

ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
Per la qualità clinica in endocrinologia

Presidente: Roberto Valcavi

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

AME Flash Ottobre 2004

HA IL CLODRONATO UN RUOLO NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI ?

Sono stati recentemente pubblicati su JBMR i risultati conclusivi di uno RCT sull'impiego del clodronato nella terapia dell'osteoporosi ([jbmr 05/04-mccloskey](#)). I risultati preliminari erano già stati anticipati in un lavoro del 2001 ([bone 03/01 mccloskey](#)). L'importanza dello studio, per chi si occupa di osteoporosi in Italia, è legato all'impiego massiccio del clodronato per via iniettiva nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale, malgrado non sia tra i farmaci rimborsabili dal SSN per tale indicazione (mentre lo è per il morbo di Paget osseo, per l'ipercalcemia e le osteolisi metastatiche).

Le motivazioni dell'impiego del clodronato sono essenzialmente economiche; prima di quest'ultimo studio, infatti, le evidenze che sostenevano l'impiego del clodronato per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale erano di basso livello se non discutibili:

- 10 studi classificati come RCT (5 studi italiani, 3 dello stesso gruppo): **nessuno aveva come end-point le fratture vertebrali**. Sette riguardavano l'uso del clodronato per os e solo 3 per via im.
- Nei 3 studi in cui il clodronato era impiegato im, sono stati valutati complessivamente 270 pazienti per un periodo di 24 mesi. Le diverse posologie e schemi di trattamento rendono impossibile una metanalisi quantitativa. I risultati si possono riassumere in:
 - ✓ riduzione dei markers di turn-over osseo
 - ✓ stabilizzazione o incremento dei valori di BMD a livello femorale e vertebrale

Lo studio di McCloskey *et al.*, per dimensione del campione (593 donne - 483 con osteoporosi postmenopausale) e durata (3 anni) ha consentito di avere come end-point le fratture. L'abstract riporta i dati cumulativi relativi ad entrambi i gruppi. Se limitiamo l'analisi al gruppo delle pazienti con osteoporosi post menopausale, le conclusioni si possono riassumere così:

- Significativa riduzione delle fratture vertebrali nel gruppo di pazienti con osteoporosi postmenopausale trattati (n= 236) rispetto al placebo (n=247)], RR 0.63; 95% CI, 0.40-0.98; $p=0.038$). Riduzione non significativa delle fratture non vertebrali.
- Incremento della densità minerale ossea a controllo DEXA vertebrale ($4.35 \pm 6.34\%$ nel gruppo trattato *vs* $0.64 \pm 6.02\%$ nel gruppo placebo, $p < 0.0001$). Stabilizzazione a livello femorale ($0.70 \pm 5.67\%$ nel gruppo trattato *vs* $-3.03 \pm 6.32\%$ nel gruppo placebo, $p < 0.0001$). I dati relativi al gruppo con osteoporosi post-menopausale non sono scorporati rispetto a quelli del gruppo con osteoporosi secondaria, ma viene segnalato nel testo che non vi sono differenze di comportamento nei due gruppi

- Riduzione della fosfatasi alcalina ossea nel gruppo trattato entro i 12 mesi con successiva risalita ma sempre con valori minori rispetto al gruppo placebo (+ 20 % a tre anni nel gruppo trattato e + 60 % nel placebo). Riduzione del CTX, marker di riassorbimento osso, più marcata nei primi sei mesi, ma evidente a distanza di 3 anni rispetto al placebo (-10.9 % vs + 64 %). Anche per i marker i dati non sono scorporati per i due gruppi studiati.

Da segnalare che tanto il gruppo placebo che il gruppo trattato, hanno ricevuto integrazione calcica (500 mg/die).

Lo studio di McCloskey è il primo RCT che documenti una qualche efficacia del clodronato per os. Malgrado la distanza di 6 anni dal FIT e a 4 dal VERT, il numero di soggetti studiati è inferiore (solo 483 con osteoporosi postmenopausale) così come la durata (almeno rispetto al FIT). La descrizione dei risultati non consente di ottenere informazioni specifiche per il gruppo di pazienti con osteoporosi postmenopausale su alcuni end-point essenziali (in particolare numero di nuove fratture, ma anche effetto su BMD e markers biochimici) per valutare l'efficacia del farmaco. Vengono riportati i risultati ottenuti in due gruppi di pazienti con osteoporosi (rispettivamente postmenopausale e secondaria) il cui meccanismo fisiopatogenetico è diverso, limitando in tal modo le conclusioni dello studio. Le evidenze ottenute con l'impiego per via orale, inoltre, non sono automaticamente applicabili alla somministrazione per via im. La posologia impiegata (800 mg) è il doppio di quella per le quali sono disponibili le compresse in Italia. E' da rilevare comunque che esiste una buona correlazione farmacocinetica che indica nel 2% l'assorbimento del farmaco somministrato per os. Il che significa che 800 mg per os sono grossomodo equivalenti a 16 mg die per via iniettiva e quindi a 112 mg alla settimana (dato che si avvicina ai 100mg i.m.).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- 1. Le conclusioni dello studio non consentono di considerare il clodronato un farmaco di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, particolarmente nella sua formulazione per via im;**
- 2. Le considerazioni economiche sull'impiego del clodronato devono essere comunque subordinate a quelle sulla reale efficacia terapeutica che è comunque minore rispetto a quella documentata per alendronato e risedronato;**
3. I dati recentemente pubblicati su JBMR costituiscono una evidenza, anche se debole, a favore della efficacia della terapia orale con clodronato (800 mg/die) in pazienti con pregresse fratture vertebrali (efficacia quasi esclusiva sulle ri-fratture);
- 4. L'alendronato, risedronato e il raloxifene godono di base di evidenza molto più solida e sono i farmaci di prima scelta;**
5. L'utilizzo del clodronato, unicamente per via orale e con il target delle sole fratture vertebrali, può essere giustificato in particolari condizioni, come ad esempio in caso di intolleranza ai principi attivi di prima scelta;
6. Si rileva l'importanza dell'effetto antalgico ed antiflogistico del clodronato anche se le evidenze sono modeste;
7. Vi sono degli studi primari di un certo interesse sull'impiego del clodronato per via i.m. (Freudiani et al Bone 2003; 33 (4): 575-581) nella prevenzione delle fratture in pazienti con Artrite Reumatoide in terapia steroidea;

8. Si rileva infine l'utilizzo del clodronato nella osteoporosi localizzata (algodistrofica e peri-protesica) pur senza un supporto di evidenze adeguato.

Alessandro Piovesan
Az. Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino
Corso Bramante, 88/90
10126 TORINO
apiovesan@molinette.piemonte.it

Michele Zini
Servizio di Endocrinologia "S. Maria Nuova"
Viale Risorgimento, 50
42100 Reggio Emilia
Michele.Zini@asmn.re.it

Nicola Garofalo
Az. Osp. Cervello
Via Trabucco, 180
90146 Palermo
nicolagarofalo@iol.it

Franco Grimaldi
SOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Az. Osp. S. M. della Misericordia
P. le. S. M. Misericordia, 15
33100 Udine
grimaldi.franco@aoud.sanita.fvg.it