

3. BISFOSFONATI E OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE *Up-to-date 2007*

Leonardo Sartori

Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Introduzione

Le problematiche legate alla terapia dell'osteoporosi post-menopausale sono state sostanzialmente riviste dopo la pubblicazione, a partire dal 2002, dei primi risultati del *Women's Health Initiative Study* (WHI) [1]. Tale studio, progettato per durare otto anni, è stato sospeso dopo 5,2 anni a causa dell'evidente disparità fra i vantaggi e gli svantaggi della terapia ormonale sostitutiva. La somministrazione di quest'ultima aveva infatti determinato un inatteso quanto significativo incremento dell'incidenza di ictus e di coronaropatie che, accanto alle già note problematiche relative alle trombosi venose e al carcinoma mammario, avevano fatto passare in secondo piano la pur rilevante riduzione delle fratture, sia vertebrali sia non vertebrali, su base osteoporotica.

L'allarmismo, come spesso avviene in questi casi, è stato verosimilmente eccessivo in quanto lo studio aveva caratteristiche proprie, non sempre generalizzabili all'intera popolazione delle pazienti e, in ogni caso, le problematiche non sembrano interessare l'immediata post-menopausa. Il risultato è stato comunque quello di un brusco calo nell'impiego della terapia ormonale sostitutiva [2].

In questo contesto per i bisfosfonati, già i farmaci più utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e dotati come gli estrogeni di una potente azione antiassorbitiva, si sono ampliati gli scenari di impiego a lungo termine.

Rispetto agli estrogeni, per i quali, a dispetto della loro diffusione, non esistevano studi registrativi prospettici adeguati, per i bisfosfonati sono disponibili studi solidi e scientificamente attendibili per cui, nel breve-medio termine, non sono ipotizzabili controindicazioni particolari associate al loro impiego, che risulta sostanzialmente affidabile e maneggevole e, soprattutto per le formulazioni per via orale, privo di importanti effetti collaterali.

Uno dei pochi punti ancora controversi è quello rappresentato dalla lunga permanenza di queste molecole a livello scheletrico e dalle possibili ripercussioni che ciò potrebbe avere in termini di qualità intrinseche dell'osso o, in altre parole, sul mantenimento della loro efficacia antifratturativa nel tempo. La durata media degli studi registrativi per i farmaci impiegati nella terapia dell'osteoporosi è di qualche anno, ma problematiche quali la durata del trattamento, i possibili rischi a questa associati, il dosaggio, il monitoraggio dei risultati, le modalità di eventuali sospen-

sioni o riprese del trattamento, i controlli da effettuare e la tipologia dei pazienti cui raccomandare un'assunzione protratta del farmaco sono ancora attuali.

Un impiego protratto nel tempo richiede inoltre una *compliance* terapeutica ottimale da parte del paziente e ciò ha portato, negli anni, a una diversificazione degli intervalli fra le somministrazioni, che ora vanno da giornalieri a mensili per le formulazioni orali e da mensili ad annuali per le formulazioni iniettive.

Assodata quindi l'efficacia clinica dei bisfosfonati nella prevenzione delle fratture, il gran numero di soggetti in trattamento ha indotto a spostare l'attenzione su sicurezza e *compliance*, questioni tipiche della raggiunta "maturità" di una classe di farmaci.

Rassegna bibliografica

■ Cosa succede se, dopo 5 anni di trattamento con alendronato, si sospende la terapia o si decide di proseguirla per altri 5 anni?

Premesse e descrizione dello studio

Abbiamo visto come la durata ottimale della terapia con bisfosfonati non sia ancora ben definita. L'argomento non è nuovo e, negli anni, diversi studi hanno tentato di rispondere a questo interrogativo [3-6]. I problemi sul tappeto sono essenzialmente rappresentati dal permanere dell'effetto protettivo sulle fratture o, in altri termini, se la qualità dell'osso viene mantenuta nel corso di trattamenti prolungati nel tempo con farmaci dotati di lunghissima emivita. Divengono quindi importanti le variazioni di massa ossea nei diversi distretti e l'andamento dei *marker* di rimodellamento, sia in presenza di una sospensione della terapia sia nel caso di un prosieguo a più lungo termine. Per semplificare, il quesito è se la lunga permanenza del farmaco a livello scheletrico provochi più danni che benefici [7]. A queste domande si propone di rispondere il *Fracture Intervention Trial Long-term Extension* (FLEX), che rappresenta l'estensione del *Fracture Intervention Trial* (FIT) [8,9].

Alle pazienti inizialmente incluse nel braccio di trattamento attivo del FIT (5 mg/*die* di alendronato nei primi due anni di trattamento e 10 mg/*die* nei tre anni successivi) era stata offerta la possibilità di proseguire lo studio per altri 5 anni. Il trattamento, in questo caso, era rappresentato da alendronato (5-10 mg/*die*) o placebo, associati a un supplemento di 500 mg di calcio e 250 UI di vitamina D. Le partecipanti erano inoltre suddivise in due strati, rappresentati da pazienti ad alto rischio (presenza di alterazioni vertebrali morfometriche o frattura clinica durante il FIT) e pazienti a basso rischio (assenza di alterazioni morfometriche o fratture). Dallo studio erano state escluse le *non-responder* al trattamento.

In questo contesto, dieci anni di trattamento attivo rappresentano un fattore temporale importante, in quanto sostanzialmente sovrapponibile all'emivita di alendronato nell'osso (10,5 anni) e al tempo di rimodellamento dell'intero scheletro (8-10% all'anno).

Tabella 1. Variazioni della densità minerale ossea nello studio FLEX [8]

Segmento scheletrico	Placebo	Alendronato (5-10 mg/die)
Rachide lombare	+1,5	+5,3
Femore prossimale	-3,4	-1,0
Collo femorale	-1,5	+0,5
Avambraccio	-3,2	-1,2
Scheletro <i>in toto</i>	-0,3	+1,0

La numerosità dei gruppi, considerate le caratteristiche dello studio, risultava comunque notevole, con 437 pazienti assegnate al placebo, 329 pazienti nel gruppo trattato con alendronato 5 mg/die e 333 pazienti nel gruppo trattato con alendronato 10 mg/die.

Risultati

Ricordando che nel corso del FIT la BMD era aumentata in tutti i distretti studiati, nei 5 anni del FLEX sono state registrate sostanziali variazioni della BMD nelle pazienti trattate e non trattate, che sono riassunte nella Tabella 1.

Le differenze fra i due diversi dosaggi di alendronato non sono risultate significative, a parte quelle relative allo scheletro *in toto* (+0,5 per 5 mg/die e +1,5 per 10 mg/die) e i risultati sono stati pertanto riportati congiuntamente.

I marcatori del rimodellamento scheletrico, sia di formazione (ALP ossea e propeptide C-terminale del collagene di tipo I) sia di riassorbimento (CTX sierico), hanno evidenziato una graduale risalita per le pazienti in trattamento con placebo, pur rimanendo, al termine dei 5 anni del FLEX, ancora al di sotto dei valori pre-trattamento rappresentati dal basale del FIT: -7% (ALP ossea), -7% (propeptide C-terminale del collagene di tipo I) e -24% (CTX sierico). La soppressione dei parametri di rimodellamento si manteneva invece invariata per le pazienti trattate con alendronato.

Per quanto attiene invece gli eventi fratturativi, non è stata rilevata alcuna differenza fra i soggetti trattati con 5 o 10 mg di alendronato, mentre era presente una differenza statisticamente significativa fra alendronato e placebo per le fratture cliniche vertebrali (2,4 vs 5,3%). Un'analisi *post-hoc* ha inoltre rilevato un'incidenza delle fratture cliniche vertebrali e non vertebrali progressivamente maggiore in presenza di bassa massa ossea e di fratture prevalenti nel gruppo trattato con placebo.

In uno studio istomorfometrico, relativo a 18 biopsie, non è stata inoltre evidenziata alcuna alterazione qualitativa nei soggetti trattati per 10 anni con alendronato, confermando così altre precedenti osservazioni in merito [10]. Del pari, non è stata rilevata alcuna differenza fra pazienti trattate e non trattate in termini di effetti collaterali; in particolare, non è stato segnalato alcun caso di osteonecrosi mandibolare.

Commento

Lo studio conferma una sostanziale stabilità dei valori densitometrici nelle pazienti che hanno proseguito il trattamento con alendronato fino a 10 anni e una graduale perdita, più evidente a livello femorale, in quelle che avevano sospeso la terapia dopo 5 anni.

Da notare, dopo sospensione del farmaco, il graduale ma incompleto ritorno dei parametri densitometrici e bioumorali verso i valori pre-trattamento, a dimostrazione di un effetto residuo del farmaco almeno in parte legato alla sua permanenza *in loco*.

È anche interessante rilevare come l'andamento dei valori densitometrici e dei *marker* bioumorali non fosse significativamente diverso nei soggetti trattati con 5 o 10 mg/*die* di alendronato; ciò permette di ipotizzare la possibilità che, almeno in questa particolare popolazione, un eventuale prosieguo terapeutico possa venire effettuato anche con dosaggi dimezzati del farmaco. Le differenze fra trattamento attivo e placebo sono risultate particolarmente evidenti a livello lombare, ma non hanno indotto ricadute rilevanti in termini di fratture, con la sola eccezione delle fratture cliniche a livello vertebrale che sono risultate più frequenti nei gruppi di pazienti con un basso *T-score* basale o con fratture prevalenti all'inizio dello studio. Confortanti appaiono anche i dati istomorfometrici, ancorché su un numero limitato di biopsie, che suggeriscono l'assenza di un "congelamento" dei processi di rimodellamento scheletrico.

In conclusione, i dati del FLEX arricchiscono ulteriormente le opzioni terapeutiche a disposizione del medico in termini sia di durata sia di dosaggio, configurando un approccio farmacologico dinamico e personalizzabile in base alle caratteristiche del singolo paziente.

■ Mineralizzazione e microarchitettura scheletrica dopo terapia a lungo termine con risedronato

Premesse e descrizione dello studio

Le proprietà strutturali e meccaniche dello scheletro sono ritenute critiche per la resistenza scheletrica e, pertanto, fondamentali per il contenimento del rischio di frattura. L'architettura scheletrica contribuisce alla resistenza ossea in maniera indipendente dalla densità minerale ma, mentre quest'ultima può essere misurata agevolmente e in maniera del tutto incruenta mediante la densitometria ossea, le alterazioni dell'architettura possono essere valutate quasi esclusivamente mediante biopsia. Per questa ragione i dati qualitativi sono di difficile riscontro anche negli studi più importanti.

Al quesito se un trattamento prolungato con risedronato possa indurre alterazioni qualitative dello scheletro (induzione di difetti di mineralizzazione, congelamento dei processi di rimodellamento, comparsa di microfratture) ha cercato di rispondere, in maniera oltremodo articolata e sofisticata da un punto di vista tecnico, uno studio [11] basato su biopsie transiliache ottenute in un campione di 10 sog-

getti di sesso femminile inclusi nello studio VERT-NA, caratterizzati dalla presenza di fratture vertebrali da fragilità o da bassa BMD. Le pazienti erano state trattate con 5 mg/die di risedronato associato a supplementi di calcio e vitamina D, in presenza di bassi valori circolanti di 25-idrossicolecalciferolo, e sottoposte a biopsie transiliache all'inizio dello studio e dopo 3-5 anni di trattamento. I campioni biotipici sono stati successivamente studiati mediante micro-TAC [11] e mediante analisi d'immagine quantitativa con retrodiffusione di fascio elettronico [12]. La prima tecnica consente di valutare la ripartizione della mineralizzazione ossea e della trabecolatura architettonale, mentre la seconda permette di analizzare la resistenza strutturale.

Risultati

In confronto con un gruppo comparabile di biopsie ottenute da donne in premenopausa con normali valori densitometrici al rachide lombare, nelle donne in post-menopausa lo studio con la micro-TAC ha evidenziato volumi a mineralizzazione medio-alta al basale significativamente inferiori, mentre i volumi a bassa mineralizzazione non differivano sostanzialmente fra i due gruppi. Tre anni di trattamento con risedronato hanno ridotto il rapporto fra il volume delle zone a bassa e ad alta mineralizzazione, riportando i valori a livelli sovrapponibili a quelli dei soggetti in età pre-menopausale non osteoporotici. Questo risultato si è confermato, senza ulteriori variazioni, anche nei campioni biotipici ottenuti dopo 5 anni di trattamento (Figura 1).

Il trattamento non ha influenzato invece i dati relativi all'osso a bassa mineralizzazione. Contestualmente, fra il basale e i 3 e 5 anni di trattamento, non venivano rilevate variazioni della volumetria ossea o di altri parametri dell'architettura.

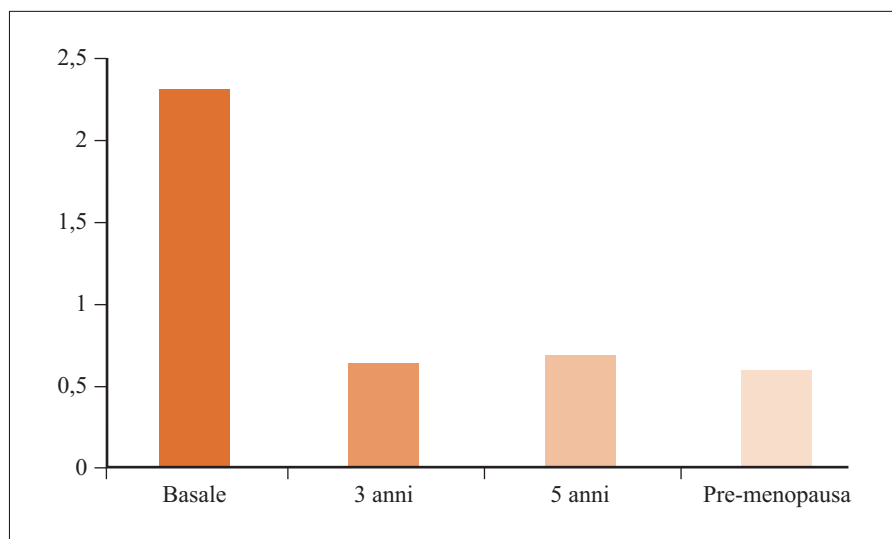


Figura 1. Rapporto fra volume osseo a bassa e alta mineralizzazione (basale, risedronato a 3 anni, risedronato a 5 anni, controlli pre-menopausali) [11]

Lo studio quantitativo mediante retrodiffusione di fascio elettronico ha confrontato invece pazienti trattate con risedronato e con placebo (tutte ricevevano calcio e vitamina D se ne erano carenti al basale). Dopo 3 anni di trattamento le concentrazioni medie di calcio, che al basale non differivano significativamente nei due gruppi, risultavano significativamente aumentate sia nel gruppo placebo sia in quello risedronato. Per quanto attiene invece l'eterogeneità della mineralizzazione, questa si è ridotta dopo 3 anni di trattamento con risedronato, mentre non è variata con il placebo, ritornando poi ai valori basali nel corso del quinto anno di trattamento. Del pari, l'ammontare di osso scarsamente mineralizzato si è ridotto significativamente rispetto al placebo nelle pazienti trattate con risedronato.

Commento

L'impiego di queste metodiche altamente sofisticate consente di meglio definire gli eventi che, a livello microstrutturale, contribuiscono a ridurre l'incidenza delle fratture in corso di terapia con risedronato. È infatti noto da tempo come le variazioni di massa ossea in corso di trattamento con farmaci anti-risorbitivi non possano spiegare compiutamente l'efficacia clinica.

I dati della micro-TAC consentono di discriminare i processi di mineralizzazione primaria da quelli di mineralizzazione secondaria. Lo studio suggerisce che la riduzione del rimodellamento indotta da risedronato aumenti le aree oggetto di mineralizzazione secondaria, ottimizzando così i processi di mineralizzazione. Questa interpretazione è inoltre in accordo con le osservazioni relative ai parametri di rimodellamento scheletrico che, per effetto del trattamento, si riportano a livelli pre-menopausali. I dati escludono la presenza di fenomeni di ipermineralizzazione e del conseguente deterioramento delle qualità strutturali dell'osso, vista la persistenza invariata, dopo 5 anni di terapia con risedronato, di zone a bassa mineralizzazione corrispondenti al comparto di mineralizzazione primaria. La singolarità che, a partire dal terzo anno, l'eterogeneità della mineralizzazione torni ad aumentare induce gli Autori a ipotizzare che il farmaco possa anche indurre un aumento dei processi di neoformazione ossea. Con altre caratteristiche, questi risultati sono sostanzialmente in accordo con i dati già descritti per alendronato [13]. La stabilità volumetrica delle trabecole ossee, inalterata nel corso del trattamento, ha evidenziato ulteriormente l'effetto antiosteolitico del farmaco in quanto l'osso dei pazienti trattati con placebo presentava una concomitante riduzione del volume trabecolare.

I risultati del primo studio sono sostanzialmente confermati da quello mediante retrodiffusione elettronica che, tuttavia, evidenzia un sostanziale miglioramento dei processi di mineralizzazione secondaria anche con il placebo, confermando così l'importanza di associare ai trattamenti anti-risorbitivi l'assunzione di calcio e/o vitamina D. Questa metodologia d'indagine, peraltro assolutamente distinta dalla micro-TAC, sembra suggerire che le variazioni della densità minerale in corso di trattamento con risedronato siano soprattutto ascrivibili a un aumento volumetrico, e non a un eccesso di mineralizzazione che potrebbe avere conseguenze sull'osso.

In sintesi, questi due approcci metodologici, alquanto peculiari, tendono a confermare quanto già emerso in altri contesti, ovvero che la terapia con aminobisfosfonati (risedronato in questo caso) possa essere del tutto sicura per quanto attiene la possibilità di alterazioni qualitative o strutturali nel lungo termine.

■ Ibandronato e osteoporosi post-menopausale: due anni di studio MOBILE

Premesse e descrizione dello studio

Lo studio MOBILE (*Monthly Oral iBandronate In LadiEs*) rappresenta uno studio di confronto, randomizzato e in doppio cieco, finalizzato a dimostrare la non inferiorità di ibandronato *per os*, somministrato in maniera intermittente e con diversi dosaggi, rispetto alla somministrazione giornaliera [14].

Sono state reclutate 1609 pazienti, in menopausa da almeno 5 anni e con un *T-score* al livello lombare compreso fra $-2,5$ e $-5,0$, successivamente randomizzate in 4 gruppi in base alle diverse formulazioni di ibandronato (2,5 mg/die, 50 mg/die per due giorni consecutivi al mese, 100 mg/mese, 150 mg/mese). Dopo 2 anni l'81% delle pazienti, senza alcuna differenza significativa fra i gruppi, aveva portato a termine lo studio. Tutte le partecipanti assumevano inoltre supplementi di 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D.

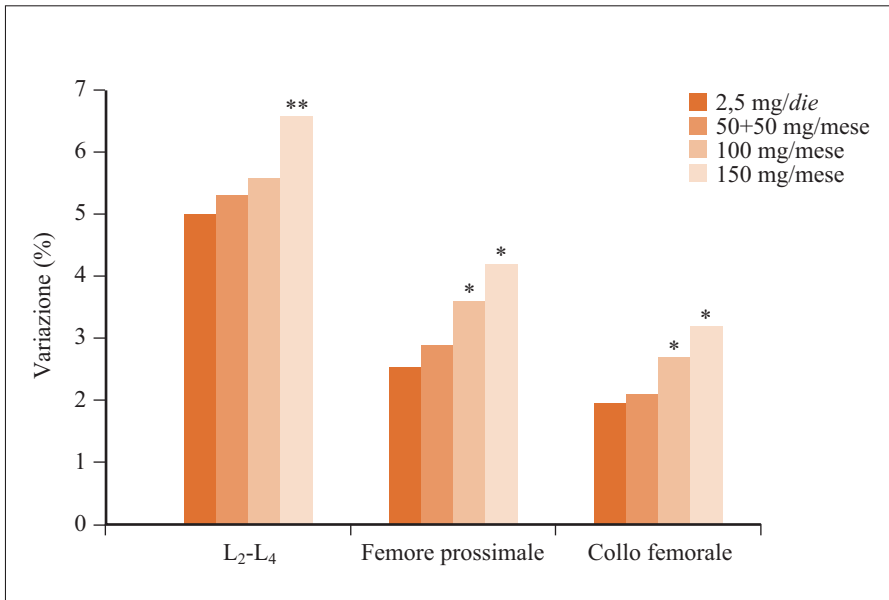


Figura 2. Variazioni percentuali rispetto al basale della BMD misurata al rachide lombare, femore prossimale e collo femorale dopo 2 anni di trattamento con i diversi regimi di ibandronato. (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,001$ vs 2,5 mg/die) [14]

Risultati

Due anni di trattamento con ibandronato hanno indotto aumenti significativi e sostenuti della densità ossea rispetto al basale, con un evidente effetto dose-risposta, in tutte le sedi analizzate (Figura 2). Nessuno dei regimi proposti è risultato inferiore a quello giornaliero e i risultati più significativi sono stati conseguiti con il dosaggio di 150 mg/mese.

La risposta dei parametri bioumorali di rimodellamento scheletrico ha confermato i risultati densitometrici, con riduzioni del CTX sierico pari al 61,5%, 56,1%, 60,5% e 67,7% rispettivamente nei gruppi trattati con 2,5 mg/*die*, 50+50, 100 e 150 mg/mese.

Nessuna differenza è stata segnalata fra i gruppi per quanto attiene la comparsa di effetti collaterali (peraltro prevalenti, come atteso, al tratto gastroenterico superiore), anche se è risultata presente una tendenza non significativa a una maggiore incidenza di reazioni di fase acuta nelle pazienti trattate con 150 mg/mese di ibandronato.

Nessuna differenza significativa fra i gruppi è inoltre emersa in termini di fratture da fragilità.

Commento

La particolarità di questo studio sta nella dimostrazione di un'efficacia clinica mediante estrapolazione dei risultati densitometrici a quelli di un precedente studio che aveva evidenziato, contestualmente all'incremento della BMD, una riduzione del 62% delle fratture vertebrali dopo 3 anni di trattamento con 2,5 mg/*die* di ibandronato [15]. Confronti terapeutici basati sulle variazioni della massa scheletrica non sono nuovi: sono infatti già stati effettuati in passato per altri contesti e trovano un razionale essenzialmente nel fatto che una ridotta massa ossea è critica nella genesi delle fratture osteoporotiche e che, negli studi clinici, le variazioni densitometriche sono significativamente correlate con la modificazione del rischio di frattura. Estrapolazioni dei parametri densitometrici a studi effettuati con lo stesso farmaco, ma aventi le fratture quale *endpoint*, sono infatti relativamente frequenti e quando sono riferite alla stessa molecola non pongono problematiche particolari [16-19]. Ancora oggetto di discussione è invece il peso da attribuire a intervalli di somministrazione sempre più estesi al fine della *compliance* terapeutica in quanto, nella comune pratica clinica, l'indubbia comodità di assunzione rappresenta un fattore critico, ma non esclusivo per la motivazione del paziente.

Bibliografia

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333
2. Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA et al (2006) Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res* 21:765-771
3. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ et al (2004) Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4879-4885

4. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al (2004) Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-1199
5. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al (2004) Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 75:462-468
6. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al (2004) Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 19:1259-1269
7. Sobelman OS, Gibeling JC, Stover SM et al (2004) Do microcracks decrease or increase fatigue resistance in cortical bone? *J Biomech* 37:1295-1303
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al; FLEX Research Group (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938
9. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
10. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al (2001) Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 29:185-191
11. Borah B, Dufresne TE, Ritman EL et al (2006) Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. *Bone* 39:345-352
12. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP et al (2006) Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 21:1106-1112
13. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC et al (2000) Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 27:687-694
14. 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
15. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd et al (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15:792-798
16. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604-610
17. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339:292-299
18. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al (2001) Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 44:202-211
19. 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