

11. BISFOSFONATI PER VIA PARENTERALE

Up-to-date 2008

*Stefania Sella, Catia Cattelan, Giuseppe Realdi,
Sandro Giannini*

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Introduzione

L'osteoporosi rappresenta un grave problema di salute pubblica in tutti i Paesi in cui l'andamento demografico è caratterizzato dal progressivo invecchiamento della popolazione, e le fratture ne costituiscono la complicanza di maggior rilievo. Le conseguenze legate alle fratture del femore sono pesantissime, in termini sia di morbilità sia di impatto socio-economico. La mortalità è del 15-25% e la disabilità motoria colpisce più della metà dei pazienti nell'anno successivo all'evento. Inoltre, in circa il 20% dei fratturati la possibilità di camminare indipendentemente va completamente perduta e solo il 30-40% riprende piena autonomia nelle attività quotidiane. Spesso la perdita di autonomia è tale da rendere necessario il ricorso a istituti di assistenza.

Nonostante le stime epidemiologiche ed economiche si riferiscano per lo più alle fratture del femore, anche le fratture vertebrali stanno emergendo come un problema clinicamente ed economicamente rilevante. Attualmente disponiamo di un ricco armamentario farmacologico per il trattamento dell'osteoporosi. I bisfosfonati sono sicuramente i farmaci più usati [1-5]. Essi riducono il rischio fratturativo inibendo il riassorbimento osseo. Purtroppo l'aderenza alla terapia orale è problematica. Un paziente su 5 in terapia con bisfosfonati *per os* interrompe il trattamento a 6-7 mesi dall'inizio [6]. La scarsa aderenza alla terapia si traduce nella compromissione dell'efficacia del trattamento stesso [7,8]. La somministrazione per via parenterale (endovenosa o intramuscolare) rappresenta una valida alternativa terapeutica. Essa migliora la *compliance* al trattamento, permettendo così di raggiungere migliori risultati terapeutici.

Rassegna bibliografica

■ **Acido zoledronico una volta all'anno per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale**

L'acido zoledronico è un potente aminobisfosfonato, la cui efficacia nel ridurre il *turnover* osseo e nell'aumentare la densità minerale è già stata dimostrata [9].

In questo studio Black e coll. [10] hanno valutato l'efficacia della somministrazione annuale di zoledronato (5 mg) nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, di femore e di altro tipo, dopo tre anni di trattamento. Si tratta di uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco. Sono state arruolate 7765 donne di età compresa tra 65 e 89 anni, con *T-score* a livello del collo femorale $\leq -2,5$, con o senza evidenza di fratture vertebrali, oppure con *T-score* a livello del collo femorale $\leq -1,5$ con evidenza radiologica di almeno due fratture vertebrali lievi o una moderata. Il pregresso trattamento con bisfosfonati orali non ha rappresentato un criterio di esclusione, a condizione che venisse rispettato un preciso periodo di *washout* (per esempio, uso ≥ 48 settimane \rightarrow *washout* di 2 anni).

Le pazienti sono state divise in strato 1 o 2 in base alla non-assunzione o all'assunzione di farmaci per l'osteoporosi quali terapia ormonale, raloxifene, calcitonina, tibolone, tamoxifene, deidroepiandrosterone, ipriflavone, medrossiprogesterone. Sono state escluse le pazienti precedentemente trattate con altri farmaci con effetto sull'osso, quelle affette da insufficienza renale (*clearance* della creatinina < 30 ml/min), con calcemia $> 2,75$ mmol/l o $< 2,00$ mmol/l. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere zoledronato (5 mg) o placebo con infusione della durata di 15 minuti, al basale, a 12 e 24 mesi, e seguite fino a 36 mesi. Tutte le pazienti sono state supplementate con calcio (1000-1500 mg/die) e vitamina D (400-1200 UI/die).

L'*endpoint* primario sono state le nuove fratture vertebrali nelle pazienti in strato 1 e le fratture di femore in entrambi gli strati. *Endpoint* secondari sono stati le altre fratture, le variazioni di densità minerale ossea, le variazioni dei *marker* di rimodellamento. Il profilo di tollerabilità è stato valutato sulla base degli eventi avversi segnalati. Le pazienti sono state sottoposte a esami bioumoralmente relativi ai *marker* di *turnover* osseo, a densitometria ossea femorale, a radiografia del rachide.

Il trattamento con acido zoledronico ha ridotto il rischio di fratture morfometriche vertebrali del 70% in tre anni, rispetto al placebo (3,3% nel gruppo zoledronato vs 10,9% nel gruppo placebo; rischio relativo 0,30; intervallo di confidenza al 95% 0,24-0,38) (Figura 1), e il rischio di fratture di femore del 41% (1,4% nel gruppo zoledronato vs 2,5% nel gruppo placebo; rischio relativo 0,59; intervallo di confidenza al 95% 0,42-0,83) (Figura 2). Le fratture non vertebrali, tutte le fratture cliniche e le fratture vertebrali cliniche sono state ridotte rispettivamente del 25, 33 e 77% ($p < 0,001$). La terapia con zoledronato ha indotto, inoltre, un aumento significativo della densità minerale ossea lombare e femorale e una riduzione significativa dei *marker* di rimodellamento osseo (i livelli dei *marker* dopo la seconda e terza infusione erano simili a quelli riscontrati dopo la prima infusione).

Per quanto riguarda il numero di pazienti decedute, il numero di eventi avversi seri e le interruzioni del trattamento a causa degli stessi, non ci sono state differenze significative tra i due gruppi (zoledronato e placebo), sebbene il numero di pazienti con eventi avversi sia stato significativamente superiore nel gruppo in trattamento con zoledronato (95,5% vs 93,9%). Questo rilievo era dovuto in

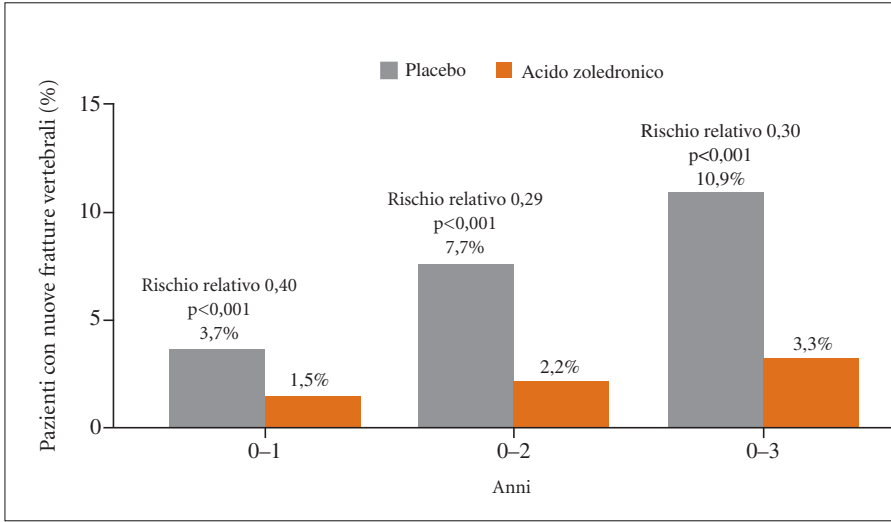


Figura 1. Incidenza di fratture vertebrali morfometriche dopo 3 anni di trattamento con acido zoledronico [10]

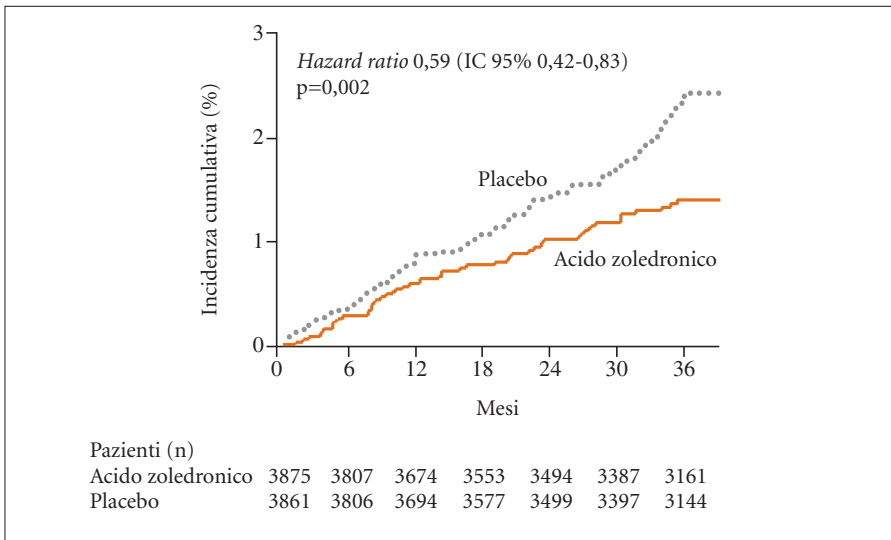


Figura 2. Incidenza di fratture di femore dopo 3 anni di trattamento con acido zoledronico [10]

primo luogo alla frequenza della reazione di fase acuta post-dose. Tale reazione si risolveva entro 3 giorni dall'infusione, la sintomatologia era di intensità lieve-moderata e si riduceva progressivamente alle infusioni successive. Nelle pazienti in terapia con zoledronato si è osservato un lieve rialzo dei valori di creatinemia a 9-11 giorni dall'infusione, rientrati nella norma, nell'85% delle pazienti,

entro 30 giorni. Il numero di pazienti con aritmia cardiaca è stato significativamente superiore nel gruppo in terapia con acido zoledronico rispetto al placebo. In particolare, si è osservata una prevalenza maggiore di fibrillazione atriale (1,3% vs 0,5%) insorta, nella maggior parte dei casi, dopo 30 giorni dall'infusione e pertanto non attribuibile a una precoce e transitoria ipocalcemia. Non si sono osservate differenze significative nell'incidenza di *stroke*. Sono stati identificati due casi di osteonecrosi della mandibola, uno nel gruppo zoledronato e uno nel gruppo placebo, risoltisi entrambi con terapia antibiotica e *debridement*. Nelle pazienti in trattamento con zoledronato si è osservata una prevalenza maggiore di eventi infiammatori oculari (3,34% vs 2,65%) nei 15 giorni successivi all'infusione.

Commento

Questo studio ha dimostrato l'efficacia nel ridurre il rischio fratturativo di un bisfosfonato somministrato per via endovenosa a intervalli di tempo lunghi (annuali). La riduzione del rischio di frattura vertebrale è superiore a quella osservata con i bisfosfonati comunemente usati per via orale e con altri farmaci antiassorbitivi [1-5]. Il rallentamento del *turnover* osseo, indotto dal farmaco, ha permesso una migliore mineralizzazione dell'osso, senza compromettere la sua intrinseca capacità di rimodellarsi. L'aspetto importante da sottolineare è il vantaggio della somministrazione annuale in termini di *compliance* al trattamento. La somministrazione orale richiede modalità di assunzione piuttosto rigide che il paziente spesso non rispetta. L'aderenza alla terapia orale è scarsa: a 12 mesi molti pazienti assumono meno dell'80% della dose prescritta e alcuni interrompono completamente la terapia. La somministrazione una volta all'anno permette di ottenere una maggiore *compliance* e quindi una migliore efficacia terapeutica. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, esso è stato generalmente ben tollerato.

■ Acido zoledronico: fratture cliniche e mortalità dopo frattura di femore

Le conseguenze delle fratture di femore sono estremamente gravi e invalidanti, in termini sia di mortalità sia di morbidità [11,12]. Con questo studio Lyles e coll. [13] hanno voluto indagare l'efficacia e la sicurezza dell'acido zoledronico (5 mg), somministrato per via endovenosa una volta all'anno, nella prevenzione di nuove fratture cliniche in donne e uomini recentemente sottoposti a intervento chirurgico per frattura di femore. Si tratta di uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco. Sono stati arruolati 2127 soggetti di età ≥ 50 anni che avevano subito una frattura di femore, da trauma non efficiente, da meno di 90 giorni. La pregressa terapia con bisfosfonati non ha rappresentato un criterio di esclusione se veniva rispettato un adeguato periodo di *washout*. 1065 pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico e 1062 a ricevere placebo, attraverso infusione endovenosa di 15 minu-

ti, somministrata entro 90 giorni dall'intervento chirurgico e ogni 12 mesi fino al termine dello studio. Se i livelli sierici di vitamina D erano ≤ 15 ng/ml, veniva somministrata una dose di carico di vitamina D₂ o D₃ (50.000-125.000 UI *per os* o intramuscolo) con due settimane di anticipo rispetto alla prima infusione. Tutti i pazienti, inoltre, sono stati supplementati con calcio (1000-1500 mg) e vitamina D (800-1200 UI).

I pazienti sono stati monitorati per un periodo medio di *follow-up* di 1,9 anni.

Lo scopo primario dello studio è stato valutare l'incidenza di nuove fratture cliniche; obiettivi secondari erano valutare le variazioni della densità minerale ossea del femore non fratturato, l'incidenza di nuove fratture vertebrali, non vertebrali e di femore, e il profilo di sicurezza del farmaco. I pazienti sono stati sottoposti a esami biumorali, a densitometria ossea femorale e lombare e a radiografia del rachide.

Il trattamento con acido zoledronico è stato associato a una percentuale di qualsiasi nuova frattura dell'8,6% vs 13,9% del placebo (riduzione del rischio

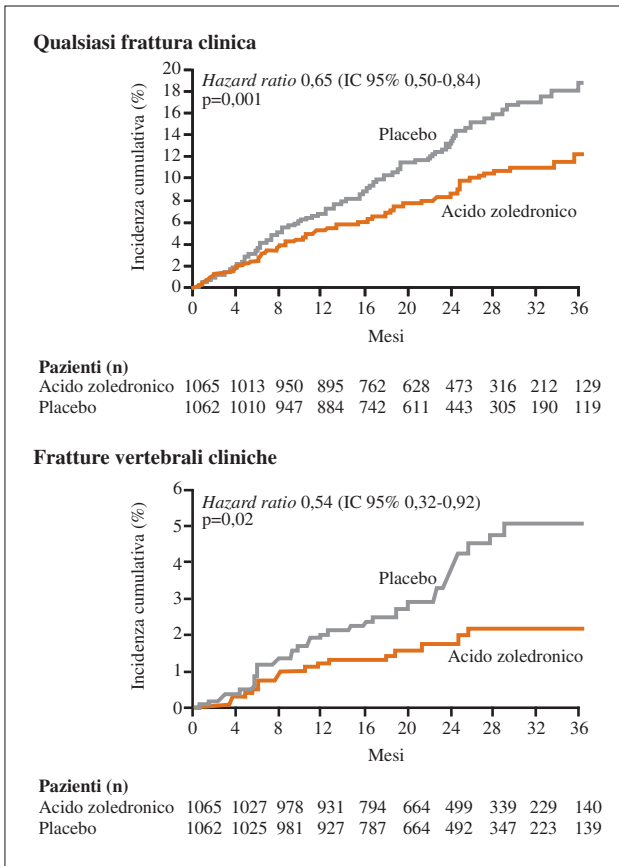


Figura 3A. Incidenza di nuove fratture in corso di trattamento con acido zoledronico vs placebo [13]

relativo del 35%, $p=0,001$) (Figura 3A). Tali fratture si sono verificate nel tempo medio di 39,8 mesi nel gruppo zoledronato e di 36,4 mesi nel gruppo placebo. La percentuale di nuove fratture vertebrali cliniche è stata 1,7% nel gruppo zoledronato e 3,8% nel gruppo placebo ($p=0,02$); per le fratture non vertebrali le percentuali sono state rispettivamente di 7,6% e 10,7% ($p=0,03$) (Figura 3A e 3B).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco non sono state osservate differenze significative tra il gruppo zoledronato e il gruppo placebo in termini di eventi avversi renali e cardiovascolari; in particolare, l'incidenza di fibrillazione atriale e *stroke* è stata simile nei due gruppi. I più frequenti eventi avversi verificatisi nel gruppo zoledronato sono stati febbre, mialgia, dolore osseo e muscolo-scheletrico. Non si sono osservati casi di osteonecrosi della mandibola. Per quanto concerne la mortalità, 101 pazienti sono deceduti nel gruppo zoledronato contro i 141 nel gruppo placebo, con una riduzione del 28% di morti, per qualsiasi causa, nel gruppo zoledronato ($p=0,01$) (Tabella 1).

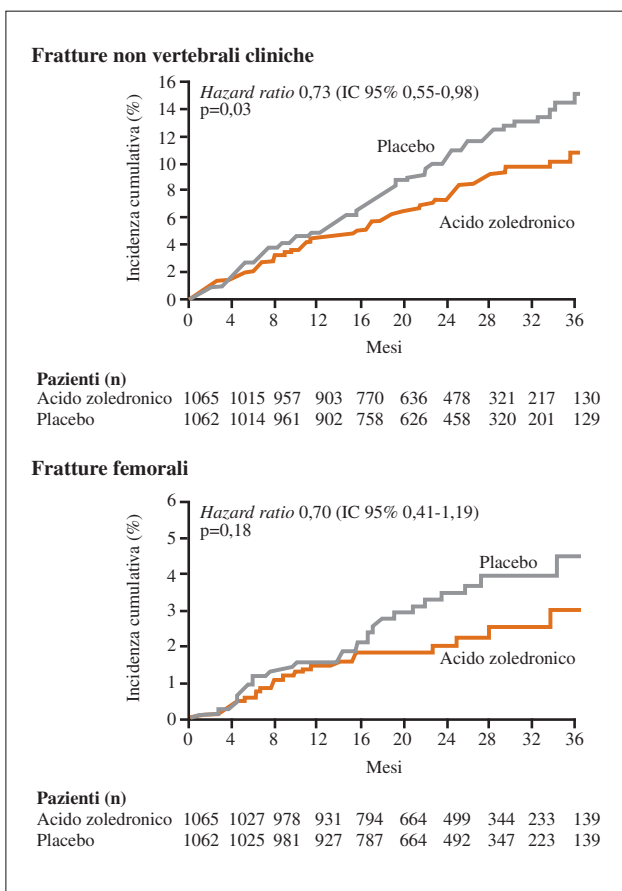


Figura 3B. Incidenza di nuove fratture in corso di trattamento con acido zoledronico vs placebo [13]

Tabella 1. Incidenza di nuove fratture e mortalità [13]

Variabile	Placebo	Acido zoledronico	Hazard ratio (IC 95%)	p
Fratture, n (% cumulativa)				
Qualsiasi	139 (13,9)	92 (8,6)	0,65 (0,50-0,84)	0,001
Non vertebrali	107 (10,7)	79 (7,6)	0,73 (0,55-0,98)	0,03
Femorali	33 (3,5)	23 (2,0)	0,70 (0,41-1,19)	0,18
Vertebrali	39 (3,8)	21 (1,7)	0,54 (0,32-0,92)	0,02
Decessi, n (%)	141 (13,3)	101 (9,6)	0,72 (0,56-0,93)	0,01

Commento

In questo lavoro sono stati studiati soggetti ad alto rischio (anziani, con pregressa frattura di femore, con molte patologie concomitanti ed elevata propensione alle cadute). Lo studio sottolinea l'efficacia del trattamento con zoledronato endovena nel ridurre il rischio di nuove fratture e dimostra come il farmaco non ritardi il processo riparativo della frattura di femore. La somministrazione una volta all'anno migliora la *compliance* e quindi l'efficacia della terapia, in termini sia di riduzione del rischio fratturativo sia di costi. La concomitante supplementazione con vitamina D₂ o D₃ ha contribuito a ridurre la percentuale di ipocalcemia e ha indotto un miglioramento dell'equilibrio e della forza muscolare, contribuendo alla riduzione del rischio di caduta e di frattura. Per quanto riguarda i risultati sulla mortalità (riduzione del rischio di morte del 28% con zoledronato), ulteriori studi si rendono necessari per spiegare l'esatto ruolo del farmaco, sicuramente in parte legato alla riduzione del rischio di nuove fratture.

■ Efficacia e tollerabilità di ibandronato endovena nell'osteoporosi post-menopausale: risultati a due anni dello studio DIVA

Ibandronato è un potente aminobisfosfonato con una dimostrata efficacia anti-fratturativa anche con intervalli di somministrazione orale superiori a 2 mesi [14,15]. Lo studio DIVA (Dosing IntraVenous Administration) [16] ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di ibandronato somministrato per via endovenosa ogni 2 o ogni 3 mesi con ibandronato orale, somministrato quotidianamente, allo scopo di valutare il regime ottimale di somministrazione endovenosa nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di non inferiorità, della durata di 2 anni. Sono state arruolate 1395 donne, in menopausa da almeno 5 anni, di età compresa tra 55 e 80 anni, affette da osteoporosi [*T-score* medio della BMD a livello della colonna lombare (L2-L4) compreso tra -2,5 e -5,0]. Di queste, 1117 pazienti hanno completato i due anni di studio.

I risultati a un anno [16] hanno evidenziato come entrambi i regimi di somministrazione endovenosa siano statisticamente non inferiori, in termini di efficacia, rispetto al trattamento orale e come siano addirittura superiori rispetto al regime orale nell'aumentare la densità minerale ossea lombare ($p < 0,001$) [17]. Incrementi superiori nella densità ossea del femore prossimale sono stati ottenuti con il dosaggio di 3 mg ogni tre mesi ($p < 0,05$). Entrambi i regimi endovenosi sono stati generalmente ben tollerati. L'analisi a due anni [18] è stata completata allo scopo di confermare i risultati del primo anno e di fornire maggiori dati in termini di sicurezza e tollerabilità del regime endovenoso. A due anni entrambe le somministrazioni endovenose (ogni 2 o 3 mesi) hanno indotto aumenti statisticamente non inferiori, e anche superiori, rispetto al regime orale nella densità minerale ossea lombare (6,4% e 6,3% vs 4,8% rispettivamente; $p < 0,001$) e femorale (Figura 4). I *marker* di turnover osseo sono marcatamente ridotti in entrambi i regimi e.v. Il profilo di sicurezza di ibandronato e.v. è risultato simile a quel-

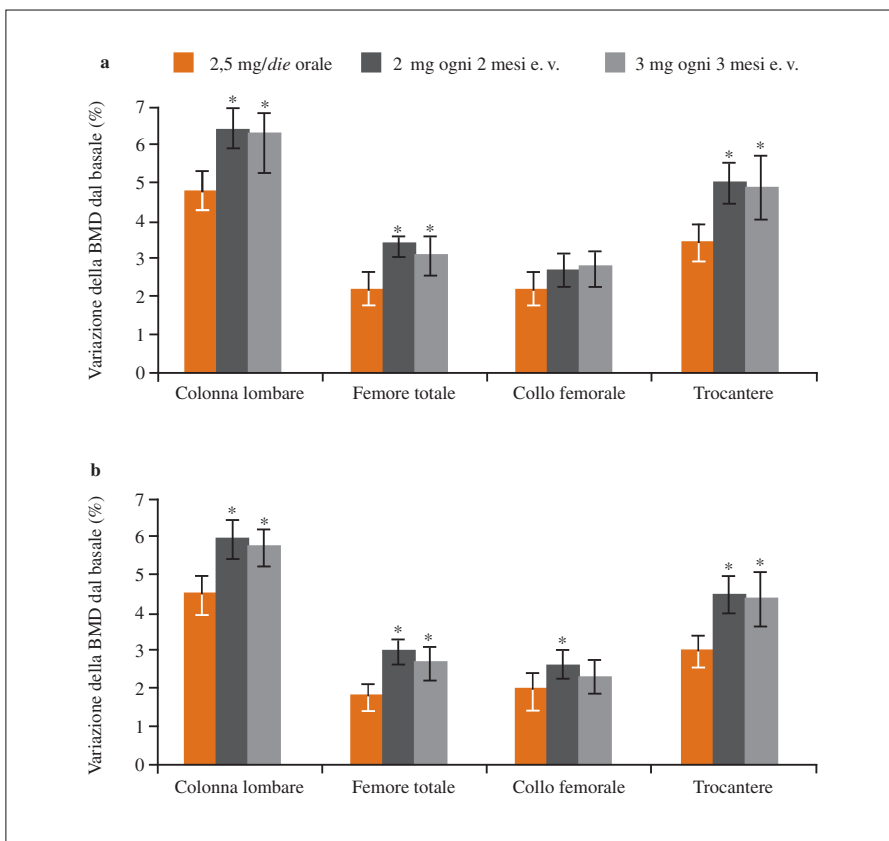


Figura 4. Variazioni medie della densità minerale ossea lombare e femorale dopo due anni di terapia con ibandronato. a: popolazione per protocollo, * $p < 0,01$ vs 2,5 mg/die; b: popolazione *intention-to-treat*, * $p < 0,05$ vs 2,5 mg/die [18]

lo di ibandronato orale. Dopo due anni l'incidenza di fratture cliniche osteoporotiche è stata simile nei due gruppi e.v. e leggermente, ma non significativamente, più bassa rispetto al gruppo in regime orale (Tabella 2).

Tabella 2. Eventi avversi: confronto tra due regimi di ibandronato e.v. e ibandronato orale [18]

	Ibandronato 2 mg ogni 2 mesi e.v. n=448	Ibandronato 3 mg ogni 3 mesi e.v. n=469	Ibandronato 2,5 mg/die orale n=465
Totale			
Qualunque evento avverso	88,6	85,3	87,7
Qualunque evento avverso correlato al farmaco	46,4	42,0	36,8
Qualunque evento avverso correlato al farmaco che ha determinato il ritiro dallo studio	6,5	7,7	6,0
Qualunque evento avverso grave	16,3	13,2	14,4
Qualunque evento avverso grave correlato al farmaco	1,1	0,4	0,9
Qualunque evento avverso grave correlato al farmaco che ha determinato il ritiro dallo studio, n (%)	3 (0,7)	0	2 (0,4)
Decessi, n (%)	3 (<1)	2 (<1)	4 (<1)*
Eventi avversi di particolare rilievo			
Renali, n (%)	20 (4,5)	15 (3,2)	18 (3,9)
Fratture cliniche osteoporotiche, n (%)	21 (4,7)	23 (4,9)	29 (6,2)

*Include una paziente deceduta per dissezione aortica dopo la fine del periodo di *follow-up*; l'evento non è stato correlato con il farmaco

Commento

I dati a due anni confermano i risultati di efficacia a un anno di ibandronato per via endovenosa nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, e sottolineano come non ci siano differenze statisticamente significative in termini di tollerabilità tra i due regimi di somministrazione (*per os* ed endovena). La somministrazione per via iniettiva rappresenta una valida alternativa terapeutica in quei pazienti che sono impossibilitati ad assumere il farmaco *per os* (intolleranza gastrointestinale, anomalie che ritardano lo svuotamento esofageo, incapacità di mantenersi in posizione eretta/seduta per almeno 30 minuti, scarse funzioni cognitive).

Bibliografia

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535-1541
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:1344-1352
4. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344:333-340
5. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11:83-91
6. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R (2005) Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 21:1453-1460
7. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ et al (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81:1013-1022
8. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ (2006) Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 38:922-928
9. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al (2002) Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 346:653-661
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
11. Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP et al (1990) Hip fracture incidence among the old and very old: a population-based study of 745,435 cases. *Am J Public Health* 80:871-873
12. Boonen S, Autier P, Barette M et al (2004). Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 15:87-94
13. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799-1809
14. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
15. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd et al (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15:792-798
16. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al (2006) Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 54:1838-1846.
17. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C et al (2004) Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 34:881-889
18. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 35:488-497.