

Nelle donne con densità ossea normale o osteopenia, due dosi di zoledronato a distanza di 5 anni riducono il rischio di fratture

In women with normal bone density or osteopenia, two doses of zoledronate given at a 5-year interval reduce the risk of fractures.

DANIELE FERRARI¹, MARK H. EBELL², PETER K. KUROTSCSKA³

¹Scuola di Formazione specifica in medicina generale, Trento; ²Department of Epidemiology and biostatistics, the University of Georgia, Athens, Georgia, Usa; ³Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

La rubrica POEMs è a cura di Peter K. Kurotschka (Department of General Practice, University Hospital Würzburg, Germany).

E-mail: kurotschka_p@uku.de

Domanda clinica. In donne con densità ossea normale o osteopenia, due dosi di zoledronato a distanza di 5 anni possono ridurre il rischio di fratture nei successivi 10 anni?

Punto chiave. Lo zoledronato viene normalmente somministrato una volta all'anno per la prevenzione delle fratture osteoporotiche in adulti a elevato rischio. Lo studio ha mostrato che, nelle donne in menopausa, questo farmaco riduce in maniera clinicamente e statisticamente significativa il rischio di fratture anche se dato una sola volta. Se la somministrazione viene ripetuta a cinque anni, si è osservato un ulteriore beneficio, seppure lieve. Il costo dello zoledronato è elevato e deve essere somministrato in infusione.

Assegnazione ai gruppi (allocazione): nascosta.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: trial clinico randomizzato e controllato (in doppio cieco).

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale (specialistico).

Sinossi. L'osteoporosi è una patologia sistemica dello scheletro caratterizzata dalla rarefazione del tessuto osseo e dall'alterazione della sua struttura microscopica¹. La diretta conseguenza è la maggiore suscettibilità alle fratture, che colpiscono una donna su tre e un uomo su cinque dopo i 50 anni in tutto il mondo². L'impatto delle fratture comprende la perdita di funzionalità, costi significativi delle cure e un aumento della mortalità³. I bifosfonati sono i farmaci più utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi e tra questi lo zoledronato rappresenta uno di quelli usati come prima linea per la maggior parte dei pazienti con elevato rischio di fratture⁴. Attualmente, la maggior parte delle strategie di prevenzione delle fratture si concentra su persone ad alto rischio, anche se la maggioranza delle fratture avviene nelle donne in menopausa senza osteoporosi documentata o pregressi eventi simili⁵.

Questo nuovo trial ha reclutato donne dai 50 ai 60 anni con un T-score (misura della densità minerale ossea) tra 0 e -2,5 a livello della colonna lombare, del collo del femore o dell'anca, escludendo quelle con pregressa frattura di colonna o anca⁶. L'osteoporosi si definisce a partire da un valore inferiore a -2,5, mentre un T-score superiore a -1 è considerato normale. Le donne incluse nello studio sono state assegnate casualmente a ricevere alternativamente: 1) una infusione di due dosi di zoledronato a distanza di 5 anni; 2) una singola infusione di zoledronato seguita da una di placebo a 5 anni; 3) due dosi di placebo a distanza di 5 anni l'una dall'altra. Nonostante all'inizio dello studio i gruppi fossero bilanciati e l'analisi sia stata condotta col metodo *intention to treat**, non è chiarissimo se l'allocazione ai gruppi sia avvenuta in modo nascosto. All'inizio dello studio, l'età media delle partecipanti era di 56 anni, l'85% delle quali era di origini europee e i punteggi medi del T-score andavano da -0,36 a -0,55. In totale sono state randomizzate 1054 persone, il 95% delle quali ha completato il follow-up a 10 anni. La maggior parte (circa l'85%) delle partecipanti randomizzate a ricevere una seconda infusione di zoledronato o placebo a 5 anni l'ha effettivamente ricevuta. Le donne assegnate a ricevere almeno una dose di zoledronato, agli esami radiologici di controllo, hanno presentato un numero significativamente minore di fratture vertebrali: 6,3% con 2 infusioni di zoledronato, 6,6% con zoledronato e placebo e 11,1% con due dosi di placebo. Il rischio relativo (RR)[§] è stato di 0,58 (IC 95% 0,38-0,87) per entrambi i gruppi con zoledronato in confronto al gruppo di solo placebo, con un numero necessario per trattare (number needed to treat [Nnt[#]]) di 21-22 per prevenire una frattura in 10 anni. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi trattati con zoledronato e vi è stato solo un piccolo beneficio aggiuntivo per l'infusione di due dosi dello stesso. Nell'ambito degli endpoint secondari, nelle donne trattate con zoledronato e placebo si è osservato un

numero significativamente minore di fratture rispetto alle donne trattate col solo placebo (27,4% vs 35,3%; RR 0,77; IC 95% 0,63-0,97; Nnt di 13 in 10 anni), oltre che una tendenza a un minor numero di fratture da fragilità (22,2% vs 28,2%; RR 0,79; IC 95% 0,61-1,02). Nelle donne che hanno ricevuto due dosi di zoledronato si è rilevato un beneficio leggermente maggiore, con un minor numero sia di fratture complessive (24,7% vs 35,3%; RR 0,70; IC 95% 0,56-0,88; Nnt di 9) sia di fratture da fragilità (20,2% vs 28,2%; RR 0,72; IC 95% 0,55-0,93; Nnt di 12). In nessuno dei gruppi sono emersi effetti avversi gravi, quali l'osteonecrosi della mandibola e fratture di femore atipiche.

Contesto italiano. Nel panorama europeo l'Italia si colloca ai primissimi posti sia per prevalenza di osteoporosi (secondo i criteri Who) sia per spesa pro-capite per le fratture a essa correlate⁷. Con il progressivo invecchiamento della popolazione è previsto, inoltre, un aumento annuo di fratture osteoporotiche di più di 5 volte entro il 2034². Le più recenti linee guida italiane di riferimento, redatte congiuntamente dall'Istituto superiore di sanità e dalle principali società scientifiche che si occupano di osteoporosi, sono state pubblicate nel 2021⁷. Tra le novità introdotte vi è l'aggiornamento dell'algoritmo DeFRA, che ha migliorato e ampliato la valutazione dei vari fattori di rischio di frattura, con un adattamento specifico alla realtà italiana. Il software DeFRACalc79 (reperibile gratuitamente su <https://defra-osteoporosi.it/>) permette infatti una valutazione individualizzata del paziente e un più semplice utilizzo della Nota Aifa 79⁸, lo strumento regolatorio dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali i bifosfonati e gli altri farmaci utilizzati per la terapia dell'osteoporosi possono rientrare in regime di rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale. Recentemente la Nota 79 ha subito ulteriori variazioni, come l'introduzione della rimborsabilità per farmaci di nuova generazione quali romosozumab e abaloparatide⁸.

Note

*Il principio dell'*intention to treat* prevede che i partecipanti a uno studio clinico vengano analizzati nel gruppo a cui sono stati inizialmente randomizzati, indipendentemente dal fatto che abbiano seguito effettivamente il trattamento assegnato. Al contrario, l'analisi per protocollo considera solo i partecipanti che hanno aderito

completamente al protocollo dello studio. L'analisi per *intention to treat* è considerata il gold standard negli Rct perché mantiene i benefici della randomizzazione, evitando bias introdotti da cambiamenti nei gruppi e riflette meglio l'efficacia del trattamento nel "mondo reale", dove l'aderenza non è sempre perfetta.

§ Il rischio relativo (RR) rappresenta il rapporto tra il rischio nel gruppo d'intervento e il rischio nel gruppo di controllo e ci informa di quante volte è più probabile che un evento si verifichi nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. RR=1 significa che non c'è differenza, quindi il trattamento non ha effetto, RR >1 significa che il trattamento aumenta il rischio che l'esito clinico in studio si verifichi, RR <1 significa che il trattamento riduce il rischio.

Nnt rappresenta il numero di pazienti che devono ricevere un intervento in modo che si verifichi un cambiamento positivo o che si eviti un evento avverso. Più basso è il Nnt, più è clinicamente importante l'intervento.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. Willers C, Norton N, Harvey NC, et al.; SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2022; 17: 23.
3. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, Casiano VE. Diagnosis and management of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2015; 92: 261-8.
4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract* 2020; 26 (Suppl 1): 1-46.
5. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1404-9.
6. Bolland MJ, Nisa Z, Mellor A, et al. Fracture prevention with infrequent zoledronate in women 50 to 60 years of age. *N Engl J Med* 2025; 392: 239-48.
7. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Linea guida - Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità. Disponibile su: <https://lc.cx/ZetMcA> [ultimo accesso 25 marzo 2025].
8. Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa). Nota 79. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/nota-79> [ultimo accesso 25 marzo 2025].