

13. Bisfosfonati e osteoporosi post-menopausale *Up-to-date 2005*

Leonardo Sartori

*Clinica Medica I, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Padova*

Introduzione

La riduzione del tasso estrogenico rappresenta l'elemento critico nella patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale. Nei primi cinque anni dalla menopausa il tasso di perdita annua di massa ossea si aggira fra il 2 e il 5% per scendere poi, dopo circa 8-10 anni, all'1-2%.

In Italia, la prevalenza di osteoporosi nel sesso femminile passa dal 12 al 42% per le fasce di età comprese tra i 50-59 e 70-79 anni. Questa progressiva perdita di massa ossea è associata a un incremento significativo del rischio di frattura per cui, mediamente, a 50 anni d'età la donna presenta un rischio cumulativo di una frattura da fragilità (avambraccio distale, o vertebra, o femore) di circa il 40%.

La massa ossea rappresenta il fattore di rischio di più facile determinazione, ma un ruolo importante è rivestito anche da precedenti fratture da fragilità, familiarità per le stesse, tasso di rimodellamento scheletrico, estensione della perdita di massa ossea, età del menarca e della menopausa e picco di massa ossea.

L'effetto protettivo degli estrogeni sullo scheletro è essenzialmente riconducibile a una riduzione dei processi di riassorbimento mediati da una diminuzione dell'osteoclastogenesi e da una ridotta attività degli osteoclasti maturi per cui la carenza estrogenica è associata a un'accelerazione dei processi di rimaneggiamento osseo con perdita particolarmente evidente a livello del tessuto trabecolare. Oltre all'aumento del reclutamento e della frequenza di attivazione degli osteoclasti, è descritta una riduzione dell'apoptosi osteoclastica, una soppressione della sopravvivenza osteocitaria, della formazione ossea e della risposta degli osteoblasti agli stimoli meccanici. La carenza estrogenica aumenta, infatti, la produzione e l'attività delle citochine quali IL-1, IL-6, M-CSF, TNF α e RANKL che svolgono ruoli critici a livello dell'induzione, differenziazione, maturazione e apoptosi osteoclastica.

Scopo della terapia antiassorbitiva in post-menopausa è, pertanto, quello di assicurare un adeguato rimodellamento scheletrico, una pronta riparazione delle microfrazture e un aumento della forza e della resistenza scheletrica.

Gli amino-bisfosfonati riducono i processi di rimodellamento scheletrico riducendo l'attività osteoclastica. A livello cellulare gli amino-bisfosfonati riducono il reclutamento osteoclastico, l'adesione dell'osteoclasta alla matrice mineralizzata, la durata di vita e l'attività cellulare mediante un'azione sul citoscheletro e sulla morfo-

logia dell'osteoclasta, sulla sua interazione con le integrine, nonché un'alterazione dell'orletto a spazzola e la compromissione del "traffico" lisosomiale.

I non amino-bisfosfonati, quali ad esempio clodronato, sono invece metabolizzati all'interno dell'osteoclasta ove formano analoghi tossici dell'ATP che inibiscono la funzione cellulare con conseguente apoptosi e morte della cellula [1].

Per gli amino-bisfosfonati, in particolare per alendronato e risedronato, sono ormai disponibili numerosi studi RCT [2], i quali dimostrano non solo un importante incremento della massa ossea, ma anche un'importante riduzione dell'incidenza delle fratture da fragilità sia vertebrali che non vertebrali, ivi compresa la frattura di femore.

Rassegna bibliografica

■ **Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale con alendronato: uno studio a 10 anni**

Nello studio condotto da Bone e coll. [3] vengono riportati i risultati dell'estensione a dieci anni di due studi di fase III relativi al trattamento con alendronato di pazienti affette da osteoporosi post-menopausale [4] definita da un valore di *T-score* al rachide lombare inferiore a $-2,5$ DS. All'inizio dello studio le pazienti avevano 63 ± 7 anni d'età e un tempo dalla menopausa di 16 ± 8 anni, un introito giornaliero medio di calcio di 738 ± 539 mg e un indice di massa corporea di $24 \pm 3,5$ kg/m². Le pazienti assumevano inoltre supplementi di 500 mg di calcio con integrazioni facoltative di vitamina D [5]. Lo studio non comprende le pazienti originariamente trattate con placebo in quanto passate, dopo tre anni, al trattamento attivo per motivi di ordine etico.

Delle 994 donne dello studio iniziale (0-3 anni), 804 sono state randomizzate. Delle 482 originariamente trattate con alendronato, 247 (51%) sono rimaste nello studio per tre successive estensioni (4-5 anni, 6-7 anni e 8-10 anni). Di queste, un primo gruppo di 83 pazienti è stato trattato con alendronato per 5 anni (20 mg/die per i primi due anni e 5 mg/die nei tre anni successivi) e con placebo per i cinque anni successivi, mentre altri due gruppi di 78 e 86 pazienti sono stati rispettivamente trattati con 5 o 10 mg di alendronato al dì per l'intera durata dello studio.

In un'analisi *intention-to-treat*, dieci anni di trattamento continuativo con alendronato hanno determinato un progressivo quanto significativo aumento, pur se con un tasso ridotto nella seconda parte dello studio, della densità minerale ossea in pressoché tutti i distretti analizzati, con incrementi maggiori nel gruppo trattato con 10 mg/die. In quest'ultimo gruppo, le variazioni della densità minerale ossea (DMO) rispetto all'inizio dello studio sono risultate pari a +13,7% al rachide lombare, +10,3% alla regione trocanterica, +5,4% al collo femorale, +6,7% al femore prossimale. La sospensione della terapia, dopo 5 anni di trattamento, ha invece evidenziato una conservazione dei valori densitometrici a livello del rachide mentre, nonostante una graduale perdita, i valori densitometrici nei distretti femorali non sono mai scesi al di sotto dei valori di base (Tabella 1).

Tabella 1. Variazioni percentuali della densità minerale ossea ai diversi intervalli temporali. Le variazioni percentuali sono state calcolate rispetto all'inizio di ciascun intervallo

Sito scheletrico	Alendronato		
	0-5 anni	5 mg/die per 10 anni	10 mg/die per 10 anni
Variazione percentuale (IC 95%)			
Rachide lombare			
0-10 anni	9,3 (7,5/11,1)***	9,3 (7,5/11,2)***	13,7 (12,0/15,5)***
6-10 anni	0,3 (-0,8/1,5)	2,5 (1,3/3,6)***	3,7 (2,6/4,8)***
8-10 anni	0,2 (-0,7/1,1)	1,2 (0,2/2,1)**	2,3 (1,4/3,1)***
Femore prossimale			
0-10 anni	3,4 (1,1/5,7)***	2,9 (0,6/5,1)**	6,7 (4,4/9,1)***
6-10 anni	-1,8 (-3,5/0,1)**	0,7 (-0,9/2,3)	0,8 (-0,9/2,4)
8-10 anni	-1,6 (-2,8/-0,4)**	-0,2 (-1,4/1,0)	0,1 (-1,1/1,3)
Collo femorale			
0-10 anni	1,5 (-0,3/3,4)	2,8 (0,8/4,8)*	5,4 (3,5/7,4)***
6-10 anni	-2,2 (-3,9/-0,5)**	1,0 (-0,8/2,7)	0,9 (-0,8/2,6)
8-10 anni	-1,7 (-3,0/-0,3)**	0,3 (-1,2/1,7)	1,0 (-0,3/2,4)
Trocantere			
0-10 anni	5,3 (3,2/7,4)***	4,8 (2,6/7,1)***	10,3 (8,1/12,4)***
6-10 anni	-1,0 (-2,7/0,6)	0,0 (-1,7/1,7)	1,0 (-0,7/2,6)
8-10 anni	-1,0 (-2,4/0,4)	0,3 (-1,2/1,8)	0,9 (-0,5/2,4)
Scheletro "in toto"			
0-10 anni	1,8 (0,8/2,7)***	1,0 (0,0/2,0)	2,9 (1,9/3,9)***
6-10 anni	-0,6 (-1,7/0,4)	-0,7 (-1,8/0,3)	0,4 (-0,6/1,4)
8-10 anni	-0,4 (-1,1/0,4)	-0,2 (-0,9/0,6)	-0,3 (-1,0/0,4)

Il gruppo nel quale l'alendronato è stato interrotto dopo 5 anni di terapia è stato trattato con 20 mg/die per i primi due anni e con 5 mg/die per i tre anni successivi. *p<0,01; **p<0,05; ***p<0,001.

Per quanto attiene invece ai parametri bioumorali di rimodellamento scheletrico, i valori dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina e dell'NTX urinario mantenevano sostanzialmente, dopo dieci anni di trattamento, la riduzione conseguita nella fase iniziale dello studio, indicativa di un rientro degli stessi negli intervalli pre-menopausali. I livelli dei telopeptidi urinari del collagene di tipo I presentavano, infatti, una riduzione del 67% e quelli dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina una riduzione del 49%, rispetto all'inizio dello studio. La sospensione di alendronato dopo 5 anni di terapia determinava invece una risalita dei parametri di rimodellamento (approssimativa-

mente -50 e -30% per l'NTX e la bALP, rispettivamente), che rimanevano, tuttavia, al di sotto dei valori basali.

Seppure non fosse finalizzato alla valutazione delle fratture, lo studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa fra i due gruppi di trattamento sia per le fratture vertebrali che per quelle non vertebrali. In particolare, l'incidenza di fratture non vertebrali era sovrapponibile a quella rilevata nei primi tre anni di trattamento. Non è stata infine rilevata alcuna particolare incidenza di effetti collaterali, ivi compresi quelli gastrointestinali.

Commento

Lo studio evidenzia come, sostanzialmente, la terapia con alendronato mantenga la sua efficacia anche dopo 10 anni di trattamento continuo, anche se l'incremento di massa ossea a livello del rachide lombare può essere ascritto, almeno in parte, alle modificazioni legate ad alterazioni non-strutturali del rachide secondarie a degenerazioni artrosiche, a calcificazioni vascolari ecc. Inoltre, la parziale conservazione di un'inibizione dei processi di rimaneggiamento osseo nel tempo si differenzia sostanzialmente dalla brusca ripresa della perdita di massa ossea rilevata alla sospensione della terapia estrogenica.

La continuità dell'effetto di alendronato è testimoniata dal permanere dei valori dei parametri di rimaneggiamento scheletrico all'interno dell'intervallo pre-menopausale, per cui la lieve risalita di questi alla sospensione della terapia potrebbe essere dovuta al riciclo e alla lunga permanenza del farmaco *in loco* nel corso del rimodellamento osseo [6]. Il farmaco così rilasciato potrebbe inoltre inibire il riassorbimento osseo in sedi diverse da quella d'origine. Secondo gli autori ciò rappresenterebbe un vantaggio nel caso di scarsa *compliance* terapeutica.

Il rischio di alterazioni qualitative dell'osso legato alla continua soppressione del rimodellamento [7, 8] non trova conferma in questo studio in quanto l'incidenza di fratture da fragilità non varia nel corso dei dieci anni di terapia. Il trattamento con alendronato evidenzia, inoltre, un minor numero di fratture morfometriche vertebrali e di fratture non vertebrali nei soggetti trattati.

Gli effetti di maggior rilievo clinico che emergono da questo studio sono il perdurare dell'effetto favorevole sulla densità minerale ossea a cinque anni dalla sospensione della terapia (+9%) e l'efficacia di dosi anche ridotte di farmaco sulla riduzione del rischio di frattura [9].

■ Fratture vertebrali in donne con osteoporosi post-menopausale: efficacia del clodronato

Lo scopo dello studio condotto da McCloskey e coll. [10] su donne con osteoporosi post-menopausale o secondaria è stato quello di valutare l'efficacia del clodronato nella riduzione del rischio di frattura nell'osteoporosi post-menopausale e secondaria (*T-score* $\leq -2,5$ DS e/o almeno una frattura vertebrale prevalente all'inizio dello studio). Si tratta di uno studio della durata di tre anni, randomizzato e controllato con placebo i cui dati,

relativi al primo anno di trattamento, sono già stati oggetto di pubblicazione [11]. La popolazione è stata suddivisa in due strati: donne con osteoporosi post-menopausale (strato I, n = 483) e donne con osteoporosi secondaria (strato II, n = 110) trattate per 3 anni con clodronato (800 mg per via orale, n = 292) o placebo (n = 301). Il farmaco (2 capsule da 400 mg) era assunto dopo almeno 5-6 ore di digiuno (al mattino o durante la notte), almeno due ore prima dell'assunzione di alimenti contenenti calcio. Tutte le pazienti assumevano inoltre 500 mg di calcio al dì. Fra le valutazioni strumentali, oltre alla densitometria a doppio raggio X (DXA), le pazienti sono state sottoposte a periodiche valutazioni ultrasonografiche quantitative (QUS) al calcagno (Cuba Clinical, McCue PLC, UK). Sono stati infine dosati, quali parametri del rimodellamento scheletrico, la fosfatasi alcalina ossea e il telopeptide sierico del collagene di tipo I (CTX). Le fratture venivano definite quali modificazione dell'altezza vertebrale pari a 4,6 mm o al 15% rispetto al basale. I *drop out* sono stati rispettivamente del 34,2% per clodronato e del 32,9% per placebo. L'efficacia è stata valutata mediante un'analisi di tipo *intention-to-treat*.

Il farmaco è apparso ben tollerato, con la diarrea, verosimilmente secondaria al rilascio di fosfato nel colon, quale unico effetto secondario di un certo rilievo.

All'inizio dello studio la prevalenza di fratture era maggiore nelle pazienti con osteoporosi secondaria, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi di trattamento (clodronato e placebo). Dopo 3 anni di trattamento il gruppo in placebo ha presentato un'incidenza di nuove fratture vertebrali pari al 23,3% rispetto al 12,7% del gruppo trattato con clodronato (RR 0,54; 0,37-0,80; $p < 0,001$). L'effetto è stato inoltre rilevato sia nello strato I (RR 0,663; 0,40-0,98; $p < 0,04$) che nello strato II (RR 0,35; 0,16-0,76; $p < 0,001$) con effetti sovrapponibili sia in termini di fratture vertebrali singole (RR 0,56) che multiple (RR 0,52) (Figura 1).

La riduzione delle fratture indotta dal clodronato era inoltre presente sia nelle pazienti con fratture vertebrali prevalenti all'inizio dello studio (RR 0,59; 0,40-0,87) che

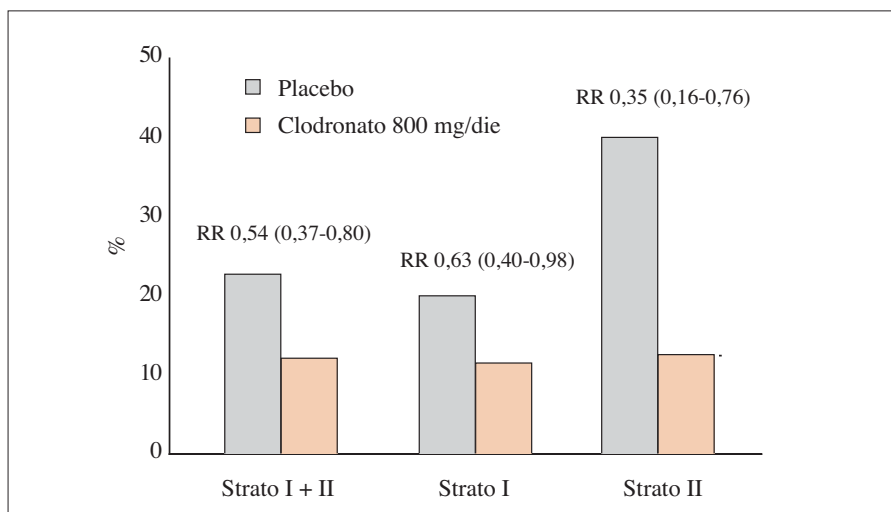


Figura 1. Incidenza di fratture vertebrali dopo trattamento con clodronato (800 mg/die) nelle donne con osteoporosi post-menopausale (strato I) e osteoporosi secondaria (strato II).

in quelle senza fratture (RR 0,27; 0,08-0,93). Come per altre terapie antiosteolitiche, l'effetto del clodronato era già evidente dopo un anno di terapia. Significativa è stata inoltre la riduzione della perdita di altezza dopo 3 anni di terapia (0,62 cm vs. 0,97 cm, clodronato vs. placebo; $p < 0,02$). Anche se la differenza non è risultata significativa, le fratture non vertebrali sono risultate maggiori nel gruppo placebo rispetto alle donne trattate con clodronato. Il NNT per le donne con fratture prevalenti è risultato di 6 contro 16 per le pazienti senza fratture prevalenti all'inizio dello studio.

Le variazioni percentuali di DMO, dopo tre anni di terapia con clodronato, sono risultate significativamente maggiori nelle pazienti trattate con clodronato, rispetto a quelle trattate con placebo sia a livello del rachide ($+4,3 \pm 6,3\%$ vs. $+0,6 \pm 6,0\%$, $p < 0,0001$), che del femore prossimale ($+0,7 \pm 5,7\%$ vs. $-3,0 \pm 6,3\%$, $p < 0,0001$) e dell'avambraccio distale ($+0,6 \pm 4,7\%$ vs. $-2,3 \pm 6,7\%$, $p < 0,001$), senza alcuna differenza fra strato I e strato II. Per quanto attiene all'ultrasonografia del calcagno, tre anni di trattamento con clodronato hanno evidenziato differenze significative solo per il BUA ($+3,6 \pm 12,8\%$ vs. $-2,7 \pm 14,6\%$, $p < 0,05$), mentre la determinazione del SOS non ha evidenziato differenze significative tra i gruppi.

La terapia con clodronato ha inoltre prodotto una riduzione significativa della fosfatasi alcalina ossea (-17%) e del CTX sierico (-46%) nei primi sei mesi, con graduale tendenza alla risalita dei valori nel proseguimento del trattamento sia nel gruppo trattato sia in quello in placebo.

È anche interessante segnalare come l'effetto del farmaco fosse manifesto a prescindere dalla presenza di variabili quali fumo, peso corporeo, parametri ultrasonografici e prevalenza di fratture non vertebrali. Quando poi le pazienti venivano classificate in base ai valori della DMO a livello del femore prossimale, l'effetto del farmaco era evidente a prescindere dal grado di demineralizzazione (osteopenia vs. osteoporosi). Non sono state inoltre segnalate alterazioni di particolare rilevanza clinica o effetti collaterali importanti nel corso dei tre anni di terapia.

Commento

Gli studi clinici relativi all'impiego del clodronato nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale hanno sempre avuto, quale riferimento principale, le variazioni di densità minerale ossea [12, 13]. Il lavoro di McCloskey dimostra ora che, in pazienti con fratture vertebrali prevalenti o valori densitometrici compatibili con la diagnosi di osteoporosi secondo l'OMS, le variazioni di massa ossea indotte dal clodronato per via orale, pur se inferiori a quelle conseguite con gli amino-bisfosfonati, sono associate a una riduzione dell'incidenza di fratture sostanzialmente sovrapponibile a quella ottenuta con altre terapie.

Rispetto ad altri ampi studi clinici, questo si differenzia per il reclutamento dei pazienti in ambito ambulatoriale e un'incidenza di nuove fratture non particolarmente elevata. Singolare appare la progressiva quanto sostanziale risalita dei valori dei parametri di rimodellamento scheletrico nei pazienti trattati e, ancor di più, in quelli non trattati che richiederebbe un'ulteriore valutazione nel tempo per analizzarne le ricadute in termini di efficacia. Rispetto al lavoro iniziale, lo studio non comprende questa volta la popolazione maschile che avrebbe creato verosimilmente problemi di tipo interpretativo.

■ Effetto dell'ibandronato per via orale, assunto giornalmente o a intermittenza, sul rischio di frattura nell'osteoporosi post-menopausale

Nel lavoro condotto da Chesnut e coll. [14], lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per gruppi paralleli ha esplorato l'impiego dell'ibandronato per os in formulazione giornaliera o intermittente nel trattamento di un consistente gruppo (2.946) di donne in post-menopausa caratterizzate da un $T\text{-score} \leq -2,0$ DS in almeno una vertebra lombare (L1-L4), associato a fratture prevalenti (da una a quattro) ai metameri vertebrali fra D4 e L4. Il trattamento era rappresentato da placebo (500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno), ibandronato a dosaggio giornaliero (2,5 mg/die) o intermittente (20 mg a giorni alterni per un totale di 12 dosi ogni 3 mesi) [15]. Nei fatti, il dosaggio dell'ibandronato era sostanzialmente lo stesso (225 mg e circa 240 mg ogni 90 giorni), con la differenza che, per la somministrazione intermittente, i 240 mg erano assunti in 24 giorni seguiti da circa 66 giorni nei quali le pazienti assumevano solo calcio e vitamina D.

Scopo dello studio era quello di valutare l'incidenza di nuove fratture morfometriche vertebrali (diminuzione dell'altezza del 20% o di almeno 4 mm) dopo 3 anni di terapia. Gli scopi secondari erano rappresentati dalla comparsa di nuove fratture vertebrali o il peggioramento di quelle preesistenti, fratture vertebrali cliniche, fratture non vertebrali da fragilità, modificazioni della densità minerale ossea al rachide e al femore prossimale, variazioni dei parametri bioumorali di rimodellamento scheletrico e modificazioni staturali. L'analisi dei dati era del tipo *intention-to-treat* per i pazienti che avevano completato almeno un anno di trattamento.

L'incidenza di almeno una nuova frattura vertebrale, dopo tre anni di terapia, è stata del 9,6% (7,5-11,7, IC 95%); 4,7% (3,2-6,2, IC 95%) e del 4,9% (3,4-6,4, IC 95%), rispettivamente, per il gruppo trattato con placebo, ibandronato giornaliero e ibandronato intermittente. La riduzione del rischio relativo, rispetto al placebo, è stata pari al 62% ($p=0,0001$; 41-76; IC 95%) per la somministrazione giornaliera e al 50% ($p=0,0006$; 26-66; IC 95%) per quella intermittente, senza alcuna differenza significativa fra i due gruppi di trattamento (Figura 2).

L'effetto era già evidente dopo due anni di terapia (riduzione del 61% e del 56%), mentre la riduzione non risultava significativa alla fine del primo anno ($p=0,056$).

Tre anni di terapia con ibandronato inducevano, inoltre, una riduzione sia del rischio di nuove fratture, sia del peggioramento di fratture preesistenti, tanto con la somministrazione giornaliera (62%, 43-75, IC 95%; $p=0,0001$) che con quella refratta (50%, 26-65, IC 95%; $p=0,0005$). Del pari risultavano ridotte le fratture vertebrali cliniche con un rischio relativo del 49% ($p=0,01$) per l'ibandronato giornaliero e del 48% ($p=0,01$) per l'ibandronato intermittente.

Più complessa è invece la valutazione dell'effetto terapeutico sulle fratture non vertebrali poiché l'incidenza complessiva risultava bassa e comunque non diversa fra trattati e placebo. Gli autori spiegano questo riscontro con la relativamente scarsa demineralizzazione a livello del femore prossimale ($T\text{-score}$ medio $-1,7$) e, a prova di ciò, riportano la differenza significativa riscontrata fra trattati e non trattati quando fossero considerati solo i pazienti con un $T\text{-score}$ basale al femore prossimale al di sotto di -3 DS, nei quali si otteneva una riduzione del rischio relativo pari al 69% ($p=0,01$) e

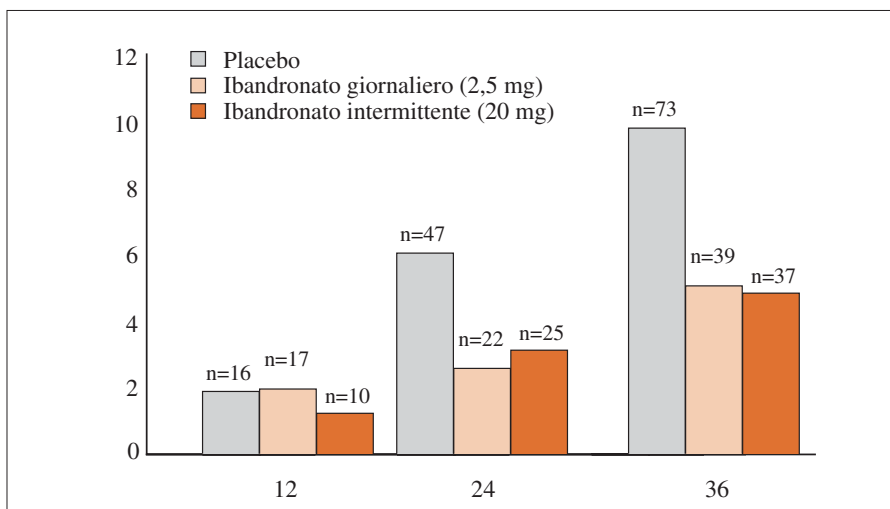


Figura 2. Effetto cumulativo dell'ibandronato giornaliero o intermittente sull'incidenza di nuove fratture vertebrali.

al 37% ($p=0,22$), rispettivamente, per l'ibandronato giornaliero e per l'ibandronato intermittente.

Significative risultavano inoltre le differenze relative alla riduzione staturale rispettivamente pari a 5,6 mm, 3,9 mm e 4,7 mm per placebo, ibandronato giornaliero e ibandronato intermittente. Analogo andamento è riferito per le variazioni della densità minerale ossea (Tabella 2).

I parametri bioumorali (CTX/creatinina, NTX/creatinina, ALP ossea e osteocalcina) erano significativamente ridotti già dopo 3 mesi di terapia con una differenza, rispetto al placebo, rimasta costante per tutta la durata del trattamento ($p<0,0001$).

Ibandronato era infine privo di effetti collaterali degni di rilievo, a parte una modesta dispepsia nel gruppo trattato con 2,5 mg/die, la cui incidenza non risultava in ogni caso significativa.

Tabella 2. Variazioni della densità minerale ossea dopo tre anni di trattamento con ibandronato ($p<0,0001$ in tutti i siti scheletrici per entrambi i gruppi trattati con ibandronato vs. placebo)

Trattamento	Colonna lombare	Femore prossimale	Collo femorale	Trocantere
Placebo	+1,3%	-0,7%	-0,6%	+0,2%
Ibandronato 2,5 mg/die	+6,5%	+3,4%	+2,8%	+5,5%
Ibandronato 20 mg/intermittente	+5,7%	+2,9%	+2,4%	+5,2%

Commento

Lo spunto più interessante del lavoro è l'efficacia della somministrazione di un aminosifosfonato per via orale a intervalli estremamente dilazionati (oltre due mesi) [16], anche se, da un punto di vista pratico, le 12 somministrazioni nell'arco di tre mesi sono numericamente le stesse di quelle richieste per alendronato e risedronato settimanali. Ciò suggerisce che il fattore più importante sia in realtà la dose totale del farmaco anziché la frequenza di somministrazione. Circa il prolungamento temporale dell'azione del farmaco, è verosimile che a questo contribuiscano l'elevata affinità dell'ibandronato per i cristalli di idrossiapatite, l'indovamento dello stesso a livello osseo e il riciclo delle molecole a livello locale [17-19]. La riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali determinata dall'ibandronato al dosaggio di 2,5 mg/die appare lievemente superiore a quella indotta dall'alendronato e dal risedronato (49%), ma vanno anche sottolineati la diversità delle casistiche e il fatto che ibandronato veniva assunto almeno un'ora prima del pasto rispetto alla mezz'ora richiesta per alendronato e per risedronato. Che la tempistica dell'assunzione dei bisfosfonati possa essere critica è dimostrato dal fatto che, riducendo da 60 a 30 minuti l'assunzione di alimenti dopo la somministrazione di ibandronato, la biodisponibilità del farmaco diminuisce del 30% [20].

Più articolate appaiono le spiegazioni per il mancato effetto dell'ibandronato sulle fratture non vertebrali e, al riguardo, gli autori citano la diversa incidenza di fratture nei gruppi placebo del FIT (15%) e del BONE (9,6%), ma l'analisi relativa ai soggetti con più bassa massa ossea è solo retrospettiva.

Per quanto attiene alla riduzione dei parametri di rimodellamento osseo, compresa fra il 60 e il 70%, questa è sostanzialmente sovrapponibile a quella ottenuta con l'alendronato, anche se, per la dose intermittente, l'andamento della soppressione risulta più incostante e presenta una tendenza alla risalita dei valori verso la fine dell'intervallo nel quale venivano assunti solo calcio e vitamina D. Per quanto attiene, infine, alla comparsa di effetti collaterali, non è stata rilevata alcuna differenza significativa fra i gruppi anche se, in altri lavori, l'incidenza di effetti collaterali è segnalata essere minore per la somministrazione intermittente rispetto a quella giornaliera.

Bibliografia

1. Ghinoi V, Brandi ML (2002) Clodronate: mechanisms of action on bone remodelling and clinical use in osteometabolic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 3:1643-1656
2. Cranney A, Wells G, Willan A et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 4:508-516
3. Bone HG et al (2004) Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-1199
4. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al (2000) Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3109-3115
5. Chan AS (2004) Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 351:190-192
6. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ et al; Early Postmenopausal Intervention Cohort Study (2004) Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4879-4885
7. Bjarnason NH (2004) Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 351:190-192
8. Ruggiero SL, Mehrotra B (2004) Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmeno-

- pausal women. *N Engl J Med*; 351: 190-192
9. Ott SM (2004) Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 351:190-192
 10. McCloskey E, Selby P, Davies M et al (2004) 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* 19:728-736
 11. McCloskey E, Selby P, de Takats D et al (2001) Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone* 28:310-315
 12. Valimaki MJ, Laitinen K, Patronen A et al; Probone Study Group (2002) Prevention of bone loss by clodronate in early postmenopausal women with vertebral osteopenia: a dose-finding study. *Osteoporos Int* 13:937-947
 13. Kanis JA, McCloskey EV, Beneton MN (1996) Clodronate and osteoporosis. *Maturitas* S81-S86
 14. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C et al; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
 15. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd et al (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15:792-798
 16. McClung MR, Wasnich RD, Recker R et al; Oral Ibandronate Study Group (2004) Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:11-18
 17. Maravic M, Landais P (2004) Ibandronate and prevention of postmenopausal osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 63:608-609; author reply 609-610
 18. Riis BJ, Ise J, von Stein T et al (2001) Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 16:1871-1878
 19. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ et al; Ibandronate Intravenous Study Group (2003) Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 62:969-975
 20. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH et al (2003) Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4609-4615