

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.

Zoledronato per via endovenosa nella donna in post-menopausa con ridotta densità minerale ossea

Background

Ogni donna oltre i 50 anni ha una probabilità su tre di frattura vertebrale ed una su sei di frattura dell'anca. La prevenzione si basa sull'assunzione giornaliera di calcio (almeno 1,2 g/die) e di Vit D (400-800 UI/die) e su un regolare esercizio fisico. La terapia farmacologica può incrementare la densità ossea e ridurre il rischio di fratture nella donna con osteoporosi, ma solo una piccola frazione di donne a rischio riceve una terapia adeguata. Gli ostacoli ad una migliore assistenza derivano da problemi diagnostici e dalla scarsa compliance del paziente. Tra le scelte disponibili solo la classe dei bifosfonati ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture dell'anca. Tuttavia, i bifosfonati per os sono gravati da ridotta biodisponibilità, effetti collaterali frequenti e talora severi e bassa compliance. Per tale motivo vie e modalità di somministrazione più agevoli sarebbero auspicabili.

Disegno dello studio

Studio in doppio cieco, randomizzato contro placebo su 351 donne in menopausa (età 45-80 anni) da più di 5 anni con densità ossea almeno 2 deviazioni standard sotto il valore medio della popolazione adulta giovane, con non più di una frattura vertebrale allo screening e con densità ossea (espressa come T score) di $-2,9$. Lo studio ha riguardato 24 centri di 10 nazioni, 5 dei quali in Italia.

Endpoint primario

Densità ossea delle vertebre lombari (misurata anche la densità ossea della testa del femore e del radio distale).

Farmaco

Zoledronato e.v. con iniezione di 20 ml in 5 minuti con formulazioni e dosaggi diversi a seconda del gruppo (tabella 1).

Misurazioni

A) Determinazione della densità ossea ai tempi 0, 6, 9 e 12 mesi
B) Markers di neoformazione e riassorbimento osseo: fosfatasi alcalina, osteocalcina sierica, N-telopeptide urinario e C-telopeptide sierico legati al collagene di tipo I.

Risultati

Per tutta la durata dello studio i valori di densità ossea raggiunti sono risultati significativamente più alti di quelli del gruppo di placebo a tutte le dosi e con tutti gli intervalli di somministrazione ($p < 0,001$). Non si sono rilevate differenze di densità ossea tra i diversi gruppi di trattamento (figura 1). A 12 mesi la densità ossea

Tabella 1. Randomizzazione e modalità di somministrazione di zoledronato. Tre gruppi ricevono lo stesso dosaggio globale. Tutte le pazienti hanno ricevuto calcio (1 g/die).

| Randomizzazione | Dosaggio | Dose totale |
|-----------------|-------------------------------|-------------|
| Gruppo 1 | 0,25 mg ogni 3 mesi | 1,0 mg |
| Gruppo 2 | 0,5 mg ogni 3 mesi | 2,0 mg |
| Gruppo 3 | 1,0 mg ogni 3 mesi | 4,0 mg |
| Gruppo 4 | 2,0 mg ogni 6 mesi | 4,0 mg |
| Gruppo 5 | 4,0 mg unica somministrazione | 4,0 mg |
| Gruppo 6 | Placebo | 0,0 mg |

Figura 1. Efficacia di diversi schemi terapeutici di zoledronato sulla densità ossea del rachide lombare con cinque diversi schemi di trattamento.

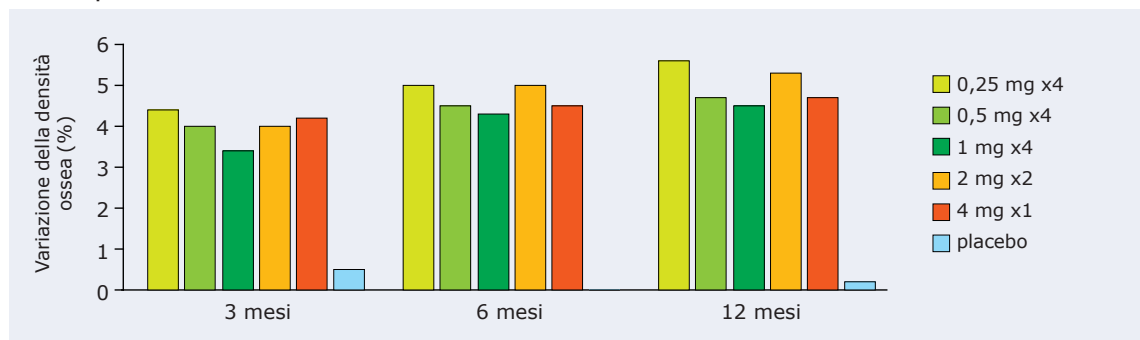


Figura 2. A. Media dei valori dei markers di riassorbimento osseo per tutti i gruppi trattati con zoledronato in confronto a placebo. B. Variazioni della densità ossea a 12 mesi in funzione del farmaco e dello schema terapeutico.

| A | | | | B | | |
|---|---------------|--------------|-----------|---|--|----------|
| Markers di riassorbimento osseo Variazioni percentuali medie | | | | Dosaggio richiesto per equivalenza d'effetto a 12 mesi | | |
| | | Zoledronato | Placebo | Schema terapeutico | Variazioni di densità ossea | |
| 1 mese | C-telopeptide | da -65 a -83 | invariato | Zoledronato | 0,25 mg x4 e.v./3 mesi 0,5 mg x4 e.v./3 mesi 1 mg x4 e.v./3 mesi 2 mg x2 e.v./6 mesi 4 mg x1 e.v./anno | 4,3-5,1% |
| | N-telopeptide | da -50 a -69 | invariato | Risedronato | 5 mg/die per os | 3% |
| 12 mesi | C-telopeptide | da -49 a -52 | -8 | Pamidronato | 150 mg/die e.v. | ~5% |
| | N-telopeptide | da -54 a -65 | +3 | Ibandronato | 2,5-5,0 mg/die e.v. | ~5% |
| | | | | Alendronato | 10 mg/die per os | ~5% |

media del rachide lombare nei gruppi in trattamento con zoledronato è risultata 4,3-5,1% più elevata della densità media del gruppo placebo (0,4%). Non vi sono state fratture spontanee. I markers di assorbimento osseo hanno raggiunto il massimo dell'inibizione dopo 1 mese di trattamento (da -65 a -83% di C-telopeptide sierico e da -50 a -69% del rapporto tra N-telopeptide urinario e creatinina). L'inibizione del riassorbimento era ancora presente dopo 12 mesi indipendentemente dal dosaggio e dalle modalità di somministrazione (figura 2).

Sicurezza

L'incidenza di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi trattati con zoledronato. Si sono manifestati episodi di dolore muscoloscheletrico, nausea o febbre, tutti giudicati di lieve entità. La maggior parte di questi si è manifestata alla prima iniezione. Cinque donne si sono ritirate dallo studio per eventi avversi da zoledronato (1,9%), apparsi dopo la prima iniezione. Gli eventi non erano proporzionali alla dose impiegata: due sono occorsi a donne in terapia con il dosaggio più basso, due a donne in terapia con il dosaggio più alto.

Key message

La somministrazione e.v. intermittente di zoledronato produce incrementi di densità ossea e cambiamenti nei markers di ricambio osseo paragonabili a quelli osservati con terapia convenzionale con altri bifosfonati (vedi figura 2B). Lo studio indica che intervalli di dosaggio ampi, fino a 4 mg una sola volta all'anno, mantengono un'azione efficace per lungo tempo. La somministrazione ad intervalli ampi, ogni 6-12 mesi, dovrebbe consentire una migliore compliance da parte del paziente ed una riduzione dei costi. Allo stato attuale non si può dire se siano possibili, a parità di efficacia, intervalli di somministrazione ancora più lunghi.