

## LA EVIDENCE-BASED MEDICINE DELLA TERAPIA DELLA OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Il trattamento farmacologico della osteoporosi postmenopausale richiede di rispondere a due domande preliminari:

**1) Quali pazienti candidare a trattamento?**

**2) Quale farmaco scegliere?**

Per rispondere alla prima domanda risultano utili le linee-guida, mentre per risolvere il secondo quesito è necessario fare riferimento alle evidenze primarie disponibili in letteratura.

### Identificare la soglia di trattamento

Dato per assunto che lo scopo vero del trattamento della osteoporosi è la prevenzione della comparsa di fratture (*prevenzione primaria*) o di fratture successive (*prevenzione secondaria*), è chiaro che la decisione se trattare o meno una paziente si fonda sulla definizione del rischio basale di sviluppare questo evento clinico.

Lo studio NORA ha dimostrato che, posto uguale ad 1 il rischio relativo di frattura delle pazienti con densitometria ossea normale (T-score migliore di  $<1$  DS), il rischio è pari a 2.74 per le pazienti osteoporotiche (T-score peggiore di  $-2.5$  DS), ma è quasi doppio (1.73) anche per le pazienti osteopeniche (T-score compreso tra  $-1$  e  $-2.5$  DS). Dato il grande numero di pazienti con osteopenia, l'82% delle fratture riguardano queste pazienti. Questi dati impongono di considerare il trattamento anche in caso di T-score migliore di  $-2.5$  DS.

I pazienti ad alto rischio di frattura sono candidati naturali ad iniziare il trattamento farmacologico. Appartengono a questa categoria i pazienti che hanno già avuto fratture da trauma inefficiente in passato (quindi in prevenzione secondaria), o sottoposti a terapie corticosteroidi significative per durata e posologia, con menopausa precoce, con spiccata familiarità per fratture osteoporotiche, o con copatologie/coterapie in grado di provocare depauperamento del tessuto osseo. Le linee-guida riportano elenchi esaustivi dei fattori di rischio, di cui abbiamo ricordato i maggiori. Questo processo decisionale viene solo marginalmente influenzato dal valore di densitometria ossea.

Pazienti di questo genere devono iniziare terapia farmacologia ben condotta, ben sorvegliata e di lunga durata, perchè i trattamenti oggi disponibili sono grado di abbattere di una proporzione rilevante il loro rischio di frattura.

Per le pazienti in prevenzione primaria con profilo individuale di rischio di frattura medio o basso in base ai dati anamnestici, per la definizione del rischio reale è indispensabile disporre del valore densitometrico rilevato con MOC. La soglia

densitometrica al disotto della quale iniziare il trattamento è variabile, ma la maggior parte delle linee-guida la fissa tra  $-1.5$  e  $-2.5$  DS (T-score). La decisione di candidare la paziente alla terapia prevede una valutazione integrata della presenza dei fattori di rischio e della densità ossea. La maggior parte delle pazienti con T-score peggiore di  $-2.5$  DS inizierà il trattamento, anche senza grandi fattori di rischio. Per converso, solo se si rilevano fattori di rischio maggiori si inizierà la terapia per T-score migliore di  $-1.5$  /  $-2.0$  DS. Un altro elemento da tenere in considerazione è l'andamento nel tempo della densità ossea, poiché la progressiva perdita di tessuto osseo nel tempo abbassa la soglia per iniziare la terapia.

In sintesi, tecnicamente la decisione di iniziare un trattamento si basa:

- a) sulla identificazione del rischio di frattura e
- b) sul valore della densità ossea.

In un prossimo futuro, questi elementi saranno meglio oggettivabili con la disponibilità di "carte del rischio", analoghe a quelle in uso corrente per la terapia con statine per le iperlipidemie. Sarà così possibile quantificare il rischio di frattura ed eventualmente ridefinire i criteri di rimborsabilità SSN dei farmaci.

Come sempre in Medicina, l'aspetto tecnico-scientifico deve essere integrato da altre considerazioni per arrivare alla decisione pratica di iniziare una terapia: condizioni generali del paziente, presenza di copatologie e coterapie, aspettative e compliance del paziente e, non da ultimo, visti i costi inducibili, le condizioni socio-economiche.

## **I trattamenti disponibili**

### ***Alendronato***

Lo studio che ha fornito l'evidenza della efficacia dell'alendronato è l'RCT FIT-Fracture Intervention Trial. In questo studio è stata dimostrata la capacità del trattamento continuativo con alendronato nel ridurre di circa il 50% il numero di nuove fratture vertebrali e non vertebrali. Il farmaco si è dimostrato efficace sia in prevenzione primaria (donne che non avevano mai avuto fratture in precedenza) (FIT "non clinical fracture") che in prevenzione secondaria (capacità di evitare una seconda o ulteriori fratture) (FIT "clinical fracture").

La terapia con alendronato è stata proseguita fino a 10 anni, con mantenimento degli effetti sulla densità ossea e senza aumento di effetti collaterali.

Numerosi studi, prima e dopo il FIT, hanno confermato la efficacia del farmaco, che presenta anche un buon profilo di tollerabilità. Questi trial sono stati assemblati in diverse meta-analisi di ottimo livello qualitativo, che dimostrano in via definitiva la efficacia dell'alendronato nel ridurre di circa la metà l'incidenza di nuove fratture

nei pazienti trattati rispetto alla popolazione di controllo. Tali evidenze sono state recepite da tutte le linee-guida, che ritengono l'alendronato il farmaco di prima scelta nella terapia della osteoporosi.

In tutti i trial per l'osteoporosi il trattamento attivo è associato ad integrazione con calcio e/o vitamina D. La recente disponibilità dell'alendronato in formulazione settimanale in associazione preconstituita con vitamina D ottimizza la efficacia della terapia rendendola più simile a quella somministrata nei trial di validazione e migliora nettamente la compliance.

L'effetto collaterale maggiore è di tipo gastroesofageo, che a volte costringe il paziente a sospendere il trattamento.

L'ambito di utilizzo dell'alendronato è molto vasto: gode della più vasta base di evidenza scientifica, non c'è limite di età, è efficace in terapia e in prevenzione primaria e secondaria, ed è l'unico farmaco validato e riconosciuto SSN anche nel maschio.

La nota AIFA 79 (consultarla attentamente per esteso prima della prescrizione) consente di fornire il farmaco a carico SSN solo in prevenzione secondaria o in pazienti con osteoporosi da cortisonici.

### **Risedronato**

L'RCT VERT-Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy ha dimostrato la efficacia del bisfosfonato risedronato nella terapia della osteoporosi, con efficacia sulla riduzione del numero di fratture sia vertebrali che non vertebrali. La efficacia clinica di risedronato e alendronato è quantitativamente sovrapponibile, anche se non sono stati effettuati studi comparativi.

La tollerabilità è ottima, e anche i sintomi gastroesofagei sarebbero meno frequenti rispetto ad alendronato.

Per queste ragioni il risedronato rappresenta un presidio di documentata efficacia e non può essere considerato di seconda scelta rispetto all'alendronato, ma è anch'esso di prima scelta nel trattamento della osteoporosi ed eventualmente subordinato all'alendronato solo per la minore quantità di dati scientifici.

Uno studio ha specificamente valutato il risedronato nel paziente anziano, confermandone l'efficacia e la ottima tollerabilità.

Una meta-analisi conferma la buona efficacia del risedronato, che viene prescritto SSN secondo la nota AIFA 79.

### **Altri bisfosfonati**

L'*etidronato* è certamente efficace sulla densità ossea, ma non sono disponibili RCT conclusivi sull'end-point forte. Il farmaco viene proposto in terapia ciclica (alternato a calcio per os), ma il suo effetto è quantitativamente limitato, non è approvato

dalla FDA e non ha effetto “carry-over”. Tuttavia ha una discreta tollerabilità, è di basso costo e, secondo alcune linee-guida, avrebbe un ruolo nei casi di osteopenia lieve senza fratture. Non è registrato in Italia per l’uso nella osteoporosi.

Anche il *clodronato*, sia per os che per via parenterale, è stato testato nella osteoporosi, con effetti variabili sulla densità ossea. Gli unici dati sull’end-point forte dimostrano un modesto effetto favorevole sulle fratture del clodronato 400 mg/die per os + calcio 500 mg/die vs. calcio da solo.

*Neridronato* e *zoledronato*, oltre che non ammessi per la terapia della osteoporosi, non dispongono di alcuna prova di efficacia in questa patologia, e non devono essere utilizzati.

In conclusione, non ci sono dati scientifici convincenti né valide ragioni per utilizzare questi ultimi principi attivi nella terapia della osteoporosi, soprattutto in presenza di alternative di documentata efficacia. A dispetto di questo, questi farmaci sono ampiamente prescritti e utilizzati, anche in schemi insufficientemente o per nulla validati (es. clodronato in somministrazioni intramuscolari settimanali o quindicinali). E’ necessario sottolineare che queste forme di terapia sono inadeguate, e devono essere scoraggiate. Alla luce dei dati attualmente disponibili non è possibile sostenere la appropriatezza dell’uso di questi farmaci nella osteoporosi.

Da poche settimane è disponibile in commercio l’ibandronato. Il farmaco viene proposto in formulazione orale di 150 mg a somministrazione mensile. Validato sull’end-point forte nello studio BONE a 2.5 mg/die, la formulazione mensile di 150 mg si è dimostrata efficace sulla BMD (studio MOBILE). Il limite maggiore del farmaco è che la sua efficacia è limitata alle fratture vertebrali, senza effetti sulle fratture non vertebrali. Il ruolo che competerà a questo farmaco nella terapia della osteoporosi sarà meglio chiarito da eventuali prossimi dati.

### ***Ranelato di stronzio***

Questo farmaco, innovativo nel suo meccanismo d’azione e capostipite di una nuova classe, è stato validato negli studi SOTI e TROPOS. Il ranelato di stronzio è in grado di ridurre il rischio relativo di fratture vertebrali del 41% a 3 anni, e di una proporzione minore ma pur sempre statisticamente significativa (16%) anche delle fratture non vertebrali.

La tollerabilità è buona, con effetti collaterali di entità modesta (nausea, diarrea). Il ranelato di stronzio presenta quindi evidenze sufficienti per essere ritenuto presidio farmacologico di validata efficacia nella terapia della osteoporosi, tenuto conto che l’effetto sulle fratture non vertebrali è di entità limitata.

La rimborsabilità SSN è attualmente regolata dalla nota AIFA 79, ed è limitata ai

pazienti in cui alendronato e risedronato siano controindicati o non tollerati. Almeno dal punto di vista normativo, quindi, il farmaco è di fatto di seconda scelta.

### ***Teriparatide***

La presenza in circolo di quantità elevate e costanti di paratormone, come avviene ad esempio in corso di iperparatiroidismo primitivo, determina un riassorbimento osseo, con conseguente osteoporosi. E' però da tempo noto che se il PTH viene somministrato a basse dosi e con modalità pulsatile, l'effetto anabolizzante prevale sull'effetto di riassorbimento, con bilancio osseo netto positivo.

Sono disponibili dati che dimostrano l'efficacia del teriparatide nel ridurre il numero di nuove fratture, sia vertebrali che non vertebrali. Tenuto conto che questi risultati sono stati ottenuti in pazienti in prevenzione secondaria, il farmaco trova il suo ambito di utilizzo nei casi clinicamente gravi.

Il teriparatide è somministrato per via parenterale, ed ha costi molto elevati. La sua rimborsabilità SSN è regolata dalla nota AIFA 79 bis, che riserva il farmaco ai pazienti che hanno avuto una seconda frattura durante trattamento consolidato da almeno 1 anno con alendronato, risedronato o raloxifene. Al momento è quindi dedicato ai casi gravi, non responsivi ai farmaci di prima scelta.

### ***Estrogeni***

Il capitolo della terapia sostitutiva della menopausa è stato completamente rivisto, e in buona parte sovvertito, dalla pubblicazione dello studio WHI-Women Health Initiative del 2002.

In sintesi, si può ritenere oggi che:

- l'effetto antifrattura degli estrogeni è dubbio, e se c'è è molto debole. La disponibilità di farmaci di sicura efficacia rende non motivato il ricorso agli estrogeni quando l'obiettivo primario sia la terapia della osteoporosi;
- l'effetto protettivo cardiovascolare, ipotizzato in base a premesse fisiopatologiche e apparentemente documentato da studi osservazionali, è stato smentito dagli RCT. Addirittura, l'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari potrebbe essere aumentata nelle donne in trattamento estrogenico;
- le terapie sostitutive di lunga durata sono molto probabilmente correlate con un aumento della incidenza di neoplasia mammaria. Il rischio è sicuramente aumentato per terapie di durata superiore a 5 e forse anche di 3 anni. Fino a 1 anno di terapia il margine di sicurezza è ampio; per durate tra 1 e 3 anni la decisione è individualizzata, e la terapia deve essere condotta sempre sotto controllo mammografico.

La conclusione è che oggi il ruolo degli estrogeni sembra essere confinato al trattamento della sindrome climaterica che sia: a) grave (in grado di impattare

negativamente sulla qualità di vita) e b) resistente ad altri presidi (es. fitoestrogeni della soia), e che non ci sia alcuno spazio per gli estrogeni nel trattamento della osteoporosi.

### **Raloxifene**

Questo farmaco è in grado di agire come agonista estrogenico su osso e apparato cardiovascolare, e come antagonista estrogenico su utero e mammella. Quindi:

- ha effetti favorevoli sul tessuto osseo;
- è accreditato di effetti favorevoli sul sistema cardiovascolare;
- come gli estrogeni, triplica il rischio relativo di evento tromboembolico venoso;
- può peggiorare la sindrome climaterica;
- non ha effetto proliferativo sull'endometrio e non determina ricomparsa di mestruazioni. Non aumenta l'incidenza di carcinoma dell'endometrio;
- riduce il rischio di sviluppare carcinoma della mammella. Dai dati preliminari, appare che il rischio relativo viene abbattuto addirittura al 33% .

Per quanto riguarda gli effetti del raloxifene sulle fratture, questi sono stati studiati nell'RCT MORE-Multiple Outcome Raloxifene Evaluation. Questo studio ha dimostrato un rilevante effetto protettivo del raloxifene nei confronti delle fratture vertebrali.

Il limite maggiore del raloxifene è la assenza di efficacia sulle fratture non vertebrali, confermato anche nella estensione a 4 anni del MORE.

Per queste ragioni, l'uso del raloxifene è limitato ai casi di osteoporosi distrettuale del rachide. Tenuto conto della fisiopatologia della osteoporosi (che interessa lo scheletro in modo sì disomogeneo ma non esclusivamente in alcuni segmenti) e della disponibilità di farmaci (bisfosfonati, ranelato di stronzio) efficaci in tutti i distretti, il numero di pazienti candidati al raloxifene è esiguo.

### **Calcio**

La osteoporosi non è una malattia da carenza di calcio. Tuttavia, se c'è uno sbilancio fra entrate alimentare e perdite urinarie e fecali di calcio si può stabilire un iperparatiroidismo secondario, con successiva perdita di tessuto osseo. L'effetto terapeutico della supplementazione orale di calcio è stata studiata con studi osservazionali e con RCT, che nel loro complesso indicano come il calcio possa rallentare la perdita di tessuto osseo, ma non determinarne un aumento. Non sono disponibili dati sull'end point forte (le fratture). E' possibile che la supplementazione di calcio possa essere utile soprattutto in caso di insufficiente apporto alimentare.

### **Vitamina D**

Gli studi sulla vitamina D e sui suoi metaboliti attivi sono più numerosi. E' disponibile una meta-analisi della Cochrane library su 14 RCT che dimostrerebbe una certa

efficacia della vitamina D nel ridurre il numero di fratture vertebrali e di anca. Tuttavia la base di evidenza disponibile è tutt'altro che solida. E' probabile che la vitamina D sia maggiormente efficace negli anziani (> 65 anni), sui quali è stata condotta la maggior parte degli RCT e che sono più esposti ad un deficit di vitamina D.

Piuttosto, il ruolo della vitamina D sembra essere quello di facilitare e consentire la piena efficacia del trattamento con bisfosfonati, e una adeguata supplementazione di vitamina D va assicurata a tutti i pazienti. Come detto, la recente disponibilità di alendronato in associazione settimanale preconstituita con vitamina D facilita questo compito al medico e ottimizza la compliance del paziente.

### ***Calcitonina***

Lo studio maggiore sulla calcitonina nella osteoporosi è l'RCT PROOF, che ha dimostrato che 200 U/die (ma non 100 né, curiosamente, 400 U/die) di calcitonina di salmone per via intranasale associata a calcio e vitamina D ridurrebbe il numero della fratture vertebrali dopo 5 anni di terapia. Lo studio PROOF è però gravato da numerosi bias metodologici (es. elevata percentuale di perdita al follow-up).

Un recente studio ha dimostrato effetti nulli di 200 U/die di calcitonina per via nasale sulla densità ossea vertebrale e del grande trocantere, con modesti effetti sul collo femorale (Downs RW et al., 2000).

Per queste ragioni la calcitonina è pressochè uscita dall'armamentario farmacologico correntemente utilizzato per la osteoporosi.

### ***Fluoruri***

In termini di aumento di densità ossea, non esiste farmaco efficace quanto i fluoruri, che sono in grado di aumentarla fino all'8% annuo. Tuttavia, l'osso che si forma ha un deficit di mineralizzazione, ed è quindi di cattiva qualità ("osso di vetro"). Pertanto, nonostante uno studio che dimostrava una riduzione del numero di fratture vertebrali, l'argomento fluoruri è stato chiuso da una metanalisi Cochrane del 2000 su 12 RCT, che ha dimostrato una riduzione delle fratture vertebrali, ma gravato da un concomitante aumento delle fratture non vertebrali durante la assunzione di fluoruri. Associati ad una significativa tossicità gastrointestinale, i fluoruri non trovano indicazione nella terapia della osteoporosi.

### **Conclusioni per l'utilizzo dei farmaci nella pratica clinica**

La terapia della osteoporosi postmenopausale si è arricchita di nuovi presidi farmacologici che hanno radicalmente mutato la nostra visione su questa malattia. La validazione dei farmaci è stata possibile attraverso la conduzione di studi clinici randomizzati e controllati disposti su casistiche ampie e per lunghi periodi di osservazione. Questo ha consentito di rilevare un numero di eventi sufficiente a distinguere ciò che funziona da ciò che non funziona. Il filtro della EBM è molto utile per questi scopi.

Tenendo conto della base di evidenza ad oggi disponibile, è possibile affermare che i farmaci ai quali ricorrere di base sono alendronato, risedronato, ranelato di stronzio e teriparatide. Questi farmaci consentono di fornire risposte qualitativamente valide e supportate da buone evidenze scientifiche alla gran parte delle situazioni cliniche:

- **alendronato.** E' il farmaco di riferimento, di prima scelta nella maggior parte delle situazioni.
- **risedronato.** La sua efficacia può essere ritenuta sovrapponibile a quella dell'alendronato, ed è a sua volta di prima scelta. Essendo di più recente sintesi, dispone di evidenza scientifica quantitativamente minore.
- **ranelato di stronzio.** Nei casi di intolleranza o controindicazione ad alendronato o risedronato, si può ricorrere allo stronzio ranelato.
- **teriparatide.** Casi gravi di crolli vertebrali multipli in pazienti in terapia con bisfosfonati si possono giovare di questo trattamento.

La integrazione con calcio e soprattutto con vitamina D è sempre raccomandata, unitamente alle opportune modificazioni della dieta e dello stile di vita.

## Appendice

### Note AIFA 79 e 79bis

*Nota 79 - La prescrizione a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche limitata alle seguenti condizioni: - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene; nelle donne che non tollerano il trattamento con bifosfonati o in cui il trattamento con bifosfonati controindicato: ranelato di stronzio; - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico; - profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti: ac. alendronico, ac. risedronico; - profilassi primaria di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età > 50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: ac. alendronico, ac. risedronico. In tutte le indicazioni raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessità di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi per la prevenzione delle fratture. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti e tre i principi attivi non sono privi di effetti collaterali anche gravi, dei quali bisogna tenere conto nella valutazione complessiva della terapia. La prescrizione dei bifosfonati e raloxifene non rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate. Principi attivi: Bifosfonati: ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene, ranelato di stronzio.*

*Nota 79 Bis - La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano limitata a pazienti che: subiscono una ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene. Principi attivi: ormoni paratiroidei: teriparatide.*

E' opportuno ribadire che le note AIFA contengono norme per la rimborsabilità dei farmaci, non criteri per la indicazione al trattamento. Sono le linee-guida che contengono i criteri per consigliare una terapia, e nel caso della osteoporosi le attuali note AIFA in merito sono alquanto restrittive riguardo la rimborsabilità SSN dei farmaci. Come conseguenza, solo una minoranza dei pazienti con indicazione al trattamento per osteoporosi potranno ottenerlo a spese SSN. Ovviamente, ciò non può essere in alcun modo una ragione valida per non prescrivere il trattamento a tutti quei pazienti che, in base ai criteri scientifici suggeriti dalle linee-guida, ne abbiano necessità.