Acido zoledronico una volta l'anno per l'osteoporosi?

Data 14 febbraio 2008
Categoria ortopedia

L'infusione una volta all'anno di acido zoledronico riduce il rischio fratturativo rispetto al placebo in donne con osteoporosi post-menopausale, ma rimangono da stabilire compliance ed efficacia rispetto ai bifosfonati tradizionali.

In questo studio sono state reclutate 7.765 donne (età 65-89 anni) che avevano un quadro densitometrico di osteopenia con evidenza radiologica di fratture vertebrali oppure un valore densitometrico indicativo di osteoporosi al collo femorale. Le partecipanti sono state trattate una volta all'anno con placebo oppure infusione di 15 minuti di acido zoledronico (5 mg).
Dopo un follow-up di 3 anni il numero di fratture risultò minore nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo: fratture vertebrali radiologiche 3,3% vs 10,9%; fratture vertebrali cliniche 0,5% vs 2,6%; fratture dell'anca 1,4% vs 2,5%. La densità minerale ossea sia a livello del collo femorale che della colonna lombare aumentò del 6% nel gruppo trattato rispetto al placebo.
Gli effetti collaterali più frequenti con l'acido zoledronico furono sintomi simil-influenzali; nell'1% dei casi si ebbe un aumento transitorio della creatinina e in un altro 1% la comparsa di fibrillazione atriale importante.

Fonte:
Black DM et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007 May 3; 356:1809-22.

Commento di Renato Rossi

L'acido zoledronico è un bifosfonato che si somministra per infusione venosa e che attualmente è appprovato per il trattamento dell'ipercalcemia da malattie maligne.
Però è stato proposto anche per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. In uno studio su 351 donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea ha dimostrato di aumentare la densità minerale ossea più del placebo .
Nel trial recensito in questo pillola, con una casistica molto numerosa, l'infusione venosa una volta all'anno ha dimostrato di ridurre le fratture sia vertebrali che dell'anca rispetto al placebo. Tuttavia se è vero che una sola seduta di trattamento all'anno potrebbe sembrare l'ideale rispetto alla somministrazione quotidiana o settimanale di un bifosfonato per via orale non sappiamo se in realtà la compliance sarebbe migliore in quanto le modalità di somministarzione richiedono il ricorso a strutture di secondo livello. Inoltre lo studio ha confrontato acido zoledronico con placebo mentre sarebbe stato molto più interessante un paragone diretto con un bifosfonato orale sia per valutare la compliance che l'efficacia sul rischio fratturativo delle due modalità di terapia. Infine, da non sottovalutare gli effetti collaterali del farmaco, soprattutto la comparsa di fibrillazione atriale importante (così definita perchè richiese l'ospedalizzazione o provocò grave disabilità o addirittura fu pericolosa per la vita). Tale effetto collaterale richiede ovviamente ulteriori studi per determinarne reale frequenza e gravità. Per il momento quindi ogni cautela è d'obbligo.

Referenze

1. Reid IR et al. Intravenous Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density
N Engl J Med 2002 Feb 28; 346:653-661

Commento di Marco Grassi

I bifosfonati rappresentano attualmente i più efficaci trattamenti di tipo farmacologico per l'osteoporosi. Tuttavia l'aderenza alla terapia è sub-ottimale, sia a causa del prolungarsi della terapia, sia per effetti collaterali gastrici, sia infine per i costi, laddove questi farmaci non vengano rimborsati dal SSN. La metà delle pazienti che inizia una terapia con bifosfonati non porta a termine un ciclo terapeutico ottimale, fermandosi mediamente alla assunzione del farmaco dopo 1 anno di terapia Una scadente compliance compromette l'efficacia della terapia e aumenta i costi sanitari senza produrre benefici.
La dimostrazione che una somministrazione endovenosa annuale di acido zoledronico era in grado di ridurre il turn over osseo e aumentare la densità minerale ossea aveva prospettato la possibilità che si potesse migliorare la compliance alla terapia con somministrazioni meno frequenti di questa classe di farmaci.
Con questo studio si dimostra l'efficacia di una somministrazione annuale di farmaco, oltre che sui classici end point surrogati, anche su end point clinici come la riduzione di fratture, sia vertebrali che non vertebrali.
I dati di efficacia sono considerevoli sia per quanto riguarda la diminuzione delle fratture vertebrali morfometriche (- 70%) che le fratture di femore (- 41%). Quest'ultimo è forse il dato più incoraggiante perchè ottenuto su una popolazione anziana e molto anziana (età media 73 anni con arruolamenti di pazienti fino all'età di 89 anni) e su numeri che rendevano la potenza del trial in grado rilevare differenze statisticamente significative anche per questo end point.

Nonostante il rilievo di un eccesso di insorgenza di fibrillazione atriale nelle pazienti in trattamento attivo, ciò non ha prodotto differenze nei tassi di mortalità nei due gruppi, almeno per il tempo di follow up considerato. Questo effetto avverso deve tuttavia essere considerato e andrebbe attentamente valutato con opportuni studi di safety prima dell'utilizzo su vasta scale della terapia.
Come già fatto notare nel precedente commento, la potenziale miglior compliance rappresentata da una sola somministrazione annuale si scontra con la particolare modalità (infuzione per fleboclisi) che ne riserva l'utilizzo a livello ospedaliero o quantomeno in ambiente specialistico di secondo livello riducendo di molto, verosimilmente, la platea delle possibili beneficiarie di questo trattamento.
Data tuttavia l'efficacia anche di una sola sommistrazione (riduzione delle fratture vertebrali dl 60% nel follow up ad un anno) potrebbe essere utilmente impiegato come profilassi nelle pazienti ricoverate per fratture (in particolare di femore) o nella popolazione particolarmente anziana ricoverata per altre cause e a rischio di cadute .

Referenze

1. Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. Lancet 2006;368:973-974
2. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002;346:653-661
3. Compston J. Treatments for Osteoporosis — Looking beyond the HORIZON. New Engl J Med 2007;356:1878-1880