

Acido zoledronico, la nuova scelta terapeutica per l'osteoporosi

Zoledronic acid: a new therapeutic approach to osteoporosis

U. Tarantino
I. Cerocchi
M. Celi
R. Iundusi
E. Gasbarra

RIASSUNTO

L'osteoporosi è una affezione che consegue alla perdita di tessuto osseo ed alla distruzione della normale architettura dell'osso. Essa è una patologia insidiosa, la cui prima manifestazione è, non di rado, la frattura da fragilità. La valutazione dei fattori di rischio potrebbe essere un valido strumento per la diagnosi precoce, consentendo di individuare i pazienti potenzialmente osteoporotici da sottoporre ad indagini diagnostiche e da avviare, se opportuno, al trattamento. La terapia dell'osteoporosi è basata sull'utilizzo di farmaci appartenenti a diverse classi, tra cui i bisfosfonati, che cercano di normalizzare l'equilibrio tra riassorbimento osseo e neoformazione. In particolare, nella valutazione dell'efficacia dei diversi trattamenti farmacologici, l'Acido zoledronico (5 mg) somministrato una volta all'anno per via endovenosa in pazienti con frattura femorale trattata chirurgicamente, può ridurre il rischio di fratture cliniche a tutti i siti di rilevazione con ottimi risultati. Esso costituisce, dunque, una valida opzione di trattamento anche perché garantisce un'aderenza completa. Le dimensioni della patologia osteoporotica e le difficoltà per i clinici di valutare adeguatamente ed ottimizzare l'aderenza e la persistenza alla terapia rendono l'acido zoledronico una scelta terapeutica innovativa che unisce dati di efficacia unici ad un profilo di tollerabilità in linea con le attese.

Parole chiave: osteoporosi, bifosfonati, frattura da fragilità, acido zoledronico

SUMMARY

Osteoporosis is characterized by bone loss and disruption of the normal bone architecture. It is a silent disease and a fragility fracture is frequently its first manifestation. The evaluation of risk factors could allow an early diagnosis, in order to identify potentially osteoporotic patients who should undergo diagnostic evaluation and receive treatment. Osteoporosis therapy is based on the utilization of various substances, such as bisphosphonates, that try to normalize the balance between bone resorption and formation. In the evaluation of different agents' efficacy, intravenous zoledronate (5mg) taken once a year, in patients surgically treated for a hip fracture, can reduce the clinical fracture risk at any site with very good results. It represents a valid treatment option even because it grants complete adherence. Osteoporosis relevance as a disease and the clinicians' difficulties in adequately evaluating and optimizing adherence and persistence to therapy make zoledronate an innovative therapeutic choice that allows unique efficacy data and great tolerability.

U.O. C. Ortopedia e
 Traumatologia Policlinico
 "Tor Vergata", Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. U. Tarantino, Viale
 Oxford, 81, 00133 Roma
 Tel. e Fax: +39 06 20903465
 E-mail:
 umberto.tarantino@uniroma2.it

Ricevuto il 12 novembre 2008
Accettato il 27 novembre 2008

Key words: fragility fracture, bisphosphonate, osteoporosis, zoledronate

L'osteoporosi, la più comune malattia del metabolismo osseo, è una malattia che consegue alla perdita di tessuto osseo ed alla distruzione della normale architettura dell'osso, che diventa pertanto "poroso". Questi due fattori concorrono ad alterare la resistenza dello scheletro, esponendo gli individui affetti (in particolare le donne) al rischio di fratture, che possono verificarsi anche nel corso della comune attività quotidiana e in assenza di traumi evidenti. Il progressivo deterioramento della quantità e della qualità dell'osso è un processo lento ed insidioso; infatti l'osteoporosi è considerata una malattia "silenziosa" poiché sottrae lentamente il "capitale" osseo accumulato nel corso dell'esistenza. La presenza dell'osteoporosi spesso si manifesta con una frattura, che solitamente avviene per traumi di modesta entità o anche spontaneamente, e compare quando la patologia è già in fase avanzata, cioè quando è più difficile intervenire efficacemente¹.

La caratteristica principale dell'osteoporosi è una degenerazione del tessuto osseo a livello microarchitetturale, in cui la percentuale di osso riassorbito è maggiore della percentuale di osso neoformato in particolar modo nelle donne in menopausa. In questo caso la massa e la densità ossee si riducono e l'osso diventa fragile, sottile e friabile^{2,3}.

L'incidenza delle fratture di femore, che costituiscono la complicanza più grave dell'osteoporosi, aumenta in modo esponenziale negli anziani, interessando in maniera rilevante anche l'uomo. Ogni anno in Italia si verificano oltre 80.000 fratture di femore.

Le fratture da osteoporosi si caratterizzano, oltre che per il segmento osseo colpito (polso, vertebre, omero prossimale, caviglia e femore), anche per la loro ripetitività e gravità crescente nel tempo. La presenza nei pazienti di una prima frattura, di difficoltà motorie e soprattutto di una struttura ossea debole, aumenta in modo significativo il rischio di rifratture.

Tra le ragioni dell'elevato numero di rifratture vi è, da una parte, il mancato trattamento farmacologico dei pazienti fratturati e dall'altra la ridotta aderenza alla terapia, dovuta alle criticità dei trattamenti farmacologici presenti in commercio (eventi avversi, comorbilità, modalità di somministrazione, costi)¹.

La terapia dell'osteoporosi è basata sull'utilizzo di farmaci appartenenti a diverse classi, tra cui i bisfosfonati, che

cercano di normalizzare l'equilibrio tra riassorbimento osseo e neoformazione.

Tra le caratteristiche comuni all'intera classe, ricordiamo:

- inibizione del turnover osseo;
- aumento della BMD (*Bone Mineral Density*) a livello lombare e femorale;
- riduzione del rischio di fratture vertebrali;
- effetti sulle fratture femorali (variabili a secondo della molecola considerata);
- effetto rapido sulla BMD e sui markers del metabolismo osseo;
- effetto rapido sul rischio di fratture (alcune molecole);
- effetto duraturo con terapia continuativa;
- classe di farmaci per l'osteoporosi più studiata;
- dati di sicurezza a lungo termine.

Acido zoledronico, disponibile in formulazione endovenosa pronta all'uso da somministrarsi una volta all'anno, appartiene alla classe degli aminobisfosfonati ed è ad oggi il bisfosfonato più potente e con maggiore affinità per l'osso. La molecola ha un secondo gruppo azotato che è stato aggiunto all'anello eterociclico; si ritiene che questa modifica possa essere responsabile della maggiore affinità di legame e della superiore potenza di acido zoledronico rispetto agli altri farmaci della stessa classe⁴.

Il programma di sviluppo clinico di fase III di acido zoledronico è denominato HORIZON (*Health Outcomes & Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly*).

L'intero programma HORIZON, che ha visto l'inclusione di circa 10.000 pazienti, si proponeva di valutare l'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico con indicazione nell'osteoporosi e morbo di Paget.

Il primo studio di fase III, il Prevention Fracture Trial, è lo studio che ha permesso la registrazione del farmaco a livello mondiale⁵.

Il secondo studio, il *Recurrent Fracture Trial* (RFT)⁶, condotto in doppio cieco e con gruppo di controllo che assumeva placebo, presentava un disegno *event driven*, cioè la durata massima di studio era determinata dal raggiungimento del numero target di 185 fratture.

La popolazione era rappresentata da donne e uomini di età compresa tra 50 e 98 anni con una frattura di femore, non traumatica o da trauma lieve, trattata chirurgicamente da 14 ai 90 giorni prima della randomizzazione. I pazienti erano in maggioranza osteoporotici ed osteopenici, e circa il 42% presentava un T score $\leq -2,5$ a livello del collo del femore.

Nello studio sono stati inclusi 2127 pazienti, 1065 nel gruppo acido zoledronico e 1062 nel gruppo placebo.

Acido zoledronico è stato somministrato annualmente, mediante singola infusione endovenosa, alla dose di 5 mg in circa 100 ml di soluzione fisiologica.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di carico di vitamina D, pari a 50.000-125.000 UI, prima della prima infusione di farmaco, ed in seguito hanno assunto giornalmente una supplementazione di 1000-1500 mg di calcio e 800-1200 UI di vitamina D.

Nello studio 2310 acido zoledronico è stato somministrato entro 90 giorni dalla sintesi chirurgica della frattura (prima dose) ed in seguito ogni 12 mesi fino alla conclusione dello studio, mediante singola infusione endovenosa annuale della durata di 15 minuti.

L'end point primario di efficacia era rappresentato dal tempo di insorgenza della prima frattura clinica. La frattura doveva essere confermata da un Comitato Indipendente di esperti creato appositamente per lo studio.

Tra gli end point secondari di efficacia vi era il tempo di insorgenza delle fratture cliniche vertebrali e non vertebrali, delle fratture del femore controlaterale e la variazione percentuale della BMD (femore e collo del femore controlaterale alla prima frattura).

Acido zoledronico ha ridotto del 35% il rischio cumulativo di nuove fratture cliniche a tre anni ($p = 0,001$), del 27% il rischio di fratture non vertebrali ($p = 0,03$), del 46% il rischio di fratture vertebrali e del 30% il rischio di fratture femorali ($p = 0,18$).

Il farmaco ha ridotto del 28% ($p = 0,01$) il rischio di mortalità a tre anni. La percentuale di decessi è stata inferiore nel gruppo di pazienti che ha assunto acido zoledronico (9,6%) rispetto a quelli trattati con placebo (13,3%) ($p = 0,01$). Questo dato, che appare di fondamentale importanza, è ad oggi l'unico disponibile per un bisfosfonato.

La riduzione del rischio di fratture a livello dell'anca non è risultata significativa, poiché lo studio non era stato disegnato e dimensionato per misurare differenze significative a questo livello.

Tra gli eventi avversi più frequenti (incidenza > 5%), i sintomi post infusione sono stati più comuni nel gruppo di pazienti che assumeva acido zoledronico, in particolare l'iperpiressia che compariva nei tre giorni successivi alla prima infusione del farmaco; la somministrazione di paracetamolo è stata sufficiente a controllare tale quadro sintomatologico.

Gli eventi avversi registrati durante lo studio sono stati comunque di entità lieve o moderata.

Non sono stati osservati casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ) in nessuno dei gruppi di trattamento.

I casi attestati di fibrillazione atriale sono risultati inferiori nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al gruppo placebo (12 vs. 14).

Infine la percentuale di pazienti che ha evidenziato un ritardo nella guarigione della frattura femorale o che ha presentato eventi avversi a livello renale è risultata sovrapponibile nei due gruppi in trattamento.

I risultati ottenuti nello studio HORIZON RFT costituiscono la base per la recente approvazione del farmaco per il trattamento dell'osteoporosi maschile da parte dell'EMA (*European Medicines Agency*).

Acido zoledronico 5 mg somministrato una volta all'anno nei pazienti con frattura femorale trattata chirurgicamente ha permesso di ridurre il rischio di fratture cliniche a tutti i siti di rilevazione con ottimi risultati e costituisce, dunque, una validissima scelta terapeutica per il trattamento dell'osteoporosi.

Un altro aspetto molto sentito nella pratica chirurgica ortopedica è rappresentato dallo *stress shielding*⁷. Molto frequenti nei pazienti con scarsa qualità dell'osso sono infatti le revisioni di protesi (circa il 59% del totale in soggetti over 70)¹. Lo *stress shielding* si caratterizza per una riduzione della massa ossea, corticale e trabecolare, che può raggiungere il 50% nell'area adiacente lo stelo protesico, con diminuzione significativa della resistenza ossea, della stabilità dell'impianto e della capacità di resistere al carico. Acido zoledronico utilizzato per 4 mesi in un modello ovino di emiartroplastica femorale, ha ridotto significativamente il riassorbimento osseo a livello femorale ed il conseguente effetto distruttivo e invalidante dello *stress shielding*.

In conclusione, l'ortopedico è coinvolto su più fronti dal problema "osteoporosi", che pregiudica sempre più spesso la riuscita dell'atto chirurgico e la qualità di vita dei pazienti. Pertanto egli non può più affidarsi totalmente ad altre figure sanitarie per la gestione di questa condizione. Si rende necessaria una "cultura dell'osteoporosi", nell'ambito della quale il soggetto affetto possa essere valutato e trattato con tutti i mezzi disponibili. In quest'ottica appaiono insufficienti non solo il trattamento chirurgico, ma anche una terapia farmacologica prescritta con superficialità e non scelta "su misura" per il paziente. Le dimensioni della patologia osteoporotica e le difficoltà per i clinici di valutare adeguatamente ed ottimizzare l'aderenza e la persistenza alla terapia, rendono acido zoledronico una scelta

terapeutica innovativa che unisce dati di efficacia unici ad un profilo di tollerabilità in linea con le attese. La particolare modalità di somministrazione, caratterizzata da una singola infusione all'anno, garantisce un'aderenza alla terapia pari al 100%, risolvendo quindi le problematiche di *compliance* associate all'impiego dei bisfosfonati orali.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ *European House Ambrosetti*. Il Sole 24 Ore Sanità, 2008.
- ² Eastell R. *Treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 1998;338:737-46.
- ³ Follin SL, Hansen LB. *Current approaches to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis*. Am J Health-Syst Pharm 2003;60:883-901.
- ⁴ Green JR, Rogers MJ. *Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption*. Drug Dev Re 2002;55:210-24.
- ⁵ Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
- ⁶ Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. *Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture*. N Engl J Med 2007;357:1799-809.
- ⁷ Shanbhag AS. *Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacement*. J Am Acad Orthop Surg 2006;14:215-25.