

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Update su neridronato

Ombretta Viapiana, Giovanni Orsolini

Clodronato 200 mg: un passo avanti nella efficacia e nella maneggevolezza della terapia delle osteoporosi

Bruno Frediani, Ilaria Bertoldi

VOL. XVII n° 1
APRILE 2016



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

Prof. Sandro Giannini

*Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

PAST PRESIDENT

Prof. Silvano Adami

*Professore Ordinario
di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo

*Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona*

Dott. Daniele Costi

*Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma*

Dott. Luigi Di Matteo

*Dirigente medico II livello
U.O. Reumatologia ASL Pescara
65100 Pescara*

Prof. Paolo Filippini

*Direttore scientifico e presidente
A.R.U.O. Perugia
Piazza Settevalli 133/u
06100 Perugia*

Prof. Bruno Frediani

*Responsabile Centro Osteoporosi
Sezione di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena*

Dott. Giuseppe Girasole

*Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)*

Prof. Giovanni Iolascon

*Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli*

Prof. Claudio Marcocci

*Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa*

Prof. Giovanni Mario D'Avola

*Specialista Territoriale di Reumatologia
Coordinatore di branca - Reumatologia
presso la stessa ASP3 CT
ASP 3 Catania
Via Santa Maria La Grande, 5
95125 Catania*

Prof. Giovanni Minisola

*Direttore dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma*

Dott. Ferdinando Silveri

*Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

Dott. Maurizio Rossini

*Ricercatore di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

Dott. Leonardo Sartori

*Ricercatore Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Alfredo Scillitani

*Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia*

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Franco Beghè

*Dirigente medico I livello
Ospedale di Imperia
U.O. Medicina Interna
Corso Garibaldi, 90
18100 Imperia*

Dott. Corrado Guidi

*Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca*

Dott. Ferdinando Silveri

*Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

COORDINATORI REGIONALI

- C. Cisari** (Valle d'Aosta e Piemonte)
- M. Bevilacqua** (Lombardia occidentale)
- C. Trevisan** (Lombardia orientale)
- D. Gatti** (Triveneto occidentale)
- A. Venturin** (Triveneto orientale)
- A. Giusti** (Liguria)
- N. Malavolta** (Emilia Romagna)
- M. Benucci** (Toscana)
- M. Sfrappini** (Marche)
- G. Policani** (Umbria)
- S. Lello** (Lazio)
- M. Pozzone** (Abruzzo)
- L. Nocerino** (Molise e Campania)
- G. Lapadula** (Puglia)
- R. La Forgia** (Basilicata)
- G. Varcasia** (Calabria)
- R. Torre** (Sicilia occidentale)
- E. Russo** (Sicilia orientale)
- A. Tinti** (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS
Segreteria GIBIS
tel. (+39) 010 3015821 - (+39) 3929925259
e-mail: info@gibis.org
www.gibis.org
Recapito postale: GIBIS - Gruppo
Italiano per lo studio dei BISfosfonati
Piazza Borgo Pila, 40 - Torre A
16129 - Genova

COLOPHON



BOARD SCIENTIFICO

Prof. Gaetano Crepaldi
*Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche*
Università di Padova
Via Giustiniani, 3 – 33128 Padova

Prof.ssa Ombretta Di Munno
*Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia*
Università di Pisa
Via Roma, 67 – 56126 Pisa

Prof. Ernesto Palummeri
*Direttore del Dipartimento
di Gerontologia*
Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”
Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

Prof. Luigi Sinigaglia
*Dirigente medico I livello
Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”
Piazza Cardinal Ferrari, 1
20122 Milano*

DIRETTORE RESPONSABILE

Giulio Zuanetti

COORDINAMENTO REDAZIONALE

Licia Casaretto

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

INDICE



Update su neridronato	3
Ombretta Viapiana, Giovanni Orsolini	
Clodronato 200 mg: un passo avanti nella efficacia e nella maneggevolezza della terapia delle osteoporosi	9
Bruno Frediani, Ilaria Bertoldi	

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

UPDATE SU NERIDRONATO

Ombretta Viapiana, Giovanni Orsolini

UOC Reumatologia, Università degli Studi di Verona

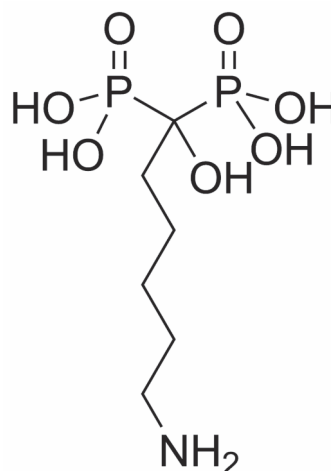
Il neridronato è un aminobisfosfonato frutto della ricerca italiana e utilizzato nel trattamento di varie malattie metaboliche dell'osso.

I bisfosfonati sono dei potenti inibitori del riassorbimento osseo. Tutte le molecole di questa classe condividono una stessa struttura chimica di base che è la presenza di una catena P-C-P. Le cariche negative sui gruppi fosfato determinano il legame con il calcio, carico positivamente, e quindi l'alta affinità con la matrice minerale ossea ^[1]. Ogni bisfosfonato presenta poi delle catene laterali che determinano le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche della molecola ^[2]. In particolare la presenza di una catena laterale azotata, come nel neridronato, permette a questi agenti di inibire l'enzima farnesilpirofosfosintetasi inducendo l'apoptosi degli osteoclasti ^[3]. In Figura 1 è riportata la struttura chimica del neridronato.

La classe degli aminobisfosfonati comprende diverse molecole (pamidronato, zoledronato, neridronato, risedronato, ibandronato e alendronato) che sono state sviluppate ed utilizzate prevalentemente nell'osteoporosi ma che trovano impiego in tutte le situazioni in cui vi è un aumento, assoluto o relativo, del turnover osseo ^[4]. Il neridronato è stato studiato ed è in studio in varie condizioni cliniche ^[5].

Per le sue caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica il neridronato abbina un'ottima potenza antiriassorbitiva e una buona emivita nel tessuto osseo. Una delle peculiarità della molecola è la possibilità di una somministrazione alternativa intramuscolare ed endovenosa che rappresenta un'opportunità indiscussa nella pratica clinica quotidiana per quei pazienti che necessi-

FIGURA 1. STRUTTURA CHIMICA DEL NERIDRONATO



tano di un trattamento parenterale, ma non sono in grado di recarsi nella struttura ospedaliera. Il profilo di *safety* del farmaco è risultato buono. L'effetto avverso più comune è rappresentato da una reazione simil-influenzale a seguito della prima infusione (reazione di fase acuta) che è più frequente nei soggetti giovani. Per quanto non siano stati descritti casi di fratture atipiche e di osteonecrosi della mandibola nei pazienti trattati con neridronato, vengono raccomandate le stesse cautele utilizzate per le altre molecole ^[5, 6].

Ad oggi il farmaco è indicato e rimborsato per tre indicazioni: l'osteogenesi imperfetta (OI), il morbo di Paget e l'algodistrofia, o la sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I (CRPS).

NERIDRONATO E OSTEOGENESI IMPERFETTA

L'OI è una malattia ereditaria di natura sistemica dovuta, nella maggior parte dei casi, ad un'alterazione della sintesi delle catene del collagene di tipo I. I geni maggiormente interessati sono *COL1A1* e *COL1A2*, che codificano rispettivamente per le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ del collagene, con trasmissione autosomica dominante. Circa il 90% dei soggetti presenta una mutazione a carico di questi geni. Sono state descritte circa 280 mutazioni diverse responsabili del quadro patologico.

Inoltre, recentemente sono state identificate mutazioni a carico di altri geni (*CRTAP*, *FKBP10*, *LEPRE1*, *PLOD2*, *PIIB*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7*, *WNT1*, *BMP1*, *TMEM38B* e *IFITM5*) a trasmissione quasi esclusivamente recessiva che compromettono l'assemblamento della fibrilla e delle fibre di collagene ^[7]. Il risultato è un deficit quantitativo o qualitativo della sintesi del collagene stesso che può determinare un fenotipo clinico molto variabile, da forme paucisintomatiche difficilmente distinguibili da osteoporosi giovanili, a quadri caratterizzati da gravi deformità articolari fino a morte intrauterina. L'elemento costante è la fragilità ossea con fratture ricorrenti, specie nell'età infantile. Possono inoltre essere presenti altre manifestazioni dovute alla vasta distribuzione del collagene in molti organi e tessuti: dalle sclere blu (caratteristica patognomica ma non sempre presente), alla dentinogenesi imperfetta (indice di severità della patologia), alla lassità ligamentosa, alla sordità, fino al coinvolgimento (fortunatamente raro) delle valvole cardiache. Tradizionalmente OI è classificata in sette tipi, dei quali la II è la forma più severa e in genere letale nel periodo perinatale, la III è la più grave nei pazienti che sopravvivono, e la IV è moderata. Il rationale dell'uso dei bisfosfonati nell'OI risiede nel riscontro di livelli di turnover osseo più elevati nei pazienti affetti rispetto ai soggetti sani: questo ha indotto a pensare che l'attività anti-riassorbitiva di questi farmaci potesse rilevarsi efficace. I primi dati pubblicati sull'uso dei bisfosfonati in questa patologia risalgono a fine anni ottanta quando, per la prima volta, una bambina è stata trattata con pamidronato ^[8].

Varie le esperienze successivamente pubblicate con i diversi bisfosfonati ^[9,10,11] con il riscontro di un effetto positivo sulla massa ossea e sui *markers* di turnover osseo. Tuttavia, l'unico farmaco ad oggi con l'indicazione in scheda tecnica nell'OI è il neridronato che è stato studiato sia nella popolazione pediatrica che in quella in età adulta ^[12,13,14].

Lo studio sugli adulti ^[12] aveva coinvolto 46 soggetti - maschi e femmine con OI di tipo lieve (I), severa (III) e moderata (IV) - che sono stati randomizzati a ricevere 100 mg di neridronato per infusione endovenosa ogni 3 mesi o placebo.

Nei pazienti trattati si è osservato un incremento significativo della densità minerale ossea misurata con metodica DXA sia a livello della colonna lombare che del femore (rispettivamente +3,0% e +4,3% al primo anno e +3,91% e +1,49% al secondo anno, $p < 0,001$ rispetto a *baseline* in tutti i casi). I *markers* di turnover osseo hanno subito un calo speculare. L'incidenza di fratture nel periodo di trattamento è risultato significativamente inferiore rispetto al periodo di pre-trattamento (1/77 paziente-anno vs 18/199 pazienti-anno, $p = 0,03$). Lo studio in età pediatrica (64 soggetti con OI di tipo I, III e IV ed età compresa tra 6 e 11 anni randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere neridronato, 2mg/kg per via endovenosa ogni 3 mesi o placebo per un anno e successivamente neridronato in *open-label* in tutti i pazienti) ha portato a risultati ancor più favorevoli [13]. Dopo un anno nel gruppo in trattamento attivo la BMD era aumentata significativamente rispetto al placebo a livello della colonna lombare (18% vs 3,5%) e similmente al femore (25% vs 5,7%). Oltre al dato densitometrico rilevanti sono risultati i dati morfometrici vertebrali con un aumento significativo dell'altezza e dell'area delle vertebre che si è verificato solo nei soggetti trattati con il farmaco. Il numero di fratture alla fine dello studio è risultato inferiore nei pazienti trattati con neridronato rispetto al gruppo in placebo (rischio relativo 0,36; 95% CI, 0,15-0,87; $p < 0,05$). La terapia può essere avviata fin dalla più tenera età. In uno studio randomizzato, infatti, 10 bambini con OI severa (tipo III) sono stati trattati con neridronato 2 mg/kg per 2 giorni consecutivi per via endovenosa ogni 3 mesi: 5 bambini sono stati trattati subito dopo la diagnosi alla nascita, e 5 dopo 6 mesi. L'esito della terapia è stato confrontato tra questi gruppi di bambini e con un gruppo di controllo costituito da una coorte storica di 10 bambini non trattati e comparabile per età, sesso e severità di malattia. Sono stati infatti trattati neonati (10 pazienti con OI di tipo III, 5 trattati subito dopo la diagnosi alla nascita e 5 dopo 6 mesi e confrontati con una coorte storica comparabile per sesso, età e severità di malattia. Il gruppo trattato più precocemente ha mostrato una minore incidenza di fratture e una migliore crescita rispetto al gruppo trattato più tardi o alla coorte di controllo [14].

NERIDRONATO E MALATTIA DI PAGET

La malattia di Paget è una malattia metabolica dell'osso caratterizzata da un incremento focale del rimodellamento che porta alla disorganizzazione della normale struttura lamellare del tessuto scheletrico (osso definito *woven bone* o osso "cotonoso"). Può coinvolgere uno o più distretti. L'interessamento elettivo è per le ossa lunghe degli arti (soprattutto inferiori), per le vertebre ed il cranio. La morfologia dei segmenti scheletrici interessati può modificarsi, in particolare aumentando di dimensione. Le capacità biomeccaniche dell'osso neofornato sono compromesse e le conseguenze sono una maggiore suscettibilità alle fratture, il dolore e le deformità. Possono infine verificarsi anche compressione delle radici nervose adiacenti ai segmenti interessati.

L'etiologia della malattia non è ancora stata completamente definita. È stato ipotizzato un ruolo da parte di agenti virali (in particolare la famiglia dei paramixovirus) e, nelle forme familiari, una suscettibilità genetica legata a alterazioni del gene *sequestosoma* che codifica per la proteina SQSTM1/p62, essenziale per la differenziazione e l'attività degli osteoclasti.

Dal punto di vista istologico la malattia si distingue per la presenza di osteoclasti multinucleati e iperfunzionanti. I bisfosfonati (e specificatamente gli aminobisfosfonati) di conseguenza hanno da sempre rappresentato i farmaci di prima scelta per il controllo della malattia. A livello diagnostico e di follow-up gli elementi di maggiore utilità sono l'*imaging* radiologico (che evidenzia la presenza di aree litiche e osteoaddensanti a formare il caratteristico *woven bone*) e il dosaggio dei marcatori di formazione ossea, la fosfatasi alcalina (ALP) e il suo isoenzima osseo (b-ALP). La risposta al trattamento si basa sulla normalizzazione della b-ALP o sulla sua riduzione di almeno il 75%. In letteratura sono stati pubblicati studi in cui sono stati utilizzati vari aminobisfosfonati ed in particolare risedronato, alendronato, pamidronato, neridronato e zoledronato.

Per quanto riguarda il neridronato il primo lavoro pubblicato è stato uno studio non controllato randomizzato *open label* di Filippini^[15] in cui un gruppo di pazienti è stato trattato con neridronato 200 mg in unica infusione o divisi in due somministrazioni a distanza di 24 ore. Gli endpoint misurati erano la riduzione biochimica della fosfatasi alcalina (bALP) e dei marcatori di turnover osseo. Il 65% dei pazienti ha ottenuto una remissione laboratoristica persistente a 12 mesi. Sulla base di questi dati preliminari è stato disegnato lo studio di *dose-finding*^[16] in cui 83 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 25, 50, 100 o 200 mg di neridronato divisi in due giorni con un follow-up a 6 mesi. Tutti gli schemi di trattamento hanno mostrato una riduzione della ALP che è risultata dose dipendente ed evidente soprattutto per i pazienti trattati con 100 e 200 mg. In quest'ultimo gruppo il 98% dei pazienti manteneva una riduzione adeguata della ALP dopo 6 mesi ed il 60% presentava valori nei limiti di norma.

La stessa dose cumulativa di farmaco ma somministrata in posologia refratta è in grado di determinare una medesima percentuale di risposta come dimostrato da Merlotti et al.^[17] che ha confrontato (studio randomizzato *open label*) l'effetto di 200 mg di neridronato somministrato per via endovenosa (100 mg per due giorni) o per via intramuscolare (25 mg/settimana per 8 settimane) in un gruppo di 56 pazienti con malattia di Paget seguiti in follow-up per 3 anni. Il 90% dei pazienti ha ottenuto una risposta al trattamento a 6 mesi che si è mantenuta al controllo annuale. Il tasso di ripresa di malattia a 24 e 36 mesi è risultato analogo nei due regimi terapeutici.

Quest'ultimo dato di equivalenza tra la via di somministrazione e.v. e i.m. è particolarmente rilevante per la pratica clinica soprattutto per quei pazienti che non possono assumere bisfosfonati per via orale e che non sono in grado di recarsi in ospedale per eseguire la somministrazione del farmaco. Quando il farmaco è stato somministrato per via i.m. (dose inferiore per singola somministrazione) la percentuale di reazioni di fase acuta è risultata inferiore.

NERIDRONATO E CRPS I (COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME DI TIPO I)

Con il termine CRPS o sindrome algodistrofica si definisce un insieme di condizioni dolorose caratterizzate da dolore continuo (spontaneo e/o evocato) che appare sproporzionato per estensione temporale o per intensità rispetto a quanto atteso sulla base del trauma o dell'evento scatenante. Il dolore ha distribuzione regionale (non riferibile al territorio di innervazione di un singolo ramo nervoso o ad un dermatomero) e solitamente ha una localizzazione distale in

associazione a segni e sintomi caratteristici di natura sensitiva, motoria, sudomotoria, vasomotoria e trofica. I criteri diagnostici di riferimento sia per gli studi clinici che per le indagini epidemiologiche sono quelli di Budapest ^[18].

La patogenesi della malattia non è del tutto chiara. Sono stati riconosciuti un ruolo dell'iperattivazione del sistema simpatico, della stasi capillare con aumento della permeabilità vasale e dell'edema interstiziale, del rilascio locale di neuropeptidi proinfiammatori e dell'alterazione del microcircolo.

La manifestazione radiologica tipica è rappresentata da un'osteoporosi localizzata ed ingravescente, che può assumere inizialmente un aspetto maculato.

Il presupposto alla base dell'uso di un bisfosfonato in questa patologia è rappresentato dalla tipica positività alla scintigrafia ossea che mostra, in fase florida, un'intensa captazione del tracciante osteotropo (appunto un bisfosfonato marcato) in tutte e tre le fasi dell'indagine (fase vascolare, fase di *blood pool*, fase ossea). L'azione dei bisfosfonati in questa patologia probabilmente va al di là del comune e più conosciuto meccanismo sugli osteoclasti, coinvolgendo probabilmente un'azione diretta sull'idrossiapatite, sulla produzione di acido lattico e sul rilascio di mediatori infiammatori da parte dei monociti e macrofagi ^[19].

Le tre review più recenti sul trattamento della CRPS I concordano nell'attribuire ai bisfosfonati le maggiori evidenze di efficacia, e quindi il ruolo di trattamento di prima scelta ^[20, 21, 22].

Nell'ambito della famiglia dei bisfosfonati la molecola che recentemente ha offerto le più convincenti dimostrazioni d'efficacia, e che è l'unica che ha indicazione per algodistrofia, è rappresentata dal neridronato, somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg ogni tre giorni per 4 volte nell'arco di 10 giorni. A differenza dei trial condotti con altre molecole che sono stati fatti su casistiche più piccole e spesso con un disegno in aperto, in questo studio (doppio cieco verso placebo) sono stati reclutati 82 pazienti affetti da CRPS I alla mano o al piede, selezionati secondo i criteri di Budapest, con una durata di malattia non superiore a 4 mesi e con documentata ipercaptazione alla scintigrafia ossea ^[23].

Il dolore si è ridotto significativamente entro i primi 20 giorni dall'inizio del trattamento sia nel gruppo in placebo che nel gruppo in trattamento. La riduzione è risultata maggiore nel gruppo trattato con neridronato ma soprattutto proseguendo il follow-up il beneficio si è mantenuto ed è ulteriormente migliorato solo nel gruppo trattato con il farmaco. Significativi miglioramenti sono stati visti anche in altri parametri come il dolore al movimento, l'edema dei tessuti molli e la qualità di vita. Il trattamento è tanto più efficace quanto più precocemente si interviene, tuttavia una risposta clinica è stata osservata anche in chi è stato trattato in un tempo più tardivo.

CONCLUSIONI

Il neridronato è un aminobisfosfonato attualmente registrato per il trattamento dell'OI, del morbo di Paget e della CRPS secondo gli schemi terapeutici riportati in Tabella 1.

Esistono dati pubblicati in cui il farmaco è stato utilizzato anche in altre patologie sempre caratterizzate dall'aumento del turnover osseo (osteoporosi post menopausale o da glucocorticoidi, neoplasie, talassemia, iperparatiroidismo primitivo).

Le caratteristiche farmacocinetiche, la possibilità di somministrazione sia per via i.m. che e.v. e le esperienze cliniche in tutte le fasce d'età, dal bambino all'anziano, ne fanno un prezioso alleato nella pratica clinica quotidiana.

TABELLA 1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE REGistrate IN ITALIA PER L'UTILIZZO DI NERIDRONATO E SCHEMI POSOLOGICI

	Dosaggio neridronato
Osteogenesi imperfetta	2 mg/kg (fino a max 100 mg)/3 mesi - e.v.
Morbo di Paget	100 mg x 2 giorni - e.v. 25 mg x 8 settimane - i.m.
CRPS I	100 mg x 4 giorni - e.v.

BIBLIOGRAFIA

- Ebetino FH, Bayless AV, Amburgey J et al. Elucidation of a pharmacore for the bisphosphonate mechanism of bone antiresorptive activity. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 1996;109:217-20.
- Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011;49:20-33.
- Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res.* 1992;33:1657-1663.
- Gatti D, Adami S, Viapiana O, Rossini M. The use of bisphosphonates in women: when to use and when to stop. *Expert OpinPharmacother* 2015 Sep 11:1-13. [Epub ahead of print]
- Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al. Clinical development of neridronate: potential for new applications. *TherClin Risk Manag* 2013;9:139-47.
- Maines E, Monti E, Doro F, et al. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2012;30:434-8.
- Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:1243-57
- Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, et al. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16:360-10.
- Rijks EBG, Bongers BC, Marloes JG, et al. Efficacy and Safety of Bisphosphonate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr* 2015;84:26-42.
- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst* 2014 Rev 7:CD005088. doi:10.1002/14651858.CD005088.pub3
- Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:929-33.
- Adami S, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003;18:126-30.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:758-63.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, et al. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;149:174-9.
- Filippini P, Cristallini S, Policani G, et al. Paget's disease of bone: Benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 1998;23:543-8.
- Adami S, Bevilacqua M, Brogginini M, et al. Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheum* 2002;20:55-8.
- Merlotti D, Rendina D, Gennari L, et al. Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 2011;26:512-8.
- Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8:326-31.
- Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:451-4.
- Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anesth* 2010;57:149-66.
- Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, et al. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2010;10:20.
- Cossins L, Okell RW, Cameron H, et al. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: A systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain* 2013;17:158-73.
- Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Rheumatology* 2013;52:534-42

CLODRONATO 200 MG: UN PASSO AVANTI NELLA EFFICACIA E NELLA MANEGGEVOLEZZA DELLA TERAPIA DELLE OSTEOPOROSI

Bruno Frediani, Ilaria Bertoldi

*Centro per l'Osteoporosi e UOS per la Diagnosi Strumentale Osteoarticolare,
Sezione di Reumatologia, Università di Siena*

L'osteoporosi è una tra le patologie cronico-degenerative a maggiore impatto sanitario ed economico che affliggono la nostra società. L'espressione "epidemia silenziosa" utilizzata per descriverla è quanto mai appropriata in considerazione della diffusione della patologia e della scarsa percezione che se ne ha. Si ritiene, infatti, che, solo in Europa, 22 milioni di donne e 5,5 milioni di uomini siano affetti da osteoporosi e che una ogni tre donne e uno ogni cinque uomini oltre i 50 anni di età subirà una frattura osteoporotica. In particolare, in Italia, si stima che vi siano circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi ^[1].

Proprio perché si tratta di una patologia che aumenta con l'aumentare dell'età, il progressivo invecchiamento della popolazione, (quella italiana è tra le più anziane in Europa) induce ad attendersi un esponenziale incremento dell'incidenza di malattia ^[2].

L'eziologia dell'osteoporosi è multifattoriale: in particolare l'età avanzata, l'appartenenza al sesso femminile, la bassa massa ossea, la storia di fratture atraumatiche, la menopausa prematura, l'uso di farmaci osteolesivi, e il basso peso corporeo rappresentano alcuni dei principali fattori di rischio responsabili dell'incremento del rischio di frattura associato a questa condizione. L'introduzione di nuove molecole ha permesso di compiere molti progressi nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale, tuttavia, i bisfosfonati, utilizzati ormai da oltre 40 anni in numerose malattie del metabolismo, rappresentano ancora il trattamento di prima scelta, e rimangono i farmaci più diffusi e utilizzati.

I bisfosfonati, infatti, sono molecole che sopprimono efficacemente il turnover osseo, inibendo la perdita e mantenendo l'architettura dell'osso. Oltre a garantire una efficace riduzione del rischio fatturativo e un miglioramento del contenuto minerale scheletrico, i bisfosfonati sono farmaci generalmente ben tollerati soprattutto se utilizzati in modo corretto e con una durata appropriata.

BISFOSFONATI NELLA PRATICA CLINICA: I PUNTI DI FORZA

L'efficacia di queste molecole è, come si è detto, comprovata, tuttavia, l'effettiva riduzione del rischio di frattura è inficiata dalla scarsa aderenza dei pazienti alla terapia. Quest'ultimo è un fenomeno che ha non solo gravi conseguenze per la salute del paziente, ma determina anche effetti rilevanti dal punti di vista sani-

tario ed economico ^[3]. L'aderenza alla terapia, infatti, determinata dalla combinazione di compliance – il rispetto delle indicazioni nell'assunzione al trattamento – e persistenza – proseguimento del trattamento per tutta la durata prescritta – è un requisito fondamentale per un buon esito del trattamento. È peraltro noto che pazienti che interrompono l'assunzione dei farmaci entro sei mesi dall'inizio della terapia non hanno alcun beneficio dal trattamento stesso ^[4] e che la scarsa aderenza porta a insufficiente aumento di densità ossea e elevato rischio di frattura ^[5]. I bisfosfonati sono indubbiamente la classe di farmaci più ampiamente utilizzata, con un profilo di efficacia e sicurezza ben studiato e documentato. La terapia con i bisfosfonati, soprattutto quella per via orale, presenta limiti sotto il profilo dell'aderenza e compromette, quindi, l'efficacia della terapia stessa. Tra i fattori limitanti la terapia per os vi sono i possibili effetti avversi soprattutto di tipo gastroesofageo – dovuti alla natura acida del bisfosfonato- e la complessità del regime orale, in quanto richiede al paziente di rispettare un digiuno mattutino, perché la biodisponibilità già molto bassa (0,64%) di questi farmaci, è compromessa dall'assunzione concomitante di altri alimenti. È noto, infatti che anche l'assunzione del solo caffè o del succo di arancia riducono la biodisponibilità del farmaco di circa il 60%. L'insieme di questi fattori ha un marcato effetto negativo, che si traduce in pratica con l'abbandono della terapia da parte del paziente entro i primi 12 mesi dalla prescrizione ^[6].

Peraltro la scarsa aderenza alle terapie ha un effetto additivo: regimi posologici difficili da seguire riducono la compliance, e, a sua volta, una modalità non corretta di assunzione del farmaco favorisce l'insorgenza di eventi avversi che riducono ulteriormente la persistenza al trattamento.

Molteplici indagini hanno dimostrato che la riduzione della frequenza dei regimi terapeutici migliora l'aderenza alla terapia, portando all'introduzione nel mercato di formulazioni di bisfosfonati per os a somministrazione settimanale o mensile. L'introduzione di queste formulazioni, pur migliorando la tollerabilità del farmaco, non ha aumentato in modo significativo l'aderenza alla terapia.

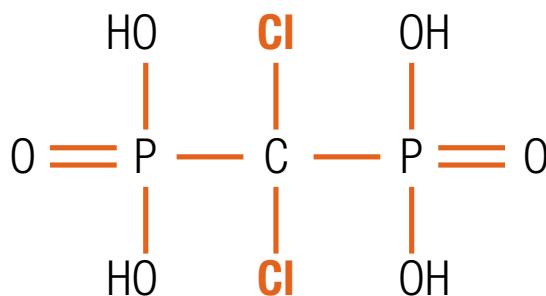
Riveste un ruolo fondamentale nel determinare l'aderenza alla terapia il rapporto medico-paziente. Il medico è tenuto infatti a spiegare la natura della patologia e il tipo di trattamento, come anche motivare nel tempo il paziente ad attenersi alla prescrizione e a perseverare nella cura. ^[7]

Possibili soluzioni al problema dell'aderenza vengono continuamente fornite anche dalla ricerca farmaceutica che permette di offrire opzioni terapeutiche sempre più vantaggiose. Ad esempio, in tutti quei soggetti con osteoporosi che hanno difficoltà ad assumere una terapia per via orale, la somministrazione di clodronato intramuscolo rappresenta un'opzione vantaggiosa di trattamento.

Peraltro, la recente disponibilità del dosaggio da 200 mg con lidocaina da somministrare per via intramuscolare, consente di migliorare l'aderenza del paziente al trattamento e quindi di aumentarne l'efficacia, grazie alla somministrazione di un numero inferiore di dosi a intervalli di tempo prolungati.

MECCANISMO D'AZIONE DI CLODRONATO

Il clodronato è un bisfosfonato alogenato di prima generazione, privo di residui amminici. Si tratta di uno dei bisfosfonati più antichi e conosciuti, ed efficacemente impiegato dagli anni sessanta a oggi per il trattamento di numerosi disordini osteo-

FIGURA 1. STRUTTURA CHIMICA DEL CLODRONATO

FIGURA 2. MECCANISMO D'AZIONE DI CLODRONATO


metabolici, caratterizzati, in generale, da un eccessivo riassorbimento ^[8,9].

Come tutti gli altri bisfosfonati utilizzati nella pratica clinica, clodronato presenta una struttura chimica caratterizzata da due atomi di fosforo (P) legati a un singolo atomo di carbonio (C) che formano il complesso P-C-P. Al carbonio centrale sono legate due catene laterali, R1 e R2, che determinano la differente potenza di ciascun bisfosfonato e che, per clodronato, sono composte entrambe da un atomo di cloro (R1 = R2 = Cl) (Figura 1).

I bisfosfonati aderiscono ai cristalli di idrossiapatite, preferenzialmente nei siti ad elevato riassorbimento, dove gli osteoclasti sono attivi. In fase di riassorbimento gli osteoclasti agiscono in ambiente fortemente acido che determina il distacco dei bisfosfonati dalla superficie minerale ossea e la loro incorporazione all'interno degli osteoclasti stessi. Al contrario degli ammino bisfosfonati che agiscono inibendo l'isoprenilazione proteica, clodronato viene metabolizzato intracellularmente ad un analogo tossico dell'ATP, l'adenosina-5 [beta, gamma-diclorometilene] trifosfato (AppCCl₂P) ^[10].

L'accumulo negli osteoclasti di AppCCl₂P, residuo non idrolizzabile, e quindi metabolicamente inutilizzabile, induce la morte cellulare per depauperamento dei depositi di ATP, l'inibizione della sintesi proteica e di altre reazioni ATP-dipendenti, determinando, in ultima istanza, l'inibizione del riassorbimento osseo (Figura 2).

CLODRONATO NELL'OSTEOPOROSI: EFFETTI SU BMD E RISCHIO DI FRATTURE

Clodronato è disponibile in Italia nella formulazione orale, intramuscolare ed endovenosa; è indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, nelle osteolisi tumorali, nel mieloma multiplo e nell'iperparatiroidismo primario.

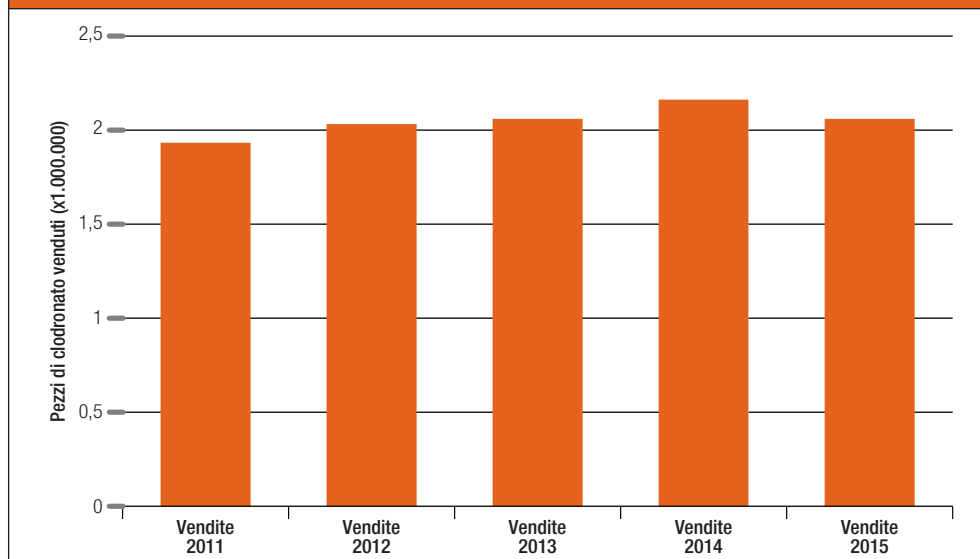
Malgrado i suoi oltre 40 anni di età clodronato continua a essere prescritto grazie alla sua efficacia, elevata tollerabilità e maneggevolezza della somministrazione intramuscolo (Figura 3).

Filipponi et al. sono stati i primi a dimostrare la significativa efficacia a lungo termine della somministrazione endovenosa di 200 mg di clodronato ogni tre settimane sulla BMD in donne con osteoporosi postmenopausale [12]. Nel corso degli anni sono stati molteplici gli studi volti a indagare quale metodo di somministrazione e posologia ottimizzasse i benefici di un farmaco quale il clodronato. Nel 1999, Rossini et al. in uno studio condotto su donne con osteoporosi postmenopausale, hanno dimostrato che la somministrazione settimanale di clodronato 100 mg aveva una maggiore efficacia nell'incrementare la BMD rispetto alla somministrazione dello stesso dosaggio, ma con cadenza bisettimanale (Figura 4) [13].

Lo stesso risultato è stato confermato anni dopo da Dominguez et al. i quali, hanno valutato la BMD femorale e lombare in una popolazione di donne con osteoporosi postmenopausale, dimostrando non solo la significativa efficacia nell'incremento della BMD con la somministrazione di clodronato 100 mg intramuscolo rispetto alla sola somministrazione di vitamina D e calcio, ma anche la maggiore efficacia del dosaggio 100 mg settimanale rispetto a quello bisettimanale [14].

Uno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di clodronato 100 mg a settimana anche nella prevenzione di osteoporosi indotta da cortisonici – una delle forme più comuni di osteoporosi indotte da farmaci. Lo studio, condotto su 163 soggetti affetti da artrite e in terapia con cortisonici da non oltre 3 mesi, ha mostrato che nei soggetti trattati con clodronato la BMD si manteneva costante, mentre si riduceva nel gruppo di controllo trattato con solo vitamina D e calcio [15].

FIGURA 3. UNITÀ TOTALI DI CLODRONATO VENDUTE DALL'EMISSIONE IN COMMERCIO DI CLDR 200 MG I.M.[11].



Inoltre l'efficacia antifratturativa di clodronato per via orale è stata documentata con studi clinici.

In uno studio randomizzato e controllato, condotto su 593 donne affette da osteoporosi secondaria o postmenopausale, McCloskey et. al hanno dimostrato non solo un incremento significativo della BMD lombare nelle donne trattate con clodronato 800 mg/die, ma anche la riduzione significativa di incidenza di fratture vertebrali a 3 anni dall'inizio dello studio (Figura 4).

La riduzione del rischio di fratture vertebrali era aumentata in entrambi i tipi di osteoporosi e in donne con e senza pregresse fratture vertebrali ^[16].

Lo stesso gruppo ha confermato l'efficacia antifratturativa del farmaco in un ampio studio successivo, condotto su 5.592 donne non selezionate per osteoporosi, in cui clodronato, sempre somministrato per via orale, non riduceva significativamente il rischio di fratture femorali rispetto al placebo, ma riduceva del 20% l'incidenza di frattura clinica di fragilità rispetto al placebo ^[17].

È stata recentemente pubblicata una revisione sistematica e metanalisi della letteratura sull'efficacia antifratturativa del clodronato nei pazienti affetti da osteoporosi o da patologie neoplastiche ^[18]. La ricerca ha evidenziato 18 trials, di cui 13 condotti su pazienti affetti da neoplasie, 4 su pazienti con osteoporosi e 1 su donne di età avanzata, ricoverate in Istituti; 13 trials su 18 prevedevano un braccio di controllo con placebo.

La durata del periodo di trattamento e follow-up andava dai 3 mesi ai 5 anni. La metanalisi dimostrava che il trattamento con clodronato era associato ad una riduzione della probabilità di nuove fratture, rispetto ai controlli (OR=0,572, 95% CI 0,465-0,704 per nuove fratture vertebrali; OR=0,668, 95% CI 0,494-0,905 per nuove fratture non vertebrali; OR=0,744, 95% CI 0,635-0,873 per tutti i tipi di nuove fratture in tutti i lavori in cui le fratture vertebrali e non vertebrali non erano considerate separatamente).

FIGURA 4. VARIAZIONI DELLA BMD LOMBARE CON CLODRONATO PER VIA INTRAMUSCOLARE IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE. [MOD DA ¹³]

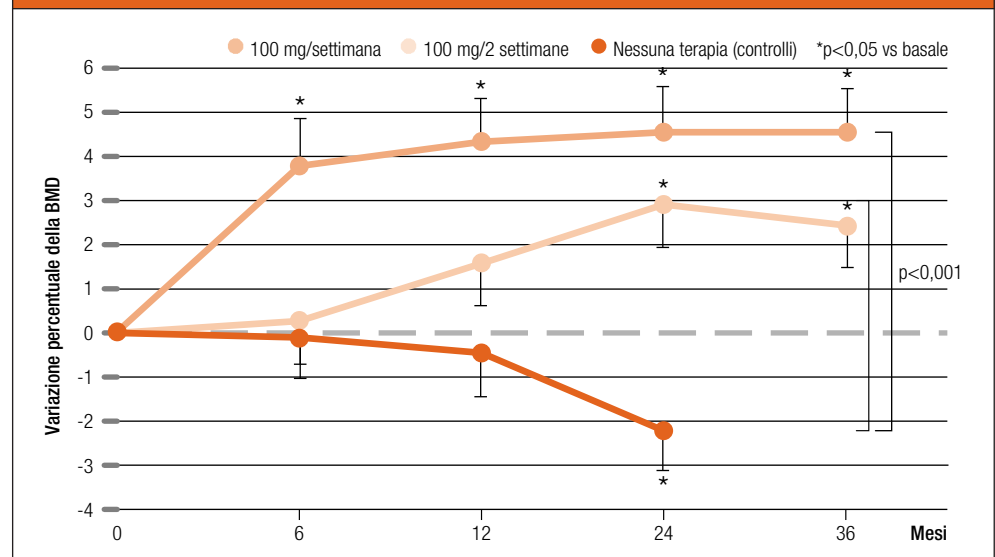
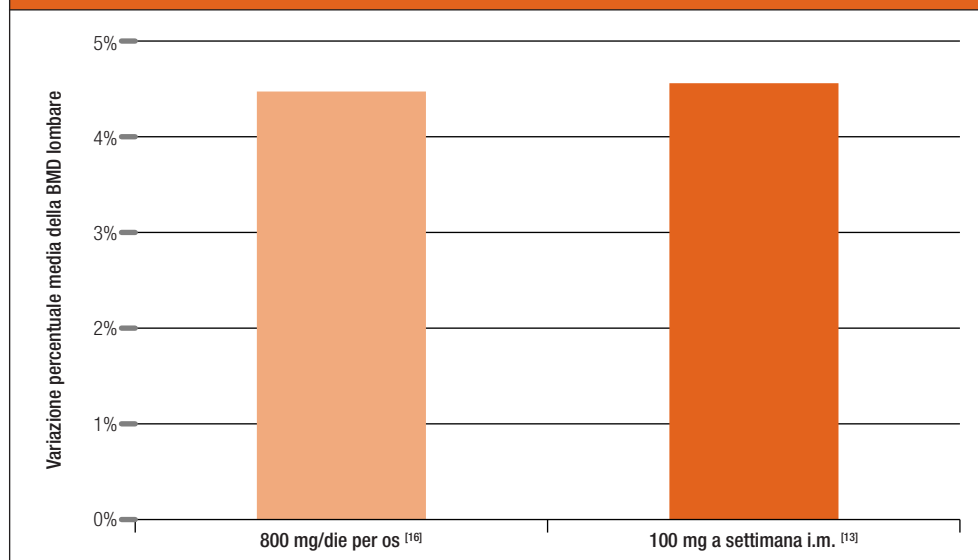


FIGURA 5. EFFETTI DI 3 ANNI DI TERAPIA CON CLODRONATO ORALE E INTRAMUSCOLARE SULLA BMD LOMBARE^[13,16].


Risultati sovrapponibili si ottenevano nell'analisi separata dei pazienti neoplastici e di quelli osteoporotici. Il risultato della metanalisi ha dimostrato che il trattamento con clodronato risulta efficace nella riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di tutti i tipi nei pazienti con fragilità scheletrica. Malgrado la presenza di più studi che dimostrano l'efficacia della somministrazione intramuscolare nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale e nella riduzione del rischio fratturativo nell'osteoporosi da glucocorticoidi non vi sono studi comparativi finalizzati a dimostrare l'equivalenza di dose tra la somministrazione orale e quella intramuscolare anche se in diversi studi l'incremento della BMD è risultata sovrapponibile nelle due modalità di somministrazione (Figura 5) ^[13,16].

CLODRONATO 200 MG: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL NUOVO SCHEMA TERAPEUTICO

Clodronato è disponibile in Europa in formulazioni orali o a somministrazione endovenosa: solo in Italia è commercializzato anche sotto forma di fiale da 100 mg e da 200 mg da somministrare per via intramuscolare.

Dopo l'immissione in circolo, circa il 20-25% del farmaco è captato dall'osso. Il clodronato, come gli altri bisfosfonati, non è metabolizzato, ma escreto, intatto, nelle urine. Come tutti i bisfosfonati, quando somministrato per os, clodronato ha una biodisponibilità molto bassa – pari a circa il 2%: pertanto l'assunzione giornaliera di 800 mg del farmaco corrisponde ad una dose assorbita di 16 mg equivalente a 112 mg settimanali. L'assorbimento per os, tuttavia, è ulteriormente ridotto dall'assunzione di cibo e bevande, in particolare se contenenti calcio o ferro.

La disponibilità delle formulazione intramuscolo da 100 mg e soprattutto quella da 200 mg da somministrare con cadenza quindicinale, sono una alternativa

valida per aumentare l'aderenza alla terapia, permettendo di superare i limiti legati all'assunzione per os.

In considerazione del noto rapporto dose/effetto dei bisfosfonati - sulla BMD, il prolungamento dell'intervallo di somministrazione, entro limiti determinati dall'affinità del bisfosfonato, richiede anche un aumento adeguato della dose. È pertanto ragionevole considerare che 100 mg di clodronato a settimana, possano equivalere, in termini di densità ossea, a 200 mg ogni 2 settimane. Nel caso di clodronato, bisfosfonato meno affine degli altri ai cristalli di idrossiapatite, il prolungamento dell'intervallo di somministrazione ha un limite, che si aggira sui 15-20 giorni ^[19].

Del resto anche per un aminobisfosfonato come ibandronato, valutato come antifratturativo alla dose quotidiana di 2,5 mg per os, la dose proposta per la somministrazione mensile è stata raddoppiata per raggiungere l'efficacia (150 mg) rispetto a quella di 75 mg fornita da un semplice calcolo matematico ($2,5 \text{ mg/die} \times 30 \text{ giorni}$).

Questo ha due giustificazioni: la prima è che comunque, perlomeno in termini di incremento della BMD, l'allungarsi dell'intervallo di somministrazione comporta una perdita di efficacia, anche se si parla di dosaggi complessivamente equivalenti; ciò non è difficile da comprendere tenendo conto che la durata dell'attivazione osteoclastica nell'unità di rimodellamento è di 15-20 giorni e che le unità di rimodellamento sono non sincronizzate fra loro.

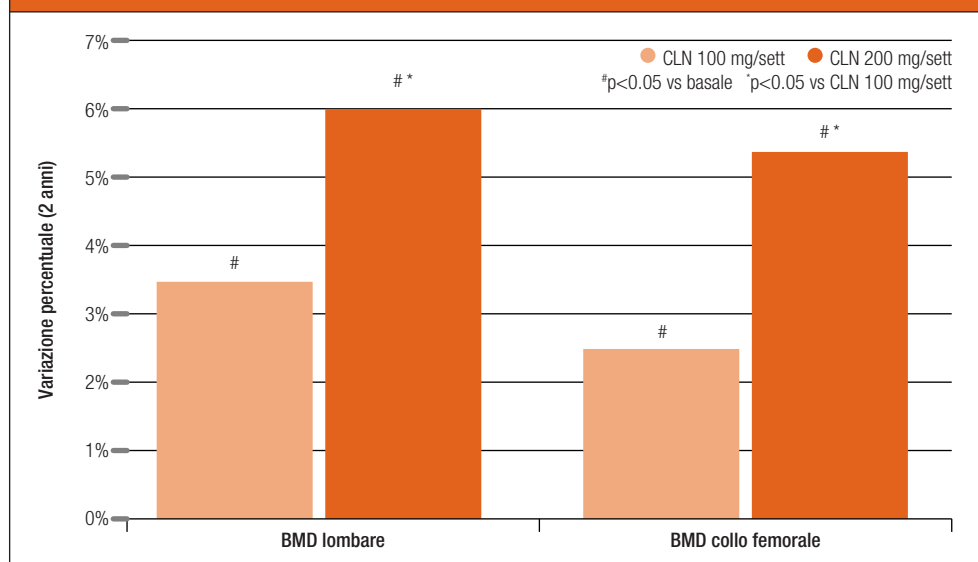
La seconda motivazione del raddoppio della dose mensile prevista consiste nella necessità per l'ibandronato, il quale non aveva dimostrato alla dose di 2,5 mg al di efficacia antifratturativa a livello non vertebrale e femorale, di potenziare l'effetto sulla massa ossea femorale, utilizzata quale surrogato dell'effetto antifratturativo ^[20,21]. Peraltro, anche studi condotti su clodronato hanno mostrato come all'aumentare del dosaggio corrispondesse un incremento di BMD ^[22,23].

Alla luce di queste considerazioni abbiamo eseguito presso il nostro Istituto uno studio per valutare gli effetti sulla BMD del clodronato somministrato alla dose di 200 mg/settimana rispetto alla dose in uso di 100 mg/settimana ^[24].

Lo studio è stato eseguito su sessanta donne con osteoporosi postmenopausale, delle quali oltre un terzo presentava, al basale, cedimenti vertebrali. L'assegnazione ai due gruppi di trattamento è stata casuale e, dopo un iniziale bolo di 300.000 UI di colecalciferolo, tutte le pazienti sono state supplementate giornalmente con 1 g di calcio e 800 UI di colecalciferolo.

Al termine del primo e del secondo anno di studio, la BMD è risultata significativamente aumentata in tutti i distretti e con entrambi i dosaggi. Tuttavia, rispetto ai 100 mg settimanali, il dosaggio doppio di clodronato determinava un incremento maggiore e più rapido di BMD in tutti i distretti e soprattutto, in proporzione, a livello femorale. Inoltre, la somministrazione di 200mg/sett di clodronato, al contrario di quanto osservato con i 100 mg/settimana, determinava un aumento significativo di BMD anche tra il primo e il secondo anno di studio (Figura 6).

Sostanzialmente gli incrementi registrati nel primo anno col doppio dosaggio sono paragonabili ed anche superiori, in alcuni casi, a quelli registrati dopo due anni di terapia col dosaggio inferiore indicando una efficacia superiore della somministrazione dei 200 mg settimanali rispetto ai 100 mg. L'efficacia eserci-

FIGURA 6. EFFETTO SULLA BMD LOMBARE FEMORALE DI CLODRONATO 100 MG/SETTIMANA E DI CLODRONATO 200 MG/SETTIMANA, DOPO 2 ANNI DI TRATTAMENTO [MOD DA ²⁴]


tata sulla massa ossea è stata confermata, pur in assenza di numerosità statisticamente adeguata, anche dal trend dell'incidenza di fratture, che, nel gruppo a dose doppia, sono risultate meno della metà rispetto al gruppo alla dose inferiore. La superiore efficacia osservata con l'aumento settimanale della dose di clodronato è in linea con i risultati ottenuti con alendronato o ibandronato a dosaggi diversi ^[25, 26].

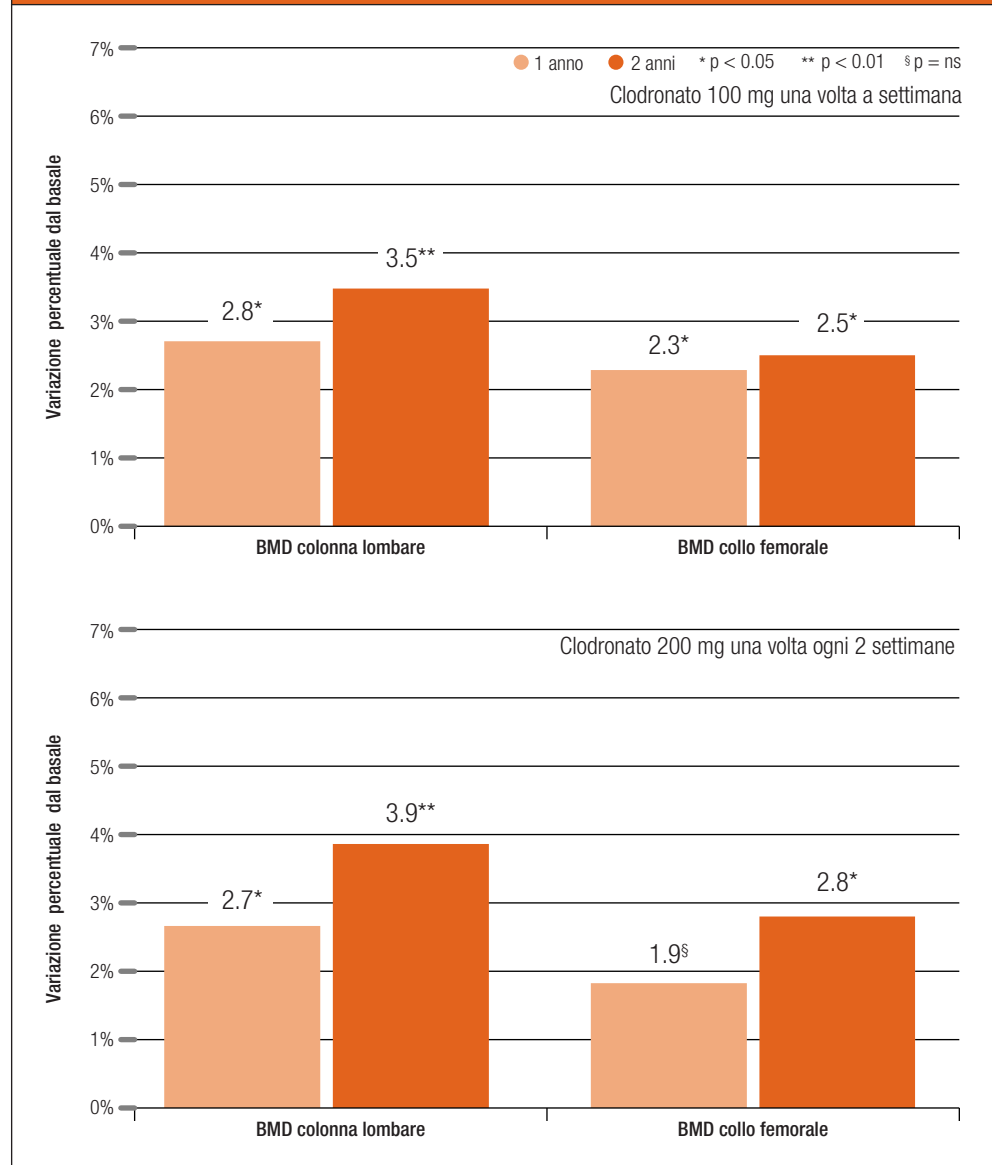
Gli incrementi di BMD raggiunti con il clodronato 200 mg a settimana sono sovrapponibili a quelli ottenuti con 10 mg al giorno e 70 mg a settimana di alendronato ^[27], 150 mg al mese di ibandronato ^[20,21], 5 mg all'anno di zoledronato ^[28] e 25 mg al mese di neridronato ^[22], che, notoriamente, sono i bisfosfonati con i migliori effetti sulla densità minerale ossea.

Uno studio condotto su 60 donne con osteoporosi post-menopausale, ha, inoltre, dimostrato effetti paragonabili della somministrazione settimanale di clodronato 100 mg rispetto a quella bisettimanale di clodronato 200 mg. Lo studio randomizzato open label della durata di due anni ha dimostrato un aumento di BMD lombare in entrambi i gruppi di trattamento sia a uno che a due anni: il gruppo trattato con 100 mg settimanali raggiungeva un aumento significativo rispetto al basale già al primo anno, mentre quello con somministrazione 200 mg bisettimanale lo raggiungeva al secondo (Figura 7).

Entrambi i dosaggi di clodronato sono risultati bene tollerati; è stato solo riscontrato dolore nel sito di iniezione da una paziente del gruppo settimanale e da due del gruppo bisettimanale.

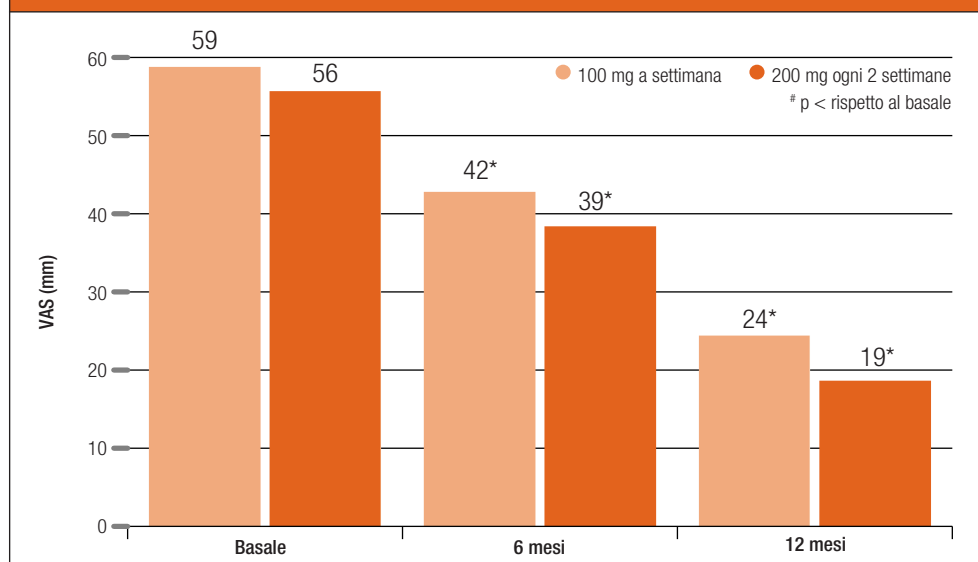
In uno studio su sessanta donne con osteoporosi postmenopausale, Muratore et al. ^[29] hanno confermato l'equivalenza e l'efficacia della somministrazione bisettimanale di clodronato 200 mg con quella una volta a settimana di 100 mg. Al termine del primo e del secondo anno di studio gli autori hanno dimostrato un incremento significativo della BMD lombare e femorale e una riduzione signi-

FIGURA 7. VARIAZIONI DELLA BMD LOMBARE CON CLODRONATO 100 MG/SETTIMANA E 200 MG/SETTIMANA PER VIA INTRAMUSCOLARE IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE^[15].



ficativa dei marcatori di riassorbimento con entrambi i regimi di somministrazione (Figura 8). Non è risultata, inoltre, alcuna differenza significativa nei due gruppi di trattamento.

Gli autori hanno anche misurato, mediante VAS, scala analogica del dolore, la sintomatologia dolorosa delle pazienti, osservando in entrambi i gruppi di trattamento una riduzione significativa del dolore già a 6 mesi e, con una significatività maggiore, anche a 12 mesi dall'inizio del trattamento. Anche in questo, come nei precedenti studi, clodronato è stato ben tollerato dalle pazienti, riscontrando, come unico effetto indesiderato, il dolore in sede di iniezione.

FIGURA 8. RIDUZIONE DELLA VAS IN DONNE TRATTATE CON CLODRONATO AFFETTE DA OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE. [MOD DA ²⁹]


È interessante inoltre notare che, mentre nel gruppo trattato con schema posologico bisettimanale, nessuna paziente ha interrotto l'assunzione del farmaco, 6 delle pazienti del gruppo trattato con schema settimanale ha abbandonato la terapia. Quest'ultimo risultato, quindi, indica che la riduzione del numero di somministrazioni mensili di clodronato, rispetto alla somministrazione settimanale, non è solo altrettanto efficace, ma offre il vantaggio di migliorare l'aderenza alla terapia.

Come già accennato, questo è un aspetto tutt'altro che secondario, in considerazione della ormai nota relazione tra efficacia della terapia dei bisfosfonati e aderenza alla terapia stessa.

Va sottolineato, peraltro, come, per quanto sia stato ampiamente osservato che benefici del trattamento con bisfosfonati emergono solo quando l'aderenza supera il valore soglia del 50% ^[30] sono, tuttavia, molti, gli studi che indicano come l'aderenza alla terapia (intesa come insieme di compliance – rispetto delle indicazioni nell'assunzione del trattamento – e persistenza – continuazione del trattamento per tutta la durata prescritta) risultino inadeguate con conseguente riduzione dell'efficacia della terapia e aumento del rapporto costo-beneficio ^[31-33].

In quest'ottica è ovvio che una prescrizione senza beneficio clinico risulta uno spreco di risorse, anche in termini finanziari, per il sistema sanitario o anche per l'individuo stesso che si fa carico del costo del farmaco.

I due dosaggi intramuscolari di clodronato (100 e 200 mg) sono stati recentemente confrontati in uno studio di farmacocinetica ^[34] condotto su 32 donne sane in età postmenopausale. I risultati hanno mostrato la bioequivalenza fra clodronato 100 mg a settimana e 200 mg ogni 2 settimane, somministrati in singola dose, in termini di escrezione cumulativa media. Buona è risultata la tollerabilità locale per entrambi i dosaggi.

CLODRONATO 200 MG: INDICAZIONI E SCHEMI TERAPEUTICI COME ANTIFRATTURATIVO IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Una volta dimostrata l'efficacia del clodronato 200 mg per via intramuscolare, non ci resta che razionalizzare il suo utilizzo, tenendo presente il risparmio di numerose iniezioni, rispetto al 100 mg, a parità di dose cumulativa, oppure, se vogliamo, la possibilità di raggiungere una dose cumulativa più elevata a parità di iniezioni intramuscolari. L'avvento delle carte del rischio di frattura ha posto l'ormai annoso problema di quale sia la soglia di rischio fratturativo a dieci anni cui far corrispondere la soglia di intervento terapeutico.

L'impiego di modelli farmacoeconomici, mutuati dall'ambito cardiovascolare, suggerisce che la soglia di intervento non possa essere la stessa per ogni farmaco antiosteoporotico, ma va calcolata per ogni singolo farmaco sulla base del rapporto costo/beneficio. Altro fattore dirimente sarà poi la possibilità di spesa da parte delle nostre Istituzioni per il problema della prevenzione delle fratture. In questo modo verranno individuate delle fasce di popolazione con un certo rischio di frattura a dieci anni al di sopra del quale l'intervento farmacologico risulterà *cost-effective*.

Secondo studi farmacologici su vasta scala, la soglia di intervento *cost-effective* è indipendente dall'età, contrariamente a quanto accade attualmente da noi con l'applicazione della nota 79, in cui abbiamo una soglia che varia dal 10% di rischio a 50 anni ad un 40% di rischio a 80 anni. In questo modo l'impiego di clodronato consentirebbe, dai 55 anni in avanti, il trattamento di molti pazienti esclusi dalla nota 79.

È possibile trasporre nella pratica clinica queste complesse considerazioni farmacoeconomiche? La risposta è ovviamente positiva, basta fare un passo indietro sulla valutazione del rischio di frattura e trasformare in maniera analitica il valore soglia del 10% in numero dei fattori di rischio che l'hanno prodotto, per poter eseguire una valutazione circa il costo-efficacia della prescrizione anche nell'impossibilità di utilizzare un algoritmo di rischio di frattura.

Si dovranno perciò utilizzare le carte del rischio che mettono in relazione la BMD con il numero e il peso dei fattori di rischio. Si può quindi stilare una tabella (Tabella 1) con i fattori di rischio e il loro peso in termini di unità di rischio (1 unità corrisponde ad un rischio relativo di circa 2). Così vediamo come per clodronato 100 mg/settimana o 200 mg/2 settimane, la soglia di intervento corrisponderà a 3 fattori di rischio di medio peso oppure 2 di medio peso e 1 di peso alto oppure 1 di peso molto alto. In corrispondenza dell'aumento dei fattori di rischio, l'uso di dosaggi più elevati è talora adottato da alcuni medici, per quanto non sia autorizzato.

In sintesi, potremmo proporre la suddivisione dei pazienti in tre fasce, in base al rischio di frattura calcolato con gli algoritmi o in base alla BMD e ai fattori di rischio, per le quali suggerire l'impiego di interventi terapeutici differenziati. In tabella 2 sono stilate le tre fasce di rischio individuate e i dosaggi raccomandati secondo quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Quindi, dopo i 60 anni di età, clodronato 200 mg al mese o 100 mg ogni 2 settimane può essere impiegato, restando nei limiti del *cost-effective*, nei soggetti a più basso rischio (tra il 5 e il 10%), in pratica negli osteopenici e senza fattori di rischio aggiuntivi.

TABELLA 1. SOGLIA DI INTERVENTO COST/EFFECTIVE NELL'OSTEOPOROSI IN BASE AL NUMERO DI UNITÀ DI RISCHIO (WTP: 30.000 €). [MOD DA 35]

Patologia Osteopenizzante	1	<p>3 anni di terapia</p> <p>Totale:</p> <p>≥ 3* Clodronato 200 mg/14 gg</p> <p>≥ 4* Clodronato 200 mg/sett Altri farmaci</p> <p>≥ 5* Altri farmaci</p> <p>≥ 6* Altri farmaci</p> <p>* Adeguato apporto di Vit D</p>
BMI < 19	1	
Familiarità per fratture	1	
BMD -1, -2,5	1	
BMD ≤ -2,5	2	
BMD ≤ -3,5	3	
1 Frattura	1	
2 o più fratture	2	
Frattura vert. ≥ 40%	2	
Dose Prednisone ≤ 5 mg	1	
Dose Prednisone > 5 mg -15 mg	2	
Dose Prednisone > 15 mg	3	
Cadute pregresse nell'ultimo anno	1	
Età ≥ 65 aa e < 80 aa	1	
Età < 80 aa	2	
Fumo	1	
Alcol (≥ 3 unità)	1	
Totale	X	

TABELLA 2. CLODRONATO: CHI E COME TRATTARE

T-score	FRAX
Osteopenia (-1 < -2,5) o Normalità con 1 fattore di rischio	> 5 e < 10
200 mg/mese – 100 mg/14 giorni	
Osteoporosi o Osteopenia con 1 fattore di rischio	≥ 10 e < 20
200 mg/14 giorni – 100 mg/settimana	
Fratture Osteopenia con ≥ 2 fattori di rischio Osteoporosi con ≥ 1 fattore di rischio Osteoporosi con dolore	≥ 20 o osteoporosi dolorosa
200 mg/14 giorni – 100 mg/settimana	

Clodronato 200 mg ogni 14 giorni o 100 mg a settimana (ai dosaggi cui è registrato) può essere impiegato nei pazienti con un rischio di frattura compreso tra il 10 e il 20%, in pratica soggetti osteoporotici oppure osteopenici con 1 fattore di rischio aggiuntivo. L'efficacia antifratturativa di clodronato in pazienti a diverso rischio, compresi gli osteopenici, è stata dimostrata nel lavoro di McCloskey et al. [17] in cui erano stati coinvolti 5.600 pazienti suddivisi in sani, osteopenici e osteoporotici con diversi fattori di rischio. In ogni caso l'efficacia antifratturativa del clodronato risultava indipendente dal livello basale di BMD ed invece incrementava con l'aumentare di altri fattori di rischio.

CONCLUSIONI

Il trattamento dell'osteoporosi dispone oggi di numerosi farmaci con diversa efficacia e diversi meccanismi d'azione, che permettono di adeguare e personalizzare la terapia in base al quadro metabolico e alle caratteristiche del paziente. Oltre a efficacia, tollerabilità e sicurezza, l'aderenza al trattamento sembra essere uno dei fattori determinanti per il successo della terapia, dal momento che anche il farmaco più efficace dal punto di vista clinico non porterà ai risultati previsti se il trattamento viene interrotto.

I bisfosfonati sono oggi il trattamento più diffuso e garantiscono un'efficace riduzione del rischio fratturativo e un miglioramento del contenuto minerale scheletrico. Tuttavia i bisfosfonati, soprattutto per le formulazioni orali, sono gravati spesso da alcuni effetti collaterali e modalità di assunzione che ne riducono la compliance e conseguentemente l'efficacia terapeutica.

Nel corso degli ultimi vent'anni, clodronato ha dimostrato efficacia antifratturativa associata ad effetto analgesico e tali effetti potrebbero essere ottimizzati selezionando il paziente in base al rischio clinico. L'utilizzo di differenti dosi e diversi intervalli di somministrazione rende il clodronato il farmaco antiosteoporotico più maneggevole in commercio.

L'avvento della formulazione in 200 mg migliora ulteriormente questa maneggevolezza consentendo di ottenere la stessa efficacia del 100 mg/settimana con un numero dimezzato di iniezioni (200 mg/14 gg) e conseguente migliore aderenza al trattamento.

Nel trattamento e nella prevenzione di osteoporosi, l'ampia maneggevolezza del farmaco ed in particolare la nascita della formulazione da 200 mg risulta ancor più importante, intervenendo anche nella gestione del dolore di varia entità, in quanto consente di adattare rapidamente e personalizzare vari schemi terapeutici nelle diverse patologie osteoarticolari in funzione della valutazione clinica del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 SIOMMS. Linee Guida 2015 per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi 2015;1-43.
- 2 Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports Arch Osteoporos 2013;8(137):106-114
- 3 Hernlund E, Svedbom A Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos (2013)8:136
- 4 Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. 2008; J Bone Miner Res 23:1569–1575
- 5 Yood RA, Emami S, Reed JL, et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. Osteoporos Int 2003;14:965–968
- 6 Adachi J, Niall Lynch N, Middelhoven H, et al. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. BMC Musculoskelet Disord 2007;8:97.
- 7 Cramer JA, Silverman S. Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem. Am J Med 2006;119(4A):12S-17S
- 8 Ebetino FH, Hogan AL, Sun S, et al. The relationship between chemistry and biological activity of the bisphosphonates. Bone 2011; 49: 20–33.
- 9 Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone 2011;49:2–19.
- 10 Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S et al. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and anti-inflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. Arthritis Rheum. 2001;44(9):2201-2210.
- 11 Fonte: Dati IMS
- 12 Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. Bone 1996;18:179-84.
- 13 Rossini M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. Bone 1999;24:125-29.
- 14 Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, et al. Intermittent intramuscular clodronate therapy: a valuable option for older osteoporotic women. Age Ageing. 2005;34:633-6.
- 15 Frediani B, Falsetti P, Baldi F, et al. Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid-induced bone loss and fractures in patients with arthritis: evaluation with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. Bone 2003;33:575-81.
- 16 McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. J Bone Miner Res. 2004;19(5):728-36.
- 17 McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, et al. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. J Bone Miner Res 2007;22:135-41.
- 18 Frediani B, Baraldi E, Cremonesi G. Effect of Clodronate Treatment on Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. Calcif Tissue Int. 2014;95:295-307.
- 19 Filippini P, Cristallini S, Policani G, et al. Intermittent versus continuous clodronate administration in post-menopausal women with low bone mass. Bone. 2000;26(3):269-74.
- 20 Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res. 2005;20(8):1315-22.
- 21 Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006;65(5):654-61.
- 22 Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C, et al. Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study. Transplantation 2003;75(3):330-4.
- 23 Hilding M, Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. Acta Orthop 2006;77(6):912-6.
- 24 Frediani B, Bertoldi I, Pierguidi S, et al. Improved efficacy of intramuscular weekly administration of clodronate 200 mg (100 mg twice weekly) compared with 100 mg (once weekly) for increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. Clin Drug Investig 2013;33:193-8.
- 25 Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995;99(2):144-52.
- 26 McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al. Oral Ibandronate Study Group. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19(1):11-8.
- 27 Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging 2000;12(1):1-12.
- 28 Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356(18):1809-22.
- 29 Frediani B, Bertoldi I, Pierguidi S, et al. Improved efficacy of intramuscular weekly administration of clodronate 200 mg (100 mg twice weekly) compared with 100 mg (once weekly) for increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. Clin Drug Investig 2013;33:193-8

- 30 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
- 31 Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, et al. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 2007;24:37-55.
- 32 Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006;119:18-24.
- 33 Kanis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42(1):4-15.
- 34 Radicioni M, Cremonesi G, Baraldi E, et al. Pharmacokinetic and tolerability of i.m. disodium clodronate 200 mg / lidocaine 1%, given twice monthly, in comparison with i.m. disodium clodronate 100mg / lidocaine 1%, given weekly, in healthy postmenopausal female patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51:313-22.
- 35 Frediani B, Bertoldi I. Clodronate: new directions of use. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(2):97-108



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

www.gibis.org