

L'alendronato nel trattamento dell'osteoporosi: nuovi aspetti

Salvatore Minisola

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche; Sapienza, Università di Roma

Nel 1995 Liberman, insieme ad altri autori, ha pubblicato uno studio fondamentale ¹ in cui dimostrava che la somministrazione giornaliera di alendronato per bocca era in grado di aumentare la densità minerale ossea (BMD) e ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali in pazienti osteoporotiche. Sulla base di questi risultati furono progettati due grandi trial (*Fracture Intervention Trial I e II*); con il primo (FIT I) venne dimostrato che la somministrazione orale di alendronato per un periodo da tre fino a quattro anni era in grado di prevenire la perdita di massa ossea, di ridurre il rischio di fratture vertebrali identificate radiologicamente (fratture morfometriche) e di tutte le fratture vertebrali cliniche (associate cioè a sintomatologia dolorosa) in pazienti con ridotta densità minerale ossea a livello del collo femorale (valori di T-score inferiori a -1,6) o con frattura vertebrale pre-esistente ². Con lo studio FIT II venne dimostrato che l'alendronato era in grado di ridurre il rischio di fratture non vertebrali in donne con valori di densità minerale ossea del collo femorale inferiori a -2,5 senza precedenti fratture vertebrali ³. Tale rischio

era comunque ridotto anche in donne con una frattura vertebrale prevalente ² (Figg. 1, 2).

Questi tre studi hanno costituito le basi per un migliore trattamento farmacologico dell'osteoporosi che fino ad allora disponeva di pochi medicinali nell'armamentario terapeutico, costituiti essenzialmente dagli estrogeni e dalla calcitonina. Inoltre i due studi FIT hanno costituito il paragone di confronto verso cui tutte le altre molecole impiegate nella terapia dell'osteoporosi hanno dovuto confrontarsi in termini di efficacia anti-fratturativa. La capacità dei farmaci di ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali, non vertebrali e femorali è riportata nelle Tabelle I, II e III, riprese dalle linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS); vengono presi in considerazione tutti i farmaci attualmente impiegati per la terapia dell'osteoporosi post-menopausale (Tab. I), maschile (Tab. II) e meta-steroidica (Tab. III) ⁵. Per una migliore comprensione della tabella si ricorda che viene definito come livello 1 di evidenza quello derivante da

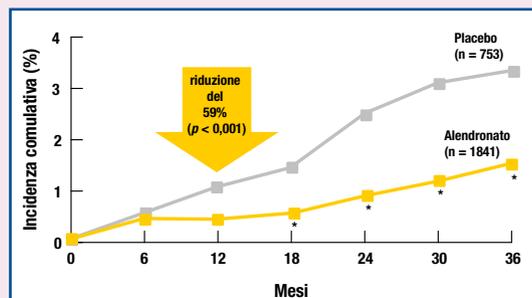


Figura 1

Riduzione del rischio di fratture vertebrali in pazienti sottoposti a terapia con alendronato. L'asterisco denota una significatività statistica ($p < 0,001$) rispetto al gruppo placebo. L'analisi è stata condotta nei pazienti arruolati nello studio FIT con fratture vertebrali prevalenti o con diagnosi densitometrica di osteoporosi al collo femorale senza fratture vertebrali (Black et al., 2000) ⁴.

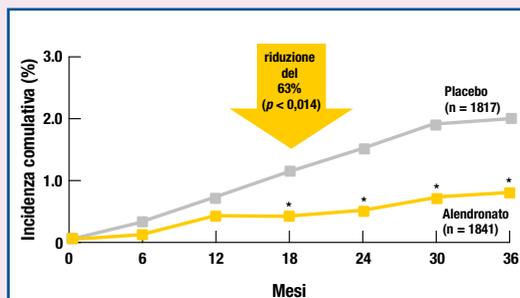


Figura 2

Riduzione del rischio di frattura di femore in pazienti sottoposti a terapia con alendronato. L'asterisco denota una significatività statistica rispetto al gruppo placebo. L'analisi è stata effettuata nei pazienti arruolati nello studio FIT con fratture vertebrali prevalenti o con diagnosi densitometrica di osteoporosi al collo femorale senza fratture vertebrali (Black et al., 2000) ⁴.

TABELLA I.
Efficacia anti-fratturativa dei farmaci attualmente impiegati nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE Livelli di evidenza				
Intervento farmacologico (bisfosfonati)	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert.	Fx - non vert.	Fx - Femorali
Alendronato	1	1	1	1
Clodronato 800 mg/die/os	1	1	1	-
Etidronato	1	1	-	-
Ibandronato	1	1	1*	-
Risedronato	1	1	1	1
Zoledronato	1	1	1	1

* Evidenza derivata da studi post hoc o da meta-analisi.

OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE Livelli di evidenza				
Intervento farmacologico (altri farmaci)	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert.	Fx - non vert.	Fx - Femorali
Teriparatide	1	1	1	-
PTH 1-84	1	1	-	-
Stronzio ranelato	1§	1	1	1*
Terapia ormonale sostitutiva°	1	1	1	1
Raloxifene	1	1	-	-

§ Influenzata dal maggior peso molecolare dello stronzio; * Evidenza derivata da studi post hoc; ° Per i suoi effetti collaterali non è più indicata per la terapia dell'osteoporosi.

una disamina generale sistematica o meta-analisi di studi controllati randomizzati; il livello 2 deriva invece da uno studio controllato randomizzato che non risponde ai criteri del livello 1.

L'alendronato in particolare, e i bisfosfonati in genere, sono farmaci che vanno assunti a stomaco vuoto, mezz'ora prima di colazione con un bicchiere d'acqua avendo cura di non reclinarsi nella mezz'ora successivi-

va. Tale modalità di assunzione, se correttamente seguita, riduce in maniera significativa la possibilità di insorgenza di effetti collaterali a livello del primo tratto gastroenterico. I bisfosfonati vengono assorbiti in minima percentuale e poi si distribuiscono per circa il 50% nel tessuto scheletrico e per il restante 50% vengono eliminati con le urine. La loro caratteristica fondamentale è quella di interferire con l'attività degli osteoclasti, le cellule deputate al rias-

TABELLA II.
Efficacia anti-fratturativa dei farmaci attualmente impiegati nel trattamento dell'osteoporosi maschile.

OSTEOPOROSI MASCHILE Livelli di evidenza				
Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert.	Fx - non vert.	Fx - Femorali
Alendronato	1	2	-	-
Risedronato	1	2	-	-
Zoledronato	1	2	-	-
Teriparatide	1	2	-	-

TABELLA III.
Efficacia anti-fratturativa dei farmaci attualmente impiegati nel trattamento dell'osteoporosi meta-steroidica.

OSTEOPOROSI CORTISONICA				
Livelli di evidenza				
Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico			
	BMD	Fx - vert.	Fx - non vert.	Fx - Femorali
Alendronato	1	1a	-	-
Risedronato	1	1ab	-	-
Clodronato	1c	2c	-	-
Teriparatide	1	1	-	-

a: non "primary end-point"; b: emerge solo da meta-analisi di 2 trial; c: studio randomizzato non in cieco, monocentrico, a 100 mg i.m./sett.; non ha indicazione in scheda tecnica.

sorbimento scheletrico, inibendo pertanto la distruzione ossea. Non esplicando alcun effetto diretto sulle cellule osteoblastiche che formano osso, queste possono inizialmente proseguire senza alcuna interferenza la loro attività di sintesi trasformando, a livello locale, il bilancio da negativo in positivo. Ciò si traduce in un'aumentata mineralizzazione scheletrica che viene rilevata dall'aumento della densità minerale ossea. Da un punto di vista biochimico ciò si riflette in una iniziale brusca riduzione dei marker di distruzione ossea cui consegue, in un secondo tempo, anche la riduzione dei marker di formazione ossea (quali ad esempio l'attività totale della fosfatasi alcalina o del suo isoenzima osseo), in conseguenza del raggiungimento di un nuovo equilibrio in cui il valore assoluto del rimodellamento scheletrico è ridotto. Tali effetti biochimici possono essere sfruttati da un punto di vista clinico per valutare l'aderenza alla terapia di un paziente che assume alendronato, prima ancora di rivalutare la BMD; per quest'ultima infatti occorre attendere un periodo non inferiore ai 18-24 mesi. È infatti lecito aspettarsi che i marker di riassorbimento e/o di formazione si attestino ai livelli inferiori di normalità nel caso in cui il paziente segua scrupolosamente le indicazioni terapeutiche, mentre invece non dovrebbero modificarsi, o modificarsi solo leggermente, in caso di scarsa aderenza alla terapia.

Uno degli *avanziamenti* nella formulazione terapeutica dell'alendronato (oltre al passaggio dalla formulazione giornaliera a quella settimanale) è stato la combinazione in una sola compressa del principio terapeutico e della vitamina D sotto forma di colecalciferolo (vitamina D3). I motivi di tale associazione sono molteplici, ma possono essere riassunti brevemente nei seguenti punti: 1) secondo la maggior parte degli autori, affinché si abbia un pieno effetto terapeutico, sia da un punto di vista densitometrico, ma anche sotto il profilo anti-fratturativo, è necessario che il soggetto da trattare sia sufficientemente repleto di vitamina D; 2) molto spesso

la vitamina D viene somministrata in combinazione con i sali di calcio; questi ultimi risultano a volte mal tollerati a livello gastroenterico per cui il paziente frequentemente abbandona questo tipo di approccio terapeutico. Il risultato finale è che il paziente non viene più rifornito non solo di calcio, ma anche di vitamina D. Considerando pertanto gli effetti scheletrici dell'alendronato e gli effetti scheletrici ed extra-scheletrici della vitamina D, l'essere riusciti a combinare in un'unica formulazione le due sostanze attive rappresenta un avanzamento sia sul piano dell'efficacia che sul piano della compliance.

Una delle domande che nella pratica giornaliera i medici più frequentemente si pongono è senz'altro rappresentata dalla durata della terapia con bisfosfonati. Non vi è una risposta univoca a tale interrogativo anche se l'alendronato, grazie al fatto di essere il bisfosfonato con la più lunga storia clinica alle spalle, è sicuramente il farmaco con più sicura evidenza sperimentale a tale riguardo. Nell'epoca della medicina basata sull'evidenza, due sono gli studi fondamentali cui fare riferimento. Il primo ha dimostrato che la somministrazione per 10 anni di alendronato mantiene comunque un effetto protettivo sull'insorgenza di nuove fratture vertebrali⁶. Il secondo studio ha invece dimostrato che dopo 5 anni di terapia coloro che sono ancora caratterizzati da valori di BMD al livello del collo femorale nell'ambito osteoporotico (cioè valori di T-score inferiori a -2,5) traggono vantaggio da una somministrazione prolungata di alendronato oltre i 5 anni in termini di efficacia antifratturativa non vertebrale⁷. Credo che l'approccio più giusto sia quello di combinare i dati sperimentali derivanti dagli studi pubblicati con un approccio clinico individuale. Non vi è sicuramente nessun pericolo nel somministrare l'alendronato per 5 anni consecutivi; al di là di questo periodo va riconsiderato il profilo di rischio globale del singolo paziente e la possibile sospensione temporanea può essere decisa sulla base della nuova condizione clinica. Ipotizziamo,

per esempio, una paziente trattata con bisfosfonati per più di 5 anni che ha ottenuto significativi incrementi della BMD in modo tale da non essere più classificata nella categoria dei pazienti osteoporotici e che ha inoltre corretto alcuni dei fattori di rischio (quali per esempio un inadeguato apporto di calcio e vitamina D e il consumo abituale di sigarette); in tale soggetto la sospensione temporanea del farmaco può essere presa in considerazione rivalutando successivamente la BMD dopo un periodo di 18-24 mesi anche sfruttando un "effetto coda" dell'alendronato (Fig. 3). Nella paziente in cui i valori al collo femorale permangono a livelli di diagnosi formale di osteoporosi, credo sia prudente persistere nella terapia.

I bisfosfonati sono stati associati all'insorgenza di alcuni effetti collaterali. Qualsiasi farmaco, ma soprattutto quelli che vengono utilizzati per patologie croniche come l'osteoporosi, sono gravati da tale tipo di problematica anche se essa va contestualizzata nell'ambito del rapporto rischio-beneficio. Come abbiamo già detto, un'adeguata modalità di somministrazione, per esempio, riduce sostanzialmente il pericolo di esofagite. Per altri potenziali problemi, quale l'osteonecrosi mandibolare, la loro reale incidenza in rapporto alla somministrazione di bisfosfonati per bocca è estremamente ridotta. Inoltre essa è del tutto scomparsa istruendo adeguatamente i pazienti secondo le più elementari regole, tra cui risulta fondamentale quella di somministrare farmaci antibiotici prima, durante e dopo qualsiasi procedura odontostomatologica che comporti l'interessamento della componente scheletrica. È degno di nota il fatto che l'incidenza dell'osteonecrosi è drasticamente ridotta anche in campo oncologico (dove le dosi somministrate di bisfosfonati sono notevolmente superiori rispetto a quelle utilizzate per il trattamento dell'osteoporosi) seguendo queste norme basilari.

Altri tipi di complicanze, quali ad esempio le fratture atipiche sottotrocanteriche, non sono sempre da ricondurre alla sola utilizzazione di bisfosfonati. La loro reale incidenza nella popolazione che non assume bisfosfonati è largamente ignota, così come l'incidenza di osteonecrosi mascellare. Sotto questo aspetto è illuminante l'esempio di due studi recentemente condotti sulla possibile associazione tra l'utilizzazione di bisfosfonati orali e l'insorgenza di neoplasia esofagea, i quali sono giunti a conclusioni diametralmente opposte utilizzando gli stessi dati epidemiologici⁸.

Pertanto l'insorgenza di questi effetti collaterali deve senz'altro essere tenuta a mente ma non deve frenare il medico da un corretto

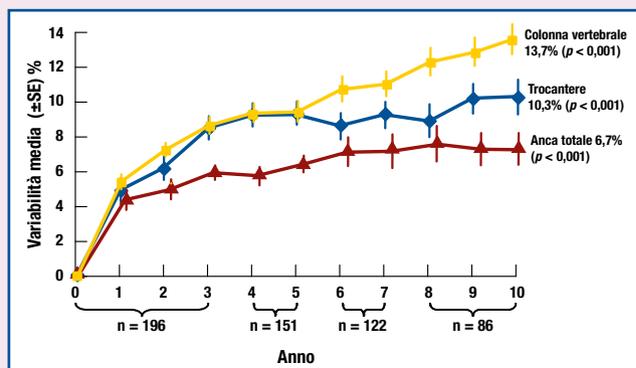


Figura 3

Modificazioni della densità minerale ossea a livello di vari siti scheletrici in pazienti sottoposti a terapia con alendronato 10 mg/die per una durata di dieci anni⁶.

impiego dei bisfosfonati e in particolare dell'alendronato a fronte dei benefici dimostrati in termine di reale prevenzione del numero di fratture.

Infatti, uno dei quesiti cui spesso non veniva data una sicura risposta, era quello relativo all'efficacia dei bisfosfonati nel mondo reale, al di fuori, cioè, delle sperimentazioni cliniche in cui i pazienti vengono seguiti in manie-

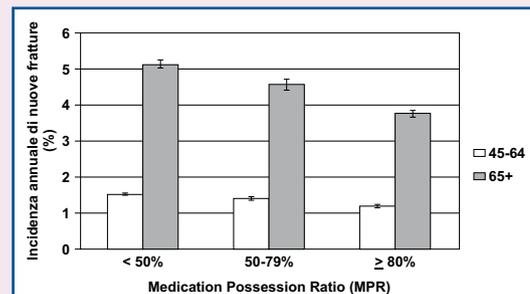


Figura 4

Incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali e non vertebrali, sulla base di MPR (*Medical Possession Rate*) e dell'età. Tutte le differenze sono statisticamente significative nell'ambito delle varie categorie di MPR ed età. MPR: media percentuale di copertura terapeutica (dati d'acquisto); riprodotta con autorizzazione da Siris et al., 2011⁹.

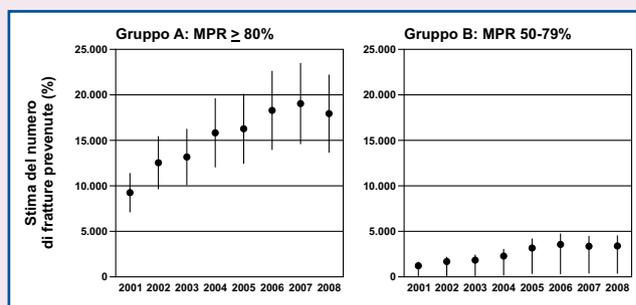


Figura 5

Stima del numero di fratture prevenute con una MPR uguale o maggiore all'80% (A) e con una compresa tra il 50 ed il 79% (B). MPR: media percentuale di copertura terapeutica (dati d'acquisto); riprodotta con autorizzazione da Siris et al., 2011⁹.

ra più accurata. Un lavoro recentemente pubblicato sulla più prestigiosa rivista delle malattie metaboliche dello scheletro ⁹ ha chiaramente dimostrato che la diffusa utilizzazione dei farmaci per l'osteoporosi (in particolare dell'alendronato che rappresenta il farmaco di più ampio impiego negli Stati Uniti d'America) ha ridotto in maniera drastica l'incidenza di nuove fratture rispetto alla teorica incidenza che ci si sarebbe dovuti attendere in assenza di tale terapia (Figg. 4, 5). Questo lavoro è estremamente importante perché dimostra in maniera inconfutabile come la prevenzione di nuove fratture vertebrali e non vertebrali rappresenti un obiettivo raggiungibile che si riflette positivamente sulla spesa sanitaria. Questi dati assumono, inoltre, maggiore importanza qualora si consideri il prezzo contenuto dell'alendronato rispetto a tutti gli altri farmaci utilizzati nella terapia dell'osteoporosi. Un altro dato importante che è emerso da tale analisi deriva dall'osservazione che la riduzione dell'incidenza di nuove fratture è direttamente proporzionale all'aderenza alla terapia; ciò sottolinea ancora una volta tale aspetto fondamentale per il raggiungimento dell'effetto terapeutico e per il contenimento della spesa sanitaria ¹⁰.

Infine, un altro capitolo da considerare in questo ambito è rappresentato dall'utilizzazione dei farmaci generici che potrebbe rappresentare un'ulteriore misura per ridurre la spesa farmaceutica. Purtroppo i dati in questo settore non sono spesso molto confortanti. Per esempio, un recente studio ha dimostrato che la somministrazione di alendronato generico determina un incremento medio della BMD significativamente inferiore rispetto a quello rilevato utilizzando il farmaco prodotto dalla casa farmaceutica. Anche se ciò non può essere direttamente traslato in un minor effetto anti-fratturativo, tuttavia questo e altri lavori gettano alcune ombre nell'utilizzazione dei farmaci generici ¹¹. In conclusione, nonostante il fatto che l'alendronato sia stato immesso sul mercato ormai da quasi un ventennio, le caratteristiche farmacologiche, il profilo di sicurezza, la ricchezza di lavori pubblicati in diverse condizioni cli-

niche sperimentali, lo rendono ancora oggi un farmaco di prima scelta nella terapia dell'osteoporosi.

Bibliografia essenziale

- ¹ Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 1995;333:1437-43.
- ² Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing fractures*. Lancet 1996;348:1535-41.
- ³ Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial*. JAMA 1998;280:2077-82.
- ⁴ Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. *Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24.
- ⁵ Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. *Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis*. Reumatismo 2009;61:260-84.
- ⁶ Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. *Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women*. N Engl J Med 2004;350:1189-99.
- ⁷ Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. *Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fractures: the FLEX trial*. J Bone Miner Res 2010;25:976-82.
- ⁸ Rozenberg S, Dutton S. *Bisphosphonates and oesophageal cancer risk: where are we now?* Maturitas 2011;68:106-8.
- ⁹ Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, et al. *Estimating bisphosphonates use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008*. J Bone Miner Res 2011;26:3-11.
- ¹⁰ Landfeldt E, Ström O, Robbins S, et al. *Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures-the Swedish Adherence Register Analysis (SARA)*. Osteoporos Int 2011 (in corso di pubblicazione).
- ¹¹ Rizzoli RR. *Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same?* Q J Med 2011 (in corso di pubblicazione).

Key messages

- L'alendronato è il farmaco da più tempo e più largamente utilizzato nella terapia dell'osteoporosi
- La combinazione in una unica compressa settimanale di alendronato e vitamina D offre vantaggi in termini di compliance e di efficacia terapeutica
- L'efficacia nella riduzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e femorali è ottenuta a fronte di un prezzo competitivo nei confronti degli altri farmaci impiegati nella terapia dell'osteoporosi e in presenza di un comprovato profilo di sicurezza
- Studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti hanno chiaramente dimostrato che l'utilizzazione dei farmaci per l'osteoporosi (e in particolare dell'alendronato, farmaco di maggiore impiego) ha determinato una drastica riduzione del numero di fratture vertebrali e non-vertebrali