

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Clodronato: meccanismo d'azione e tollerabilità renale

Fabio Vescini, Franco Grimaldi

Osteoporosi: l'importanza dell'aderenza al trattamento

Leonardo Sartori, Giorgio L. Colombo

VOL. XIV N° 1
FEBBRAIO 2013



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

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 Filipponi

*Responsabile del Centro
di Riferimento Regionale
dell'Umbria per l'Osteoporosi
e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro
06019 Umbertide (PG)*

Prof. Bruno Frediani

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

Dott. Sandro Giannini

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

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. Domenico Maugeri

*Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania*

Prof. Giovanni Minisola

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

Dott. Ignazio Olivieri

*Direttore del Dipartimento
di Reumatologia della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna delle Grazie
di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza*

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. Barone (Liguria)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
M. Benucci (Toscana)
M. Sfrappini (Marche)
S. Cristallini (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)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
G. Perpignano (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS
tel. 050.598047 - fax 050.598688
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Recapito postale: GIBIS - Gruppo
Italiano per lo studio dei BISfosfonati
P.za S. Uomobono, 30
56126 Pisa
C.F. 302301050; P.I. 01585410507

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

EDITORE

Springer-Verlag Italia Srl
Via P. C. Decembrio, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 – Fax 02 55193360
e-mail: springeritaly@springer.com

Springer fa parte
di Springer Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2013

springer.com

DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE

Anna Riccardi, Elena Bernacchi,
Paola Gregori

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.

STAMPA

Lazzati Industria Grafica
21011 Casorate Sempione (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.

Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati. Via P. C. Decembrio, 28 - 20137 Milano

INDICE



Clodronato: meccanismo d'azione e tollerabilità renale	5
Fabio Vescini, Franco Grimaldi	
Osteoporosi: l'importanza dell'aderenza al trattamento	14
Leonardo Sartori, Giorgio L. Colombo	

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.

CLODRONATO: MECCANISMO D'AZIONE E TOLLERABILITÀ RENALE

Fabio Vescini, Franco Grimaldi

*SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria
S. Maria della Misericordia, Udine*

INTRODUZIONE

Clodronato è un bisfosfonato comunemente utilizzato in numerose patologie metaboliche dello scheletro. Il farmaco, disponibile nella formulazione orale, intramuscolare ed endovenosa, è indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, nelle osteolisi tumorali, nel mieloma multiplo e nell'iperparatiroidismo primario.

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) (Fig. 1) [1].

Il complesso P-C-P, chimicamente simile al gruppo P-O-P del pirofosfato, rende i bisfosfonati analoghi stabili del pirofosfato inorganico, un composto che circola liberamente nell'organismo umano, con la finalità di "addolcirne l'acqua". I fluidi corporei, infatti, sono sovrasaturi per il fosfato di calcio e in presenza di

FIGURA 1. STRUTTURA CHIMICA DI CLODRONATO

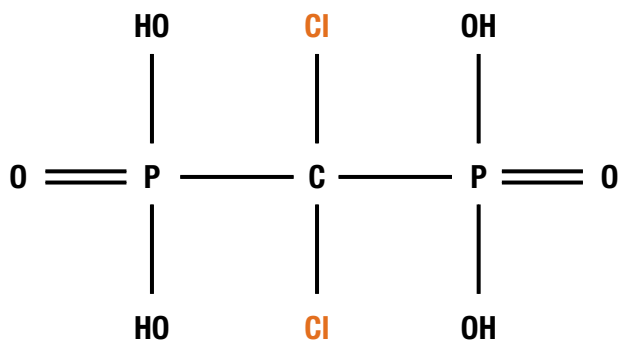
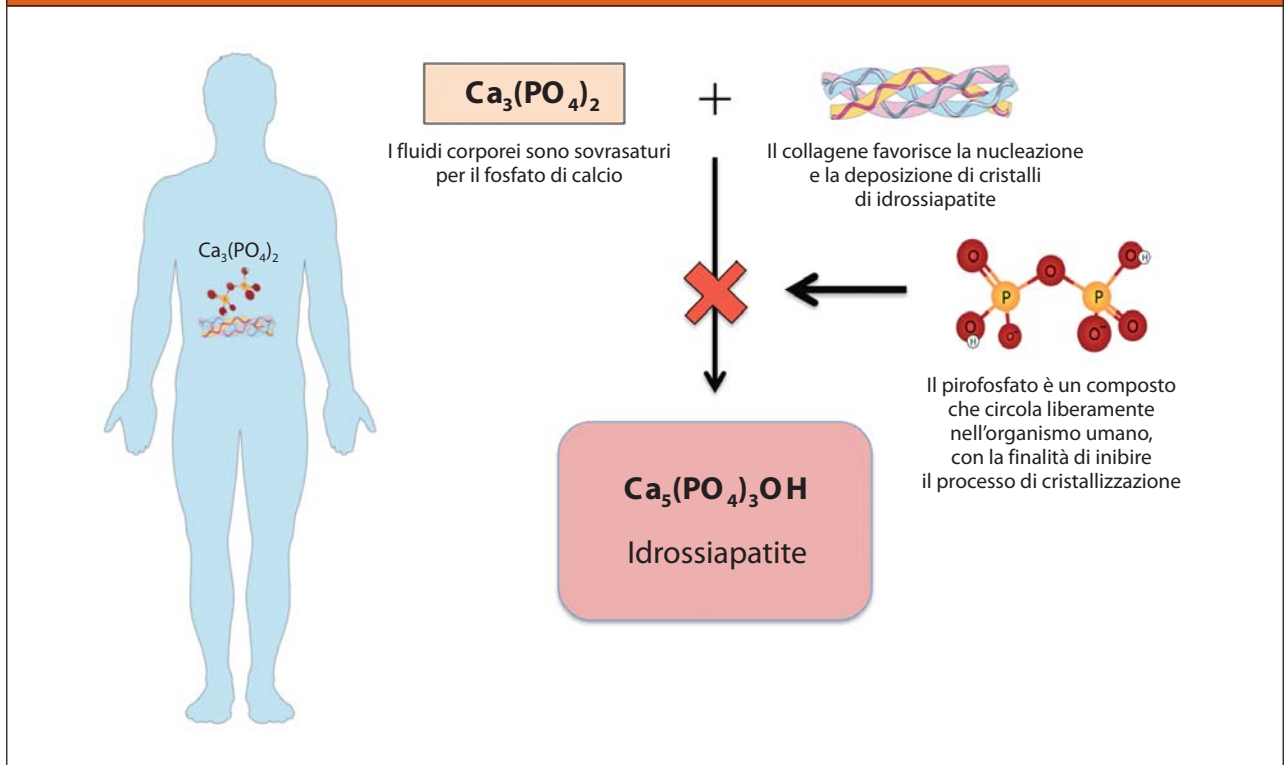


FIGURA 2. EFFETTI DEL PIROFOSFATO SUI PROCESSI DI CRISTALLIZZAZIONE NELL'ORGANISMO

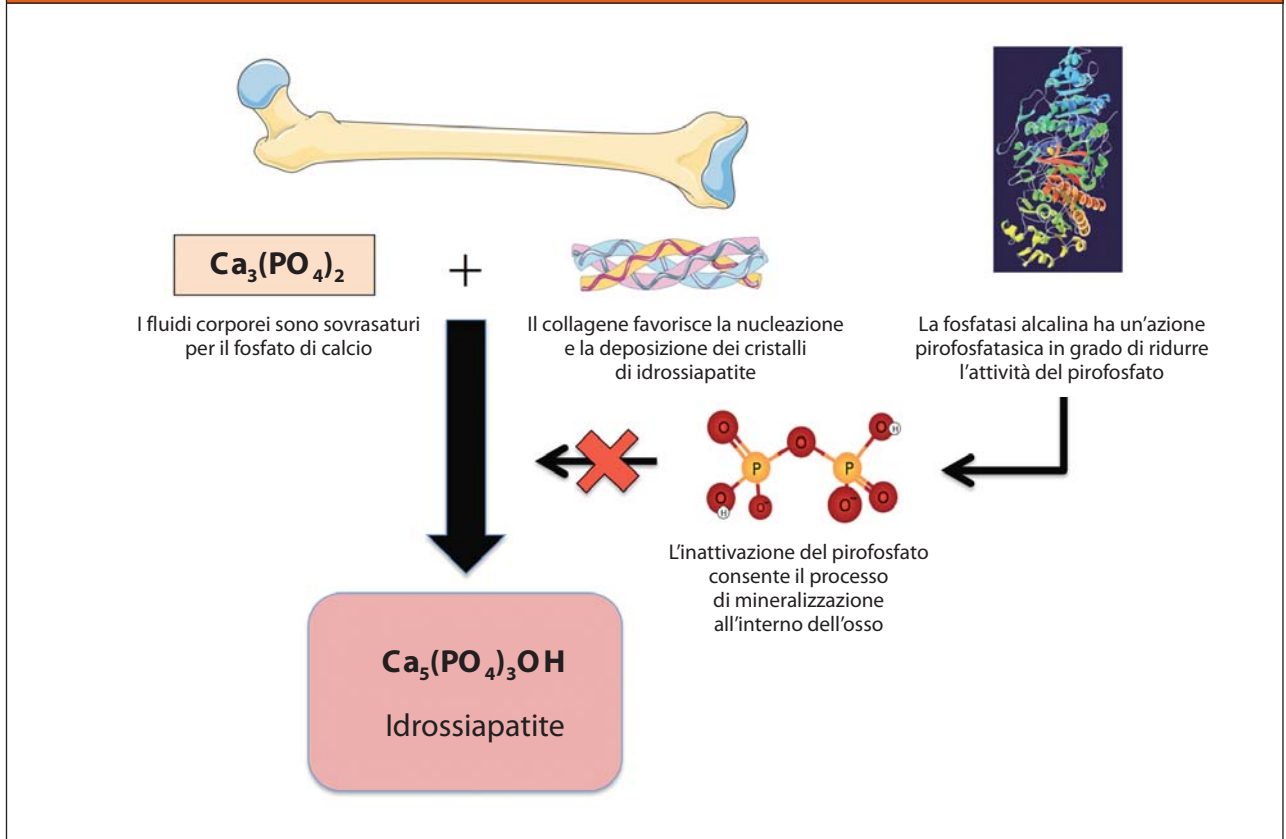


collagene risulta favorita la nucleazione e la deposizione di cristalli di idrossiapatite. Dato che il collagene è presente in molti tessuti, ci sarebbe da attendersi la calcificazione di tutti gli organi: ciò non avviene proprio per la presenza del pirofosfato inorganico endogeno, che agisce da inibitore della cristallizzazione (Fig. 2).

Un modello biologico che conferma questa osservazione è l'ipofosfatasi, una rara malattia ereditaria nella quale il deficit dell'attività della fosfatasi alcalina si associa a difetti della mineralizzazione scheletrica. La fosfatasi alcalina, infatti, ha un'azione pirofosfatasi necessaria a mantenere bassi i livelli di pirofosfato inorganico e la sua carenza provoca un marcato aumento di questo inibitore e, di conseguenza, l'incapacità dell'osso di mineralizzarsi (Fig. 3) [1].

Già negli anni Sessanta apparve chiaro che i bisfosfonati potevano avere azioni anti-mineralizzanti del tutto simili al pirofosfato inorganico, ma a differenza di quest'ultimo mostravano anche un'altra importante azione, in quanto erano in grado di rallentare il *turnover* osseo, e la contemporaneità di queste due azioni portava a un incremento della densità minerale ossea. I primi due lavori, fondamentali per lo sviluppo di tutta la classe dei bisfosfonati, vennero pubblicati su *Science* nel 1969 e dimostrarono l'effetto di etidronato [2] e di clodronato [3] sulla formazione e dissoluzione dei cristalli, sulle calcificazioni vascolari e sul riassorbimento osseo. Ciò diede il via a una serie di pubblicazioni che a oggi ammontano, escludendo i libri e gli *abstract*, a più di 20.000 lavori.

FIGURA 3. EFFETTI DELLA FOSFATASI ALCALINA SUL PIROFOSFATO NEI PROCESSI DI CRISTALLIZZAZIONE ALL'INTERNO DELL'OSSO



MECCANISMO D'AZIONE DI CLODRONATO

Tutti i bisfosfonati, in virtù del complesso P–C–P, presentano un'elevata affinità per i cristalli di idrossiapatite e, di conseguenza, mostrano un legame preferenziale verso le aree di intenso riassorbimento osseo, nelle quali gli osteoclasti erodono l'osso formando vere e proprie lacune. Il pH acido presente nella lacuna di riassorbimento osteoclastico provoca il distacco dei bisfosfonati dalla superficie minerale ossea e la loro successiva incorporazione all'interno degli osteoclasti, mediante un meccanismo di endocitosi [4]. Lo stretto contatto con gli osteoclasti fa sì che i bisfosfonati penetrino solamente in queste cellule, anche se, come dimostrato *in vitro*, tutte le cellule sono potenzialmente in grado di internalizzare questi farmaci [4,5]. Le vescicole intracellulari trasportano quindi i bisfosfonati attraverso il citosol dell'osteoclasta, favorendone la liberazione in vicinanza di altri organelli, come il perossisoma, dove i farmaci possono svolgere la propria azione biochimica [6,7].

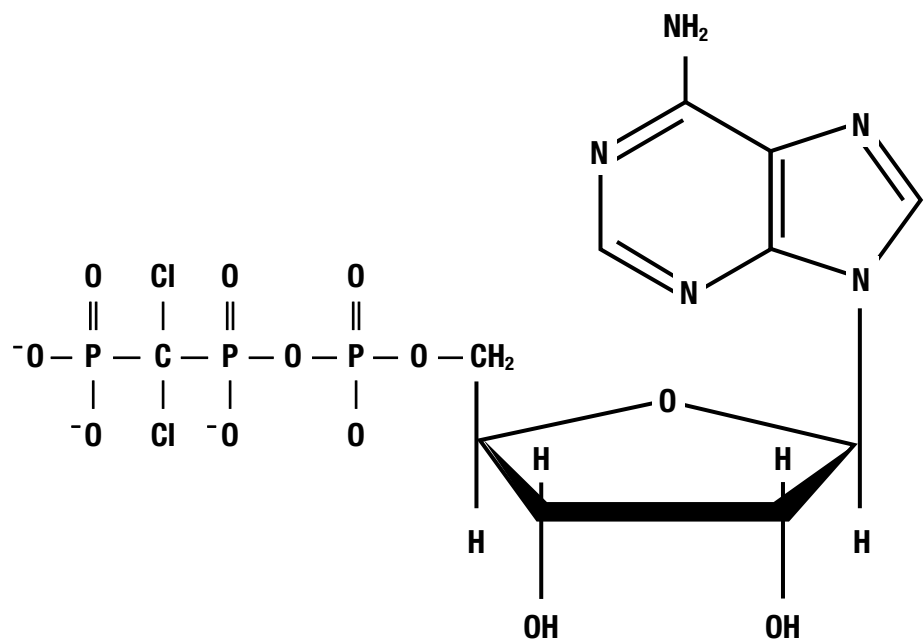
Il primo passo nella comprensione del meccanismo d'azione di clodronato venne compiuto da Klein e coll. nel 1988 utilizzando il più semplice dei bisfosfonati non azotati, medronato (metilen-bisfosfonato), in colture di ameba (*Dictyostelium discoideum*) [8]. Gli Autori notarono che medronato veniva incor-

porato in analoghi, contenenti metilene, dell'adenosina trifosfato (ATP) a formare un metabolita detto AppCH₂p. Usualmente i metaboliti dell'ATP contengono il complesso P–O–P del pirofosfato, mentre nell'AppCH₂p veniva inserito il complesso P–C–P dei bisfosfonati, con il risultato di produrre una molecola resistente alla dissociazione idrolitica e, perciò, incapace di cedere fosfati. L'osservazione fatta con medronato venne poi confermata con gli altri bisfosfonati a struttura semplice, clodronato ed etidronato [9-11]. Clodronato infatti determinava la formazione di un analogo non idrolizzabile dell'ATP, denominato AppCCl₂p, che in colture di *Dictyostelium* mostrava un'azione citotossica diretta e la capacità di inibire la crescita delle cellule trattate [7]. Anche in colture di cellule umane e murine fu dimostrata un'analogia azione di clodronato [12,13]. L'incorporazione di clodronato negli analoghi nucleotidici viene catalizzata principalmente da enzimi, membri della famiglia delle aminoacil-tRNA sintetasi, ai quali il bisfosfonato si lega, prendendo il posto del pirofosfato inorganico, in virtù della notevole somiglianza strutturale delle due molecole [7]. Ciò comporta una reazione di condensazione di clodronato con l'ATP a formare l'analogo nucleotidico AppCCl₂p (Fig. 4).

Al contrario, gli aminobisfosfonati, ossia i bisfosfonati contenenti azoto (alendronato, ibandronato, neridronato, pamidronato ecc.) non vengono metabolizzati da questi enzimi, ma inducono l'apoptosi degli osteoclasti interferendo con la prenilazione proteica sulla via metabolica del mevalonato [14].

Tutte queste osservazioni *in vitro* vennero poi confermate *in vivo* quando fu dimostrato che gli osteoclasti, ma anche altre cellule in grado di internalizzare clo-

FIGURA 4. ANALOGO DELL'ATP (AppCCl₂p) IN CUI VIENE INCORPORATO CLODRONATO



dronato, quali i macrofagi, accumulavano nel proprio citosol grandi quantità di bisfosfonato, il quale, incorporandosi in analoghi dell'ATP non idrolizzabili, e quindi metabolicamente inutilizzabili, andava a inibire molti enzimi citoplasmatici, alterando profondamente le funzioni cellulari e inducendo apoptosi [15,16]. Uno dei *pathway* intracellulari inibiti da clodronato coinvolge l'adenina nucleotide traslocasi (ANT), un enzima fondamentale per la permeabilità della membrana mitocondriale. Il metabolita AppCCl₂p, inibendo l'attività dell'ANT, blocca la traslocazione dell'ATP attraverso le membrane mitocondriali interne, le quali, dopo un'iniziale iperpolarizzazione, mostrano una brusca caduta del potenziale elettrico di membrana. Ciò causa un aumento della permeabilità per la caspasi-3, la quale, una volta attivata, induce il clivaggio di Mst1, una chinasi coinvolta nella promozione dell'apoptosi cellulare [7]. Quello appena descritto sembra essere il meccanismo cellulare principale attraverso il quale clodronato induce l'apoptosi osteoclastica, in quanto la somministrazione di inibitori delle caspasi si è dimostrata in grado di bloccare completamente questo processo [17].

TOLLERABILITÀ RENALE DI CLODRONATO E DEI BISFOSFONATI

È ben noto che tutti i bisfosfonati, sia quelli somministrati *per os* sia i preparati endovena (e.v.) o intramuscolo (i.m.), non vengono metabolizzati dall'organismo umano. Una volta raggiunto il torrente circolatorio, essi si legano alla superficie ossea per una quota variabile dal 27% al 62%; la restante parte, strutturalmente imm modificata, viene escreta per via renale entro poche ore dalla somministrazione [18-21]. Al pari di molti altri farmaci, l'escrezione renale dei bisfosfonati avviene attraverso filtrazione glomerulare passiva e secrezione tubulare attiva [22,23].

I primi studi condotti con i bisfosfonati e.v. (etidronato, clodronato e tiludronato) in pazienti con neoplasie misero in evidenza casi di insufficienza renale acuta che vennero ascritti all'effetto tossico sulle cellule tubulari determinato da un'elevata concentrazione plasmatica del farmaco, conseguente all'infusione troppo rapida (200 mg/ora) [24-28]. Quest'osservazione venne confermata da dati scientifici successivi, ottenuti con altri bisfosfonati (pamidronato e zoledronato), che mostrarono la tossicità renale dei picchi plasmatici di farmaco [28-30], mentre recenti osservazioni hanno dimostrato che la nefrotossicità dei bisfosfonati e.v. dipende anche dalla dose cumulativa somministrata [31]. L'azione tossica di pamidronato e zoledronato può produrre un'elevazione transitoria della creatinemia, ovvero esplicitarsi nella comparsa di una glomerulosclerosi focale segmentaria collassante o, molto raramente, di una necrosi tubulare acuta. La frequenza di queste due ultime complicanze appare correlata alla potenza del bisfosfonato.

L'escrezione renale dei bisfosfonati sembrerebbe avvenire solo per filtrazione glomerulare, ma in alcuni casi il riscontro di danni cellulari tubulari lascia supporre che queste cellule siano in grado di internalizzare i bisfosfonati, sebbene non sia ancora stato identificato il meccanismo di trasporto tubulare responsabile dell'*uptake* di questi farmaci [32].

Gli effetti nefrotossici dei bisfosfonati e.v. sono abbastanza frequenti nei pazienti trattati per metastasi ossee di carcinoma ovvero affetti da lesioni osteolitiche mielomatose, ma va tenuto presente che in questi soggetti coesistono altre con-

dizioni che possono predisporre al danno renale: l'ipercalcemia, il mieloma stesso, il diabete, l'età avanzata, la chemioterapia, il danno renale preesistente [33]. Nei pazienti oncologici il danno renale da bisfosfonati è diretta conseguenza delle dosi elevate, del breve tempo di infusione, degli intervalli ravvicinati fra le somministrazioni e, infine, della dose totale di farmaco somministrata [33].

Nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale la nefrotossicità da bisfosfonati e.v. è una complicanza estremamente rara, che si limita in pratica ai bisfosfonati più potenti per i quali le agenzie regolatorie hanno raccomandato una valutazione della funzionalità renale prima della somministrazione.

La scarsa biodisponibilità dei bisfosfonati somministrati *per os* rende ancor più rari gli effetti nefrotossici. Negli studi registrativi di questi farmaci, infatti, non sono state riportate reazioni avverse a livello renale [34]. Va inoltre tenuto presente che in questi studi clinici potevano essere arruolate tutte le pazienti con creatinina sierica inferiore a 2 mg/dl e che non veniva richiesta, quale criterio di inclusione, la misurazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR). È possibile, quindi, che siano state randomizzate al trattamento con bisfosfonati anche pazienti con GFR <30 ml/min, visto che molte di esse erano anziane e con basso indice di massa corporea e tenendo conto che entrambi questi parametri sono determinanti fondamentali della massa nefronica funzionante, della GFR e della creatininemia [35-37]. In due analisi *post hoc* degli studi FIT (alendronato) e VERT-MN (risedronato), in donne osteoporotiche con GFR pari a 15 ml/min, non sono stati descritti effetti nefrotossici di questi farmaci, nonostante la ridotta velocità di filtrazione glomerulare delle pazienti [38,39].

Clodronato, come tutti i bisfosfonati assunti per via orale, è scarsamente assorbito a livello intestinale (2% circa); pertanto una dose di 800 mg/*die*, cioè quella con comprovata attività antifratturativa, corrisponde, come riportato nelle linee guida SIOMMMS sull'osteoporosi [40], a una dose assorbita di 16 mg/*die* o 112 mg/settimana di farmaco, equivalente a circa 100 mg a settimana, il dosaggio più comunemente utilizzato in Italia per via intramuscolare [41-44].

Molti lavori hanno valutato l'efficacia di clodronato orale nei pazienti oncologici per il trattamento delle metastasi ossee; la dose più frequentemente impiegata è stata pari a 1600 mg/*die*, quindi doppia rispetto a quella usata nell'osteoporosi post-menopausale. In tutti questi studi non è stata evidenziata alcuna tossicità renale di clodronato, nonostante la concomitante somministrazione di farmaci chemioterapici, spesso nefrotossici [45-49]. A parte le prime osservazioni di insufficienza renale acuta nei pazienti oncologici trattati con clodronato, dovute alla velocità dell'infusione endovenosa, la letteratura più recente non evidenzia effetti nefrotossici di clodronato anche quando venga somministrato a dosaggi elevati (1600 mg/*die per os*).

La farmacocinetica di clodronato è stata studiata anche nei pazienti con insufficienza renale [50,51] ed è stato dimostrato che la *clearance* renale del farmaco è altamente dipendente dalla funzione renale e diminuisce proporzionalmente al ridursi della GFR, determinando una diminuzione dell'eliminazione urinaria cumulativa e un incremento della concentrazione plasmatica. Perciò, quando si voglia somministrare questo farmaco a pazienti con insufficienza renale, è raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione dei valori di *clearance* della creatinina. Nelle pazienti affette da osteoporosi post-meno-

TABELLA 1. AGGIUSTAMENTO DEL DOSAGGIO DI CLODRONATO IN FUNZIONE DEL GRADO DI INSUFFICIENZA RENALE (CLEARANCE DELLA CREATININA) NELLE DONNE CON OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE (MOD. DA [52])

Clearance della creatinina (ml/min)	Riduzione del dosaggio (%)
50-80	25
12-50	25-50
<12	50

pausale, per esempio, per una *clearance* della creatinina compresa tra 50 e 80 ml/min (insufficienza renale lieve) è raccomandato l'utilizzo di una dose pari al 25% rispetto a quella normale; per una *clearance* della creatinina compresa tra 12 e 50 ml/min (insufficienza renale moderata) è raccomandato l'impiego del 25-50% della dose normale; infine, per una insufficienza renale grave, con una *clearance* della creatinina <12 ml/min, è raccomandato l'impiego del 50% della dose normale (Tab. 1) [52].

La raccomandazione di ridurre il dosaggio vale anche per i pazienti con insufficienza renale in trattamento con clodronato per osteolisi tumorali, mieloma multiplo e iperparatiroidismo primario [52].

CONCLUSIONI

A 40 anni dalla nascita, clodronato rimane tuttora un farmaco di notevole interesse clinico. Il suo meccanismo d'azione lo colloca in una posizione particolare rispetto a tutti gli altri bisfosfonati utilizzati nella terapia dell'osteoporosi, sia per l'unicità della sua azione all'interno dell'osteoclasta sia per la bassa affinità per l'idrossiapatite. Clodronato, infatti, richiede trattamenti ripetuti e continuativi al fine di garantire un efficace e persistente effetto terapeutico, aspetto che può avere peraltro implicazioni positive in quanto una bassa affinità può consentire un più rapido *wash-out* del farmaco. La tossicità renale di clodronato risulta molto scarsa e, con opportuni accorgimenti posologici, esso è somministrabile anche a pazienti con diversi gradi di insufficienza renale.

In conclusione, clodronato appare un farmaco con un ottimo profilo di maneggevolezza e sicurezza. La recente disponibilità del nuovo dosaggio intramuscolare bisettimanale da 200 mg consente inoltre alle pazienti con osteoporosi post-menopausale di migliorare la *compliance* al trattamento e quindi di aumentarne l'efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S et al (2011) The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 49:20-23
2. Francis MD, Russell RG, Fleisch H (1969) Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 165:1264-1266
3. Fleisch H, Russell RG, Francis MD (1969) Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 165:1262-1264
4. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ et al (2008) Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone* 42:848-860
5. Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino FH et al (2010) Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *J Bone Miner Res* 25:606-616
6. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP et al (2006) Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acid-

- fication of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 69:1624-1632
7. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP et al (2011) Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 49:34-41
 8. Klein G, Martin JB, Satre M (1988) Methylene diphosphonate, a metabolic poison in *Dictyostelium discoideum*. Phosphorus-31 NMR evidence for accumulation of adenosine 5'-(beta,gamma-methylenetriphosphate) and diadenosine 5',5'''-P1,P4-(P2,P3-methylenetetraphosphate). *Biochemistry* 27:1897-1901
 9. Rogers MJ, Russell RG, Blackburn GM et al (1992) Metabolism of halogenated bisphosphonates by the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*. *Biochem Biophys Res Commun* 189:414-423
 10. Rogers MJ, Ji X, Russell RG et al (1994) Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*. *Biochem J* 303:303-311
 11. Pelorgeas S, Martin JB, Satre M (1992) Cytotoxicity of dichloromethane diphosphonate and of 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonate in the amoebae of the slime mould *Dictyostelium discoideum*. A 31P NMR study. *Biochem Pharmacol* 44:2157-2163
 12. Rogers MJ, Brown RJ, Hodkin V et al (1996) Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 224:863-869
 13. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM et al (1997) Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 12:1358-1367
 14. Benford HL, Frith JC, Auriola S et al (1999) Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 56:131-140
 15. Hughes DE, Wright KR, Uy HL et al (1995) Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 10:1478-1487
 16. Selander KS, Mönkkönen J, Karhukorpi EK et al (1996) Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages. *Mol Pharmacol* 50:1127-1138
 17. Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA (2001) Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone* 29:553-559
 18. Papapoulos SE (1995) Pharmacodynamics of bisphosphonates in man: implications for treatment. In: Bijvoet OLM, Fleisch H, Canfield RE, Russell RGG (Eds) *Bisphosphonate therapy in acute and chronic bone loss*. Elsevier Science, Amsterdam: 231-245
 19. Russell RGG, Rogers M (1999) Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 25:97-106
 20. Mitchell DY, Barr WH, Eusebio RA et al (2001) Risedronate pharmacokinetics and intra- and inter-subject variability upon single dose intravenous and oral administration. *Pharm Res* 18:166-170
 21. Kahn SA, Kanis JA, Vasikaran S et al (1997) Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 12:1700-1707
 22. Luhe A, Kunkele KP, Haiker M et al (2008) Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicol In Vitro* 22:899-909
 23. Troehler U, Bonjour JP, Fleisch H (1975) Renal secretion of diphosphonates in rats. *Kidney Int* 8:6-13
 24. Body JJ, Pfister T, Bauss F (2005) Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist* 19[Suppl. 1]:3-7
 25. Dumon JC, Magritte A, Body JJ (1991) Efficacy and safety of the bisphosphonate tiludronate for the treatment of tumor-associated hypercalcemia. *Bone Miner* 15:257-266
 26. O'Sullivan TL, Akbari A, Cadnapaphornchai P (1994) Acute renal failure associated with the administration of parenteral etidronate. *Ren Fail* 16:767-773
 27. Kanis JA, Preston CJ, Yates AJ et al (1983) Effects of intravenous diphosphonates on renal function. *Lancet* 1:1328
 28. Adami S, Zamberlan N (1996) Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Saf* 14:158-170
 29. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Pamidronato
 30. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Acido Zoledronico
 31. Perazella MA, Markowitz GS (2008) Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 74:1385-1393
 32. Hirschberg R (2012) Renal complications from bisphosphonate treatment. *Curr Opin Support Palliat Care* 6:342-347
 33. Papapetrou PD (2009) Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 8:96-110
 34. Miller PD (2011) The kidney and bisphosphonates. *Bone* 49:77-81
 35. Lindeman RD (1993) Assessment of renal function in the old. Special considerations. *Clin Lab Med* 13:269-277
 36. Lafayette RA, Perrone RD, Levey AS (1993) Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, Gottschalk CW (Eds.) *Diseases of the kidney*, 5th ed. Little, Brown, and company, Boston/Toronto/London:333-370
 37. Lin J, Knight EL, Hogan ML et al (2003) A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14:2573-2580
 38. Miller PD, Roux C, Boonen S et al (2005) Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 20:2015-2115
 39. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al (2007) Alendronate treatment in women with normal to severely im-

- paired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 22:503-508
40. Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. www.siomms.it
 41. Yakatan GJ, Poynor WJ, Talbert RL et al (1982) Clodronate kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 31:402-410
 42. Pentikainen PJ, Elomaa I, Nurmi AK et al (1989) Pharmacokinetics of clodronate in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 27:222-228
 43. Villikka K, Perttunen K, Rosnell J et al (2002) The absolute bioavailability of clodronate from two different oral doses. *Bone* 31:418-421
 44. Frediani B, Cavalieri L, Cremonesi G (2009) Clodronic acid formulations available in Europe and their use in osteoporosis: a review. *Clin Drug Investig* 29:359-379
 45. Machado M, Cruz LS, Tannus G et al (2009) Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 31:962-979
 46. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF et al (2008) Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 19:2007-2011
 47. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone*. 2011;49(1):71-6.
 48. McCloskey E, Paterson A, Kanis J et al (2010) Effect of oral clodronate on bone mass, bone turnover and subsequent metastases in women with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 46:558-565
 49. Powles T, Paterson A, McCloskey E et al (2006) Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res* 8:R13
 50. Saha H, Castren-Kortekangas P, Ojanen S et al (1994) Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J Bone Miner Res* 9:1953-1958
 51. Mäkelä S, Saha H, Ala-Houhala I et al (2011) Steady state pharmacokinetics and dose equivalents of oral clodronate in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 49:128-136
 52. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Acido Clodronico + Lidocaina

OSTEOPOROSI: L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO

Leonardo Sartori¹, Giorgio L. Colombo²

¹Clinica Medica I, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Pavia

Tra le diverse patologie cronico-degenerative che affliggono la nostra società, l'osteoporosi è fra quelle a maggiore impatto non solo sanitario, ma anche economico e sociale. Essa viene anche definita "epidemia silenziosa" in quanto non dà alcun sintomo specifico e, spesso, l'esordio della malattia è rappresentato da fratture che, tipicamente, interessano vertebre, femore, polso e altri siti scheletrici [1,2]. Conseguentemente, l'obiettivo dell'intervento farmacologico nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è primariamente quello di ridurre l'incidenza di queste fratture "da fragilità" riducendone l'impatto tanto sulle pazienti quanto sul Servizio sanitario [3].

I bisfosfonati per via orale sono, a tutt'oggi, i farmaci più utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale [4]. Studi randomizzati e controllati hanno infatti documentato la loro efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture, vertebrali e non vertebrali, mediata almeno in parte da un significativo aumento della densità minerale ossea [5,6]. I bisfosfonati, se utilizzati in modo corretto, con una durata appropriata e in soggetti a rischio, sono sostanzialmente ben tollerati [7]. Tuttavia, nella pratica clinica, una bassa percentuale di pazienti riceve una cura mirata da parte del medico e, anche quando correttamente intrapresa, il beneficio terapeutico può essere compromesso da una scarsa *compliance* e una inadeguata persistenza al trattamento nel tempo [8,9]. L'aderenza (combinazione di *compliance* e persistenza) del paziente al trattamento, unitamente all'impiego di farmaci con dimostrata efficacia antifratturativa, rappresenta infatti una componente fondamentale per il successo terapeutico.

STRATEGIE PER MIGLIORARE L'ADERENZA AL TRATTAMENTO

Il tema dell'aderenza al trattamento è stato enfatizzato in revisioni sistematiche della letteratura [10,11]. In questi studi, gli Autori analizzano i fattori predittivi di buona aderenza alla terapia per molte patologie, ivi compresa l'osteoporosi. I predittori di aderenza alla terapia dipendono principalmente dall'interazione tra 3 diversi gruppi di fattori:

- fattori socio-economici e caratteristiche del rimborso da parte dei Servizi sanitari

- condizione patologica e attitudine psicologica del paziente
- specificità della terapia.

La condizione socio-economica non si è tuttavia dimostrata un predittore indipendente, mentre il livello di compartecipazione alla spesa può rappresentare un elemento critico per l'aderenza. Alcuni studi hanno inoltre riportato che, nella maggior parte dei casi, specifici fattori del rapporto medico-paziente (durata delle visite, capacità di comunicare e relazionarsi con il paziente e assiduità di questi nel seguire la terapia) sono meglio correlati all'aderenza rispetto, per esempio, ai fattori socio-demografici (sesso, stato coniugale, età, livello di educazione e stato di salute del paziente) [10,12]. Le conoscenze del paziente riguardo alla malattia, le aspettative circa i benefici del trattamento, le motivazioni per seguirlo, la fiducia nel medico e la cognizione circa le conseguenze associate a un uso non appropriato dei farmaci sono altresì critiche per l'aderenza terapeutica. La cognizione della necessità del trattamento è infatti condizionata da sintomi, aspettative, esperienze e consapevolezza della malattia. L'ansia riguardo alla terapia nasce generalmente dalla preoccupazione per i possibili effetti collaterali di questa, da timori di complicanze a lungo termine, dall'eventuale cambiamento dello stile di vita e da una possibile dipendenza dal farmaco. L'ansia è anche associata a una visione negativa dei farmaci e al sospetto che gli specialisti tendano a prescrivere più medicine del necessario. Tra le strategie per migliorare l'aderenza vanno ricordate periodiche visite di controllo finalizzate a comunicare l'efficacia del farmaco, motivandone il regime di assunzione e fornendo la disponibilità a eventuali ulteriori richieste di precisazione al riguardo. Il miglioramento della comunicazione tra il medico e il paziente è infatti una strategia chiave per ottimizzare la capacità del paziente di seguire un regime terapeutico specifico. Anche per l'osteoporosi la complessità del regime terapeutico è inversamente correlata all'aderenza terapeutica. In un regime che preveda un'unica somministrazione giornaliera, l'aderenza è infatti significativamente maggiore rispetto a quella di regimi caratterizzati da più assunzioni al giorno sottolineando così l'importanza della semplificazione del trattamento per il paziente [10,11]. I medici contribuiscono a ridurre l'aderenza al trattamento prescrivendo terapie complesse, non spiegando adeguatamente i benefici e gli effetti collaterali dei diversi farmaci e trascurando l'importanza delle modificazioni dello stile di vita e il costo del trattamento per il paziente.

I Servizi sanitari creano a loro volta ostacoli all'aderenza complicando oltre misura l'accesso alle cure sanitarie con limitazioni a carattere burocratico. Da un altro punto di vista, gli stessi confezionamenti del farmaco sono spesso inadeguati imponendo al paziente continui accessi al centro prescrittore e/o al medico di famiglia [11,13].

Dal punto di vista del Servizio sanitario, la scarsa aderenza alla terapia dell'osteoporosi può comportare:

- aggravamento della patologia
- compromissione della qualità di vita
- ricorso a test diagnostici addizionali
- logoramento del rapporto medico-paziente
- lievitazione dei costi per il ricorso a trattamenti addizionali.

La misurazione e la comprensione del concetto di aderenza terapeutica non sono quindi solo fattori critici per determinare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, ma rappresentano anche elementi importanti per la definizione di programmi volti a migliorare l'utilizzazione dei medicinali. Un livello di aderenza adeguato identifica pertanto un comportamento corretto da parte sia del paziente sia del medico, consentendo a farmaci con dimostrata efficacia negli studi clinici di essere altrettanto validamente impiegati nella comune pratica clinica [14]. Per migliorare la capacità del paziente di seguire un determinato regime terapeutico, devono essere tuttavia considerati anche tutti i potenziali ostacoli all'aderenza. La conoscenza di tutti questi fattori contribuirà a migliorare ulteriormente l'aderenza terapeutica (Tab. 1).

La tendenza a focalizzarsi su singoli fattori (soprattutto quelli relativi ai pazienti) può tuttavia, paradossalmente, spiegare alcuni fallimenti terapeutici. I tre tipi di fattori predittivi di scarsa aderenza (socio-economici, condizione patologica e psicologica del paziente e specificità della terapia) devono essere infatti considerati globalmente se lo scopo è quello di migliorare l'aderenza ai diversi regimi terapeutici.

OSTEOPOROSI E ADERENZA

I bisfosfonati sono terapie di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle fratture a questa associate. Questi farmaci presentano tuttavia alcuni limiti suscettibili di compromettere l'aderenza terapeutica del paziente e, in ultima analisi, l'efficacia del trattamento stesso. L'aderenza alla terapia, cioè la combinazione di *compliance* e persistenza al trattamento dell'osteoporosi, è infatti inadeguata [8,15]. Per una condizione cronica e inizialmente asintomatica come l'osteoporosi, la persistenza al trattamento (costante assunzione dei farmaci per tutta la durata prescritta) è sovrapponibile alle basse percentuali riscontrate in altre malattie croniche (ipertensione arteriosa, dislipidemia ecc.).

Per migliorare l'aderenza alla terapia dell'osteoporosi è necessario infatti conoscere i determinanti associati a una assunzione non corretta del farmaco o a una interruzione della stessa terapia [16].

Le ragioni della scarsa aderenza alla terapia antiosteoporotica sono multifat-

TABELLA 1. STRATEGIE PER MIGLIORARE L'ADERENZA A UN REGIME TERAPEUTICO (MOD. DA [10,11])

- Scelta della terapia più semplice in relazione allo stile di vita del paziente
- Trattamenti efficaci, con bassa incidenza di eventi avversi
- Coinvolgimento del paziente nelle decisioni terapeutiche
- Semplificazione dello schema posologico
- Buon rapporto medico-paziente
- Comunicazione efficace delle modalità d'uso per i farmaci
- Informazioni adeguate circa i potenziali rischi del trattamento
- Programmazione di regolari controlli clinici
- Attenzione all'atteggiamento psicologico del paziente nei confronti della terapia
- Collaborazione medico-paziente funzionale a una gestione ottimale della malattia

toriali e riguardano il paziente, il medico e anche la scelta terapeutica. Fattori limitanti sono, anzitutto, la scomodità o la complessità delle modalità di assunzione dei bisfosfonati per via orale. È noto infatti che, per garantire la tollerabilità a livello del tratto gastrointestinale superiore e rendere massima la biodisponibilità, i pazienti devono assumere il farmaco con un bicchiere d'acqua e restare con il busto eretto per almeno 30 minuti dopo l'assunzione. È inoltre richiesto uno stretto digiuno prima e dopo l'assunzione del farmaco in quanto alimenti o bevande possono comprometterne l'assorbimento. Va ricordato, per esempio, come un semplice caffè o un succo d'arancia possano ridurre la biodisponibilità del farmaco di circa il 60%.

Altro importante problema è rappresentato dalla sicurezza a lungo termine a livello gastrointestinale in quanto i bisfosfonati in formulazione orale possono causare eventi avversi quali dispepsia, nausea, esofagite da reflusso, gastrite, ulcere gastroesofagee o duodenite [17]. I bisfosfonati orali presentano inoltre uno scarso assorbimento a livello intestinale, fatto non trascurabile se si tiene conto che i pazienti candidati alla terapia antiosteoporotica sono, nella maggior parte dei casi, anziani che, stante la contemporanea presenza di altre patologie, sono in trattamento con numerosi altri farmaci.

Nella pratica clinica la motivazione al trattamento rappresenta un altro fattore di aderenza in quanto la maggior parte dei pazienti affetti da osteoporosi non ha una chiara evidenza della malattia fino alla comparsa della frattura. Sotto questo aspetto, il ruolo del medico è quindi importante per fornire una corretta informazione su modalità e scopi della terapia stessa enfatizzando il concetto di prevenzione delle fratture da fragilità.

Queste fratture, segnatamente quelle femorali e vertebrali, possono avere infatti conseguenze drammatiche sulla qualità della vita del malato, per cui il paziente, reso edotto sui potenziali benefici della terapia, dovrebbe essere maggiormente sensibilizzato a una corretta e persistente assunzione del farmaco.

L'interazione negativa fra questi fattori fa invece sì che circa il 50% dei pazienti sospenda il trattamento entro i primi 12 mesi dalla prescrizione mentre, tra i pazienti che proseguono il trattamento, la scarsa *compliance* si traduce nell'assunzione di quantità di farmaco inadeguate.

Come in tutte le terapie croniche, anche per le terapie antiosteoporotiche l'interruzione precoce e la scarsa *compliance* riducono significativamente il potenziale beneficio terapeutico dei farmaci [18-20]. Anche il farmaco migliore, se assunto scorrettamente, può infatti non raggiungere gli obiettivi terapeutici prefissi.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La letteratura evidenzia come circa il 50% dei pazienti in trattamento con bisfosfonati presenti una scarsa *compliance* e come, dopo un anno di terapia, la persistenza sia sostanzialmente inadeguata. Ciò compromette i risultati terapeutici in quanto l'inadeguato effetto del farmaco sul *turnover* scheletrico si traduce in un insufficiente incremento in termini di densità minerale ossea. Studi *ad hoc* hanno infatti evidenziato come livelli di *compliance* inferiori all'80% aumentino del 17% il rischio fratturativo e del 37% il rischio di ospedalizzazione [15]. Il rischio di fratture aumenta pertanto al diminuire della *compliance* anche

se l'andamento non è lineare. Il rischio appare infatti sostanzialmente invariato per valori di *compliance* fino al 50%, riducendosi poi lievemente per valori tra il 50% e il 75% mentre, per valori di *compliance* compresi tra il 75% e il 100%, la riduzione del rischio è massimale [21].

Una recente rilevazione condotta dall'Osservatorio ARNO del Cineca su 35 ASL distribuite su tutto il territorio italiano, e comprensiva di dati di prescrizione relativi a circa 10,5 milioni di abitanti, ha permesso di valutare la reale aderenza nell'uso dei bisfosfonati orali per il trattamento dell'osteoporosi [22]. L'aderenza totale, valutata tramite l'impiego del MPR (*Medication Possession Ratio*), è risultata del 71,2% dopo 6 mesi e del 67,9% dopo 12 mesi di trattamento (Tab. 2). La tabella offre tuttavia la possibilità di valutare anche l'aderenza a regimi terapeutici basati sull'impiego di altre molecole e indica come la scarsa aderenza sia un fenomeno comune a tutte le classi di farmaci; in ogni caso, i bisfosfonati hanno un'aderenza maggiore rispetto a tutte le altre categorie di farmaci antiosteoporotici.

Allo scopo di ottimizzare l'aderenza al trattamento con bisfosfonati, la ricerca farmaceutica ha, nel tempo, elaborato proposte terapeutiche sempre più funzionali, finalizzate, da un lato, a semplificarne le modalità di assunzione e, dall'altro, a limitare l'incidenza di effetti collaterali, soprattutto quelli gastrointestinali. Il rischio di tali eventi è stato infatti significativamente ridotto con l'impiego di formulazioni a dosaggio settimanale o mensile, non dimenticando la necessità di una scrupolosa osservanza delle modalità di assunzione. Ma, se da un lato le formulazioni settimanali o mensili hanno migliorato la sicurezza gastrointestinale, ciò non si è tradotto in un'analogia efficacia in termini di aderenza [23]. Queste esperienze suggeriscono comunque come l'impiego di schemi posologici meno frequenti sia, nel contesto, sostanzialmente corretta.

In questa prospettiva, in soggetti nei quali la somministrazione orale di bisfosfonati risulti problematica o difficile da gestire, un'utile alternativa potrebbe essere rappresentata da clodronato iniettivo che permette di ovviare ad alcuni limiti delle terapie orali, in termini sia di persistenza sia di *compliance* al trattamento. Clodronato (100 mg o 200 mg i. m.) è indicato sia per la prevenzione sia per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale [24]. In particolare, il nuovo dosaggio (200 mg), recentemente in commercio, caratterizzato da una iniezione ogni 14-28 giorni, semplifica ulteriormente, a parità di efficacia e tol-

TABELLA 2. ADERENZA A 6, 12 E 24 MESI PER GRUPPO TERAPEUTICO NEI PAZIENTI CON FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI (NOTA 79). FONTE: OSSERVATORIO ARNO 2012

Gruppi	N	Aderenti a 6 mesi		Aderenti a 12 mesi		Aderenti a 24 mesi	
		N	%	N	%	N	%
Bisfosfonati	104.736	72.824	69,5	70.795	67,6	68.992	65,9
Ranelato di stronzio	18.209	8041	44,2	7450	40,9	7023	38,6
SERMS	1348	721	53,5	679	50,4	656	48,7
Paratormone	989	657	66,4	648	65,5	579	58,5
TOTALE	124.613	88.732	71,2	84.561	67,9	82.316	66,1

lerabilità, lo schema terapeutico dimezzando il numero di iniezioni rispetto a clodronato 100 mg. Oltre agli effetti positivi sull'osso e alla semplificazione della terapia, le formulazioni intramuscolari di clodronato garantiscono una *compliance* massimale con un assorbimento del farmaco del 100%, in assenza delle limitazioni relative alla concomitante assunzione di cibi. Clodronato, al nuovo dosaggio di 200 mg per via intramuscolare, potrebbe quindi effettivamente rappresentare una soluzione concreta al problema dell'aderenza, oltre a essere una valida alternativa per tutti quei pazienti nei quali la terapia orale risulti problematica [25,26].

Nella pratica clinica, l'affidabilità della relazione tra aderenza e risultati terapeutici è infatti documentata dai riscontri che evidenziano come nei pazienti con maggiore aderenza, la riduzione dell'incidenza di fratture sia sostanzialmente sovrapponibile a quella ottenuta negli studi clinici registrativi nei quali l'aderenza al trattamento è, per definizione, ottimale.

CONCLUSIONI

Le fratture osteoporotiche determinano importanti conseguenze sulla vita dei pazienti e un forte impatto economico sulla società e sui Servizi sanitari dei singoli Paesi. Oltre ai costi diretti, ossia i costi sanitari per gli interventi medici e le ospedalizzazioni, la malattia comporta anche costi indiretti (perdita della capacità produttiva) e costi intangibili legati a una diminuzione della qualità della vita e ad altri fattori difficilmente quantificabili. Sotto quest'aspetto, le fratture del femore sono quelle più gravide di conseguenze in quanto richiedono quasi sempre l'ospedalizzazione del paziente, inducono disabilità permanente in almeno la metà dei casi e sono associate a un significativo aumento della morbilità e della mortalità.

Numerosi studi suggeriscono inoltre come il rischio di frattura sia maggiore nei pazienti che non seguono adeguatamente la terapia [18-21]. Il trattamento per l'osteoporosi è infatti caratterizzato da una scarsa aderenza in tutte le fasce di età, particolarmente nel caso sia presente una comorbilità [27]. L'aderenza alla terapia è quindi critica sia per ottimizzare il risultato terapeutico sia per mantenere una adeguata prevenzione nel tempo.

In tale contesto, la recente disponibilità di un nuovo dosaggio intramuscolare (200 mg) di clodronato per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale rappresenta un'utile risorsa per ovviare ai limiti delle terapie orali in termini di persistenza e *compliance* terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Piscitelli P, Brandi ML, Chitano G et al (2011) Epidemiology of fragility fractures in Italy. *Clin Cases Miner Bone Metab* 8:29-34
2. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F et al (2005) Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 57:97-102
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al; on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:23-57
4. NICE technology appraisal guidance 160: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Issue date: October 2008. Review date: July 2010

5. Cooper C, Reginster JY, Cortet B et al (2012) Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin* 28:475-491
6. van den Boogaard CH, Breekveldt-Postma NS, Borggreve SE et al (2006) Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin* 22:1757-1764
7. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW et al (2012) Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2272-2282
8. Yood RA, Emani S, Reed JI et al (2003) Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 14:965-968
9. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH (2007) Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* 41:882-887
10. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353:487-497
11. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23:1296-1310
12. Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J (2008) One in 3 prescriptions are never redeemed: primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol* 59:27-33
13. Stuart B, Zacker C (1999) Who bears the burden of Medicaid drug copayment policies? *Health Aff (Millwood)* 18:201-212
14. Beard MK (2012) Bisphosphonate therapy for osteoporosis: combining optimal fracture risk reduction with patient preference. *Curr Med Res Opin* 28:141-147
15. 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
16. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM (2008) Determinants of non-compliance with bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 24:1337-1344
17. Woo C, Gao G, Wade S, Hochberg MC (2010) Gastrointestinal side effects in postmenopausal women using osteoporosis therapy: 1-year findings in the POSSIBLE US study. *Curr Med Res Opin* 26:1003-1009
18. Sebaldt RJ, Shane LG, Pham B et al (2004) Impact of non-compliance and non-persistence with daily bisphosphonates on longer-term effectiveness outcomes in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *J Bone Miner Res* 19[Suppl. 1]:S445
19. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP (2008) Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:1569-1575
20. Rabenda V, Mertens R, Fabri V et al (2008) Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 19:811-818
21. 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
22. Osservatorio ARNO (2012) www.cineca.it/it/content/rapporto-arno. Ultimo accesso novembre 2012
23. Briesacher BA, Andrade SE, Harrold LR et al (2010) Adoption of once-monthly oral bisphosphonates and the impact on adherence. *Am J Med* 123:275-280
24. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Acido Clodronico + Lidocaina
25. Muratore M, Quarta L, Calcagnile F, Quarta E (2010) "Twice-a-month" clodronate 200 mg IM: a new dosing regimen and improved therapy adherence in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther* 27:314-320
26. Frediani B (2011) Effects of two administration schemes of intramuscular clodronic acid on bone mineral density: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Drug Investig* 31:43-50
27. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 28:437-443



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

www.gibis.org