto in termini di efficacia non può quindi basarsi che sui dati sinora acquisiti.

Queste analisi comparative hanno ovvie limitazioni per la diversità delle casistiche, le caratteristiche cliniche delle pazienti, i fattori di rischio concomitanti, il trattamento del gruppo placebo, gli obiettivi, i criteri di inclusione ed esclusione, il protocollo clinico e strumentale per il follow-up e persino per le caratteristiche dei ricercatori.

Dimensioni degli studi

Nella *Tabella 1* vengono riportate le dimensioni dei singoli trial. Il numero di pazienti è sempre stato adeguato agli obiettivi prefissati, anche se ci sono evidenti differenze. Si ricorda che i pazienti in trattamento attivo negli studi sino ad ora disponibili con clodronato i.m. sono complessivamente 86^(1,2): si tratta pertanto di studi di piccole dimensioni finalizzati solo a individuare la dose ottimale per successivi trial adeguati.

Lo studio FIT (*Fracture Intervention Trial*) è stato il primo trial, diventando il punto di riferimento per tutti gli altri. Questo studio, per esempio, ha dimostrato che una pregressa frattura vertebrale costituisce un elevato fattore di rischio per ulteriori successive fratture vertebrali. Così, selezionando esclusivamente pazienti con pregresse fratture, è possibile avere un considerevole numero di "eventi" e ridurre proporzionalmente la numerosità della popolazione nel calcolo del "potere statistico" (*Tabella 2*).

Gli studi più recenti si sono anche avvantaggiati di una più precisa definizione del rapporto tra valori basali di BMD e rischio di frattura. Nello studio FIT è stata scelta una soglia di BMD pari a un T score di -1,8, un valore rivelatosi troppo elevato e associato a un basso numero di "eventi" con prevalenza di fratture associate a traumi rilevanti.

Tabella 1. Dimensioni dei differenti studi

Trial	Numerosità della casistica		Durata (anni)
	Placebo	Trattamento attivo	
Alendronato - FIT1 ⁽³⁾	1005	1022	3
Alendronato - FIT2 ⁽⁴⁾	2218	2214	4
Risedronato-VERT Nord America ⁽⁵⁾	820	821 (5 mg)	3
Risedronato-VERT Europa, Australia ⁽⁶⁾	408	408 (5 mg)	3
Risedronato-HIP ⁽⁷⁾			3
Gruppo 1, T score <-4	1821	3624	
Gruppo 2, T score <-3, + rischi cadute	1313	2573	
Raloxifene-MORE ⁽⁸⁾			3
Gruppo 1 (pregressi crolli vertebrali)	1522	3002	
Gruppo 2 (T score <-2,5)	770	1534	
Calcitonina-PROOF ⁽⁹⁾	311	316 (200 UI)	5

Il solo studio il cui obiettivo primario era rappresentato dalla frattura del femore è stato condotto con risedronato (studio HIP): in questo studio è stato osservato che nei soggetti con rischio di caduta, il rischio di fratture del femore è elevato, pur tuttavia non può essere ridotto dalla terapia con un bisfosfonato. Questi dati rappresentano degli elementi che potranno essere rilevanti in futuri trial.

Tabella 2. Caratteristiche delle pazienti studiate

Trial	Età (media anni)	Fratture vertebrali pregresse	Densità minerale Colonna (media, g/cm ²)	Densità minerale Collo femorale (media, g/cm ²)
Alendronato-FIT1	71	+	0,790	0,565
Alendronato-FIT2	68	-	0,841	0,592
Risedronato-VERT-NA	69	+	0,831	0,597
Risedronato-VERT-EA	71	+ (>1)	0,781	0,574
Risedronato-HIP1	74	+/-	-	0,538
Risedronato-HIP2	83	+/-	-	-
Raloxifene-MORE1	65	90% -	0,771	0,584
Raloxifene-MORE2	68	90% +	0,746	0,567
Calcitonina (200 UI)-PROOF	69	79% +	0,850	-

Tabella 3. Supplementazione calcica-vitaminica D/trattamento del gruppo placebo

Trial	Calcio (mg)	Vitamina D (UI)
Alendronato	500 (solo se apporto dietetico <1 g)	250
Risedronato	1000	500 (solo se livelli basali di 250HD <40 nmol/l)
Raloxifene	500	400-600
Calcitonina	1000	400

In tutti gli studi era prevista la supplementazione con calcio e vitamina D. La non omogeneità di questi valori, e le differenze soprattutto relative all'apporto di calcio (*Tabella 3*), sono state dovute anche al fatto che la FDA americana ha tardato a emanare linee guida dove fosse chiaramente indicato il giusto dosaggio giornaliero da somministrare ai pazienti arruolati nei vari studi. È stato successivamente definito un apporto di calcio per tutti i pazienti di 1000 mg/die.

Un apporto più elevato di calcio può ridurre il numero globale di "eventi" fratturativi e, quindi, il potere statistico dello studio.

In tutti gli studi, i pazienti del gruppo placebo hanno mostrato qualche aumento della BMD lombare e una stabilità della BMD femorale. Ciò sembra in relazione alla supplementazione calcica e all'assistenza "non-farmacologica" assicurata di solito ai pazienti che partecipano a trial clinici. Per "compensare" queste differenze è necessario calcolare il delta medio della BMD tra i pazienti in trattamento attivo e quelli in placebo (*Tabella 4*).

Gli aumenti densitometrici conseguiti con la terapia con alendronato sono stati sempre superiori a quelli osservati con gli altri farmaci. Va ricordato che il dosaggio medio di alendronato durante il FIT era di 7 mg. Con i 10 mg/die raccomandati oggi, le variazioni densitometriche dopo 3 anni⁽¹⁰⁾ sono di circa 9% e 5%, rispettivamente, per colonna e femore. Il raffronto con risedronato, anche per quanto attiene le variazioni di marker di turnover, dimostra che per il trattamento dell'osteoporosi il rapporto di potenza alendronato/risedronato è sicuramente superiore allo 1:2 delle dosi commercializzate.

Le variazioni densitometriche osservate con raloxifene, invece, sono state inferiori. Va tuttavia ricordato che "per protocollo", i pazienti che nel corso dello studio perdevano più del 10% di massa ossea interrompevano la partecipazione al trial. Alla conclusione dello studio è stato osservato che questi pazienti erano due volte superiori nel gruppo placebo. Ciò dovrebbe aver comportato una sottovalutazione degli effetti densitometrici di raloxifene di circa lo 0,7%.

La calcitonina spray nasale non ha determinato variazioni densitometriche significative per nessuno dei dosaggi giornalieri studiati (100, 200 e 400 U/die).

In quasi tutti gli studi l'obiettivo primario era sempre l'incidenza di fratture vertebrali (pazienti con una nuova frattura) mentre l'incidenza di fratture non-vertebrali rappresentava un end-point secondario o di *safety*. L'unico studio il cui end-point primario era rappresentato dall'incidenza di fratture del femore è stato condotto con risedronato (studio HIP).

Tabella 4. Variazione % della densità minerale nel gruppo in trattamento attivo rispetto a placebo

	I anno	II anno	III anno
Collo femorale			
Alendronato-FIT1 5/10 mg	+1,9 (5 mg)	+2,9 (5 mg)	+4,1 (10 mg)
Alendronato-FIT2 5/10 mg	+1,7 (5 mg)	+2,8 (5 mg)	+4,1 (10 mg)
Risedronato-VERT-NA 5 mg	+1,7	+1,9	+2,8
Risedronato-VERT-EA 5 mg	+0,9	+1,8	+3,1
Risedronato-HIP 2,5 mg			+2,1
Risedronato-HIP 5 mg			+3,4
Raloxifene-MORE 60 mg	+1,2	+1,9	+2,1
Raloxifene-MORE 120 mg	+1,3	+2,2	+2,4
Calcitonina-PROOF 200 UI	ns	ns	ns
Colonna lombare			
Alendronato-FIT1 5/10 mg	+3,9	+4,9	+6,2
Alendronato-FIT2 5/10 mg	+3,6	+4,8	+6,0
Risedronato-VERT-NA 5 mg	+3,1	+4,3	+4,3
Risedronato-VERT-EA 5 mg	+4,0	+5,5	+5,9
Raloxifene-MORE 60 mg	+1,9	+2,5	+2,6
Raloxifene-MORE 120 mg	+2,1	+2,7	+2,7
Calcitonina-PROOF 200 UI	+1,2	+1,0	ns
ns = statisticamente non significativo			

La dimostrazione di un effetto protettivo sul rischio di fratture di femore è disponibile per alendronato (sia in soggetti con precedente frattura che in soggetti non fratturati ma osteoporotici alla densitometria) e per risedronato (Tabella 5).

L'alendronato è l'unico composto per il quale esista una costante evidenza di efficacia per le fratture del femore e non-vertebrali in genere, anche se limitatamente a pazienti con presenza di osteoporosi densitometrica⁽¹¹⁾.

Raloxifene non ha alcun effetto protettivo sul femore ma ciò potrebbe dipendere, almeno in parte, dal fatto che lo studio era stato disegnato per le fratture vertebrali. Inoltre, "per protocollo" era previsto che i pazienti che andavano incontro a un'esagerata perdita di massa ossea uscissero dallo studio. Ciò comportava una selezione graduale dei pazienti con conseguente aumento, alla conclusione del trial, di casi più osteoporotici nel gruppo raloxifene rispetto a quello placebo.

Nello studio PROOF con calcitonina, la scarsità del campione studiato esclude la possibilità di valutare un eventuale effetto protettivo sulle fratture del femore.

La riduzione del rischio di fratture vertebrali ottenuta dopo 4 anni di calcitonina è assai modesta (circa del 30%) e ai limiti della significatività. Alendronato,

Tabella 5. Percentuali di pazienti con nuove fratture femorali e rischio relativo (RR)

	Periodo (anni)	Placebo	Farmaco	RR	p
Alendronato-FIT1	0-3	2,2%	1,1%	0,50	<0,05
Alendronato-FIT2	0-4	1,1%	0,9%		ns
T score collo femorale <-2,5		2,2%	1,0%	0,44	<0,05
Risedronato-VERT-NA	0-3	2,4%	1,9%		ns
Risedronato-VERT-EA	0-3	3,4%	2,7%		ns
Risedronato-HIP1	0-3	3,3%	1,9%	0,61	<0,05
Con pregressa frattura vertebrale		6,0%	2,3%	0,42	<0,05
Senza pregressa frattura vertebrale		1,6%	1,1%		ns
Risedronato-HIP2	0-3	5,1%	4,6%		ns
T score collo femorale <-2,5		10,7%	7,6%		ns
Raloxifene-MORE	0-3	0,7%	0,8%		ns
Calcitonina (200UI)-PROOF	0-5	3%	2%		ns
ns = statisticamente non significativo					

risedronato e raloxifene riducono il rischio di frattura vertebrale in maniera molto simile. I criteri di definizione della frattura vertebrale e il tipo di analisi statistica utilizzata non sono stati tuttavia uniformi. Per quanto riguarda la definizione della frattura vertebrale, il criterio utilizzato per alendronato e raloxifene appare più severo di quello utilizzato per risedronato. Ciò si riflette in un'apparente maggiore incidenza di eventi negli studi di risedronato (Tabella 6).

Nei trial con alendronato e raloxifene è stata utilizzata l'analisi *by intention-to-treat*. Per risedronato e calcitonina, a causa del largo numero di pazienti che non hanno portato a termine lo studio, il calcolo del rischio relativo è stato fatto sulla base della valutazione secondo metodica Kaplan-Meier. Con questo metodo per ogni singola valutazione nel tempo sono considerati solo i pazienti ancora in trattamento (non, quindi, i *drop-out*) e che non abbiano già subito eventi fratturativi. I risultati dei due metodi non sono in realtà facilmente confrontabili anche se ugualmente rigorosi.

Sicurezza dei farmaci

Tutte le terapie qui indicate possono essere globalmente considerate ben tollerate. L'alendronato nelle valutazioni post-marketing, ma non in corso dei trial clinici, è stato gravato da intolleranza gastro-esofagea in circa il 5% dei casi. La discrepanza tra i dati dei trial clinici e quelli di sorveglianza post-marketing può essere giustificata dal fatto che nei trial erano rigorosamente escluse pazienti con problemi a carico delle prime vie digestive, esclusione chiaramente non possibile nell'utilizzo generale, laddove è anche possibile immaginare una minor osservanza per le norme di assunzione del farmaco.

Tabella 6. Percentuali di pazienti con nuove fratture vertebrali (criterio morfometrico) e rischio relativo (RR)

	Rx dopo anni	Criterio	Placebo	Farmaco	RR	p
Alendronato-FIT1	3	↓h>20% e ≥4 mm	15%	8%	0,53	<0,05
Alendronato-FIT2	4	↓h>20% e ≥4 mm	3,8%	2,1%	0,55	<0,05
Risedronato- VERT-NA	1	↓h>15%	6,4%	2,4%	0,35	<0,05
	3	met. Kaplan-Meier	16,3%	11,3%	0,59	<0,05
Risedronato- VERT-EA	1	↓h>15%	13%	5,6%	0,39	<0,05
	3	met. Kaplan-Meier	29%	18,1%	0,51	<0,05
Raloxifene (60 mg)-MORE1	3	↓h>20% e ≥4 mm	4,5%	2,3%	0,5	<0,05
Raloxifene (60 mg)-MORE 2	3	↓h>20% e ≥4 mm	21,2%	14,7%	0,7	<0,05
Calcitonina (200 UI)-PROOF	1	↓h>20% e ≥4 mm	6%	3%		ns
	3	met. Kaplan-Meier	21%	13%		ns
	5		26%	18%	0,67	<0,05

ns = statisticamente non significativo

Alcuni studi controllati sembrerebbero suggerire una miglior tollerabilità gastroesofagea di risedronato rispetto ad alendronato. Rimane da stabilire se ciò sia legato a qualche intrinseca proprietà dei due farmaci o semplicemente alla validità del rapporto di potenza. Come abbiamo infatti visto è probabile che 5 mg di risedronato abbiano un'attività farmacologica inferiore a 10 mg di alendronato. La terapia con raloxifene si associa ad alcuni effetti collaterali minori (vampate e crampi agli arti inferiori) del tutto attesi e prevedibili per il suo meccanismo d'azione. Il problema più rilevante appare legato al rischio di trombosi venosa. Il rischio assoluto è, tuttavia, modesto specie se si evita di trattare le pazienti più a rischio per questa complicanza.

Conclusioni

- Una sicura documentazione di efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale esiste per alendronato, raloxifene e risedronato, mentre appare incerta per calcitonina spray nasale ed è del tutto assente per clodronato.
- Solo alcuni farmaci sono stati in grado di ridurre il rischio di fratture del femore; il beneficio è evidente in particolare nelle pazienti con precedente frattura vertebrale. L'effetto sulle fratture non-vertebrali e cliniche appare ben documentato solo con la terapia con alendronato.

- Gli incrementi densitometrici indotti dai vari farmaci sono molto variabili. Gli incrementi maggiori sono stati ottenuti con alendronato che, alla dose di 10 mg, è anche il farmaco più potente nel ridurre il turnover osseo. La relazione tra variazioni densitometriche e riduzione del rischio di frattura vertebrale appare lineare sino a incrementi a livello lombare del 2-3% tendendo al plateau per ulteriori incrementi. Questo può spiegare la capacità della terapia con raloxifene di ridurre il rischio di frattura malgrado incrementi densitometrici modesti. La relazione tra variazioni densitometriche femorali e rischio di fratture cliniche (o sintomatiche) è diretta, perciò tanto maggiori saranno gli effetti sulla massa ossea, tanto maggiore risulterà l'efficacia di prevenzione delle fratture.
- Il profilo di tollerabilità dei farmaci registrati per la terapia dell'osteoporosi è globalmente buono.

Bibliografia

1. Rossini M, Braga V, Gatti D et al. Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1999; 24: 125-29
2. Filipponi P, Cristallini S, Policani G et al. Intermittent versus continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass. *Bone* 2000; 26: 269-74.
3. Black DM, Cummings SR, Karppinen J et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. 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
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52
6. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91
7. McClung M, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40
8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 years randomised clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45
9. Chestnut CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomised trial of nasal calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study. *Am J Med* 2000; 19: 267-76
10. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. For the phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-15
11. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. For the FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24

ERRATA CORRIGE

Di seguito riportiamo l'elenco corretto, precedentemente pubblicato su "Aggiornamento in tema di Bisfosfonati" Vol. 1 - N° 2 settembre 2000 pag. 16. Ce ne scusiamo con gli Autori.

Medici partecipanti

Prof. Silvano Adami Centro Riabilitazione Osteoarticolare C.O.C. Ospedale di Valeggio sul Mincio, Verona	Dott. Mario Fumagalli Divisione Medicina Riabilitativa II ICP, Milano	Dott. Antonia Matina Clinica Ortopedica Università di Palermo
Dott. Angela Maria Becorpi I Clinica Ginecologica, Firenze	Dott. Diego Giuntini III Divisione Medica Ospedale di Cattinara Trieste	Prof. Domenico Maugeri Divisione Medicina Presidio Ospedaliero Cannizzaro, Catania
Dott. Fabio Bertolissi Unità Operativa di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera di Udine	Dott. Franco Grimaldi Unità Operativa di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera di Udine	Prof. Giovanni Minisola Unità Organizz. Reumatologia Ospedale Villa Betania, Roma
Prof. Gerolamo Bianchi Ospedale La Colletta, Arenzano (GE)	Dott. Giovanni Iolascolan Servizio Osteoporosi P.D.C. II Università di Napoli	Dott. Giuseppe Mirabella Ospedale E. Albanese, Palermo
Dott. Maurizio Caminiti Servizio di Reumatologia Azienda Ospedaliera di Reggio Calabria	Dott. Giorgio Lalloni INRCA, Roma	Prof. Gioacchino Mollica Clinica Ostetrico-Ginecologica Università di Ferrara
Prof. Glauco Cheriè Ligniere Div. Reumatologia, Istituto Ortopedico Pini, Milano	Dott. Giovanni La Montagna Div. Medicina Generale e Reumatologia II Università di Napoli	Dott. Corrado Morbidelli Centro Osteoporosi INRCA, Ancona
Dott. Fernando Di Chio Ospedale di Carbonara, Bari	Dott. Francesco La Palombara U.O. Medicina Interna, Ospedale Pellegrini, Napoli	Dott. Umberto Serni Unità Operativa di Reumatologia, ASL 10 Firenze. IOT - Firenze
Prof. Paolo Filippini Dip. Medicina Clinica Patologia e Farmacologia Università di Perugia	Dott. Claudio Marcocci Dip. di Endocrinologia e del Metabolismo Medicina del Lavoro Università di Pisa	Dott. Aldo Trotta Unità Operativa Medicina Generale Ospedale S. Salvatore, L'Aquila