

Press Report

1° Congresso Congiunto della *International Bone and Mineral Society* e della *European Calcified Tissue Society*

L. Molfetta

Nel Giugno 2001 si è svolto a Madrid il 1° Congresso Congiunto della *International Bone and Mineral Society* e della *European Calcified Tissue Society*.

Giornalisti di tutte le testate scientifiche ortopediche e reumatologiche dei diversi paesi europei, fra cui il GIOT, sono stati invitati ad un media briefing sullo stato delle ricerche in tema di osteoporosi e terapie correlate; specificatamente gli argomenti oggetto della conferenza stampa sono stati il ruolo del PTH come nuova frontiera della terapia delle fratture osteoporotiche nelle donne, l'analisi dell'efficacia del raloxifene (studio MORE), criteri di valutazione e quantificazione dell'osteoporosi. Speakers del *media briefing* sono stati i Prof. Pierre D. Delmas dell'Università di Lione e Direttore dell'Istituto Nazionale delle ricerche mediche in Francia, il Prof. Jean-Yves Reginster, chirurgo ostetrico e professore dell'Università di Liegi (Belgio), Erik Fink Eriksen, capo del Dipartimento di Endocrinologia dell'Università di Aarhus in Danimarca, José R. Zanchetta, Direttore del Dipartimento di ricerche metaboliche in Argentina e infine Nelson B. Watts, Direttore del centro studi dell'Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'osso di Cincinnati (USA).

Sono stati anzitutto ribadite le principali acquisizioni in tema di epidemiologia della malattia.

L'osteoporosi è un problema globale, che colpisce circa 150 milioni di persone al mondo. Colpisce fino al 50% delle donne in postmenopausa e dal momento che la popolazione mondiale sta aumentando ed anche invecchiando, l'osteoporosi diventa sempre più una causa significativa di mortalità e morbilità.

I costi medici annuali per trattare 2,3 milioni di fratture osteoporotiche sia in Europa che negli Stati Uniti ammontano a 27 milioni di US\$.

Le donne che hanno già sofferto di fratture vertebrali hanno una probabilità 5 volte superiore di soffrire di una successiva frattura osteoporotica, come una frattura all'anca, rispetto alle donne che non hanno sofferto di una prima frattura vertebrale. Una donna su 4 di oltre 60 anni d'età può rompersi un osso a causa dell'osteoporosi.

Le donne con osteoporosi che hanno avuto 2 o più fratture in precedenza sono 9 volte a maggior rischio di future fratture rispetto a quelle che non ne hanno mai sofferto.

Entro il 1° anno dopo aver avuto una frattura vertebrale, 1 donna su 5 subirà un'ulteriore frattura – evidenziando che l'osteoporosi può essere una malattia progressione rapida una volta verificatasi una prima frattura.

Relativamente allo studio *MORE sul raloxifene*, primo SERM (modulatore selettivo dei recettori estrogenici) già commercializzato per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post menopausa, sono stati confermati a 4 anni i dati di efficacia clinica con una riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali pari al 49% nelle donne in post menopausa senza precedenti fratture, e del 34% nelle

donne con precedenti fratture vertebrali. Il raloxifene ha inoltre evidenziato già dopo il primo anno di terapia una riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali cliniche del 68%.

Sono stati presentati e discussi i risultati dello studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med*, maggio 2001) relativi alla ricostruzione della massa ossea da parte del farmaco in sviluppo della Eli Lilly and Company, o *rhPTH 1-34* (*teriparatide, da DNA ricombinante*).

I risultati mostrano che *rhPTH 1-34* riduce in modo significativo il rischio di fratture vertebrali da moderate a gravi fino al 90% ed abbassa il rischio generale di fratture non vertebrali del 54% in confronto al placebo nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi. Il farmaco è attualmente in revisione da parte dell'FDA statunitense e, quando approvato, sarà il primo agente ricostitutivo della massa ossea disponibile per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa.

Secondo gli Autori dello studio, gli effetti del trattamento con *rhPTH 1-34* superano quelli riportati per altri trattamenti in donne con la stessa patologia.

rhPTH 1-34 è stato associato a riduzioni significative del rischio di fratture vertebrali e non, e ad un significativo decremento del rischio di fratture vertebrali più gravi che hanno conseguenze serie per le donne con osteoporosi.

Nello studio sono state arruolate 1637 donne in postmenopausa con fratture correlate all'osteoporosi; randomizzate ad un'iniezione giornaliera di placebo (n=544) o a 20 microgrammi (n=541) o a 40 microgrammi (n=552) di *rhPTH 1-34*. Tutte le partecipanti hanno ricevuto quotidianamente supplementi di calcio e vitamina D.

La durata del trattamento è stata fino a 24 mesi, con una media di 18 mesi.

I principali risultati dello studio sono stati anzitutto la *riduzione del rischio di fratture vertebrali*. Confrontato con il placebo, il farmaco della Lilly riduce significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali (una o più) del 65% (20 µg) e del 69% (40 µg), delle fratture vertebrali multiple (due o più) del 77% (20 µg) e dell'86% (40 µg) e delle fratture vertebrali da moderate a gravi del 90% (20 µg) e del 78% (40 µg).

Si è dimostrata inoltre una *riduzione del rischio di fratture non-vertebrali* dovute alla fragilità ossea (come al polso, anca, caviglia/piede, costole, etc.) del 53% (20 µg) e del 54% (40 µg).

Infine il farmaco ha dimostrato una importante efficacia

sul recupero della *densità minerale ossea (BMD)*, in confronto al placebo. A dosaggi del farmaco di 20 µg e di 40 µg sono stati dimostrati aumenti significativi già dopo tre mesi di terapia della BMD rispettivamente del 9% e del 13% alle vertebre, del 3% e del 6% all'anca, del 2% e del 4% in tutte le altre aree dell'apparato scheletrico.

Questo studio è il culmine di più di 70 anni di lavoro sull'ormone paratiroideo. Un frammento di quest'ormone naturale, il primo di una nuova classe di farmaci, accelera la formazione della massa ossea. La conseguenza è l'irrobustimento dell'osso e l'aumento della massa ossea nelle donne in post menopausa affette da osteoporosi.

“Nel prossimo futuro, gli agenti per la ricostruzione della massa ossea possono aprire un nuovo capitolo nel trattamento dell'osteoporosi”, sostiene il Professore Pierre D. Delmas, MD, Ph.D., *President, International Osteoporosis Foundation*. “I promettenti risultati dello studio clinico sul farmaco in sviluppo da parte della Lilly, ci portano molto vicino a fornire un trattamento che potrebbe agire in un modo innovativo, promuovendo la formazione di nuovo tessuto osseo. Questa è un'esigenza critica per donne con fratture esistenti o scarsa massa ossea che necessita di un intervento per prevenire fratture future”.

In media, le partecipanti allo studio avevano 69 anni d'età ed erano in menopausa da 21 anni, avevano avuto almeno una o due precedenti fratture vertebrali e avevano un valore di T-score vertebrale di -2,6. L'arruolamento si è basato su criteri specifici e la valutazione delle preesistenti fratture vertebrali causate dall'osteoporosi. Per classificare la gravità delle fratture come lievi, moderate o gravi è stata usata una scala di graduazione convenzionale (Genant et al.).

La diminuzione di altezza ed il mal di schiena nuovo od in continuo peggioramento – sintomi comuni associati all'osteoporosi e alle fratture correlate – sono stati riportati, da un punto di vista statisticamente significativo, meno gravi per i gruppi in trattamento con *rhPTH 1-34*, in confronto a quelli trattati con placebo. In generale, il mal di schiena nuovo o in peggioramento è stato riportato dal 23% del gruppo con placebo rispetto al 17% (20 µg) ed al 16% (40 µg) del gruppo in trattamento. Tra le 105 donne che soffrivano di nuove fratture vertebrali, la media della diminuzione di altezza associata alle fratture era di 1,1 cm per il gruppo con placebo rispetto a 0,2 cm (20 µg) ed a 0,3 cm (40 µg) nei gruppi in trattamento.

Gli effetti collaterali del trattamento sono stati lievi o

moderati e correlati al dosaggio del farmaco. Al dosaggio di 20 µg, sono stati riportati vertigini e crampi alle gambe rispettivamente nel 9% e 3% di donne, rispetto al 6% e 1% con placebo. Al dosaggio di 40 µg, nausea o mal di testa si sono avuti nel 18% e 13% rispettivamente, in confronto all'8% e 8% con placebo.

“rhPTH 1-34 si propone quindi come un agente per la ricostruzione della massa ossea e rappresenta un innovativo passo avanti nella ricerca biotecnologica,” come ha sottolineato Dr. John Lechleiter, *Executive Vice President, Pharmaceutical Product and Corporate Development*, Lilly. “Siamo certi che rhPTH 1-34 ed il raloxifene hanno una posizione importante nella cura dell'osteoporosi. L'osteoporosi è un problema globale, che colpisce 150 milioni di persone al mondo, fino al 50% delle donne in postmenopausa e, poiché la popolazione mondiale aumenta ed invecchia proporzionalmente, questa malattia sta diventando una causa significativa di aumento di mortalità e di morbilità. La Lilly si impegna a fornire opzioni terapeutiche per medici e pazienti, dalla prevenzione negli stadi iniziali dell'osteoporosi fino al trattamento per le forme più gravi di questa malattia”.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ *Boning Up on Osteoporosis: A Guide to Prevention and Treatment*. National Osteoporosis Foundation. 2000, p. 2.
- ² *1996 and 2015 Osteoporosis Prevalence Figures. State-by-State Report*. National Osteoporosis Foundation. 1997, Executive Summary, 1996/2015 Prevalence Figures.
- ³ *Consensus Conference: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy*. JAMA 2001;285:787.
- ⁴ Chrischilles E, et al. *A Model of Lifetime Osteoporosis Impact*. Arch Intern Med 1991;151:2026-32.
- ⁵ Notelovitz M. *Osteoporosis: Prevention Diagnosis and Management*. Second Edition 1997, p. 46.
- ⁶ Lindsay R, et al. *Risk of New Spinal Fracture in the Year Following Fracture*. JAMA 2001;285:320-324.
- ⁷ Wasnich R. *What is a Fragility Fracture?* The Aging Skeleton 1999;28:334-336.
- ⁸ McClung M, et al. *Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women*. N Engl J Med 2001;344:338.
- ⁹ Gold D, Lyles K. *Fractures: Effects on Quality of Life*. The Aging Skeleton 1999;32:373-5.
- ¹⁰ *Boning Up on Osteoporosis: A Guide to Prevention and Treatment*. National Osteoporosis Foundation 2000, p. 44.
- ¹¹ *The PDR Family Guide to Women's Health and Prescription Drugs*. New Jersey, Medical Economics 1994, p. 374.
- ¹² Hall M. *Target Osteoporosis*. ABPI, London, 1996.
- ¹³ International Osteoporosis Foundation Annual Report 1998.
- ¹⁴ *You Should Know the Facts*. National Osteoporosis Society, UK.
- ¹⁵ International Osteoporosis Foundation. 1998 World Osteoporosis Day information.