

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OSTEOPOROSI

Marco Di Monaco
Responsabile UO Malattie Metaboliche dell'Osso
Presidio Sanitario San Camillo, Torino

Questa relazione si prefigge di rispondere ad alcuni dei quesiti proposti dalla pratica clinica, secondo l'approccio della *Evidence Based Medicine*. I quesiti affrontati, necessariamente pochi per ragioni di spazio, sono indicati in grassetto come titoli dei seguenti capitoli.

a) Perché prescrivere un farmaco? Obiettivi del trattamento farmacologico per l'osteoporosi.

Il trattamento con farmaci per l'osteoporosi ha un unico obiettivo: la prevenzione delle fratture, che del resto sono l'unica manifestazione clinica della malattia. Così come si tratta l'ipercolesterolemia, condizione di per sé asintomatica, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, con modalità analoga si tratta l'osteoporosi, di per sé asintomatica, per prevenire le fratture.

b) Chi sottoporre al trattamento farmacologico per l'osteoporosi? Criterio generale.

L'indicazione al trattamento è tanto più forte quanto più è elevato il rischio *attuale* di frattura: più l'osteoporosi è grave, più è elevato il rischio di frattura, più è forte l'indicazione al trattamento, perché è più basso il *number needed to treat* (NNT = numero di pazienti da trattare per prevenire una frattura). Il NNT dipende da due parametri: l'efficacia del farmaco nel ridurre il rischio di frattura e l'incidenza delle fratture, in assenza di trattamento, nella popolazione che si vuole trattare. Considerando che i migliori farmaci oggi a disposizione riducono indicativamente del 50% il rischio di frattura, osserviamo cosa accade in una popolazione a basso o alto rischio attuale di frattura:

Esempio A: popolazione a basso rischio di frattura (tutte le donne nei primi anni dopo la menopausa, con età inferiore a 60 anni). L'incidenza di qualsiasi frattura è dell'ordine di 1/1000 (quella di femore < 1/10000). Se le pazienti vengono trattate, riducendo il rischio di frattura del 50%, occorrerà trattare 2000 donne per prevenire una qualsiasi frattura e più di 20000 donne per prevenire una frattura di femore.

Esempio B: popolazione ad alto rischio di frattura (donne di 75 anni, nell'anno successivo ad una frattura vertebrale). L'incidenza di nuove fratture vertebrali è del 20% circa. Quella di frattura di femore del 2% circa. Se le pazienti vengono trattate riducendo il rischio di frattura del 50%, occorrerà trattare 10 donne per prevenire una frattura vertebrale e 100 donne per prevenire una frattura di femore.

Esempio C: popolazione ad altissimo rischio di frattura di femore (donne di 90 anni, istituzionalizzate, nell'anno successivo ad una frattura). L'incidenza di fratture femorali può arrivare al 20%. Occorrerà trattare 10 donne per prevenire una frattura di femore.

L'incongruità del trattamento nelle donne a basso rischio è sottolineata sia dal costo economico spropositato della prevenzione di una frattura, sia dall'impatto degli effetti collaterali che, per quanto rari, vengono ad avere una incidenza simile a quella delle altrettanto rare fratture evitate grazie al trattamento. Viceversa quanto più è elevato il rischio di frattura, tanto più è basso il NNT e tanto più diviene *cost-effective* il trattamento.

c) Chi sottoporre al trattamento farmacologico per l'osteoporosi? Indicazioni pratiche.

Il più forte indicatore singolo di fragilità ossea e di rischio di frattura è la pregressa frattura: chi si è già fratturato ha le maggiori probabilità di fratturarsi di nuovo. Chi ha già avuto una frattura da osteoporosi è pertanto il primo candidato al trattamento e i pazienti con fratture (in particolare di femore o di corpo vertebrale) non dovute a traumatismi efficienti devono di regola essere trattati. In assenza di fratture, per la determinazione del rischio ci si basa sul criterio densitometrico e sul profilo clinico. Le pazienti con T Score (riferito ad una densitometria DXA eseguita su femore o rachide lombare) $< -2,5$, le pazienti cioè con diagnosi corretta di osteoporosi, sono ragionevolmente candidate al trattamento. Le pazienti con densità ossea moderatamente ridotta, con T Score $< -1,5$ o < -2 sono da trattare quando coesistano fattori di rischio clinici, in particolare quei fattori detti "densità ossea indipendenti", perché la loro presenza determina un rischio aggiuntivo di frattura indipendentemente dai livelli di mineralizzazione ossea: il basso peso corporeo (< 57 kg), la storia familiare di frattura di femore (parenti di primo grado) e l'aumentato rischio di caduta. Si noti come l'età avanzata non solo non rappresenti una controindicazione al trattamento, ma anzi a parità di altre condizioni, è la paziente più anziana ad avere più forte indicazione al trattamento, perché l'età avanzata di per sé aumenta il rischio attuale di frattura femorale in modo esponenziale. Per i neoutizzatori di corticosteroidi (uomini o donne) l'indicazione è al trattamento, qualunque sia il livello di densità ossea, se si prevede di utilizzare un farmaco equivalente a prednisone 5 mg (o più) per almeno tre mesi. Per chi già fa uso stabilmente di glucocorticoidi l'indicazione al trattamento si ha con valori di densità ossea inferiori a -1 (T Score).

d) Chi sottoporre al trattamento farmacologico per l'osteoporosi? Il rationale della nota 79 CUF.

In accordo con quanto delineato nei paragrafi precedenti, la nota 79 CUF riserva la possibilità di accedere ad alendronato (per donne in postmenopausa, uomini e utilizzatori di glucocorticoidi), risedronato (per donne in postmenopausa e utilizzatori di glucocorticoidi) e raloxifene (donne in postmenopausa) *in fascia A* soltanto a pazienti già portatori di fratture di corpo vertebrale o femore, occorse in assenza di traumatismi efficienti. La definizione generalmente accettata di traumatismo non efficiente è: trauma di entità uguale o inferiore a quello di una caduta a terra da stazione eretta in ambiente piano. La frattura di corpo vertebrale è definita come una riduzione di altezza pari ad almeno 4 mm o 15% dell'altezza del corpo vertebrale. La nota è razionale, consentendo il trattamento gratuito dei pazienti a maggiore rischio attuale di frattura. Tuttavia è restrittiva: sarebbe auspicabile anche l'introduzione di altri parametri di rischio (densitometrici e/o densitometrici e clinici) come indicato nel paragrafo precedente.

e) Prima di prescrivere un farmaco, cosa fare? Prerequisiti del trattamento.

Ogni volta che ci si accinge a prescrivere un farmaco per l'osteoporosi occorre preliminarmente verificare che le norme relative a dieta e stile di vita siano rispettate. In caso contrario le indicazioni (smettere di fumare, praticare regolare attività fisica, assumere una adeguata quantità di calcio con gli alimenti) vanno riproposte contestualmente alla prescrizione dei farmaci. Le norme relative a dieta e stile di vita costituiscono anche le indicazioni da offrire a tutti i pazienti con iniziale demineralizzazione e senza fratture, per i quali non si raggiungono le soglie di rischio proprie per l'intervento con farmaci.

f) Quali farmaci utilizzare? Criterio prevalente: efficacia documentata.

Perché un farmaco per l'osteoporosi sia giudicato efficace occorre che abbia documentato l'azione preventiva nei confronti delle fratture. Si preferisce diffidare di evidenze limitate a modificazioni di massa ossea o variazioni dei *markers* di laboratorio. L'evidenza più forte è quella ottenuta sulla prevenzione di fratture in corso di trials randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, condotti su grandi numeri di pazienti (dell'ordine delle migliaia), multicentrici, con lungo

follow up (pluriennale), al netto di supplementazioni di calcio (cioè efficacia dimostrata in studi in cui sia il gruppo di trattamento sia quello di controllo erano contemporaneamente trattati con supplementazioni di calcio). Se si segue con rigore il criterio di efficacia si scopre che in letteratura gli studi che rispondono ai criteri di cui sopra sono sorprendentemente pochi, e pochissimi i farmaci che ne hanno superato il vaglio.

I) Farmaci per i quali non esiste documentazione di efficacia (uso sconsigliato nell'osteoporosi)

- **Steroidi anabolizzanti, tibolone, neridronato, zoledronato, ibandronato:** Non si dispone di dati sulla prevenzione di fratture.
- **Clodronato i.m.** Per ragioni accessorie (basso costo, formulazione gradita, somministrazione non quotidiana...) il clodronato i.m. è oggi il farmaco più prescritto per l'osteoporosi in Piemonte. In realtà per il clodronato i.m. manca la ragione sostanziale che ne giustifichi la prescrizione: non vi è a tutt'oggi alcuno studio in letteratura che documenti l'efficacia del clodronato i.m. sulla prevenzione delle fratture. E' stato pubblicato un lavoro alcuni anni fa sul clodronato e.v., ma oltre a riguardare una formulazione diversa, si trattava di uno studio di pessima qualità senza, tra l'altro, gruppo di controllo. Perfino i dati sulle variazioni di massa ossea, di per sé non sufficienti a stabilire l'efficacia di un farmaco, sono scarsi per il clodronato i.m. E' stato completato da poco tempo un trial controllato di cui sono stati presentati i risultati in diversi simposi nel corso del 2002, ma è effettuato con clodronato *orale* (800mg/die) e non i.m. Non vi è alcuno studio che stabilisca l'equivalenza del trattamento orale e i.m. e che precisi le dosi relative. Oggi pertanto non c'è evidenza scientifica chiara che giustifichi l'uso del clodronato i.m. per l'osteoporosi. La nota 79 CUF, in accordo con quanto riportato, non considera il clodronato tra i farmaci per l'osteoporosi rimborsabili, benchè il suo costo sia nettamente inferiore a quello dei difosfonati orali (alendronato e risedronato) e negli U.S.A. e nei grandi Paesi europei il clodronato i.m. non è neppure in commercio.

II) Farmaci per i quali è stata provata l'inefficacia (uso da evitare nell'osteoporosi).

- **Ipriflavone.** Nel 2001 è stato pubblicato il risultato del primo trial controllato con placebo condotto con Ipriflavone (200 mg x 3 per os) su quasi 500 donne avente come *end point* la prevenzione delle fratture: il farmaco non ha mostrato alcuna efficacia sulla prevenzione delle fratture, né ha apportato variazioni favorevoli significative della massa ossea. Inoltre il 13% delle donne trattate ha manifestato linfocitopenia. Nonostante numerosi lavori sperimentali e clinici degli ultimi anni suggerissero l'uso dell'ipriflavone nell'osteoporosi, la pubblicazione del trial (l'unico finora) di cui sopra esclude che il farmaco possa essere utilizzato al momento.
- **Tiludronato.** L'unico trial pubblicato (2001) esclude anche in questo caso l'efficacia del farmaco sulla prevenzione delle fratture.
- **Fluoruri.** Farmaci utilizzati per anni diffusamente negli USA. I dati sulle fratture sono però contraddittori e sostanzialmente deludenti. E' probabile che vi siano dosaggi utili per la prevenzione delle fratture (altri dosaggi inutili ed altri ancora dannosi), ma al momento e nel singolo soggetto non è possibile indicare con certezza il dosaggio adeguato. Il loro uso non è pertanto raccomandato.

III) Farmaci per i quali esiste documentazione di efficace prevenzione di fratture.

- **Alendronato.** Per questo farmaco esiste oggi completa e sicura documentazione di efficacia nella prevenzione delle fratture, con risultati coerenti in numerosi studi. In sintesi la riduzione del rischio di frattura nelle donne è circa pari al 50% per le vertebre; 50% per il femore; 30% per tutti i siti non vertebrali; 50% per il radio. Dopo un solo anno di trattamento la riduzione del rischio è già significativa sia a livello vertebrale (59%) sia non vertebrale (47%). Negli uomini è l'unico farmaco ad avere documentato la riduzione del rischio di fratture vertebrali (riduzione del 90%). Negli utilizzatori di cortisonici la riduzione di incidenza di fratture vertebrali è del

90%. La posologia è indifferentemente di 10 mg/die (1 c), tutti i giorni, o 70 mg una volta alla settimana, come stabilito da un trial di confronto tra le due posologie (1200 donne seguite per due anni).

- **Risedronato.** Il risedronato è l'unico farmaco ad avere evidenze di efficacia paragonabili a quelle dell'alendronato. Nelle donne la riduzione del rischio di frattura è circa pari al 45% a livello vertebrale; 30% per il femore; 35% per tutti i siti non vertebrali. Dopo un solo anno di trattamento la riduzione del rischio è già significativa a livello vertebrale (65%). Negli utilizzatori di cortisonici la riduzione di incidenza di fratture vertebrali è del 70%. La posologia è di 5 mg/die (1 c) tutti i giorni. E' in corso di registrazione la formulazione da 35 mg per la monosomministrazione settimanale, che ha mostrato uguale efficacia rispetto alla somministrazione quotidiana in un trial (1400 pazienti) di cui sono stati pubblicati i dati al primo anno.
- **Raloxifene.** Un unico grande studio ha documentato la significativa riduzione del rischio di fratture (vertebrali ma non femorali o extravertebrali intese complessivamente) nelle utilizzatrici di raloxifene: la riduzione del rischio a livello vertebrale era pari al 35%. La posologia è pari a 60 mg (1 c) tutti i giorni.
- **Estrogeni.** Il "Women's Health Initiative", pubblicato nel luglio 2002, ha fornito la prima sicura evidenza di efficacia degli estrogeni nel ridurre il rischio relativo di frattura di femore (-34%).
- **Clodronato orale.** Un unico studio condotto di recente su circa 650 soggetti ha mostrato l'efficacia del clodronato orale (800 mg/die) nella prevenzione delle fratture vertebrali (46% di riduzione del rischio). Tuttavia la posologia (2 capsule al giorno) e il costo (quasi quadruplo rispetto ad alendronato e risedronato) ne rendono poco proponibile l'uso. Un recente studio di dose finding conferma che la posologia più adeguata per la somministrazione orale è proprio quella di 800 mg/die. Si ribadisce come nessuno studio abbia indagato l'equivalenza del trattamento orale e intra-muscolare (quest'ultimo pertanto è privo di efficacia documentata).
- **Calcitonina.** Uno studio condotto con calcitonina spray nasale con follow up di cinque anni ha fornito il primo dato di efficacia del farmaco nella prevenzione delle fratture vertebrali: con 200U/die tutti i giorni si è dimostrata una riduzione del 33% dell'incidenza di fratture vertebrali. Tuttavia, a rendere debole il dato, la riduzione del rischio di frattura nelle donne trattate con 100U e, sorprendentemente anche 400U, non raggiungeva la significatività statistica e la riduzione del rischio di fratture multiple non era significativa per alcun dosaggio del farmaco. Inoltre l'affidabilità dello studio era minata da numerosi difetti, innanzitutto l'elevata percentuale di donne (oltre il 50%) perse al *follow-up*. In ultima analisi restano pertanto dubbi sull'efficacia della calcitonina o, quanto meno, l'effetto appare debole, ai limiti della significatività statistica anche con osservazione prolungata a cinque anni.
- **Etidronato.** L'etidronato utilizzato ciclicamente (400 mg 1c/die per 14 giorni ogni tre mesi) è stato ripetutamente testato nella prevenzione delle fratture, anche se in studi di potenza limitata. Una meta analisi pubblicata nel 2001 sui dati disponibili nei 13 studi presenti in letteratura mostra una significativa riduzione del rischio di fratture vertebrali (-37%), ma non delle fratture non vertebrali.
- **Pamidronato.** Due piccoli studi forniscono evidenza dell'efficacia del pamidronato orale nella prevenzione delle fratture vertebrali in uomini e donne e del pamidronato e.v. nella prevenzione delle fratture vertebrali dopo trapianto di fegato. Il basso numero di pazienti valutati e la pubblicazione di un terzo lavoro che nega l'efficacia nei trapiantati impedisce però conclusioni definitive.

Uno dei limiti della letteratura è la mancanza di studi, aventi come *end point* la riduzione del rischio di frattura, di confronto diretto tra diversi farmaci. Di recente sono stati però presentati ampi studi di confronto diretto tra alendronato e risedronato ed alendronato e raloxifene che documentano la maggiore efficacia dell'alendronato in termini di incremento di massa ossea e riduzione dei marcatori del turnover osseo.

g) Quali farmaci utilizzare? Tollerabilità.

L'uso dei difosfonati orali (alendronato e risedronato) è stato associato a disturbi del tratto gastroesofageo con esofagiti anche severe. In tutti gli studi randomizzati che hanno documentato l'efficacia dei farmaci, però, l'incidenza di eventi avversi esofagei era uguale a quella del placebo a studi endoscopici non hanno mostrato aumento di incidenza di lesioni ulcerative (per l'alendronato era stato osservato un aumento di ulcere con la somministrazione quotidiana, ma con la somministrazione settimanale l'incidenza di ulcere all'esame endoscopico è risultata sovrapponibile al placebo). Le esofagiti sono state osservate nel post marketing. L'incidenza è sicuramente bassa, indicata in varie revisioni tra lo 0.01% e l'1%. E' inoltre certo che il rispetto delle norme di assunzione (farmaco assunto al mattino a digiuno, con 200 ml d'acqua, evitando di riassumere la posizione clinostatica nella mezz'ora successiva) riduce l'incidenza degli eventi avversi (e forse la azzera: potrebbe essere proprio il rispetto delle norme di assunzione la ragione della mancata comparsa di esofagiti nei pazienti trattati in corso di trials randomizzati).

Il **raloxifene** determina un effetto collaterale potenzialmente grave: similmente agli estrogeni triplica l'incidenza di trombosi venose. Il rischio assoluto è in genere basso (incremento del rischio assoluto nello studio MORE pari allo 0.2% l'anno circa), ma dipende ovviamente in modo marcato dalla presenza di altri elementi di rischio: per esempio la storia di pregresse trombosi venose controindica l'uso del raloxifene. Anche nelle pazienti con frattura femorale recente, già a rischio marcato di trombosi venosa profonda agli arti inferiori, il raloxifene è controindicato. Effetti collaterali comuni (3-5% delle utilizzatrici) ma non pericolosi comprendono l'aggravamento della sindrome climaterica (vampate di calore, crampi alle gambe...). Gli effetti extrascheletrici del raloxifene comprendono però anche azioni potenzialmente molto favorevoli: è stata segnalata una marcata riduzione del rischio di carcinoma mammario (-70%) e sono note le modificazioni favorevoli dei lipidi plasmatici che potrebbero sottendere un ridotto rischio di eventi cardiovascolari. I dati sul tumore mammario e sulle patologie cardiovascolari non sono però definitivi e al momento non è possibile utilizzare il farmaco con queste indicazioni.

Per gli **estrogeni**, lo stesso studio che ha documentato l'efficacia nella prevenzione delle fratture femorali ha evidenziato come il rapporto complessivo rischio/beneficio risultasse sfavorevole (tanto che lo studio che includeva oltre 16.000 donne è stato interrotto anzitempo per ragioni etiche). Il trattamento va considerato solo se concomita (ed è rilevante) la sindrome climaterica (per la quale gli estrogeni restano il trattamento di scelta) e previa informazione sui rischi connessi.

h) Quali farmaci utilizzare? Il ruolo del calcio e della vitamina D.

La letteratura presenta dati contraddittori sull'efficacia di calcio e vitamina D nella prevenzione delle fratture. Le contraddizioni dipendono verosimilmente dalla disomogeneità dei pazienti reclutati in studi diversi: calcio e vitamina D sono utili nei soggetti carenti, ma non nei soggetti non carenti. Non a caso l'efficacia di calcio e vitamina D è stata documentata in modo univoco solo nella popolazione di età superiore ai 75 anni, dove lo stato carenziale è più comune.

Solo se il soggetto ha un'introduzione alimentare di calcio non adeguata e non è in grado di correggerla con la dieta si prescrivono supplementazioni calciche. A questo proposito si forniscono alcune precisazioni: non vi è al momento evidenza certa che stabilisca la superiorità di un preparato di calcio sull'altro. In termini di efficacia vanno pertanto considerati equivalenti in base ad eguale apporto di calcio elementare. La dose massima da assumere in un'unica soluzione è di 500 mg. I preparati del commercio che contengono 1000 mg andrebbero quindi frazionati in almeno due somministrazioni per favorire un adeguato assorbimento (l'assorbimento è ostacolato dall'eccessiva quantità di calcio contemporaneamente presente nel tratto gastroenterico) e una migliore tollerabilità. L'assorbimento è migliore e migliore è anche la tollerabilità se il calcio è assunto durante o subito dopo i pasti. L'indicazione specialistica di assumere una parte della supplementazione calcica con il

“bedtime snack” (ottimale inibizione del picco notturno di paratormone) pare troppo difficile da conciliare con le abitudini italiane in relazione al modesto vantaggio pratico che potrebbe determinare. Le uniche vere controindicazioni sono costituite dalla ipercalciuria e dalla ipercalcemia. La storia di nefrolitiasi non è una controindicazione all'assunzione di supplementazioni calciche con i pasti, in mancanza di relazioni causali stabilite tra supplementazione calcica e calcolosi nel singolo paziente. Spesso si incorre in una scarsa tolleranza gastrica ai preparati di calcio. In questi casi si consiglia come già detto di frazionare l'apporto e di assumerlo con i pasti. Se ancora non è sufficiente si può ridurre l'apporto complessivo. La stipsi è altro effetto collaterale frequente. Non vi è rapporto noto tra la supplementazione calcica della dieta e la deposizione di sali di calcio nella parete arteriosa. La sola supplementazione di calcio, in assenza di altre cause o di supplementazione di vitamina D, non è mai causa di ipercalcemia.

L'approccio più razionale al trattamento con vitamina D sarebbe l'esecuzione di un dosaggio della 25OH vitamina D, con individuazione degli stati di carenza e di insufficienza e conseguente trattamento. Di fatto però questo approccio è poco perseguibile per la scarsa disponibilità di laboratori in grado di dosare la vitamina. Un approccio pratico che suggeriamo è il seguente: nelle donne “giovani”, con meno di 65 anni che svolgono vita attiva si può evitare in prima battuta l'uso della vitamina. Nelle donne più anziane, ancor più se di età > 75 anni, istituzionalizzate o ospedalizzate o con limitazioni dell'autonomia personale il trattamento con vitamina D è di regola indicato. Anche sull'uso della vitamina D si forniscono alcune precisazioni: i preparati idrossilati in 1α (calcitriolo e alfacalcidolo) non sono raccomandati per il trattamento dell'osteoporosi per il maggiore rischio di indurre ipercalcemia (con il loro uso viene meno il meccanismo renale di regolazione della sintesi del metabolita idrossilato in 1α , più attivo). La dose di vitamina D consigliata è di 200-800U/die. Con il preparato del commercio di riferimento a base di calcifediolo questa dose corrisponde a I-IV gocce. Dosaggi più elevati non sono di regola giustificati. Se si usano i dosaggi su indicati il rischio di ipercalcemia è minimo e non si impone il monitoraggio della calcemia che è invece d'obbligo per dosaggi maggiori o per l'uso di preparati idrossilati in 1α .

L'elenco dei quesiti pratici sulla terapia medica dell'osteoporosi sarebbe ancora lungo (terapie di associazione, nuovi farmaci prossimi alla commercializzazione, nuove modalità di somministrazione, indirizzi della ricerca nel medio e lungo termine, sviluppo di strategie combinate: farmaci + prevenzione della cadute + *hip protectors*..., sviluppo di tabelle di valutazione del rischio assoluto di frattura come guida all'indicazione al trattamento, durata ottimale del trattamento, costo e *cost-effectiveness* del trattamento, terapia nel maschio e nelle osteoporosi secondarie, effetti dei farmaci dopo la loro sospensione...). Consiglio per un primo livello di approfondimento le principali linee guida internazionali, disponibili gratuitamente in rete e una recente revisione:

- 1) Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis developed by The National Osteoporosis Foundation, Washington, U.S.A. 1998.
- 2) American Association of Clinical Endocrinologists: medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2001;7:293:312.
- 3) American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid induced osteoporosis: recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44:1496-1503.
- 4) National Institutes of Health: Consensus Development Conference Statement: Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. U.S.A. 2000.
- 5) 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:1S-34S.
- 6) Marcus R, Wong M, Heath H III, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocrine Rev* 2002;23:16-37.