

## MANAGEMENT CLINIC: TRATAMENT

### CONȚINUTUL CURSULUI

- Modalități terapeutice
- Terapia anti-resorbtivă vs terapia anabolică
- Pierderea efectului după întreruperea terapiei
- Terapia combinată

Majoritatea tratamentelor antiosteoporotice disponibile sunt terapii anti-resorbtive. Estrogenii (terapia de substituție hormonală, TSH) au fost înlocuiți în mare măsură de alte clase anti-resorbtive, urmare a preocupării crescânde privind efectele adverse asociate folosirii îndelungate (în mod particular în urma publicării rezultatelor studiului *Women's Health Initiative = WHI*, vezi cursul 11). Celelalte clase de agenți anti-resorbtivi sunt reprezentate de bisfosfonați, modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (*Selective Estrogen Receptor Modulators = SERMs*) și calcitonină. Singurul tratament anabolic folosit în mod curent este fragmentul 1-34 al parathormonului (teriparatid). Un tratament recent, disponibil în unele țări, este ranelatul de stronțiu (RS). Mecanismul de acțiune al RS nu este pe deplin înțeles, dar pare să implice un efect dual: o ușoară reducere a resorbției osoase și menținerea sau o ușoară creștere a formării osoase.

### TERAPII ANTIRESORBTIVE

Rațiunea terapiei anti-resorbtive rezidă în existența la nivelul situsurilor de remodelare a unei balanțe osoase negative. Această balanță negativă reprezintă baza structurală a pierderii osoase și a alterărilor progresive ale microarhitecturii osoase, caracterizate prin:

- subțiere corticală,
- porozitate intracorticală,
- subțiere trabeculară și
- scădere/pierdere a conectivității (trabeculare).

În această prelegere vor fi prezentate următoarele terapii anti-resorbtive:

- SERMs:
  - Raloxifen
- Bisfosfonați:
  - Alendronat
  - Risedronat

### MODULATORII SELECTIVI AI RECEPTORILOR ESTROGENICI

*SERMs* acționează ca agoniști estrogenici în unele țesuturi și ca antagoniști estrogenici în altele și, în mod ideal, își validează acțiunea estrogen-protectivă osoasă fără a determina efecte secundare estrogen-dependente în alte țesuturi. Actualmente, singurul *SERM* disponibil pe piață este raloxifenul. Raloxifenul reduce *turnover*-ul osos și previne pierderea osoasă fiind indicat în prevenirea și tratamentul fracturilor vertebrale la femeile în postmenopauză. Studiile clinice au arătat că incidența fracturilor vertebrale incidente (fracturi „noi“) este redusă cu 30-50%, în funcție de existența respectiv absența fracturilor vertebrale prevalente (anterioare/preexistente). În condițiile dozei zilnice de 60 mg, riscul relativ a fost de 0,7 (95% IC, 0,6-0,9) respectiv 0,5 (95% IC, 0,3-0,7) în cazul femeilor cu și respectiv fără fracturi vertebrale prevalente (studiul *MORE = Multiple Outcomes of RaloxifenE*) (figura 1). Nu s-a demonstrat că raloxifenul reduce incidența fracturii de șold sau a altor fracturi non-vertebrale (figura 2).

Raloxifenul reduce nivelul colesterolului seric, inducând o scădere dependentă de doză a colesterolului total și LDL-colesterolului (în medie cu 11%, la doza de 60 mg), fără a influența semnificativ

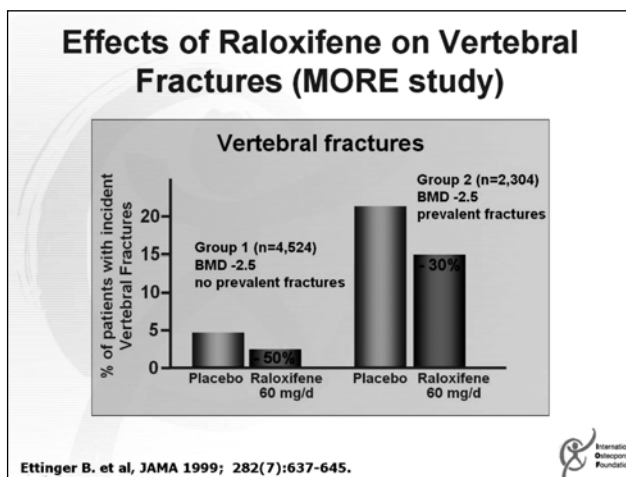


Figura 1

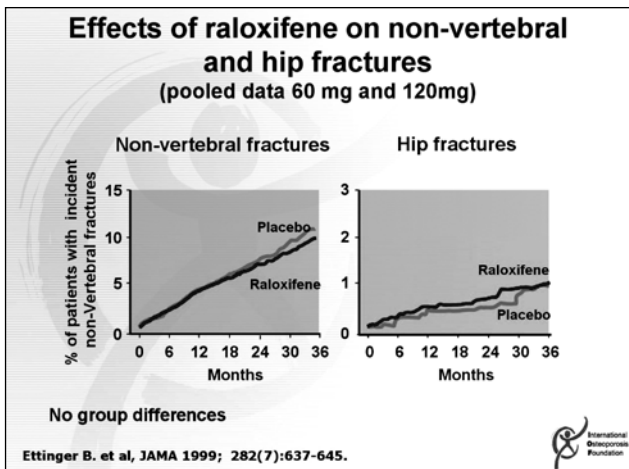


Figura 2

nivelul HDL-colesterolului sau al trigliceridelor. În studiul *MORE*, raloxifenul nu a influențat semnificativ riscul evenimentelor cardiovasculare al ansamblului populației studiate, dar a redus semnificativ acest risc într-un subgrup de 1.035 femei cu risc cardiovascular bazal crescut (RR 0,60; IC 0,38-0,95 pentru ambele doze de raloxifen: 60 mg și 120 mg). Efectul raloxifenului asupra morbidității și mortalității asociate bolii coronariene ischemice urmează să fie evaluat la 10.000 femei în postmenopauză cu risc crescut de boală cardiovasculară (studiul *RUTH = Raloxifene Use in The Heart*). În studiul *MORE*, raloxifenul a indus o reducere semnificativă a cazurilor de cancer de sân (atât a formelor non-invasive cât și a celor invazive) detectate pe baza mamografiilor anuale, cu un risc relativ de 0,30 (95% IC, 0,2-0,6) (figura 3). O proporție însemnată a pacientelor din studiul *MORE* a fost înrolată într-un studiu „de confirmare” dublu orb, *placebo*-controlat, cu durata de patru ani (*CORE*), în care pacientelor care primiseră raloxifen 120 mg/24h li s-a administrat doza aprobată de 60 mg/24h. Rezultatele studiului *CORE* au fost publicate recent: în condițiile înrolării unui număr de 3.510 femei,

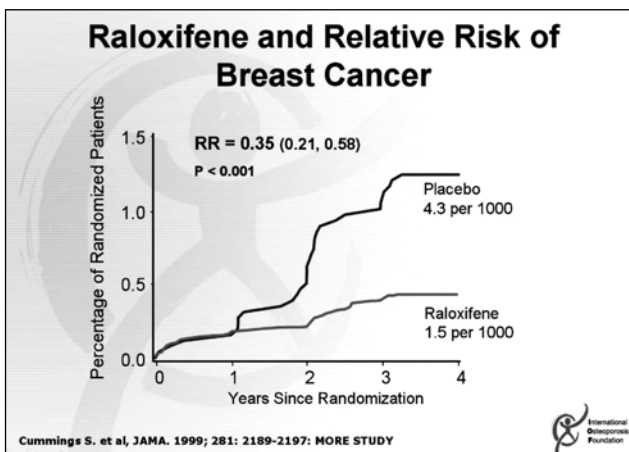


Figura 3

incidența pe 4 ani a cancerului de sân invaziv respectiv a cancerului de sân invaziv estrogen-receptor (ER) pozitiv a fost redusă cu 59% (RR 0,41; 95% IC 0,24-0,71) respectiv 66% (RR 0,34; 95% IC 0,18-0,66) în grupul tratat cu raloxifen, comparativ cu *placebo*. Nu au existat diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește incidența cancerului de sân invaziv ER negativ. Pe durata totală, de 8 ani a celor două studii (*MORE* și *CORE*) incidența cancerului de sân invaziv respectiv a cancerului de sân invaziv ER-positiv a fost redusă cu 66% (RR 0,34; 95% IC 0,22-0,50) respectiv 76% (RR 0,24; 95% IC 0,15-0,40) în grupul tratat cu raloxifen, comparativ cu *placebo*.

Raloxifenul pare să nu posede activitate estrogenagonistă la nivelul endometrului. Analiza de ansamblu a tuturor studiilor de fază III cu raloxifen a demonstrat absența creșterii grosimii endometrului evaluată prin ultrasonografie (chiar dacă a existat o ușoară creștere a numărului pacientelor cu prezență de lichid în cavitatea uterină), absența creșterii incidenței bioptice a hiperplaziei/proliferării endometriale și o scădere ne semnificativă a riscului cancerului endometrial (cu toate că numărul total de cazuri este încă mic). Clinic, nu există o creștere a sângerărilor vaginale în cazul tratamentului cu raloxifen comparativ cu *placebo*.

Profilul de siguranță al raloxifenului, bine documentat în studiul *MORE*, este unul favorabil, cu o singură excepție (severă dar rară): tromboembolismul pulmonar. Riscul relativ de tromboză venoasă profundă/embolie pulmonară este similar cu cel al TSH și tamoxifenului, sugerând un mecanism de producere similar. Riscul pare să fie maxim în primele 6 luni de terapie. Boala tromboembolică (tromboza venoasă profundă sau embolia pulmonară) a apărut cu o frecvență semnificativ mai mare la grupul tratat cu raloxifen, pe durata celor 4 ani de desfășurare a studiului *MORE* (1,44, 3,32 și 3,63 evenimente/1.000 femei/an în grupul *placebo*, raloxifen 60 mg/24h și respectiv 120 mg/24h). Alte efecte adverse au fost rare: sindroame pseudogripale, bufeuri de căldură (cu aproximativ 3,3% mai numeroase în grupul cu raloxifen decât în grupul *placebo*) și crampe musculare la nivelul membrelor inferioare.

Din perspectiva tratamentului osteoporozei, alte trei *SERMs* (basedoxifen, lasofoxifen și arzoxifen) fac obiectul unor studii clinice de fază III aflate în desfășurare.

## BISFOSFONAȚII

Bisfosfonații au fost folosiți pe scară largă în bolile metabolice osoase, în decursul ultimilor 30

de ani. Studiile adecvate de evaluare a eficacității reducerii riscului fracturilor de fragilitate la femeile în postmenopauză cu osteoporoză sunt de dată mai recentă. Etidronatul a fost primul bisfosfonat înregistrat în Europa. Alendronatul și risedronatul reprezintă, în momentul de față, bisfosfonații cu cea mai largă utilizare, pe plan mondial, în tratamentul osteoporozei. Ibandronatul oral (150 mg o dată/lună) este de asemenea disponibil în majoritatea țărilor, pentru tratamentul osteoporozei de postmenopauză. Forma de administrare intravenoasă a zolendronatului este aprobată pentru patologia osoasă neoplazică și în curs de evaluare pentru indicația în osteoporoză.

## ALENDRONATUL

Numeroase studii randomizate, dublu orb, *placebo*-controlate au demonstrat că alendronatul oral crește densitatea minerală osoasă (DMO). Studiul *FIT-1 (Fracture Intervention Trial)*, în care au fost evaluate 2.027 femei cu cel puțin o fractură vertebrală prevalentă, tratate cu 5 mg/24h în primii 2 ani de studiu, ulterior cu 10 mg/24h în cel de-al treilea an, a demonstrat o reducere semnificativă, cu 50%, a fracturilor vertebrale, de antebraț distal și de șold (dar nu și a ansamblului fracturilor non-vertebrale) comparativ cu *placebo* (Black și col, 1996). Pornind de la aceeași bază de recrutare, pacientele cu DMO scăzută, dar fără fracturi prevalente la inițiere au fost randomizate pentru cea de-a II-a etapă a studiului (*FIT-2*), cu durată de 4 ani. În aceste circumstanțe, a existat o ușoară scădere a incidenței fracturilor clinice la grupul tratat cu alendronat, dar care nu atins semnificația statistică ( $p = 0.07$ ) în ciuda dimensiunii eșantionului studiat (peste 4.000 femei) și a duratei tratamentului (Cummings și col, 1998). Incidența fracturilor vertebrale incidente („noi”) morfometrice a fost semnificativ redusă în urma tratamentului. În situația în

care analiza a fost aplicată treimii cu cea mai mică DMO (ex cu scor  $T < -2,5$ ), reducerea fracturilor clinice a fost semnificativă. Rezultate au fost similare și în cazul în care valoarea „prag” a scorului  $T$  a fost stabilită la  $-2,0$ . Recent au fost publicate rezultatele unor analize pre-specificate ale efectului alendronatului asupra populației studiului *FIT-1* și a 1.631 paciente din *FIT-2* (ex. cu scor  $T < -2,5$  la nivelul colului femural) (Black și col, 2000, vezi figura 4). Riscul relativ de fractură, în condițiile terapiei cu alendronat timp de 3-4 ani (IC 95%) a fost de 0,47 (0,26-0,79) pentru fractura de șold, 0,52 (0,42-0,66) pentru fracturile vertebrale incidente morfometrice, 0,55 (0,36-0,82) pentru fracturile vertebrale simptomatice și 0,70 (0,59-0,82) pentru totalitatea fracturilor clinice. Reducerea riscului de fractură a fost semnificativă statistic la 12 luni pentru totalitatea fracturilor clinice și pentru fracturile vertebrale și la 18 luni pentru fracturile de șold.

Eficacitatea alendronatului 10 mg/24h a fost demonstrată recent în cadrul unui studiu de 2 ani, dublu orb, controlat *placebo*, în care au fost evaluați 241 bărbați (cu vârste între 31 și 87 ani, media 63) cu osteoporoză definită printr-un scor  $T$  la nivelul colului femural  $< -2,0$  sau  $< -1,0$ , în prezența unei fracturi de fragilitate (Orwoll și col, 2000). Creșterea, la 2 ani, a DMO a fost comparabilă cu cea observată în cazul femeilor, cu o creștere medie comparativ cu *placebo* de 5,3%, 2,6% și 1,6% la nivelul coloanei vertebrale lombare, șoldului (*total hip*) și respectiv corpului întreg (*total body*). Creșterea DMO a fost independentă de nivelul seric al testosteronului liber (suboptimal la o treime dintre pacienți), nivelul estradiolului seric și vârstă. Incidența fracturilor vertebrale a fost mai mică în grupul cu alendronat decât în grupul *placebo* (0,8% vs. 7,1%,  $p = 0,02$ ), la fel și reducerea înălțimii vertebrale (0,6 vs 2.4 mm,  $p = 0,02$ ).

Alendronatul este aprobat pentru tratamentul osteoporozei, în administrare zilnică de 10 mg sau săptămânală de 70 mg, în majoritatea țărilor și pentru prevenirea osteoporozei, în administrare zilnică de 5 mg sau administrare săptămânală de 35 mg, în SUA.

## RISEDRONATUL

Două studii mari au evaluat abilitatea risedronatului de a reduce riscul fracturilor vertebrale incidente la femeile în postmenopauză, cu fracturi vertebrale prevalente, după vârsta de 60 de ani, în SUA (Harris și col, 1999), Europa și Australia (Reginster și col, 2000) (figura 5). Studiul american

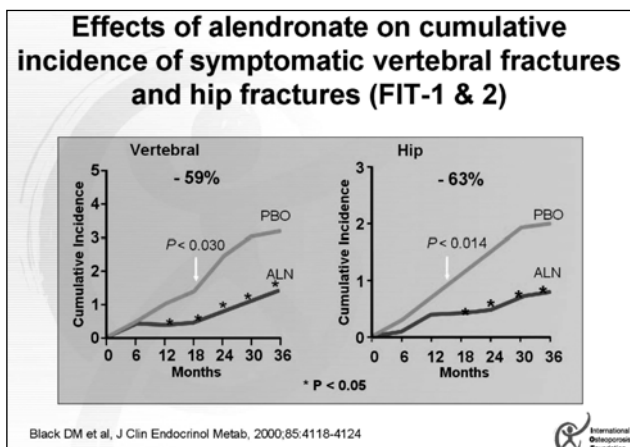


Figura 4

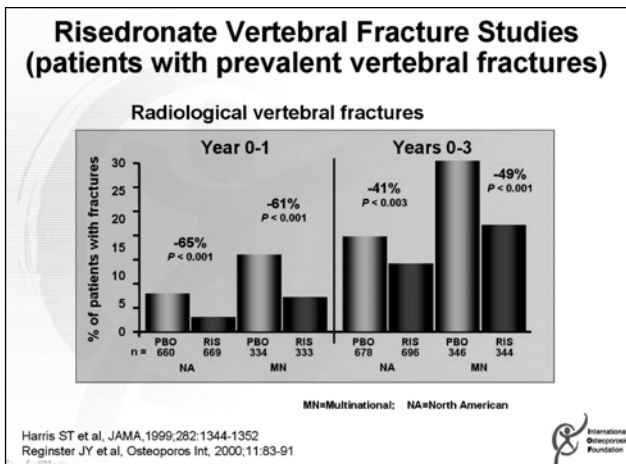


Figura 5

a evaluat 2.458 femei tratate cu risedronat 2,5 mg/24h, 5 mg/24h sau placebo, în asociere cu calciu 1 g și vitamina D 500 UI zilnic, pentru toate participantele în studiu. Grupul cu risedronat 2,5 mg/24h a întrerupt tratamentul după 1 an, celelalte două grupuri l-au continuat timp de 3 ani. În ciuda unei rate relativ ridicate de pierderi, risedronatul în doză de 5 mg/24h a redus incidența cumulativă a fracturilor vertebrale incidente cu 41% după 3 ani ( $p = 0,003$ ) și cu 65% ( $p < 0,001$ ) după primul an. Fracturile non-vertebrale au fost reduse cu 39% ( $p = 0,02$ ). A existat o creștere a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, șoldului și radiusului și o scădere a markerilor turnover-ului osos. În studiul multi-național au fost incluse 1.226 femei cu cel puțin două fracturi vertebrale prevalente. Reducerea fracturilor vertebrale după 3 ani de risedronat 5 mg/24h a fost de 49% în timp ce reducerea incidenței fracturilor non-vertebrale nu a atins semnificația statistică. În ambele studii, DMO vertebrală și la nivelul șoldului a fost semnificativ crescută în grupul tratat cu risedronat în comparație cu placebo și respectiv cu DMO inițială. În situația în care au fost grupate toate femeile cu scor T vertebral  $< -2,5$ , dar fără fracturi vertebrale prevalente, tratate cu risedronat 5 mg/24h ( $n = 640$ ), incidența la 3 ani de tratament a primei fracturi vertebrale a fost de 9,4% în grupul placebo și 2,6% în grupul cu risedronat (75% reducere a riscului, 95% IC 37% - 90%,  $p = 0,002$ ) (Heaney și col, 2002).

În studiul HIP (Hip Intervention Program) au fost evaluate 9.331 femei vârstnice, stratificate în două grupuri pe baza criteriilor de includere, tratate cu risedronat (2,5 sau 5 mg/24h) sau placebo (figura 6) (McClung și col, 2001). În Grupul I, care a cuprins 5.445 femei cu vârsta între 70-79 ani, cu diagnostic de osteoporoză stabilit pe baza DMO scăzute, incidența fracturilor de șold a fost mai mică în condițiile tratamentului cu risedronat comparativ

cu placebo (3,2% vs 1,9%, reducere cu 40% a riscului relativ,  $p < 0,01$ ). La pacientele cu fracturi vertebrale prevalente, reducerea riscului fracturii de șold, în condițiile tratamentului cu risedronat a fost de 60% ( $p = 0,003$ ). Grupul II a cuprins 3.886 femei cu vârsta peste 80 ani, în majoritate recrutate pe baza factorilor clinici de risc pentru fractură de șold (în relație cu un risc crescut de cădere). Spre deosebire de grupul I, în grupul II nu a existat o reducere a fracturilor de șold în condițiile tratamentului cu risedronat (figura 6). Analiza de ansamblu a ambelor grupuri a arătat o reducere cu 30% a fracturilor de șold ( $p = 0,02$ ) după 3 ani de tratament cu risedronat, dar absența dovezilor clare de eficiență în cel de-al doilea grup subliniază necesitatea recomandării „țintite” a tratamentului cu bisfosonați pacienților cu osteoporoză confirmată prin măsurarea densitometrică a DMO.

**Effect of Risedronate on Hip Fracture Risk**

	Incidence (%)		RR	p
	Risedronate	Placebo		
Overall	2.8	3.9	0.7 (0.6-0.9)	0.02
age 70-79 yrs				
with OP	1.9	3.2	0.6 (0.4-0.9)	0.009
with vert. Fx	2.3	5.7	0.4 (0.2-0.8)	0.003
no vert. Fx	1.0	1.6	0.6 (0.3-1.2)	ns
age >80 yrs				
with > 1 clinical risk factor	4.2	5.1	0.8 (0.6-1.2)	ns

McClung M et al. NEJM 2001;344:333

Figura 6

În concluzie, bisfosonații:

- încetinesc progresia pierderii de masă osoasă prin scăderea ratei remodelării osoase,
- nu determină o balanță osoasă pozitivă, în sensul că nu există o creștere propriu-zisă a masei osoase, ci este prevenită pierderea minerală osoasă,
- conținutul mineral osos crește din cauza amplificării mineralizării secundare în condițiile reducerii ratei turnover-ului osos (cu (re)umplerea spațiului de remodelare) și
- creșterea conținutului mineral osos este răspunzătoare, în parte, de scăderea riscului de fractură.

## TRATAMENTUL OSTEOANABOLIC

### Parathormonul (PTH)

Hiperparatiroidismul secundar, rezultat al reducerii absorbției intestinale a calciului, cu creșterea

consecutivă a resorbției osoase, reprezintă un determinant major al riscului de fractură de șold la populația vârstnică. Cu toate acestea, o serie de date experimentale au condus la descoperirea că PTH are și o acțiune osteoanabolică, în condițiile expunerii *intermitente* la concentrații sanguine ridicate (spre deosebire de expunerea *continuă* la concentrații serice moderat crescute, caracteristică hiperparatiroidismului uman, figurile 7-8).

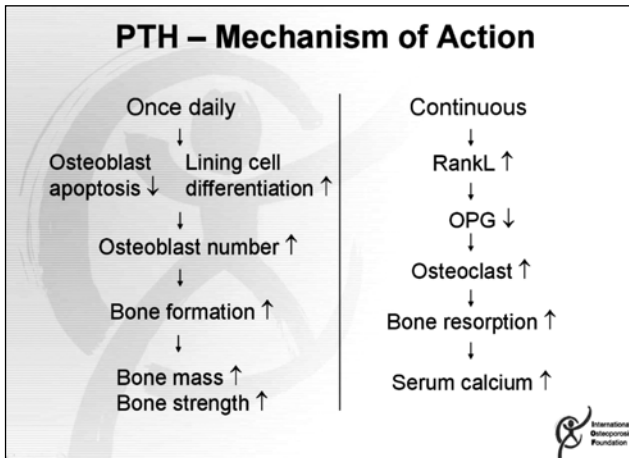


Figura 7

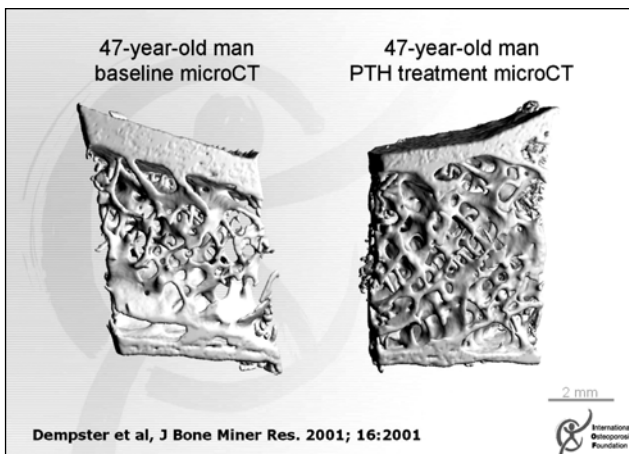


Figura 8

Pentru evaluarea efectului PTH (fragmentul 1-34 aminoterminal = teriparatid) asupra fracturilor au fost studiate 1.637 femei în postmenopauză cu fracturi vertebrale prevalente, tratate cu PTH (1-34) 20 sau 40  $\mu\text{g}$ , în auto-administrare subcutanată zilnică, respectiv *placebo* (Neer și col, *Fracture Prevention Trial = FPT*). Radiografiile toracice au fost obținute la începutul și sfârșitul studiului (durată medie de observație 21 luni). Măsurarea seriată a masei osoase s-a făcut prin tehnica absorbtometriei bifotonice cu raze X (DXA). Fracturile incidente au apărut la 14% dintre participantele din grupul *placebo* și la 5% și 4% dintre femeile din grupul tratat cu PTH 20  $\mu\text{g}$  respectiv 40  $\mu\text{g}$ . În comparație cu grupul

*placebo*, riscul relativ de fractură a fost de 0,35 respectiv 0,31 (95% IC 0,22-0,55 respectiv 0,19-0,50) (figura 9). Fracturile de fragilitate non-vertebrale au apărut la 6% dintre participantele din grupul *placebo* și la 3% dintre femeile din cele două grupuri tratate cu PTH (RR 0,47 și 0,46, 95% IC 0,25-0,88 respectiv 0,25-0,86).

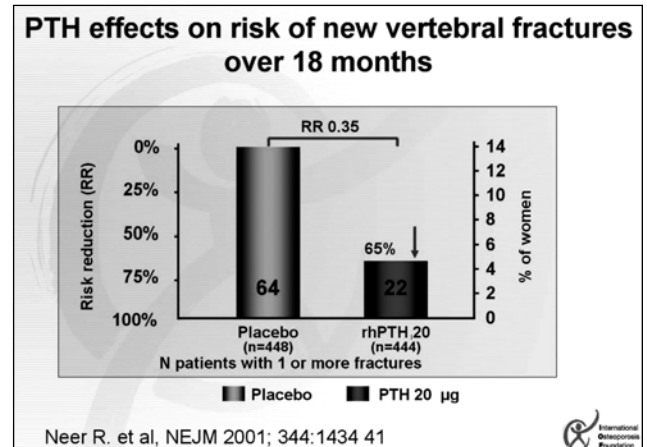


Figura 9

Comparativ cu *placebo*, dozele de 20  $\mu\text{g}$  și 40  $\mu\text{g}$  de PTH au determinat o creștere a DMO cu 9 și 13% la nivelul coloanei vertebrale lombare și cu 3 și 6% la nivelul colului femural. Doza de 40  $\mu\text{g}$  a redus cu 2% DMO la nivelul diafizei radiusului. Ambele doze au crescut conținutul mineral al corpului întreg; cu 2 și 4% mai mult decât *placebo*. PTH determină doar efecte secundare minore (ocasional, greață și cefalee). Eficacitatea antifracturară vertebrală a PTH nu a fost influențată/modulată de vârsta subiecților (< 65 ani, 65-75 ani sau > 75 ani), valorile inițiale ale DMO spinale (scor T < -2,5 sau > -2,5) sau numărul fracturilor vertebrale prevalente (1, 2 sau mai multe fracturi) (Marcus și col, 2003).

Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, PTH:

- stimulează apozitia periostală și endocorticală,
  - crește diametrul osului și grosimea corticală,
  - crește porozitatea intracorticală (suprafața endocorticală),
  - crește rezistența osoasă corticală,
- crește rata formării osoase trabeculare, rata apozității minerale și grosimea trabeculară,
  - sporește rezistența osoasă trabeculară.

Din cauza apariției osteosarcomului (la șobolani, tratați cu doze foarte mari de teriparatid), durata tratamentului este limitată la 18 luni (Uniunea Europeană) sau 24 luni (SUA). Teriparatidul se administrează sub formă de injecții subcutanate zilnice.

## MECANISM NECUNOSCUT: POSIBILĂ ACȚIUNE DUALĂ, ANTIREZORBATIVĂ ȘI ANABOLICĂ

### Ranelatul de stronțiu

Mecanismul de acțiune al ranelatului de stronțiu (RS) nu este pe deplin cunoscut, dar pare să implice un efect dual: o ușoară reducere a rezorbției osoase și menținerea sau o ușoară creștere a formării osoase (figura 10). *In vitro* s-a demonstrat că amplificarea formării osoase este rezultatul stimulării diferențierii preosteoblastelor în osteoblaste și creșterii consecutive a sintezei matricei osoase; reducerea rezorbției osoase este rezultatul inhibării diferențierii preosteoclastelor în osteoclaste și supresiei activității rezorbitive a acestora din urmă.

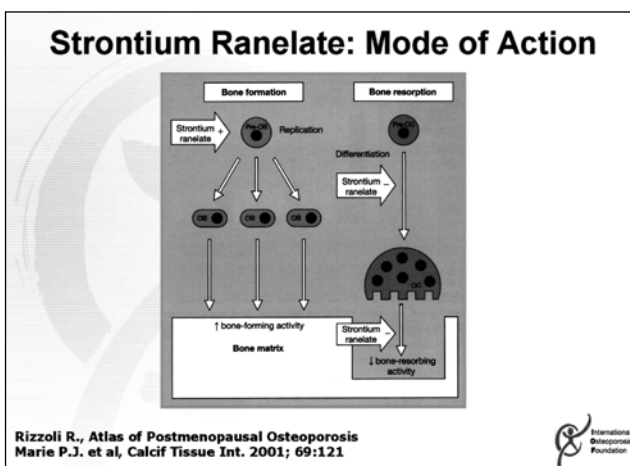


Figura 10

RS a fost evaluat în cadrul unui program de fază III inițiat în anul 1996 (Meunier și col, 2003). Obiectivul acestui program, cu durata de 3 ani, a fost cel de a evalua capacitatea RS, în doză de 2000 mg/24h, de a reduce riscul de fractură la femeile cu osteoporoză de menopauză. Programul a cuprins două studii internaționale principale: *SOTI* = *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study*, care a evaluat efectul RS asupra riscului de fractură vertebrală și *TROPOS* = *Treatment Of Peripheral Osteoporosis trial*, destinat evaluării efectului RS asupra fracturilor periferice (non-vertebrale). Ambele studii au fost multicentrice, randomizate, dublu orb, controlate placebo. Înainte de includerea în *SOTI* sau *TROPOS*, toate pacientele au participat într-un studiu „de pregătire”, menit să optimizeze nivelul calciului și statusul vitaminic D (*Fracture International Run-in Strontium Ranelate Trials* = *FIRST*). Suplimentarea cu calciu și vitamina D a fost continuată mai apoi pe toată durata de desfășurare a studiilor, în doze individualizate, adaptate deficitului (500 sau 1000 mg calciu și 400 sau 800 UI vitamina D<sub>3</sub>). În studiul *FIRST* au fost incluse

femei cu osteoporoză și cu risc crescut de fractură. Din cele peste 9.000 femei în postmenopauză participante în *FIRST*, 1.649 (vârsta medie 70 ani) au fost incluse în *SOTI* (Meunier și col, 2004) și 5.091 (vârsta medie 77 ani) în *TROPOS* (Reginster și col, 2005). Obiectivul primar al studiilor a fost reprezentat de reducerea incidenței fracturilor vertebrale incidente și respectiv non-vertebrale.

Rezultatele studiului *SOTI* au arătat că tratamentul cu RS, timp de 3 ani, s-a asociat cu o reducere de 41% a riscului relativ de producere a unei fracturi vertebrale incidente (evaluare semicantitativă) comparativ cu placebo (figura 11). În grupul tratat au existat 139 paciente cu fracturi vertebrale incidente, comparativ cu 222 în grupul placebo (RR = 0,59; 95% IC 0,48-0,73, p < 0.001). Reducerea riscului relativ de producere a unei fracturi vertebrale incidente (cu 49%) în grupul tratat cu RS, comparativ cu placebo, a fost semnificativă încă de la sfârșitul primului an de tratament (RR = 0,51; 95% IC 0,36-0,74, p < 0.001). În grupul tratat cu RS a existat o creștere a fosfatazei alcaline specifice osoase, în timp ce nivelul seric al *cross links* C-telopectidului colagenului de tip I a scăzut. Comparativ cu valorile inițiale, în grupul tratat, DMO a crescut cu 12,7% la nivelul coloanei vertebrale lombare, cu 7,2% la nivelul colului femural și cu 8,6% la nivelul femurului proximal total. DMO ajustată pentru conținutul în stronțiu a crescut cu 6,8% față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, după 3 ani de tratament, în comparație cu o scădere de 1,3% în grupul placebo. RS a fost bine tolerat, fără nici un fel de efecte adverse specifice.

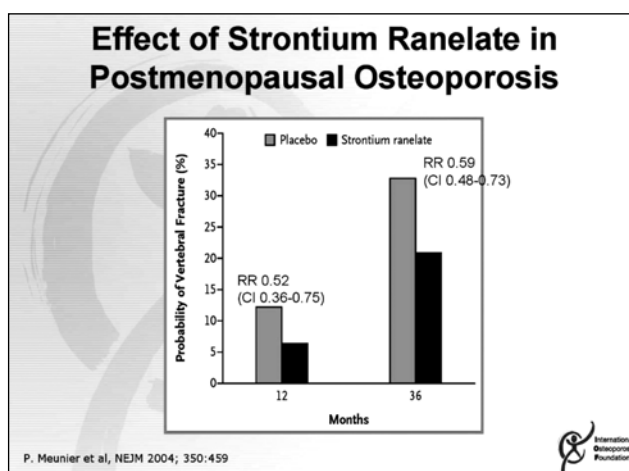


Figura 11

Studiul *TROPOS*, randomizat, dublu orb, placebo-controlat, a avut ca obiectiv evaluarea eficienței RS în prevenirea fracturilor non-vertebrale la femeile în postmenopauză cu osteoporoză, precum și tolerabilitatea preparatului. Eligibilitatea a

presupus existența unui scor T la nivelul colului femural  $< -2,5$  în condițiile vârstei  $> 74$  ani sau vârsta între 70 și 74 ani și un factor de risc adițional pentru fractură. În grupul de 5.091 paciente incluse inițial în studiu, RS s-a asociat cu o scădere cu 16% a riscului relativ pentru toate fracturile non-vertebrale, pe durata celor 3 ani de urmărire (RR = 0,84; 95% IC 0,702-0,995,  $p = 0,04$ ). RS s-a asociat cu o scădere cu 19% a riscului fracturilor osteoporotice non-vertebrale majore (RR = 0,81; 95% IC 0,66-0,98,  $p = 0,031$ ). În subgrupul cu risc înalt de fractură ( $> 74$  ani și scor T la nivelul colului femural  $< -3,0$ ) tratamentul cu RS s-a asociat cu o reducere cu 36% a riscului de fractură de șold (RR = 0,64; 95% IC 0,412-0,997,  $p = 0,046$ ). Radiografiile vertebrale anuale, efectuate în cazul a 3.640 paciente, au demonstrat o scădere cu 39% a riscului relativ de producere a unei fracturi vertebrale incidente în grupul cu RS, după 3 ani de tratament (RR = 0,61; 95% IC 0,51-0,73,  $p < 0,001$ ) și cu 45% după primul an de tratament (RR = 0,55; 95% IC 0,39-0,77,  $p < 0,001$ ). Dintre aceste 3.640 paciente, 66,4% nu au avut fracturi vertebrale prevalente la includerea în studiu. La acestea, riscul producerii primei fracturi vertebrale a fost redus cu 45% (RR = 0,55; 95% IC 0,42-0,72,  $p < 0,001$ ). În subgrupul pacientelor cu cel puțin o fractură prevalentă ( $n = 1.224$ ), riscul producerii primei fracturi vertebrale a fost redus cu 32% (RR = 0,68; 95% IC 0,53-0,85,  $p < 0,001$ )

## OPRIREA TRATAMENTULUI

### Bisfosfonați

Magnitudinea creșterii *turnover*-ului (și eventuala pierdere osoasă subsecventă) ce apare după întreruperea tratamentului depinde de vârsta pacientului, doza cumulativă și natura bisfosfonatului. În cazul femeilor în postmenopauză precoce tratate cu alendronat timp de 1-3 ani, markerii de rezorbție osoasă cresc semnificativ în interval de 6 luni după oprirea tratamentului, iar pierderea osoasă se reia în interval de 1-2 ani. În cazul femeilor vârstnice cu osteoporoză, tratate cu alendronat 10 mg/24h, timp de 5 ani nu a existat o reducere semnificativă a DMO la nivel spinal și femural în primii 2 ani după întreruperea terapiei. În tot acest timp, markerii de resorbție și formare osoasă au rămas supresați, la nivelul din pre-menopauză (Tonino și col, 2000). Rezultatele recente ale urmăririi la 10 ani sugerează că după 5 ani de la oprirea tratamentului cu alendronat *turnover*-ul osos rămâne scăzut, iar DMO rămâne stabilă sau scade ușor, în funcție de sediul scheletal

evaluat. Deși aceste date sugerează că tratamentul cu alendronat poate fi oprit după 5 ani, nu se știe dacă efectul antifracturar se menține după întreruperea terapiei. Unele informații privind incidența fracturilor după oprirea unei terapii de 5 ani cu alendronat au fost furnizate de rezultatele recent publicate ale studiului *FLEX* (extensie a studiului *FIT*). În intervalul de urmărire studiat (6-10 ani) nu au existat diferențe în ceea ce privește incidența fracturilor vertebrale morfometrice și a fracturilor non-vertebrale între cei care au continuat și cei care au întrerupt terapia cu alendronat. Surprinzător, incidența fracturilor vertebrale clinice a fost semnificativ mai redusă în grupul care a continuat tratamentul cu alendronat, dar numărul femeilor cu fracturi de acest tip a fost scăzut (Black și col, 2004). Nu se știe dacă tiparul modificărilor DMO și ale *turnover*-ului osos după încetarea terapiei cu risedronat este similar cu cel observat în cazul alendronatului, dar unele observații preliminare sugerează că „revenirea” *turnover*-ului osos, după 5 sau 7 ani de tratament, ar fi mai rapidă, practic, cu reluarea pierderii de masă osoasă și creșterea semnificativă a *turnover*-ului osos în decurs de 12 luni. Luând în considerare determinanții potențiali ai riscului de fractură după oprirea tratamentului, putem anticipa următoarele trei scenarii:

- tratament pe toată durata vieții,
- întreruperea tratamentului odată ce se obține un răspuns adecvat (de definit!) și reluarea ulterioară a terapiei cu bisfosfonați, dacă există dovezi de „scăpare” de sub protecția terapeutică (ex. fracturi incidente, pierdere semnificativă de masă osoasă, creștere a markerilor *turnover*-ului osos) sau
- trecerea la terapia osteoanabolică, dacă riscul de fractură rămâne crescut în ciuda terapiei cu bisfosfonați.

### Teriparatidul

La încheierea studiului *FPT*, pacienții au fost urmăriți în continuare pe o perioadă suplimentară de 18 luni, după oprirea tratamentului cu teriparatid. În decursul acestui interval de urmărire, reducerea riscului de fractură vertebrală asociată tratamentului anterior cu teriparatid, la doza de 20 sau 40  $\mu\text{g}$ , a fost de 41% (RR = 0,59, 95% IC 0,42-0,85) respectiv 45% (RR = 0,55, 95% IC 0,38-0,80). În același interval, 47% dintre participante au folosit alte medicamente antiosteoporotice (inhibitori ai rezorbției osoase), mai adesea din grupul *placebo* inițial (Linsay și col, 2004).

## Terapia combinată

Nu se știe cu certitudine dacă utilizarea combinată (sau secvențială) a unui agent antirezorbțiv și a unui anabolizant (ex. PTH), adică o combinație a mai multor mecanisme de acțiune, oferă un avantaj terapeutic în reducerea riscului de fractură. Spre deosebire de numeroasele rezultate raportate privind asocierea PTH cu terapia estrogenică (TSH) prealabile, datele disponibile despre utilizarea concomitentă a PTH și a altor agenți antirezorbțivi la pacienți anterior netratați sunt mai puțin numeroase. Această din urmă problemă a constituit obiectivul studiului *PATH (Parathyroid Hormone and Alendronate Study)*, studiu în care, timp de 12 luni, au fost urmărite 238 de femei în postmenopauză, cu DMO scăzută la nivelul șoldului sau spinal, care nu fuseseră tratate anterior cu bisfosonați (Black și col, 2003). Pacientele au fost randomizate astfel: PTH în administrare zilnică (1-84, 100 μg), alendronat (10 mg/24h) sau ambele. DMO areală la nivelul coloanei vertebrale a crescut în toate cele trei grupuri, fără a exista diferențe semnificative între grupul PTH și grupul PTH-alendronat. Densitatea volumetrică trabeculară vertebrală (determinată prin tomografie computerizată cantitativă) a crescut substanțial în toate cele trei grupuri, cu mențiunea că această creștere a fost de două ori mai mare în grupul tratat cu PTH singur în comparație cu oricare dintre celelalte două. Propeptidul aminoterminal al colagenului de tip I (marker de formare osoasă) a crescut substanțial în grupul tratat cu PTH, dar nu și în cel cu terapie combinată. C-telopeptidul seric al colagenului de tip I (marker de rezorbție osoasă) a scăzut în grupul de terapie combinată și în cel tratat doar cu alendronat. Autorii au concluzionat că nu au existat dovezi de acțiune sinergică între PTH și alendronat. Mai mult decât atât, modificările de densității volumetrice trabeculare, ale volumului cortical femural (semnificativ crescute în grupul cu PTH dar nu și în celelalte) și nivelul markerilor osoși sugerează că utilizarea concomitentă a alendronatului poate reduce efectul anabolic al PTH.

Aceste rezultate sunt concordante cu cele observate în cazul bărbaților tratați cu alendronat (10 mg/24h timp de 30 luni), PTH (1-34, 40 μg/24h de la luna 6) sau ambele (Finkelstein și col, 2003). DMO spinală și la nivelul colului femural (*DXA*) a crescut semnificativ mai mult în cazul bărbaților tratați cu PTH singur comparativ cu cei din celelalte grupuri. La 12 luni, modificările fosfatazei alcaline specifice osoase erau semnificativ mai mari în grupul cu PTH decât în grupul cu alendronat sau în cel cu PTH

plus alendronat. Autorii au concluzionat că, în cazul bărbaților, alendronatul „stânjenește” abilitatea PTH de a crește DMO spinală și la nivelul colului femural, prin atenuarea stimulării PTH-induse a formării osoase. În concluzie, dacă luăm în considerare terapia cu PTH trebuie să o folosim singură și nu în asociere cu alendronat (Kholza, 2003). Dacă sau nu aceste date pot fi extrapolate la alți bisfosonați sau alți agenți antirezorbțivi rămâne încă de văzut. Problema va fi elucidată doar după efectuarea unor studii adecvate (ideal, cu fractura ca obiectiv principal). Explicația propusă pentru atenuarea efectului PTH de către alendronat este aceea că inhibarea de ansamblu a *turnover*-ului osos de către alendronat împiedică acțiunea anabolică a PTH. PTH pare să acționeze în primul rând asupra osteoblastelor mature, stimulându-le funcția, durata de viață sau ambele și poate promova de asemenea diferențierea celulară în cadrul liniei osteoblastice, fără însă a determina o creștere globală a *pool*-ului celulelor nediferențiate sau a preosteoblastelor. Prin urmare, dacă *turnover*-ul osos și subsecvent formarea osoasă se reduc (după terapia cu alendronat), PTH este mai puțin eficient, deoarece are la dispoziție mai puține osteoblaste asupra cărora să acționeze (Kholza, 2003).

Opțiunile terapeutice includ mai mulți agenți antirezorbțivi și, recent, noi agenți anabolici.

- Bisfosonații au eficacitate dovedită în reducerea riscului fracturilor vertebrale și de asemenea a celor non-vertebrale. Eficacitatea antifracturară este evidentă încă din primul an de tratament.
- Raloxifenul are efecte scheletale similare cu ale estrogenilor și determină scăderea riscului fracturilor vertebrale.
- Tratamentul cu PTH induce o creștere semnificativă a masei osoase și reduce riscul de fractură.

Terapia combinată implică folosirea concomitentă sau secvențială a compușilor și este actualmente în curs de investigare. Combinarea a două antirezorbțive produce un discret efect aditiv asupra DMO:

- Alendronat + estrogen.
- Alendronat + raloxifen.
- Risedronat + estrogen.
- În prezent, utilizarea a doi agenți antirezorbțivi este greu de justificat, deoarece:
  - Efectul asupra fracturilor este încă nedocumentat.
  - Impune costuri ridicate.
  - Creștere probabilitatea efectelor secundare.

Se pare că nu există un avantaj terapeutic prin combinarea unui agent anabolic (PTH) cu unul anti-rezorbitiv, cu toate ca datele sunt puține.

Pentru precizare, nici o combinație terapeutică nu este aprobată pentru tratamentul osteoporozei.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Black DM, Cummings SR, Karf DB et al** – Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group, *Lancet* 1996, 348: 1535-1541
2. **Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al** – Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group, *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 4118-4124
3. **Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al** – The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis, *New Engl J Med* 2003; 349: 1207-1215
4. **Black D, Schwarz A, Ensrud K et al** – A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: The FIT Long-term Extension (FLEX), *J Bone Miner Res* 2004, 19 (suppl.1): S45
5. **Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al** – Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial, *JAMA* 1998, 280: 2077-2082
6. **Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al** – The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, *JAMA* 1999, 281: 2189-2197
7. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al** – Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators, *JAMA* 1999;282:637-645
8. **Harris ST, Watts NB, Genant HK et al** – Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group, *JAMA* 1999, 282: 1344-1352
9. **Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I et al** – Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women, *Osteoporos Int* 2002, 13: 501-505
10. **Khosla S** – Parathyroid hormone plus alendronate – A combination that does not add up, *New Engl J Med* 2003, 349: 1277-1279
11. **Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al** – Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis, *Arch Int Med* 2004, 164: 2024-2030
12. **Marcus R, Wang O, Satterwhite J et al** – The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, *J Bone Min Res* 2003, 18: 18-23
13. **McClung MR, Geusens P, Miller PD et al** – Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group, *N Engl J Med* 2001, 344: 333-340
14. **Meunier PJ, Reginster JY** – Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis, *Osteoporosis Int* 2003, 14: S66-S76
15. **Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al** – The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 2004, 350: 459-468
16. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al** – Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med* 2001, 344: 1434-1441
17. **Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al** – Alendronate for the treatment of osteoporosis in men, *N Engl J Med* 2000, 343: 604-610
18. **Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al** – Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group, *Osteoporos Int* 2000, 11: 83-91
19. **Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al** – Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study, *JCEM* 2005, 90: 2816-2822
20. **Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al** – Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group, *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3109-3115