

CONFRONTO TRA FARMACI PER L'OSTEOPOROSI ALLA LUCE DELLA MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA

Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Luca Idolazzi

Centro Ospedaliero Clinicizzato, Università di Verona Valeggio sul Mincio (VR)

In questi ultimi anni nuove strategie farmacologiche si sono rese disponibili per il trattamento dell'osteoporosi e altre sono ormai prossime alla commercializzazione. Questa diversificata disponibilità terapeutica ha consentito l'accesso al trattamento anche a pazienti che non tolleravano le precedenti terapie, ma nel contempo ha dato luogo a una serie di analisi di confronto tra le varie molecole che hanno in genere scarsa valenza scientifica, perché spesso motivate da esigenze di *marketing*.

L'obiettivo cruciale della terapia dell'osteoporosi è la prevenzione dell'evento fratturativo e la documentazione di questo effetto rimane pregiudiziale rispetto ad altre valutazioni strumentali o biumorali [1]. La documentazione di efficacia sugli eventi clinici espressione della malattia, e non più solo su indicatori surrogati, è uno dei fondamenti della cosiddetta medicina basata sull'evidenza (EBM) applicata a un trattamento preventivo [2]. Gli studi di documentazione di efficacia possono avere livelli di EBM variabili. Il grado di evidenza sarà massimo (livello 1) per le molecole che hanno al loro attivo studi clinici controllati in doppio cieco di potenza statistica adeguata, e progressivamente minore per le molecole per cui sono disponibili studi di qualità inferiore (*Tabella 1*). Le linee guida internazionali identificano livelli di raccomandazione differenti (A, B, C) sulla base del grado di EBM che ciascun trattamento può vantare.

TABELLA 1. LIVELLI DI EVIDENZA DERIVANTI DAGLI STUDI CLINICI

Livello 1	Uno o più studi clinici controllati e randomizzati di potenza adeguata
Livello 2	Uno o più studi clinici controllati e randomizzati di qualità inferiore
Livello 3	Studio clinico non randomizzato o studio di coorte
Livello 4	Studio prima-dopo; studio di coorte con controlli non contemporanei; studio caso-controllo
Livello 5	Serie di casi senza controlli
Livello 6	Relazione di casi o serie di casi con meno di 10 pazienti

L'alendronato e il risedronato sono da oltre un decennio trattamenti consolidati dell'osteoporosi e dispongono di una imponente documentazione di efficacia. Proprio per questo sono state condotte numerose analisi e anche studi di raffronto diretto tra questi due farmaci. In qualche caso, tuttavia, non ci si è basati su quel rigore scientifico che è sempre necessario, e che lo è ancor più laddove possono essere sospettati interessi commerciali.

Per questo motivo vale la pena di approfondire i vari approcci di confronto pubblicati sinora.

Confronto tra metanalisi di *trial* clinici diversi

Alendronato e risedronato sono farmaci di prima scelta nel trattamento di tutte le forme di osteoporosi (post-menopausale, cortisonica, maschile) [1,3]. Ovviamente le esperienze più vaste riguardano il campo dell'osteoporosi post-menopausale, nella quale per entrambi i farmaci sono disponibili metanalisi di studi controllati (evidenza 1A) che ne confermano l'efficacia antifratturativa. Tuttavia i confronti tra le due molecole basati su queste stesse metanalisi finiscono spesso per dare risultati del tutto contraddittori, sino a far sorgere il sospetto che la selezione dei *trial* da includere nell'analisi sia preordinata al risultato da conseguire. La mancanza di trasparenza nei conflitti di interessi degli Autori verso l'industria farmaceutica diffonde disagio e scetticismo. Gli esperti hanno una idea precisa e ampiamente condivisa sul valore terapeutico relativo dei vari farmaci, come peraltro si evidenzia quando questo tipo di valutazione viene effettuata da agenzie con elevata reputazione di serietà di analisi. Nella *Tabella 2* sono riportate schematicamente le valutazioni del NICE (National Institute for Clinical Excellence), l'agenzia governativa britannica di farmaco-economia.

TABELLA 2. RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO (IC 95%) DI FRATTURA E INCREMENTI DENSITOMETRICI (BMD) MEDI IN TRIAL EFFETTUATI CON DIFFERENTI BISFOSFONATI

	Alendronato	Risedronato
Frattura		
Vertebrale	44% (32-54%)	39% (25-50%)
Femorale	38% (2-60%)	26% (7-41%)
Altre non vertebrali	19% (3-32%)	24% (9-36%)
Variazioni di BMD a 3 anni vs basale		
Colonna	6,2-8,2%	5,4-5,9%
Femore totale	4,2-4,7%	3,1%
Da: Stevenson M, Lloyd Jones M, Davis S, Beverly C (2005) Extract from DSU report http://www.nice.org.uk/pdf/Osteo_Clinical_Effectiveness_DSU_report.pdf		

L'effetto antifratturativo di alendronato e risedronato oscilla in media tra il 40 e il 50% nel caso delle fratture vertebrali morfometriche e tra il 15 e il 30% se si considerano quelle non vertebrali. All'interno di questi *range* l'uso a posteriori di criteri di analisi diversi (fratture vertebrali cliniche o morfometriche, tipo di fratture non vertebrali, intervallo terapeutico considerato, utilizzo di analisi statistica secondo *intention to treat* o *per protocol*, selezione degli studi inclusi nell'analisi ecc.) può portare a conclusioni differenti di superiorità dell'una o dell'altra molecola.

Dal punto di vista scientifico non è corretto confrontare l'effetto di molecole diverse sulla base di studi differenti. Utilizzare i vari *trial* controllati contro placebo di alendronato e risedronato per compararne l'efficacia può essere arbitrario. Gli elementi da tenere in considerazione sono:

- le popolazioni dei diversi studi presentano differenze sostanziali in particolare per quanto riguarda il rischio di frattura, come emerge confrontando la percentuale di soggetti incorsi in una frattura nei gruppi in placebo (*Figura 1*). A questo proposito va ricordato come, in generale, quanto più è alto il rischio della popolazione studiata tanto più facile sarà evidenziare l'effetto positivo della terapia stessa (e tanto minore sarà il NNT, ossia il numero di pazienti che devono essere esaminati per evidenziare questo effetto) [4,5]

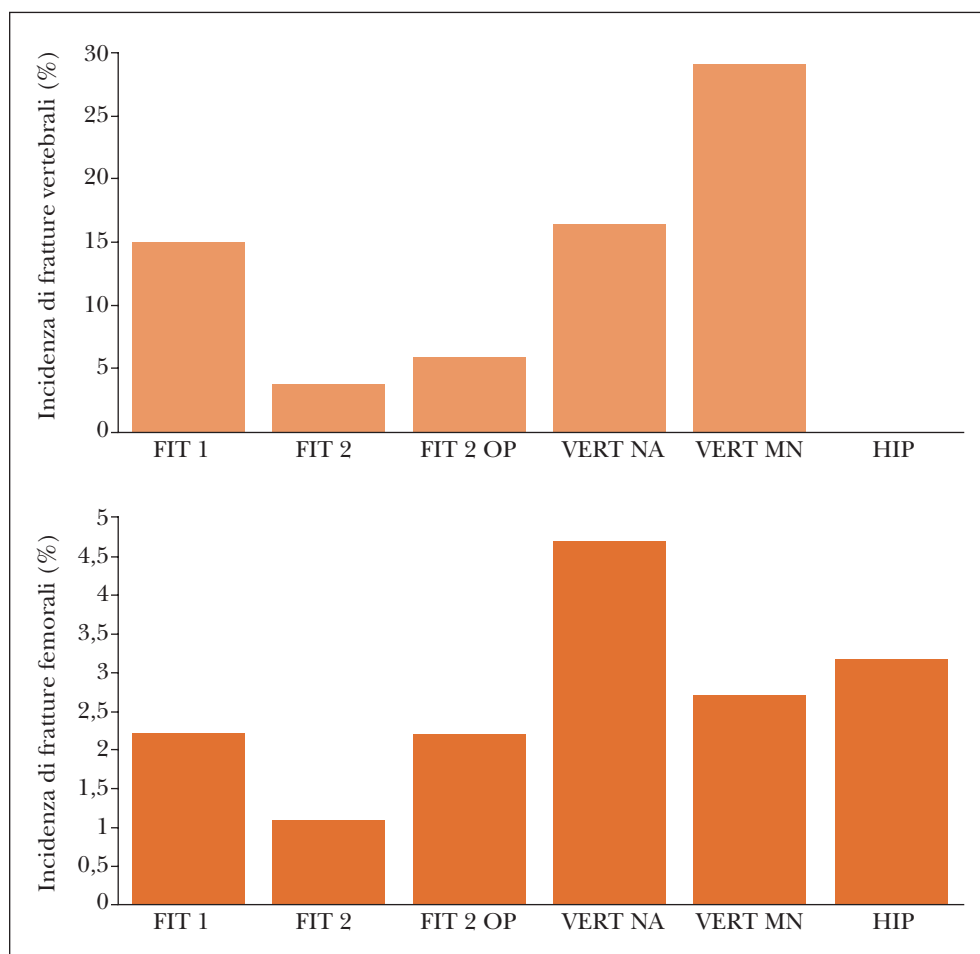


FIGURA 1.

La diversa incidenza percentuale di fratture vertebrali e femorali nel gruppo in placebo di vari studi con alendronato e risedronato esprime il differente livello di rischio delle popolazioni esaminate. (Nello studio HIP non sono state valutate specificamente le fratture vertebrali)

- le fratture hanno una genesi multifattoriale e non tutti questi fattori sono correlati alla resistenza ossea, come emerge chiaramente dall'esperienza fatta con risedronato nello studio HIP [6]. Questo *trial* clinico, disegnato per valutare gli effetti del risedronato sul rischio di frattura del femore in donne anziane, ha coinvolto oltre 9000 pazienti a elevato rischio di frattura. Le partecipanti erano state selezionate sulla base o di un criterio densitometrico (*T-score* al collo femorale inferiore almeno a -3

DS) o di fattori non scheletrici prevalentemente correlati con il rischio di caduta (difficoltà nei cambiamenti di postura dalla posizione seduta a quella eretta, riscontro anamnestico di cadute nell'ultimo anno, ridotta capacità psicomotoria e così via). I risultati hanno evidenziato come la terapia farmacologica sia in grado di ridurre gli eventi fratturativi legati all'osteoporosi (cioè nelle donne con una ridotta massa ossea), ma non gli eventi correlati al rischio di caduta (cioè nelle donne selezionate sulla base dei fattori di rischio clinici per frattura e che non erano necessariamente osteoporotiche). Appare quindi evidente che l'entità dell'effetto antifratturativo, assicurato anche da una stessa molecola, in popolazioni diverse risulta essere palesemente differente, sulla base non solo dell'entità del rischio della popolazione studiata, ma anche della "qualità" di questo rischio. Se la popolazione trattata ha solo fattori di rischio scheletrici l'effetto sarà potenzialmente massimale; al contrario a fronte di fattori di rischio non scheletrici (cadute) la terapia potrà risultare anche del tutto inefficace. Ora, se questa variabilità dell'effetto finale si evidenzia prendendo in considerazione una singola terapia (nel caso di risedronato e studio HIP), si capisce come sia poco razionale speculare sui diversi studi per confrontare trattamenti differenti.

In conclusione, gli studi clinici controllati contro placebo sono il *gold standard* per documentare l'efficacia di un farmaco. Il raffronto tra studi per confrontare molecole diverse comporta seri rischi di errore e persino la metanalisi di più studi può non essere attendibile se non vengono utilizzati criteri di selezione e analisi molto rigidi.

Studi di confronto da *trial* randomizzati e controllati

L'impossibilità di ottenere informazioni credibili sul confronto tra molecole paragonando i risultati dei *trial* clinici controllati contro placebo ha aperto la strada agli studi di confronto testa a testa. Questo tipo di esperienze cliniche trova una ulteriore giustificazione di carattere etico, dal momento che la disponibilità di terapie consolidate per l'osteoporosi solleva evidenti dubbi sulla correttezza dell'uso del placebo, specie in popolazioni ad alto rischio. Anche questo tipo di studi presenta possibili *bias* che possono condizionare il risultato finale e che sono in generale correlati con le percentuali di abbandono della terapia e del *follow-up* clinico (che possono essere diverse per le due molecole, condizionandone la *performance* finale) [7].

A seconda del disegno pianificato, questo tipo di studi può essere distinto in:

- studi di superiorità
- studi di equivalenza
- studi di non inferiorità.

Studio di superiorità

Uno studio di superiorità ha l'obiettivo di dimostrare che un trattamento è superiore a quello di confronto. In pratica si stabilisce a priori una differenza (+D) che sia *rilevante* dal punto di vista clinico. Se questa differenza viene documentata dallo studio, la superiorità del trattamento in esame viene dimostrata.

Studio di equivalenza

Attraverso uno studio di equivalenza si vuole invece verificare se i due interventi indagati presentino lo stesso profilo di efficacia e/o di sicurezza. Si definisce sempre una differenza massima (da $-D$ a $+D$), clinicamente *non rilevante*, che consenta di ritenere i due trattamenti sovrapponibili.

Studio di non inferiorità

Analogamente, uno studio di non inferiorità ha l'obiettivo di dimostrare che un trattamento non è peggiore rispetto a quello di confronto.

Anche in questo caso viene stabilita a priori una differenza limite ($-D$) che deve essere irrilevante dal punto di vista clinico. La non inferiorità del trattamento in esame verrà quindi dimostrata qualora lo studio documenti che la differenza nella *performance* dei due trattamenti ricade entro il limite prefissato [8].

Normalmente gli studi di confronto più frequenti sono quelli di non inferiorità perché prevedono un numero minore di pazienti da arruolare nello studio (anche di 5-10 volte) per poter dimostrare la tesi posta; è questo il caso, per esempio, degli studi di *bridging* di alendronato, risedronato e ibandronato [9-11].

Rispetto a dieci anni fa, la disponibilità di trattamenti di comprovata efficacia ha modificato l'approccio scientifico alla terapia dell'osteoporosi. Si comincia a ritenere che sia poco giustificabile dal punto di vista etico disegnare ancora *trial* clinici che prevedano l'uso del placebo in pazienti ad alto rischio di frattura. Per questa ragione ci si chiede se non sia necessario effettuare, per la registrazione di nuove molecole, studi di raffronto con un trattamento attivo che abbiano come *endpoint* l'incidenza di fratture. Sfortunatamente questa possibilità appare assai poco realistica (Figura 2).

STUDIO A (il farmaco riduce il rischio del 50% rispetto al placebo)	
	Incidenza di fratture prevista
Farmaco	10%
Placebo	20%
Popolazione necessaria: 250 x 2 gruppi = 500 circa	
STUDIO B (il farmaco 1 riduce il rischio del 10% in più rispetto al farmaco 2)	
	Incidenza di fratture prevista
Farmaco 1	10%
Farmaco 2	9%
Popolazione necessaria: 18.000 x 2 gruppi = 36.000 circa (oltre 70 volte quella dello studio A)	

FIGURA 2.

Calcolo della popolazione necessaria perché uno studio abbia potere statistico: confronto di un *trial* contro placebo e di uno testa a testa tra due farmaci

Sarebbe infatti necessario studiare un numero di pazienti incredibilmente elevato per ottenere alla fine, nella migliore delle ipotesi, un risultato di non inferiorità [7].

Come possiamo affrontare il dilemma posto dalle esigenze di eticità e praticità? Vi sono al momento due possibili scenari per arrivare alla registrazione di nuove molecole:

- condurre studi clinici controllati contro placebo in popolazioni a basso rischio, in cui l'impiego del placebo appare ancora eticamente accettabile. In questo caso è ragionevole attendersi documentazioni di efficacia sul rischio di fratture vertebrali (più frequenti), ma difficilmente le si potrà ottenere per quelle non vertebrali, in particolare di femore, in quanto il numero di questi eventi sarà molto ridotto per il basso rischio di frattura della popolazione selezionata
- ricorrere a indicatori surrogati quali la densità ossea e/o i *marker* del *turnover*. È questo il caso degli studi di confronto diretto tra alendronato e risedronato [12,13].

Questo secondo tipo di confronto non può avere lo stesso grado di evidenza di uno studio sulle fratture. Tuttavia non manca di una sua logica, perlomeno quando il confronto avviene entro la stessa molecola o classe farmacologica. Va a questo proposito ricordato come nessuno dei regimi terapeutici attualmente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale (alendronato 70 mg/settimana, risedronato 35 mg/settimana, ibandronato 150 mg/mese) vanta studi di efficacia sulle fratture. Sia alendronato sia risedronato sia ibandronato "trasferiscono" l'evidenza emersa con il dosaggio quotidiano allo schema settimanale o mensile, grazie a studi di *bridging*. Questo comportamento risulta accettabile sulla base delle indicazioni dell'EMA:

- l'efficacia dei bisfosfonati nel ridurre le fratture osteoporotiche risulta principalmente dalla somma degli effetti sul *turnover* osseo e sulla densità ossea
- si assume che posologie e/o formulazioni diverse (del medesimo principio attivo) che determinano effetti simili su *turnover* osseo e densità ossea risultino efficaci in misura analoga anche sulle fratture.

Secondo molti, questi presupposti possono agevolmente essere applicabili alla intera classe dei bisfosfonati o perlomeno degli amino-bisfosfonati. In realtà, se a determinare "effetti simili su *turnover* osseo e densità ossea" sono due differenti bisfosfonati, che cosa impedisce di ritenere che anche l'effetto antifratturativo possa essere simile? L'ipotesi appare accettabile anche perché non esistono dubbi sul fatto che il meccanismo d'azione a livello osseo delle varie molecole sia identico. Il dibattito scientifico ha sempre riguardato la scelta del dosaggio, e quindi dell'effetto farmacologico, e mai la concreta possibilità che ci siano differenze ossee qualitative dopo il trattamento con l'uno o con l'altro bisfosfonato.

Va tuttavia riconosciuto che non appare ancora sostenibile la tesi secondo cui una differenza statisticamente significativa su questi indicatori surrogati possa poi tradursi sempre in un reale beneficio clinico.

Il problema dell'utilizzo di surrogati di efficacia quali le variazioni densitometriche o di *turnover* osseo può porsi anche all'interno della classe degli anti-riassorbitivi. Così, il diverso impatto che il raloxifene e gli amino-bisfosfonati

hanno sulla densità ossea e sul *turnover* rappresenta la più accettata spiegazione dello scarso effetto del raloxifene sul rischio di fratture non vertebrali. Quando queste differenze sono modeste (come quelle esistenti tra alendronato e risedronato) risulta più difficile ritenere che esse possano riflettersi in maniera clinicamente rilevante sull'effetto di protezione antifratturativa. Infatti anche se alendronato assicura benefici densitometrici e sul *turnover* osseo maggiori di circa il 20% rispetto a risedronato, l'efficacia sia sulle fratture vertebrali sia su quelle non vertebrali appare sostanzialmente sovrapponibile.

Confronto di studi osservazionali

I farmaci per il trattamento dell'osteoporosi sono in commercio ormai da moltissimi anni, sicché oggi è relativamente facile condurre studi osservazionali anche di efficacia. Questi ultimi hanno ovvie debolezze intrinseche (come vedremo tra poco), ma possono essere utili quando si debbano confrontare modalità di utilizzo del farmaco che cambiano passando da *trial* clinici randomizzati e controllati alla pratica clinica quotidiana.

È stata così documentata un'aderenza alla terapia diversa per vari farmaci o formulazioni dello stesso farmaco [14] e si è dimostrato che l'efficacia degli anti-riassorbitivi dipende in maniera critica dalla *compliance* e dall'adeguatezza della supplementazione con calcio e vitamina D [15-17].

Bisogna ricordare che l'obiettivo di uno studio osservazionale è quello di esaminare la relazione esistente tra una caratteristica (in questo caso il diverso tipo di trattamento) e un evento (in questo caso le fratture), senza intervenire in alcun modo sulle condizioni in cui lo studio viene condotto, cioè limitandosi a selezionare il campione e poi a "osservarlo". Si cerca così di determinare l'entità e le circostanze della possibile associazione tra i due fattori. In presenza di una forte associazione e di circostanze plausibili, verrà sospettata una relazione causa-effetto. Quanto più forte è l'associazione, tanto più forte sarà il sospetto.

Quando vogliamo confrontare l'effetto di due trattamenti diversi i gruppi a confronto devono essere il più possibile omogenei tra loro durante tutto il corso dello studio (campione basale e finale). Uno degli obiettivi principali della ricerca in campo medico (dove gli eventi patologici sono multifattoriali) è proprio quello di trovare tecniche specifiche per far sì che i gruppi confrontati siano il più possibile simili, e che comunque non differiscano in modo sistematico, ma solo casuale.

Per ottenere questo scopo possiamo ricorrere a studi "*pair-matched*", nei quali quando assegniamo un paziente a un trattamento cercheremo di assegnarne uno il più possibile simile all'altro trattamento. Questo approccio ha l'ovvio limite della mancanza di cecità, ma offre il vantaggio di poter condurre studi di raffronto con un numero limitato di soggetti. Negli studi randomizzati la casualità dell'assegnazione a uno dei due trattamenti garantisce, sui grandi numeri, l'uguaglianza dei due gruppi.

Tutti i fenomeni biologici presentano un certo grado di variabilità, che in parte è dovuta a discrepanze reali (presenti per esempio tra soggetti diversi o legate al diverso momento evolutivo in cui il fenomeno è considerato) e in parte a differenze che sono invece legate solo a imprecisioni o errori di misurazione. Questi "errori" possono essere sistematici o casuali. Un errore è definito casuale quando produce oscillazioni, rispetto al valore reale (cioè quello che avremmo ottenuto da una misura senza errori), che non hanno un andamento ripro-

ducibile e quindi prevedibile. L'arrotondamento di una cifra decimale al valore inferiore da 1 a 5 e a quello superiore da 6 a 9 è un tipico esempio di errore casuale perché l'alternarsi delle due possibilità è del tutto imprevedibile.

Un errore è sistematico quando tende a produrre risultati che differiscono dal valore vero sempre nella stessa direzione ed è chiamato in inglese *bias* (distorsione). L'esempio tipico è quando misuriamo il peso con una bilancia non ben tarata, sottovalutando o sopravvalutando, in modo costante e quindi sistematico, tutte le misurazioni. Sia gli errori casuali sia quelli sistematici hanno un impatto sul risultato della misurazione, anche se il loro effetto è assai diverso.

Il peso degli errori casuali tende a limitarsi progressivamente con l'aumentare del numero delle misurazioni proprio perché le oscillazioni anomale in una direzione finiscono per compensarsi con quelle nella direzione opposta. L'errore sistematico, al contrario, esercitando lo stesso effetto su ogni misurazione, ha un peso che non sarà per nulla attenuato dall'aumentare del numero delle misurazioni (o osservazioni). Negli studi osservazionali è quindi possibile eliminare (o quasi) l'errore casuale aumentando il numero dei casi, mentre non si può fare la stessa cosa con l'eventuale errore sistematico. Per questo motivo simili studi possono raggiungere al massimo un livello 3 nella graduatoria di evidenza (Tabella 1), ben lontano da quello ideale prodotto dagli studi clinici controllati e randomizzati nei quali, grazie a criteri di selezione posti a priori, si cerca di ottenere l'omogeneità dei gruppi e di incidere quindi anche sull'errore sistematico.

Analisi e interpretazione dello studio REAL

Recentemente si è voluto far ricorso a metodi osservazionali anche per confrontare specificamente alendronato e risedronato nello studio REAL (RisedronatE and Alendronate cohort study) [18]. Si tratta di uno studio osservazionale di coorte retrospettivo su pazienti che assumono uno dei due bisfosfonati citati. Per la natura del *trial*, i dati clinici non sono stati raccolti dai singoli pazienti ma dai *database* dei servizi sanitari (assicurativi) statunitensi. I dati che è stato possibile ottenere riguardano le richieste di rimborso per alendronato e risedronato e l'utilizzo dei servizi assistenziali di comunità per fratture non vertebrali che si siano verificate un anno prima o dopo l'avvio della terapia.

Lo studio REAL offre il vantaggio di poter utilizzare come *endpoint* eventi patologici di facile identificazione (fratture cliniche). Come per tutti gli studi osservazionali, esiste il forte rischio che sui risultati finali gravi la presenza di *bias* legati alla selezione non randomizzata dei gruppi confrontati.

Questi limiti metodologici degli studi osservazionali sono esplicitamente ammessi dagli Autori dello studio REAL. Tuttavia essi sottolineano anche come l'ampiezza del campione considerato (12.215 donne in risedronato e 21.615 donne in alendronato) possa ridurre l'impatto della inevitabile varianza dei fattori prognostici tra le due coorti [19]. Questa osservazione è accettabile per l'errore casuale ma, come già detto, non per eventuali errori sistematici.

Gli Autori affermano che non può essere esclusa l'esistenza di *bias* legati a un differente rischio di frattura tra le due coorti all'inizio della terapia. Lo studio REAL mostra una qualche superiorità di risedronato rispetto ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura, sicché l'errore sistematico più importante da escludere è che le pazienti in alendronato avessero un rischio fratturativo più alto. Gli Autori tendono a escludere questa possibilità in quanto:

- la coorte in risedronato era statisticamente più vecchia, assumeva un maggior numero di terapie concomitanti, utilizzava più di frequente cortisonici e includeva un numero più elevato di pazienti con artrite reumatoide
- nel corso dei 12 mesi precedenti l'inizio della terapia con bisfosfonati, nelle due coorti si era avuta una percentuale simile di diagnosi di frattura non vertebrale e di frattura vertebrale clinica e nel gruppo in risedronato una percentuale significativamente maggiore di diagnosi di frattura di femore.

Gli Autori inoltre sostengono che proprio il limite dell'assenza di ristretti criteri di selezione rende possibile la generalizzazione dei risultati. Lo studio sarebbe infatti uno "specchio" più reale del mondo della pratica clinica, dove la popolazione comunemente trattata è in genere rappresentata da soggetti che, a causa del rischio di frattura troppo basso, non sarebbero mai inclusi in uno studio clinico controllato [20]. Questa opinione si scontra inevitabilmente con la convinzione di chi ritiene che una terapia, per essere davvero efficace, dovrebbe essere destinata solo a chi ne ha veramente bisogno. Un esempio tipico in questo senso è quello della vitamina D. Questa supplementazione è risultata essere del tutto inutile se somministrata a popolazioni non esposte a rischio carenziale (per esempio soggetti di età inferiore a 65 anni) e, al contrario, assai efficace a fronte di un uso più appropriato [21].

Dallo studio REAL emerge che, nel corso del primo anno di terapia, l'incidenza di fratture non vertebrali nella coorte in risedronato (pari al 2%) risulta essere del 18% inferiore (IC 95%: 2-32%) rispetto a quella rilevata nella coorte in alendronato (pari al 2,3%). In maniera analoga l'incidenza delle fratture femorali nella coorte in risedronato (0,4%) risulta del 43% inferiore (IC 95%: 13-63%) a quella emersa nella coorte in alendronato (0,6%). Va innanzitutto detto che le differenze, statisticamente significative in termini percentuali, appaiono poco rilevanti in termini di rischio assoluto (0,3 e 0,2% rispettivamente per le fratture non vertebrali e femorali) e di NNT (333 e 500 le pazienti che devono essere trattate per 1 anno con risedronato per "risparmiare" una frattura rispettivamente non vertebrale e di femore).

Sulla base di questi risultati, gli Autori concludono affermando quanto segue: "... sembra emergere che, rispetto alle pazienti che assumono alendronato, quelle trattate con risedronato, nel corso del primo anno di terapia, siano meglio protette dalle fratture di femore e non vertebrali".

Questo tipo di conclusione rappresenta solo una delle possibili interpretazioni del *trial*. Come abbiamo detto in precedenza, negli studi osservazionali non si può escludere l'intervento di errori di tipo sistematico, che devono pertanto essere presi in considerazione.

L'analisi sulle condizioni di partenza delle due coorti di pazienti ha indotto gli Autori a escludere un *bias* di selezione. Tuttavia esistono molte altre e rilevanti cause di *bias*. La popolazione studiata è certamente ragguardevole, ma altrettanto impressionante è il numero di casi che viene "perso" (*drop-out*) progressivamente prima della naturale conclusione a 12 mesi dello studio. Solo il 20% della coorte in risedronato (da 12.215 soggetti all'inizio a 2449 osservazioni a 12 mesi) e il 25% circa della coorte in alendronato (da 21.615 soggetti all'inizio a 5319 a 12 mesi) hanno completato il *trial*. Il periodo di osservazione ha avuto una durata di 12 mesi, ma poteva terminare in anticipo nei seguenti casi:

- al momento della frattura
- al momento dell'uscita dal piano sanitario
- al momento del passaggio da un trattamento con un bisfosfonato a un altro
- al termine dell'aderenza alla terapia (misurata in funzione degli intervalli tra le forniture di farmaco).

Le fratture incidenti hanno un impatto irrilevante sulle dimensioni dei *drop-out* (meno del 2% su un totale del 75-80%) (Tabella 3).

TABELLA 3. FOLLOW-UP DELLA POPOLAZIONE DELLO STUDIO REAL CHE PERMANE NEL TRIAL E POSSIBILI CAUSE DI ABBANDONO

	Risedronato	Alendronato
Pazienti arrivate al termine dello studio	20%	24,6%
<i>Drop-out</i> per fratture	1,3%	1,6%
<i>Drop-out</i> per mancata aderenza alla terapia	41%	41%
<i>Drop-out</i> per perdita al <i>follow-up</i>	37%	33%

La percentuale totale è diversa da 100 poiché gli Autori non forniscono i dati relativi a tutte le cause standardizzate di uscita dallo studio, ma solo quelli per “mancata aderenza alla terapia” e “perdita al follow-up”

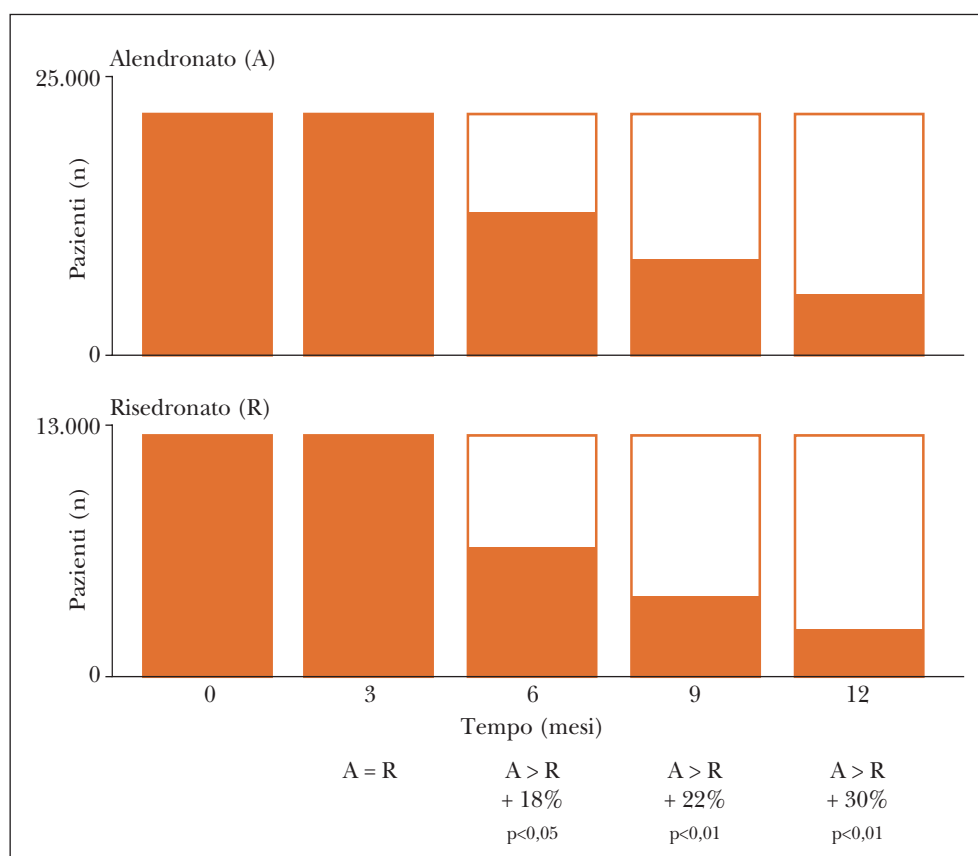


FIGURA 3. Permanenza della popolazione nello studio REAL: confronto tra alendronato e risedronato (analisi mediante test del chi-quadro)

Di rilievo appare la diversa persistenza nello studio tra le due coorti. È evidente (Figura 3) che nel gruppo in alendronato, a partire dal sesto mese, la persistenza nello studio è stata significativamente superiore a quella del gruppo in risedronato (analisi del chi-quadro). La differenza alla fine dello studio raggiunge il 30% (OR: 1,30 con intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,12 e 1,50). È presente quindi un evidente *bias* (errore sistematico sempre nella stessa direzione) legato alla maggiore uscita dallo studio nella coorte in risedronato. Diventa ovvio chiedersi:

- come mai il gruppo in risedronato ha avuto più abbandoni?
- qual è l'effetto di questo *bias* sui risultati dello studio? E, in particolare, esso contribuisce a spiegare i risultati finali o ne inficia solo il livello di evidenza?

Non è possibile comprendere in che misura la maggiore percentuale di pazienti che permane in alendronato possa influire sui risultati conclusivi dello studio, perché tale differenza riguarda solo la quota legata alla “perdita al *follow-up*” (Tabella 3) che, peraltro, gli Autori non commentano.

È invece possibile rispondere all'ultimo quesito. Nella Tabella 4 abbiamo calcolato il numero di pazienti (per 1000 iniziali) che durante le fasi dello studio, singolarmente nelle due coorti, sono andate incontro a frattura di femore e non vertebrale in genere e che sono rimaste nello studio.

TABELLA 4. PROPORZIONE (PER 1000) DI PAZIENTI CHE SONO INCORSE IN FRATTURE IN RELAZIONE ALLA POPOLAZIONE RIMASTA NEL TRIAL SENZA FRATTURE NELLE DUE COORTI DELLO STUDIO REAL

	3 mesi			6 mesi			9 mesi			12 mesi		
	NoFx	NV	F	NoFx	NV	F	NoFx	NV	F	NoFx	NV	F
Alendronato	994	6	1	592	12	2	390	14	3	246	16	3
Risedronato	994	6	1	552	10	2	343	12	2	200	13	2
Differenza	0	0	0	40	2	0	47	2	1	46	3	1

NV=fratture non vertebrali F=fratture femorali NoFx=popolazione rimasta nel *trial* senza fratture

L'incidenza di fratture (sia femorali sia non vertebrali) è stata uguale nei primi 3 mesi, quando la persistenza nello studio era uguale nelle due coorti. Successivamente (6-9-12 mesi), quando si rende manifesta una maggiore persistenza in studio del sottogruppo in alendronato (+4,6%), il numero di eventi si sbilancia, anche se il rischio assoluto risulta trascurabile: +0,3% per le fratture non vertebrali e +0,1% per quelle femorali a sfavore di alendronato.

In un'analisi come questa è ovvio che la persistenza in studio deve essere tenuta in conto. Infatti, se calcoliamo l'incidenza di fratture per 100 anni-paziente nelle due coorti, la differenza in termini di eventi fratturativi (non vertebrali 2,65 vs 2,57% anni-paziente e femorali 0,67 vs 0,45% anni-paziente rispettivamente nella coorte in alendronato e in risedronato) è del tutto marginale e anche statisticamente non significativa.

L'informazione sicuramente più rilevante che emerge dallo studio REAL è l'impressionante difficoltà che si incontra nel mantenere i pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nel mondo “reale” americano. È probabile che la

bassissima aderenza alla terapia sia acuita in questo caso dal fatto che la popolazione studiata era a basso rischio e quindi assai poco motivata a seguire un trattamento che non produce alcun miglioramento clinico tangibile. In due studi condotti di recente in Italia presso Centri per l'osteoporosi e in pazienti con forme di malattia assai più severe, la percentuale di aderenza alla terapia era considerevolmente superiore [14,16]. È quindi legittimo supporre che le pazienti sottoposte a terapia con risedronato avessero una osteoporosi meno severa rispetto alla coorte in alendronato. Non va dimenticato che nello studio REAL non erano noti i due fattori più importanti nella determinazione del rischio di frattura: le pregresse fratture e il valore densitometrico. Ovviamente, se le pazienti in risedronato avevano in media una osteoporosi meno grave, i risultati sarebbero del tutto privi di valore, e anzi si potrebbero addirittura invertire agevolmente le conclusioni sulla efficacia relativa dei due farmaci.

In conclusione, nessuno dei confronti proposti finora è stato in grado di documentare un'efficacia sostanzialmente differente sul rischio di frattura per alendronato e risedronato. Tutte le procedure utilizzate a questo scopo presentano problematiche di tipo metodologico che ne rendono poco credibili, dal punto di vista sia statistico sia clinico, i risultati. Alcune analisi di raffronto appaiono strumentali e in generale poco scientifiche. L'analisi degli studi randomizzati e controllati consente oggi di confermare un'efficacia clinicamente significativa di entrambi i farmaci sul rischio di fratture osteoporotiche.

Bibliografia

1. CROI, SIMFER, SIMI, SIOMMMS, SIOT, SIR, SIRM (2006) Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. EDIMES, Pavia
2. Zarowitz BJ, Stefanacci R, Hollenack K, O'Shea T (2007) The application of evidence-based principles of care in older persons (issue 1): management of osteoporosis. *J Am Med Dir Assoc* 8[Suppl. 2]:51-57
3. Boonen S, Kaufman JM, Goemaere S et al (2007) The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men. *Eur J Intern Med* 18:6-17
4. Deeks J, Glanville J, Sheldon T (1996) Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD Report 4, NHS Centre for Reviews and Dissemination, York
5. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P (2002) Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ* 325:652-654
6. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340
7. Hubbard WK (1998) International Conference on Harmonization: guidance on statistical principles for clinical trials. Federal Register 63:49583-49598 <http://www.fda.gov/cder/guidance/91698.pdf>
8. Götzsche PC (2006) Lessons from and cautions about noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 295:1172-1174
9. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al (2000) Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 12:1-12
10. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al (2002) The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 71:103-111
11. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65:654-661
12. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al (2005) Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 20:141-151
13. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP et al (2006) Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637
14. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914-921
15. Holick MF, Siris ES, Binkley N et al (2005) Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3215-3224
16. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al (2006) Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 21:1565-1570
17. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N et al (2007) Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* Jun 22; [Epub ahead of print]
18. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD et al (2007) Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 18:25-34
19. Klungel OH, Martens EP, Psaty BM et al (2004) Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol* 57:1223-1231
20. Black N (1996) Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 312:1215-1218
21. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, Adami S (2007) Calcio e vitamina D inutili o studi inutili? Supplemento a: Le basi razionali della terapia: farmacologia sperimentale e clinica. Piccin, Padova