Revisione sistematica sull'efficacia delle terapie per l'osteoporosi

Data 21 agosto 2008
Categoria reumatologia

Sebbene le evidenze a supporto dell'efficacia di molti agenti terapeutici nella prevenzione delle fratture osteoporotiche in popolazioni ad alto rischio possano essere ritenute di buona qualità, i dati sono insufficienti per caratterizzare l'efficacia relativa e la sicurezza delle opzioni disponibili.

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da un'alterazione sistemica della mineralizzazione scheletrica che comporta un incremento della fragilità ossea e del rischio di fratture. La prevalenza di questa patologia è in costante aumento nella popolazione generale, con notevoli implicazioni socio-economiche a causa dei rilevanti costi diretti ed indiretti ad essa associati. Ciò ha portato negli ultimi anni alla necessità di effettuare delle valutazioni comparative, in termini di efficacia e sicurezza, delle opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento dell'osteoporosi.

Alla luce di queste premesse, è stata eseguita una revisione sistematica che ha confrontato i benefici ottenuti in termini di riduzione delle fratture e di incidenza di eventi avversi delle varie terapie farmacologiche per l'osteoporosi e dei singoli agenti inclusi in ciascuna classe. Gli studi clinici, in lingua inglese, sono stati selezionati dalle principali banche dati biomediche: Medline (dal 1966 al Novembre 2007); ACP Journal Club, Cochrane Library, siti web del National Institute for Health and Clinical Excellence (nessun limite temporale); e dell'Health Technology Assessment Programme (dal Gennaio 1998 fino al Dicembre 2006). La revisione ha incluso, per la valutazione dell'efficacia comparativa, trial clinici randomizzati (RCT) e metanalisi che riportavano le stime del rischio di fratture.
Poiché la comparsa di fratture è dipendente dalle caratteristiche della popolazione in studio, i pazienti sono stati suddivisi in gruppi comparabili per fattori di rischio. Per le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci, sono stati selezionati studi sperimentali ed ampi studi osservazionali (>1000 pazienti) che rilevavano la correlazione tra i farmaci ed eventi avversi: 1) cardiovascolari; 2) tromboembolici; 3) neoplasie; 4) disturbi gastrointestinali del tratto superiore; ed 5) osteonecrosi.

L'analisi di efficacia comparativa, eseguita su 76 RCT e 24 metanalisi, può essere sintetizzata nei seguenti punti:

a) **Efficacia comparativa dei farmaci vs placebo sulla riduzione del rischio di fratture**

- Esistono delle buone evidenze a supporto della riduzione di rischio di fratture vertebrali con l'uso di alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, acido zoledronico, estrogeni, calcitonina, PTH, raloxifene.
- Nella prevenzione delle fratture all'anca, invece, le evidenze sono giudicate buone per alendronato, risedronato ed estrogeni, ma non per l'acido zoledronico.
- Nella prevenzione del rischio di fratture, sia vertebrali che all'anca, non si riscontrano effetti statisticamente significativi per il calcio, mentre gli effetti della vitamina D sono fortemente variabili in funzione dei dosaggi utilizzati, delle formulazioni e della popolazione selezionata negli studi.

b) **Efficacia comparativa tra farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica o a classi differenti**

- All'interno della classe dei bifosfonati, non è stata dimostrata una maggiore efficacia nella prevenzione delle fratture per nessun principio attivo.
- Non è stata dimostrata la superiorità dei bifosfonati nella riduzione del rischio di fratture vertebrali rispetto a calcitonina, calcio e raloxifene.
- Sulla base di 6 trial clinici di potenza statistica insufficiente, la prevenzione delle fratture non differisce tra bifosfonati ed estrogeni.

c) **Effetti su sottogruppi di pazienti con differenti fattori di rischio**

- La maggior parte dei trial clinici si riferiscono a donne in post-menopausa (popolazione ad alto rischio) e supportano evidenze di efficacia di alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, teriparatide e raloxifene nella prevenzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca, mentre per gli estrogeni i dati risultano controversi.
- Pochi studi, riguardanti popolazioni a basso rischio di fratture, riportano come outcome primario la riduzione di tali eventi. In questo sottogruppo di pazienti, due metanalisi attribuiscono, rispettivamente, al raloxifene un decremento di fratture vertebrali , ed agli estrogeni una riduzione delle fratture non vertebrali , rispetto al placebo.
- Solo 9 studi includono uomini, per i quali è stata osservata una riduzione del rischio di fratture dell'anca con risedronato, di fratture vertebrali con calcitonina e di fratture totali con teriparatide.

La valutazione dei dati di sicurezza (*) è stata effettuata su 417 RCT, 25 altri studi clinici controllati, 11 trial in aperto, 31 studi osservazionali, 9 articoli riguardanti casistiche di osteonecrosi da bifosfonati.

Dall'analisi si evince un aumento del rischio di eventi tromboembolici nei pazienti in terapia con raloxifene , estrogeni ed estro-progestinici , mentre l'etidronato incrementa il rischio di ulcere esofagee, perforazioni gastrointestinali, ulcerazioni e sanguinamenti.

Quando confrontati al placebo, gli estrogeni riducono il rischio di tumore della mammella , contrariamente agli estro-progestinici che sembrano aumentare la frequenza dell'evento .

Le casistiche relative ad osteonecrosi della mandibola sono riferite soprattutto ai bifosfonati iniettabili, ma i dati pubblicati non permettono la valutazione della frequenza di questo evento.

Le evidenze disponibili presentano dei limiti metodologici, poiché la maggior parte degli studi non possiede una potenza statistica sufficiente per individuare differenze significative nel rischio di fratture o di eventi avversi rari. Inoltre, i dati, che riguardano prevalentemente donne in post-menopausa ad alto rischio di fratture, non forniscono informazioni soddisfacenti su altri sottogruppi di pazienti (**). Nessun trial di ampie dimensioni, eseguito confrontando testa a testa due o più farmaci per l'osteoporosi, ha stabilito la superiorità di un trattamento farmacologico rispetto ad un altro.

Sebbene le evidenze a supporto dell'efficacia di molti agenti terapeutici nella prevenzione delle fratture osteoporotiche in popolazioni ad alto rischio possano essere ritenute di buona qualità, i dati sono insufficienti per caratterizzare l'efficacia relativa e la sicurezza delle opzioni disponibili.

Dottoressa Paola Cutroneo

Fonte: MacLean C et al. Systematic Review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Int Med 5 february 2008; 148 Issue 3

(*) FDA Alert (7 gennaio 2008) : Bifosfonati e "sindrome dolorosa"

In data 7 gennaio 2008, l'Advisory Committee dell'FDA ha pubblicato un warning riguardante la possibilità di insorgenza di dolore severo diffuso, talvolta disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare in seguito alla assunzione di bifosfonati.

La sintomatologia dolorosa da bifosfonati può insorgere a breve distanza dall'inizio della terapia e non deve essere confusa con la sindrome acuta simil-influenzale (febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia) caratteristica dei bifosfonati iniettabili. La maggior parte dei pazienti guarisce dopo la sospensione del farmaco, spesso in modo graduale.
Il segnale era stato evidenziato precedentemente in un articolo (Arch Int Med, 2005), che descriveva oltre 100 segnalazioni ricevute dall'FDA in pazienti trattati con alendronato per osteoporosi relative ad una sintomatologia denominata "sindrome dolorosa".
Nel maggio 2006, veniva pubblicato in Nuova Zelanda un avviso riguardante eventi avversi articolari e 7 casi gravi di sinovite da acido alendronico, di cui 3 con rechallenge positivo. Un articolo comparso sul bollettino Reazioni dell'AIFA descriveva alcuni casi di sindrome dolorosa da bifosfonati nella banca dati italiana delle segnalazioni di reazioni avverse dafarmaci.

(**) In Italia, ac. alendronico, ac. risedronico, ac. Ibandronico, ac. alendronico + vitamina D3, raloxifene, ranelato di stronzio, teriparatide, ormone paratiroideo vengono rimborsati dal SSN sulla base della nota AIFA 79.
Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D3. La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi.

Riferimentibibliografici

1) FDA Alert : Information on Bisphosphonates.
2) Wysowski DK, Chang J. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint and muscle pain. Arch Intern Med 2005;165:346-347.
3) Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. JAMA 2006; 295: 2833-36.
4) Reazioni. Bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA n 6; novembre 2007.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]