

Valutazione comparativa dell'efficacia terapeutica delle molecole attualmente disponibili per il trattamento dell'osteoporosi

Therapeutic effect of drugs currently used for treatment of osteoporosis: comparative results

P. Bianchi
A. Bernardo¹
A. Tricarico
A. Bonavolontà
S. Artico²

RIASSUNTO

Gli Autori riportano i risultati ottenuti in uno studio di osservazione delle modificazioni degli indici di riassorbimento osseo in pazienti trattati con le molecole attualmente disponibili per la cura dell'osteoporosi.

I pazienti sono stati suddivisi in gruppi distinti per età e fase del processo osteoporotico.

In occasione dei controlli trimestrali sono state evidenziate alcune diversità nel comportamento dei differenti principi terapeutici. Tali differenze erano in rapporto non solo all'età del paziente trattato ma anche ad alcune specifiche caratteristiche del profilo metabolico valutate prima dell'inizio del programma terapeutico.

Parole chiave: osteoporosi, rimaneggiamento osseo, markers biochimici, terapia farmacologica

SUMMARY

The Authors report the results obtained in a prospective study on changes of bone resorption markers in patients treated with drugs currently used for osteoporosis.

The patients have been differentiated in groups according to age and osteoporosis stage. Some differences have been observed in the activity of the pharmacological agents at periodical check.

They were related to age and to some metabolic characters of each single patient evaluated before starting the therapeutic program.

Key words: osteoporosis, bone turnover, biochemical markers, pharmacological therapy

INTRODUZIONE

Il trattamento del paziente osteoporotico è, per convenzione, finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

È dimostrata una correlazione statisticamente valida tra la riduzione della densità ossea (BMD) e l'aumento del rischio di frattura. Tuttavia, tale correlazione deve essere valutata in un arco di tempo sufficientemente lungo, almeno 5 anni, per poter trarre indicazioni sulla reale efficacia del trattamento.

Seconda Università di Napoli, II Clinica Ortopedica.

¹ Presidio Sanitario Intermedio, Asl Napoli 1, Distretto di Base n. 44, Servizio Ambulatoriale di Ortopedia.

² UOA Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Maria Adelaide, Lungodora Firenze 87, Torino; Tel. +39 011 6937312/271

Relazione presentata al 94° Congresso della S.O.T.I.M.I., Giardini Naxos Catania, 1-3 luglio 2004

Ricevuto il 18 luglio 2005
Accettato il 2 novembre 2005

Questa considerazione diventa di estrema importanza quando occorre passare dalla valutazione statistica generale alla valutazione delle esigenze terapeutiche del singolo paziente.

Inoltre, l'evento fratturativo non deve essere considerato l'unico rischio, anche se il più drammatico, della patologia osteoporotica.

L'indebolimento strutturale dell'osso, a partire dall'osteopenia, rappresenta, comunque, un fattore di aggravamento di altre patologie osteoarticolari eventualmente presenti.

Una deviazione assiale, infatti, può trovare motivo di aggravamento anche in conseguenza del cedimento strutturale delle trabecole ossee che sostengono il piano articolare. In tal caso l'evoluzione del processo artrosico può essere tale da necessitare una soluzione protesica e ciò rappresenta un evento tanto oneroso ed impegnativo quanto quello fratturativo.

La pratica quotidiana impone, quindi, di affinare l'identificazione di strumenti che possano, in un arco di tempo ragionevolmente breve, rendere evidenza dell'efficacia del trattamento intrapreso.

La mineralometria ossea computerizzata (MOC), in quanto analisi radiografica, non può essere considerata metodica di screening né, tantomeno, di monitoraggio nel breve periodo, avendo eseguibilità annuale.

Altre metodiche, come l'ultrasonometria del tessuto osseo, necessitano ancora di ulteriori approfondimenti per giungere a criteri standard di utilizzo e di interpretazione.

Il ricorso alla valutazione dei marcatori biochimici del metabolismo osseo è una delle strade percorribili ai fini dell'attuazione di strategie di monitoraggio¹⁻⁵.

Anche a tale riguardo molti studi dimostrano una correlazione statisticamente significativa tra la riduzione della eliminazione urinaria delle piridinoline, del Ctx e del Ntx e la riduzione dell'incidenza di nuove fratture⁶⁻⁸.

È ipotizzabile e plausibile che una modificazione dei marcatori biochimici avvenga prima di una modificazione significativa del dato mineralometrico.

Ne consegue la schematizzazione del processo osteoporotico in tre fasi evolutive: una prima fase (silente o I) dove la MOC è ancora normale ma la modificazione dei marcatori è già indice di alterazione dell'osso; una seconda fase (conclamata o II) dove l'indebolimento osseo si manifesta sia nella riduzione della densità minerale che nella modifica dei marcatori; infine, una terza fase (stabilizzata o III) dove l'esaurimento della vivacità metabolica del tessuto osseo conduce ad una apparente normalizza-

zione dei marcatori mentre la MOC si mantiene alterata. Basandosi, quindi, solo sui dati mineralometrici si corre il rischio di non riconoscere nella prima fase un paziente, invece, potenzialmente a rischio in quanto già sofferente nei meccanismi metabolici dell'osso. Il riconoscimento del paziente nella seconda fase vorrebbe dire non aver attuato una diagnosi precoce. Cogliere, infine, il paziente nella terza fase rappresenta un evento tardivo.

Per tali motivi è stato intrapreso uno studio in collaborazione tra la II Clinica Ortopedica della Seconda Università di Napoli ed il Presidio Sanitario Intermedio della ASL Napoli 1, valutando il profilo metabolico del tessuto osseo di 974 pazienti sia prima che dopo l'eventuale attuazione di un trattamento antiosteoporotico. Lo studio è relativo all'anno 2003.

MATERIALI E METODI

È stato ricercato in ogni paziente il profilo metabolico, relativo sia agli indici siero-ematici che a quelli urinari, secondo quanto riportato nella Tabella I. Tale profilo è stato sempre eseguito in occasione di controlli ematochimici trimestrali per apprezzare l'andamento della terapia intrapresa.

I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base all'età. La distribuzione percentuale per età nei gruppi esaminati era la seguente: Gruppo I (45-50 anni) 31%; Gruppo II (50-60 anni) 36%; Gruppo III (60-70 anni) 17%; Gruppo IV (> 70 anni) 16%.

Nell'ambito di ogni gruppo è stato distinto l'inquadramento per fase osteoporotica riscontrando le seguenti distribuzioni percentuali di pazienti:

Tab. I. Profilo metabolico eseguito.

Indici	Indici
Sieroematici	urinari
Ves	Calciuria/ 24 ore
Pcr	Piridinolina
Calcemia	Desossipiridinolina
Fosforemia	Idrossiprolina
Isoenzima osseo F.A.	Ctx
Isoenzima epatico F.A.	Ntx
Osteocalcina	
Paratormone	
Vitamina D	

- Gruppo I
normale 56%
fase I 38%
fase II 6%
fase III 0%
- Gruppo II
normale 42%
fase I 41%
fase II 17%
fase III 0%
- Gruppo III
normale 27%
fase I 29%
fase II 41%
fase III 7%
- Gruppo IV
normale 16%
fase I 18%
fase II 51%
fase III 15%

Il trattamento medico è stato intrapreso, secondo le attuali linee guida, solo in caso di osteoporosi in fase II. Sono stati quindi sottoposti a terapia medica 225 pazienti (Gruppo I 18, Gruppo II 59, Gruppo III 68, Gruppo IV 80) rappresentati in maggioranza da individui di età superiore ai 60 anni.

Le molecole utilizzate per il trattamento e gli schemi posologici sono stati i seguenti:

- Raloxifene 60 mg/die os;
- Clodronato 100 mg/settimana i.m.;
- Alendronato 70 mg/settimana os;
- Risedronato 5 mg/die o 35 mg/settimana os.

Abbiamo, però, voluto comparare i risultati del trattamento relativamente all'abbattimento dei marcatori anche in rapporto ad un indice di anabolismo osseo. Per questo motivo abbiamo ulteriormente suddiviso i pazienti in tre sottogruppi sulla base del profilo metabolico in senso anabolico, valutando le caratteristiche dell'isoenzima della fosfatasi ossea prima dell'inizio del trattamento. Sono stati quindi distinti un:

- sottogruppo A con Isoenzima della fosfatasi ossea normale;
- sottogruppo B con Isoenzima della fosfatasi ossea alto;
- sottogruppo C con Isoenzima della fosfatasi ossea basso.

Il profilo metabolico è stato ripetuto a tre mesi e a sei mesi dalla prima valutazione.

Abbiamo, così, raccolto i valori relativi alle modificazioni dei marcatori del riassorbimento osseo per ogni molecola utilizzata, sia in rapporto ai gruppi per età che ai sottogruppi relativi allo stato di partenza dell'isoenzima della fosfatasi ossea.

RISULTATI

L'analisi delle modificazioni indotte sui markers dalle terapie antiassorbitive, pur nella considerazione generale della efficacia di tutte le molecole, ha evidenziato alcune differenze tra le stesse molecole che inducono a considerazioni, certamente preliminari, ma meritevoli di ulteriori approfondimenti. I risultati sono riportati nelle Tabelle II, III, IV, V.

Tab. II. Risedronato.

	45/50 3 mesi	45/50 6 mesi	50/60 3 mesi	50/60 6 mesi	60/70 3 mesi	60/70 6 mesi	> 70 3 mesi	> 70 6 mesi
A	69%	78%	72%	80%	74%	82%	70%	78%
B	62%	68%	67%	72%	70%	75%	68%	76%
C	54%	62%	59%	70%	62%	74%	69%	75%

Tab. III. Clodronato.

	45/50 3 mesi	45/50 6 mesi	50/60 3 mesi	50/60 6 mesi	60/70 3 mesi	60/70 6 mesi	> 70 3 mesi	> 70 6 mesi
A	64%	78%	67%	80%	68%	82%	70%	74%
B	70%	81%	74%	88%	74%	89%	76%	83%
C	56%	62%	63%	68%	58%	64%	59%	66%

Tab. IV. Alendronato.

	45/50 3 mesi	45/50 6 mesi	50/60 3 mesi	50/60 6 mesi	60/70 3 mesi	60/70 6 mesi	> 70 3 mesi	> 70 6 mesi
A	69%	80%	70%	78%	74%	85%	70%	75%
B	66%	79%	68%	81%	72%	82%	68%	79%
C	72%	86%	75%	84%	76%	88%	74%	86%

Il risedronato (Tab. II) ha dimostrato, in ogni gruppo di età un maggior potere di abbattimento dei marcatori nel caso di pazienti appartenenti al sottogruppo A, vale a dire con isoenzima della fosfatasi ossea in partenza normale e, quindi, corrispondente ad una normale attività osteoblastica.

Il clodronato (Tab. III) agendo solo sugli osteoclasti, per incorporazione come analogo inattivo dell'ATP, esprimerebbe la migliore azione in condizioni reattive (isoenzima della fosfatasi ossea alto); si ridurrebbe la sua efficacia in caso di isoenzima di partenza basso (bassa attività osteoblastica) e con l'età, probabilmente in rapporto ad un calo metabolico generale.

Per l'alendronato (Tab. IV) la diminuzione percentuale maggiore si è manifestata, soprattutto, per il sottogruppo C (isoenzima di partenza basso). Ciò confermerebbe il dato dell'effetto degli aminobisfosfonati anche sugli osteoblasti attraverso l'induzione di attività tipo la produzione di osteoprogeterina.

Per il raloxifene invece (Tab. V) la maggiore efficacia sembra esprimersi nelle fasi di vita postmenopausale, quasi a vicariare una sensibilità ormonale ancora in atto. Con l'aumentare dell'età la sensibilità risulterebbe meno evidente.

CONCLUSIONI

In conclusione, da questo studio, che è stato di osservazione, scaturiscono alcune considerazioni che, seppure preliminari, risultano a nostro avviso rilevanti per proseguire nell'approfondimento di questo argomento.

Risulterebbe, infatti, che:

- ogni molecola esprimerebbe potenzialità diverse;
- si potrebbe formulare l'ipotesi di utilizzo di molecole diverse a seconda della fase del processo osteoporotico;
- si potrebbe personalizzare il trattamento di un paziente tenendo conto del suo profilo metabolico di partenza.

Tab. V. Raloxifene.

	45/50 3 mesi	45/50 6 mesi	50/60 3 mesi	50/60 6 mesi	60/70 3 mesi	60/70 6 mesi	> 70 3 mesi	> 70 6 mesi
A	72%	80%	67%	70%	56%	64%	51%	59%
B	64%	79%	61%	72%	54%	61%	52%	54%
C	64%	79%	61%	72%	54%	61%	52%	54%

BIBLIOGRAFIA

- Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. *Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis.* J Bone Min Res 1997;12:59-65.
- Espinosa JR. *Sobre el uso clinico de los nuevos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo.* Med Clin 1998;111:259-62.
- Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. *Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment.* J Clin End Met 1994;79:1693-700.
- Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, et al. *Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine.* J Bone Min Res 1994;9:135-42.
- Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. *A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type 1 collagen cross-linked N-telopeptides in urine.* J Bone Min Res 1992;7:1251-8.
- Garnero P. *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EDIPOS prospective study.* J Bone Min Res 1996;11:1531-8.
- Ravn P, Christiansen JO, Baumann M, Clemmesen B. *Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment.* Bone 1998;22:559-64.
- Rosen CJ, Chesnut CH, Mallinak NJ. *The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium Supplementation.* J Clin End Met 1997;82:1904-10.