

Bologna 7 maggio 2013

# Osteoporosi e Fratture:

Basarsi sulle evidenze,  
comunicare l'incertezza

Emilio Maestri,  
Area Farmaci,  
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale  
Regione Emilia-Romagna

## Le evidenze...

- Le donne dalla menopausa ed i maschi col progredire dell'età presentano una riduzione della massa ossea che si collega ad un incremento del rischio di frattura;
- Esistono trattamenti in grado di ridurre il rischio di frattura

## L'incertezza...

- Come individuare chi è a rischio per frattura da fragilità?
- Quali provvedimenti (trattamenti) per ridurre il rischio di frattura?
- Come verificare l'efficacia degli interventi ?

## Screening for Osteoporosis: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

U.S. Preventive Services Task Force\*

*Ann Intern Med.* 2011;154:356-364.

### SUMMARY OF RECOMMENDATIONS AND EVIDENCE

The USPSTF recommends screening for osteoporosis in women aged 65 years or older and in younger women whose fracture risk is equal to or greater than that of a 65-year-old white woman who has no additional risk factors. This is a B recommendation.

#### Detection

The USPSTF found convincing evidence that bone measurement tests predict short-term risk for osteoporotic fractures in women and men. The most commonly used tests are dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) of the

# Evidenze convincenti ?

---

**JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH**

**Volume 18, Number 11, 2003**

**© 2003 American Society for Bone and Mineral Research**

## **BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures**

**KATIE L STONE,<sup>1</sup> DANA G SEELEY,<sup>2</sup> LI-YUNG LUI,<sup>1</sup> JANE A CAULEY,<sup>3</sup> KRISTINE ENSRUD,<sup>4</sup>  
WARREN S BROWNER,<sup>5</sup> MICHAEL C NEVITT,<sup>2</sup> and STEVEN R CUMMINGS,<sup>1</sup>  
FOR THE STUDY OF OSTEOPOROTIC FRACTURES RESEARCH GROUP**

Popolazione: 9704 F  
Durata osservazione: 10 aa.  
Monitoraggio: BMD varie sedi  
Fratture

# Confronto

Qual è il rischio di frattura in 10 anni nel gruppo di donne con osteoporosi confrontato al rischio delle donne con BMD “normale”??

T score < - 2,5

T score 0

RR FRATTURA ??

## Le donne con osteoporosi hanno un rischio di frattura più elevato rispetto alle donne con BMD normale

Sede Frattura	N. fratture	RR in T < - 2,5 Colonna lombare	RR in T < - 2,5 Collo femore
Femore	474	1,49 (1,34-1,65)	2,37 (2,12-2,66)
Vertebre	361	2,06 (1,80-2,35)	1,93 (1,69-2,21)
Ogni frattura	2044	1,33 (1,27-1,40)	1,44 (1,37-1,52)

Rischio Relativo delle donne con T score < - 2,5 rispetto alla popolazione con T score > -1 su **9704 donne seguite per 10 anni**

# Confronto

Popolazione: 9704 F  
Durata osservazione: 10 aa.  
Monitoraggio: BMD varie sedi  
Fratture

Qual è la % di donne con osteoporosi  
tra le donne fratturate??

## FRATTURE

```
graph TD; A[FRATTURE] --> B[T score < - 2,5]; A --> C[T score > - 2,5];
```

T score < - 2,5

% osteoporosi ?

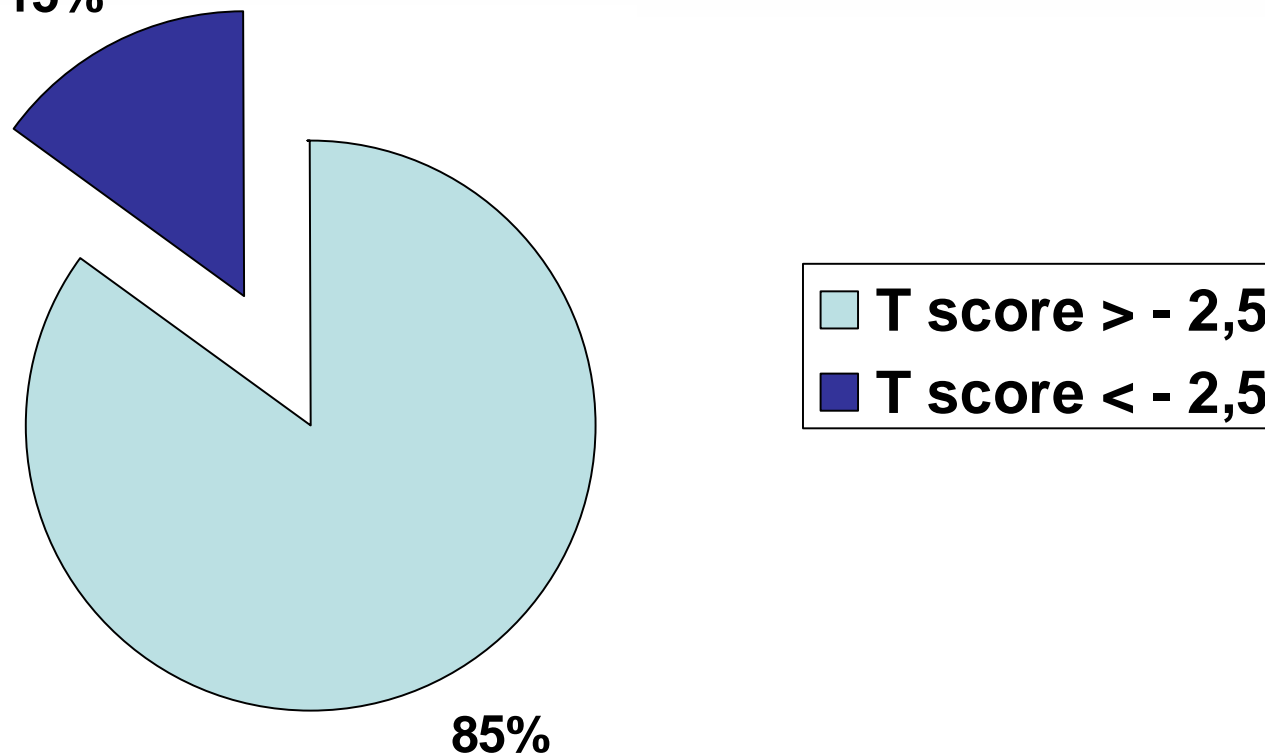
T score > - 2,5

% NON osteoporosi ?

# La maggioranza delle fratture si verifica in donne non osteoporotiche

---

**Results:** Our results show that almost all types of fractures have an increased incidence in women with low BMD. However, hip BMD is somewhat more strongly related to most of the fracture types studied than spine or peripheral BMD measures. Nonetheless, the proportion of fractures attributable to osteoporosis (based on a standard definition of osteoporosis) is modest, ranging from <10% to 44% based on the most commonly used definition of osteoporosis (BMD T-score < -2.5). **15%**





# E gli altri studi ???

Studio	N. Soggetti (età media all'arruolamento)	Durata (anni)	N. Fratture osservate (sede)	Distretto esaminato	% soggetti con fratture senza osteoporosi
SOF	9704 (72)	10	2901 (tutte)	Tutti	85%
NORA	149.524 (65)	1	2259 (tutte)	Falangi, calcagno	82%
OFELY	671 (62)	10	158 (tutte)	Femore, vertebre	56%
DUBBO	2.117 (70)	15	537 (tutte)	Femore, vertebre	61%
WHI	10.750 (non disponibile)	6	80 (femore)	Femore, vertebre	75%
Oyen	1794 (65)	1	1794 (polso)	radio UD	80 % F 69 % M

# L'evidenza...

- La maggior parte delle donne con osteoporosi non va incontro a frattura
  - La maggior parte dei soggetti con frattura da fragilità NON ha densitometria indicativa per osteoporosi
- 
- la bassa densità ossea **è uno** dei fattori, ma (evidentemente) **non è il più importante**

# Calcolare il rischio

- Studi epidemiologici hanno rilevato, alcune variabili che correlano col rischio di frattura in popolazioni seguite per lunghi periodi.
- Ne derivano funzioni potenzialmente predittive del rischio di frattura in una determinata popolazione : inserendo le variabili corrispondenti della persona se ne può formulare una stima del rischio specifico entro un certo tempo.
- Un rischio si ritiene meritevole di terapia almeno quando entro 10 anni è  $>20\%$  per tutte le fratture e  $>3\%$  per la frattura di femore.

# Calcolatori a confronto

	area	Coorte di rilevazione n	Durata	Densitometria
FRAX	Varia	60.000	4,5 a.	Aumenta predittività
FORE	USA	60.000	4,5 a.	Necessaria
Garvan	Australia	2.800	18 a.	Utile
Qfracture score	Galles, Inghilterra	2.357.895	5,6 a.	Non richiesta
deFRA	Italiana	In corso	In corso	Necessaria

# I calcolatori: strumenti per la clinica

I calcolatori di rischio integrano, in una valutazione il più obiettiva possibile, le variabili anamnestiche rilevate dal medico e implicate nella genesi del rischio di frattura.

I calcolatori ( che non sono punti di riferimento assoluti e infallibili) rappresentano un aiuto nella decisione di effettuare ulteriori accertamenti o un trattamento (per il quale è richiesta l'esecuzione di DEXA, salvo che in prevenzione secondaria).

Mancano dati sulla efficacia dei calcolatori di rischio nel ridurre l'insorgenza di nuove fratture in strategie di medicina preventiva.

# disPar condicio

- Alla consapevolezza del fatto che l'osteoporosi non è solo un problema femminile va affiancata la presa di coscienza della sproporzione delle prove di efficacia tra femmine e maschi sia in ambito diagnostico che terapeutico
- Gli standard diagnostici nel maschio sono meno codificati
- I numeri di pazienti su cui sono stati sperimentati i trattamenti esprime un rapporto M/F < 1\30, i dati in **prevenzione primaria delle fratture**, nel maschio, sono praticamente inutilizzabili per i bisfosfonati e sono assenti per stronzio e denosumab
- L'argomento del rischio di frattura nel maschio e dei possibili trattamenti preventivi è quasi completamente territorio di **incertezza**

# Trattamenti efficaci ?

Efficace su esiti surrogati

(migliora BMD, markers metabolismo osseo)

di **EFFICACIA** Clinica **NON**

(ancora) **DIMOSTRATA**

di **INEFFICACIA** Clinica

**DIMOSTRATA**

(non riducono il rischio di frattura)

**EFFICACIA** Clinica

**DIMOSTRATA** riducono il

rischio di **FRATTURE**

# Trattamenti efficaci: per chi ?

## Trasferibilità dei risultati

- Sesso, Età
- Condizione di rischio:
  - prevenzione primaria o secondaria
  - criteri di inclusione/esclusione dallo studio

# Trattamenti efficaci: quanto ?

## Rilevanza clinica dei risultati

- NNT: quanti pazienti/personone devo trattare (per un determinato intervallo di tempo) al fine di evitare un evento



# Bisfosfonati: le «evidenze»

<b>Farmaco</b>	<b>In totale</b>	<b>RCT Esiti surrogati</b>	<b>RCT esiti rilevanti</b>
Alendronato	<b>2.252</b>	<b>317</b>	<b>11</b>
Risedronato	<b>853</b>	<b>100</b>	<b>7</b>
Ibandronato	<b>473</b>	<b>74</b>	<b>1</b>
Clodronato	<b>1.089</b>	<b>169</b>	<b>1</b>
Ac.zoledronico	<b>955</b>	<b>131</b>	<b>3</b>

# Bisfosfonati: i «grandi» trials

Farmaco	Trial	popolazione
Alendronato	<b>FIT</b>	F prevenzione primaria
	<b>FIT - 2</b>	F prevenzione secondaria
Risedronato	<b>VERT-NA</b>	F prevenzione secondaria
	<b>VERT-MN</b>	F prevenzione secondaria
	<b>HIP</b>	F gruppo misto
Ibandronato	<b>BONE</b>	F prevenzione secondaria
Clodronato	<b>E. Mc Closkey</b>	F gruppo misto
Ac.zoledronico	<b>HORIZON</b>	F gruppo misto
	<b>HORIZON HF</b>	M-F prevenzione secondaria

# Trattamenti efficaci: per chi ?

- La maggior parte dei risultati sulle fratture è stata conseguita in **donne** già fratturate (**prevenzione secondaria**)
- Alcuni Grandi Studi sono stati realizzati in **gruppi “misti”** con pazienti sia già fratturate che in prevenzione primaria.

# Studio HIP: gruppo misto

- Prevenzione delle fratture di femore con risedronato in una popolazione di donne ad alto rischio
- La popolazione (5.445) è mista:  
unisce donne in prevenzione primaria ( 2.648 ) e prevenzione secondaria (1.703)  
oltre a donne delle quali non si hanno dati radiologici pre-arruolamento

T score medio - 3,7

Solo la valutazione della popolazione complessiva fornisce un esito significativo di riduzione del rischio

Popolazione	Fratture femore % a 3 anni		
	placebo	risedronato	NNT
5445 donne; età 70-79 anni media T score: - 3,7	<b>3,2</b>	<b>1,9</b>	<b>77</b>
1703 donne con fratture vertebrali al reclutamento *	<b>5,7</b>	<b>2,3</b>	<b>29</b>
<b>2648 donne in prevenzione primaria*</b>	<b>1,6</b>	<b>1,0</b>	<b>(-)</b>
3886 donne; età > 80 anni con almeno 1 fattore di rischio	<b>5,1</b>	<b>4,2</b>	<b>(-)</b>

La valutazione della popolazione in prevenzione primaria non fornisce un esito di riduzione del rischio

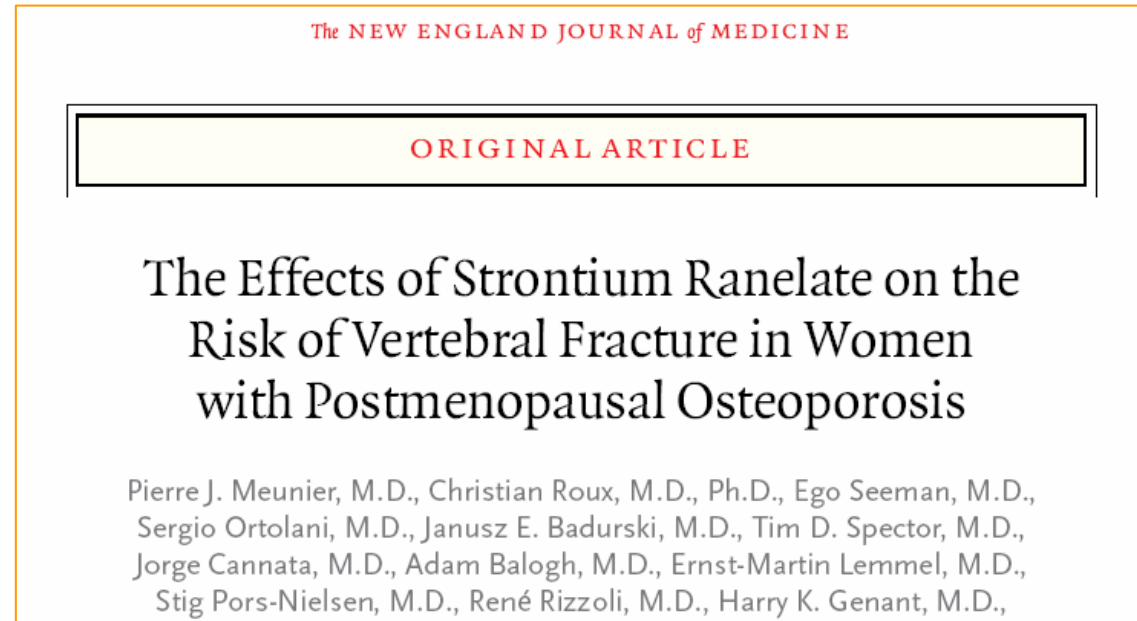
# Studio HIP

- La presentazione dei dati come “favorevoli” mostrando un effetto protettivo lascia intendere che il farmaco sia semplicemente “attivo” senza distinzioni di efficacia in base al rischio
- In realtà l’efficacia del risedronato in prevenzione primaria non viene dimostrata
- I risultati in secondaria hanno “trainato” quelli della primaria alla significatività del risultato complessivo.

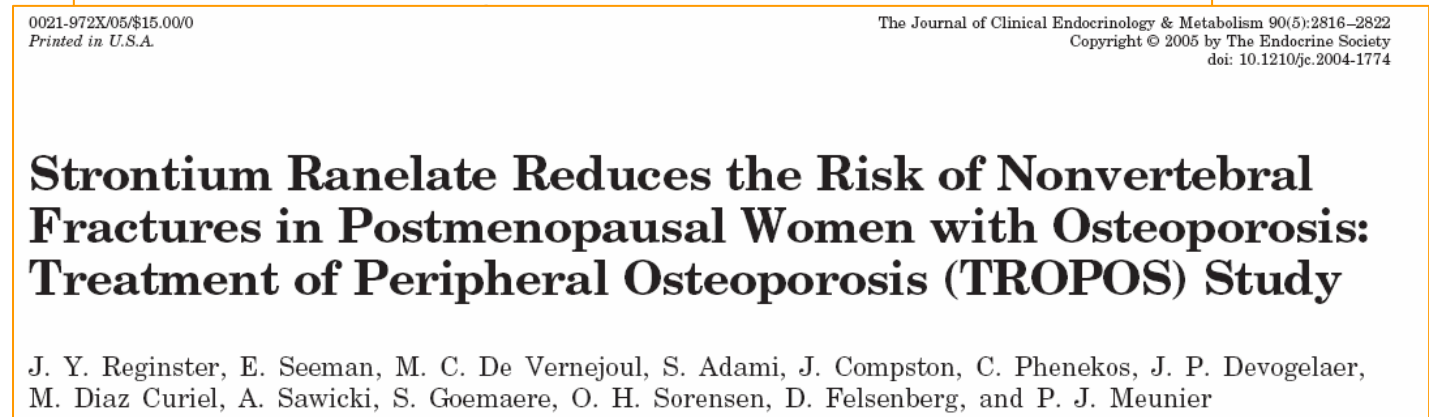


# Ranelato di stronzio: prove di efficacia

- **SOTI**  
(2004)



- **TROPOS**  
(2005)





## Studio TROPOS

	Popolazione	esiti a 3 anni	Placebo %	SR 2 g %	NNT
<b>Popolazione totale</b> Prevenzione Primaria (45%) Secondaria (55%)	4932 donne età media 77 aa T score: -3,13	Fratture non vertebrali "maggiori"	10,4	8,7	59
<b>Alto Rischio</b> Prevenzione Primaria (41%) Secondaria (59%)	1977 donne Età media 80 aa T score: -3,55	Fratture d'anca *	6,4	4,3	48
Pazienti con RX rachide ogni anno Prevenzione primaria	2416 donne T score: non noto	Fratture vertebrali *	14	7,7	16
Pazienti con RX rachide ogni anno Prevenzione Secondaria	1224 donne T score: non noto	Fratture vertebrali *	31,5	22,7	12

## Studio SOTI

	Popolazione	esiti a 3 anni	Placebo %	SR 2 g %	NNT
Prevenzione Secondaria	1442 donne età media 69 aa. T score: -2,8	Fratture vertebrali totali	32,8	20,9	9
		Fratture vertebrali sintomatiche	17,4	11,3	16

\* *Analisi post hoc.*

*Per fratture non vertebrali "maggiori" si intendono quelle più frequentemente correlate con le fratture osteoporotiche, che causano disabilità e dolore (femore, polso, pelvi, costole, sterno, clavicola, omero). I dati di T score riportati sono valori medi*

## Qualche criticità nella leggibilità ...

### Non tutti i dati sono riportati

Per il gruppo ad alto rischio, i risultati per l'outcome fratture non vertebrali maggiori (endpoint secondario) non sono riportati.

Nello st.TROPOS (Reginster et al. JCEM 2005), i risultati in termini assoluti sono riportati solo per la analisi delle fratture vertebrali (post hoc)

### La randomizzazione

Nelle pubblicazioni il metodo di randomizzazione non è descritto, la randomizzazione non è stratificata per le tante caratteristiche previste dai sottogruppi (prevenzione primaria/secondaria, tipo di frattura)

### Analisi per sottogruppi...

- Le analisi post hoc riguardano esiti diversi da quello principale (su cui è basata la dimensione del campione)

# Qualche criticità emersa dopo ...

## Sindrome DRESS

La descrizione degli eventi avversi non includeva questa sindrome potenzialmente letale, riconosciuta successivamente

Dalla revisione effettuata nei dossier dall' EMA ( ma non resa chiaramente pubblica) pare che il reporting non sia stato completo ed alcuni eventi avversi - non attribuiti al farmaco - siano stati...  
...persi per strada

## Altre irregolarità ...

Dalle 2 ispezioni EMA sono emerse «irregolarità maggiori» nella conduzione dello studio, anomalie citate nel verbale di sopralluogo ma non successivamente esplicitate.



## 2012 ...

I medici non devono prescrivere Sr ranelato ai pazienti con **TEV o una storia di TEV**, così come i pazienti che sono temporaneamente o permanentemente immobilizzati.

I medici devono rendere i pazienti consapevoli del tempo di insorgenza e dei probabili segni e sintomi di reazioni cutanee gravi.

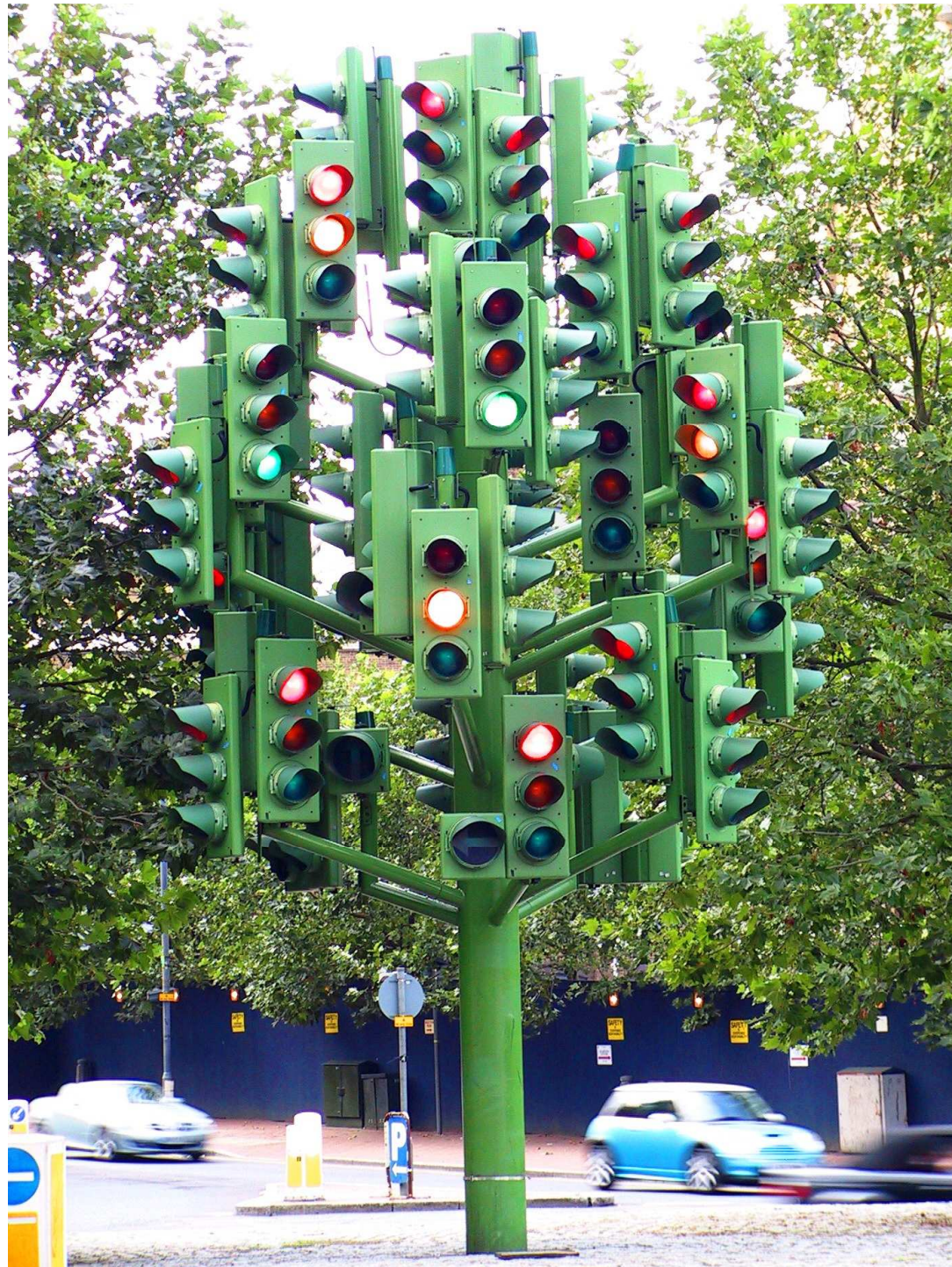
I pazienti devono interrompere il trattamento immediatamente quando si verificano i sintomi di gravi reazioni allergiche, incluso il rash cutaneo.

## 2013 ...

Lo Sr ranelato **non deve essere utilizzato** in pazienti con storia attuale o passata di **cardiopatía ischemica, malattia arteriosa periferica o malattia cerebrovascolare**

Lo Sr ranelato non deve essere utilizzato nei pazienti con **ipertensione** non adeguatamente controllata.





# Monitoraggio dei pazienti che seguono trattamenti efficaci

**C'è chi sostiene:**

- **Monitoraggio per individuare i «non responder»:**
  - con MOC DEXA
  - con esami degli indici di metabolismo osseo

**La scelta di sostituire un trattamento basata sulla MOC espone al rischio di rinunciare ad un trattamento ugualmente efficace**

**Tuttavia:**

- **L'analisi dei dati nei trials mostra che l'effetto protettivo è presente anche in chi non presenta una risposta densitometrica.**

**Quindi:**

- **Il monitoraggio densitometrico è pratica di utilità incerta.**

# Bisfosfonati e fratture nel maschio

Studio Durata	Popolazione	Esiti		NNT
		Fratture vertebrali		
Orwoll (2000) 2 anni	241 Età media 63 a. 50% 2 <sup>aria</sup>	Alendronato 10 mg\die 3,1 %	Placebo 8,1 %	20
Ringe (2004) 3 anni	134 Età media 53 a. 54% 2 <sup>aria</sup>	Alendronato 10 mg\die 10,3%	Placebo 24,2 %	8
Ringe (2005) 1 anno	316 Età media 57 a. 52% 2 <sup>aria</sup>	Risedronato 5 mg\die 5,1 %	Alfacalcidiolo Vit D 12,7 %	14

# Studio BONE

## Efficace sulle fratture vertebrali

**Popolazione** 2929 donne

Età 55-80 a. (media 69a.)

T score femorale: < - 2

94% con fratture vertebrali al reclutamento

Eventi % a 3 anni

	Controlli	Ibandronato continuativo	NNT	Ibandronato intermittente	NNT
<b>Fratture vertebrali</b>	<b>9,6</b>	<b>4,7</b>	<b>21</b>	<b>4,9</b>	<b>23</b>
<b>Fratture vertebrali cliniche</b>	<b>5,3</b>	<b>2,8</b>	<b>40</b>	<b>2,8</b>	<b>40</b>
<b>Fratture non vertebrali cliniche</b>	<b>8,2</b>	<b>9,1</b>	<b>n.s.</b>	<b>8,9</b>	<b>n.s.</b>

Risultati della somministrazione di ibandronato ( 2,5 mg/ die o 20 mg a di alterni per 12 dosi ogni 3 mesi) per 3 anni vs. placebo; a tutte le pazienti venivano somministrati Calcio e vit.D3.

## Inefficace sulle fratture NON vertebrali

Efficacia dimostrata per somministrazione intermittente,  
(diversa da quella mensile commercializzata)



**Tabella 3.** Principali risultati della somministrazione di clodronato (800 mg/die per os) o placebo per 3 anni, assunzione di calcio e vit.D non controllata

Popolazione	Fratture cliniche %			Fratture di femore %		
	placebo	clodronato	NNT	placebo	clodronato	NNT
Popolazione complessiva 5592 donne $\geq 75$ anni (media 79,6) 38,4% già fratturate	12,1	9,5	38	2,0	2,1	NS
Donne non osteoporotiche T-score: $\geq -2,5$ (80,5%)	7,0	5,5	66	Non calcolato	Non calcolato	
Donne osteoporotiche T-score: $< -2,5$ (19,5 %)	17,6	12,4	19	Non calcolato	Non calcolato	

Il clodronato risulta inefficace nella prevenzione delle fratture di femore in donne  $\geq 75$  aa.

# Per quanto tempo ?

I grandi studi sulle fratture sono stati programmati per una durata in genere inferiore ai 5 anni.

L'analisi dei dati di estensione degli studi raccoglie esiti in numeri ridotti di pazienti e possiede una affidabilità minore

**L'alendronato è la sostanza maggiormente studiata:**

- lo studio FLEX ha mostrato un rischio complessivo di fratture non differente tra le donne che avevano interrotto il trattamento dopo 5 anni e le donne che lo avevano continuato
- per le sole fratture vertebrali cliniche la prosecuzione della terapia aveva un effetto protettivo.

La prosecuzione di un bisfosfonato a lungo termine espone al rischio di indurre un blocco della neoformazione ossea con aumento del rischio di fratture atipiche