

LO ZOLEDRONATO IN SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA ANNUALE PER LA TERAPIA DELLA OSTEOPOROSI: IL TRIAL HORIZON

Il trattamento farmacologico della osteoporosi dispone ormai di un discreto numero di principi attivi. Alendronato, risedronato, ranelato di stronzio e teriparatide, pur con notevoli differenze di efficacia, tollerabilità, costo, meccanismo di azione, rimborsabilità SSN e target di pazienti rappresentano i farmaci con efficacia più ampia e più solidamente dimostrata. A questi si aggiungono ibandronato e paratormone 1-84, con efficacia più selettiva; sono disponibili anche clodronato per via orale e raloxifene.

Nel maggio scorso è stato pubblicato il trial HORIZON sullo zoledronato¹.

In questo trial in doppio cieco controllato con placebo sono state incluse donne con osteoporosi postmenopausale, circa un terzo delle quali aveva già avuto una pregressa frattura. 3.889 pazienti sono state randomizzate a zoledronato in somministrazione annuale (5 mg. infusi e.v. in 15 minuti), e 3.876 sono state randomizzate a placebo. La terapia è stata somministrata ai tempi basale, 12 mesi e 24 mesi.

I dati sono stati rilevati a 3 anni. Nelle pazienti trattate con zoledronato rispetto a quelle in placebo si sono verificati:

END-POINT PRIMARI

- un abbattimento del 70% delle fratture vertebrali morfometriche (rischio relativo = 0.30; intervallo di confidenza 95% = 0.24-0.38; $P < 0.001$);
- una riduzione del rischio di fratture di anca (rischio relativo = 0.59; intervallo di confidenza 95% = 0.42-0.83; $P = 0.002$).

END-POINT SECONDARI

- una riduzione del rischio di fratture non vertebrali (rischio relativo = 0.75; intervallo di confidenza 95% = 0.64-0.87; $P < 0.001$);
- una riduzione del rischio complessivo di fratture clinicamente rilevabili (rischio relativo = 0.67; intervallo di confidenza 95% = 0.58-0.77; $P < 0.001$);
- una riduzione del rischio di fratture vertebrali cliniche (rischio relativo = 0.23; intervallo di confidenza 95% = 0.14-0.37; $P < 0.001$);
- una riduzione del rischio complessivo di fratture vertebrali morfometriche multiple (rischio relativo = 0.11; intervallo di confidenza 95% = 0.05-0.23; $P < 0.001$).

L'incidenza di effetti collaterali è stata elevata ($P < 0.002$ rispetto a placebo). Nelle pazienti trattate si sono rilevati aumento della creatinina, febbre, mialgia, sintomi simil-influenzali, cefalea, artralgia. Tali sintomi sono stati tutti transitori (durata di alcuni giorni), ma si sono verificati dopo ognuna delle tre somministrazioni annuali. Nel gruppo trattato con zoledronato c'è stato anche aumento della aritmie cardiache, in particolare fibrillazione atriale. Non è stato segnalato durante il trial nessun caso di osteonecrosi della mandibola.

COMMENTO

Di per sé, i dati di efficacia della somministrazione annuale di zoledronato nella terapia della osteoporosi sono importanti. In particolare, l'effetto favorevole sulle fratture vertebrali (-70%) sembrerebbe essere molto marcato. Anche le fratture non vertebrali vengono ridotte in proporzione significativa.

Particolarmente accattivante appare essere la modalità di somministrazione: la infusione endovenosa una volta all'anno potrebbe consentire nuove modalità organizzative nella erogazione della terapia.

Tuttavia, alcune considerazioni sono opportune:

- i risultati dei trial formali sono sempre sovrastimati rispetto all'effetto reale del farmaco, una volta che questo è entrato nell'uso comune;
- non è in alcun modo possibile concludere che zoledronato garantisce efficacia superiore a quella dei trattamenti al momento disponibili;
- il profilo di tollerabilità dello zoledronato così come emerge dal trial Horizon non è buono, e la incidenza di effetti collaterali importanti è stata significativa;
- in particolare, nonostante nel trial non siano stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola, questo effetto collaterale è pur sempre potenzialmente grave, e lo zoledronato ne è uno dei farmaci maggiormente responsabili, sia pure in pazienti con patologie oncologiche;
- la modalità di somministrazione (infusione endovenosa annuale, da effettuare in ambiente ospedaliero) configura uno scenario nuovo per questa patologia, che richiede di essere soppesato e adattato alle singole realtà locali.

In conclusione, il farmaco si presenta con buone credenziali riguardo la sua efficacia, ma è al momento prematuro definire quale possa essere l'ambito per l'uso appropriato dello zoledronato nella terapia della osteoporosi sono al momento premature. In particolare il profilo di tollerabilità richiede ulteriori valutazioni.

Lo zoledronato, prodotto dalla ditta Novartis Farma, è disponibile in fiale per uso endovenoso da 5 mg in fascia H con il nome di Aclasta, al costo di 586,69 €/f.la.

Bibliografia

1. 1)Dennis M. Black et al. for the Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture trial
Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis
N Engl J Med 2007;356:1809-22.