

## *Newsletter GISMO*

### *Comitato Editoriale*

*Giovanni Minisola (Coordinatore)*

*Agostino Gaudio  
Daniela Merlotti  
Ombretta Viapiana  
Raffaele Zicoella*

*Anno VI – Numero XVIII – 2018*

## INDICE

### Studio Osservazionale Retrospettivo sulla valutazione della Compliance e della Persistenza nella Terapia dell'Osteoporosi con Bisfosfonati: Studio TOBI

[Background](#) [pag. 3](#)

[Studio TOBI](#) [pag. 4](#)

[Conclusione](#) [pag. 4](#)

[Bibliografia](#) [pag. 5](#)

## **Studio Osservazionale Retrospektivo sulla valutazione della Compliance e della Persistenza nella Terapia dell'Osteoporosi con Bisfosfonati: Studio TOBI**

**Carla Caffarelli**

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

### **Background**

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni della struttura ossea con riduzione della resistenza e conseguente aumento del rischio fratturativo. Le fratture osteoporotiche, ed in particolare quelle vertebrali e del femore prossimale, sono responsabili di un significativo incremento della morbilità e, soprattutto, della morbidità e dei costi economici. Pertanto, con il progressivo invecchiamento della popolazione, l'osteoporosi e le fratture da fragilità stanno divenendo un problema di cruciale importanza sia dal punto di vista sanitario che socio-economico.

L'obiettivo principale della terapia dell'osteoporosi è rappresentato dalla prevenzione delle fratture che può essere raggiunto utilizzando farmaci che riducono i processi di rimodellamento osseo (farmaci antiassorbitivi) o farmaci capaci di stimolare la formazione di nuovo osso (farmaci anabolici).

La maggior parte dei farmaci antiosteoporosi attualmente disponibili appartengono alla classe dei farmaci antiassorbitivi e tra questi i bisfosfonati orali rappresentano i farmaci attualmente di gran lunga più prescritti per la terapia dell'osteoporosi e per la prevenzione delle fratture osteoporotiche. Infatti, numerosi trials clinici hanno dimostrato che i bisfosfonati orali (alendronato, risedronato e ibandronato) sono in grado di ridurre del 40-50% l'incidenza di fratture vertebrali e del 20-40% l'incidenza di fratture non-vertebrali.

Numerosi studi hanno evidenziato che nelle malattie croniche quali l'osteoporosi l'aderenza alla terapia riveste un aspetto cruciale. In particolare l'aderenza include due concetti fondamentali: 1) la compliance alle dosi ed alla via di somministrazione; 2) la persistenza alla durata del trattamento prescritto più o meno legata alla possibile insorgenza di effetti collaterali. Una bassa aderenza al trattamento farmacologico produce una riduzione dell'efficacia della terapia ed un successivo peggioramento del quadro clinico. Diversi studi hanno dimostrato che esiste una bassa persistenza dei pazienti al trattamento per l'osteoporosi, in particolare, nelle terapie che prevedono l'utilizzo di bisfosfonati, la persistenza può variare nell'anno tra il 20 e 93%, con una importante variabilità in funzione della modalità di somministrazione e alla presenza di effetti collaterali. Nei pazienti osteoporotici la bassa aderenza alla terapia riduce l'efficacia dei diversi farmaci con conseguente minore inibizione del turnover osseo, minore incremento di BMD e maggior rischio di frattura e questo si traduce in costi maggiori per il SSN. Al contrario una elevata aderenza alle terapie per l'osteoporosi si associa ad una maggiore riduzione del rischio di andare incontro a fratture da fragilità. Nel corso degli anni sono state proposte numerose strategie tese al miglioramento dell'aderenza alla terapia con bisfosfonati orale ottenendo però risultati modesti. Anche la disponibilità di formulazioni di bisfosfonati settimanali e mensili non sembra avere indotto un sostanziale incremento dell'aderenza. Poiché gli effetti collaterali a carico dell'apparato digerente rappresentano una delle cause più frequenti di interruzione della terapia con bisfosfonati, negli ultimi anni sono state proposte alcune formulazioni liquide o con compresse effervescenti.

[Torna all'indice](#)

## Studio TOBI

Lo Studio TOBI è uno studio retrospettivo di coorte, osservazionale, multicentrico, nazionale, no profit, condotto in condizioni di pratica clinica abituale con lo scopo di valutare l'aderenza e le cause principali di interruzione della terapia dell'osteoporosi effettuata con un trattamento farmacologico per via orale, in pazienti con diagnosi di osteoporosi (Postmenopausale, Secondaria, Maschile) dopo almeno 6 mesi di terapia.

La popolazione in studio era rappresentata da pazienti di entrambi i sessi di età superiore ai 50 anni affetti da osteoporosi, in trattamento con farmaci per l'osteoporosi somministrati per via orale (Bisfosfonati) da almeno 6 mesi o che iniziano un nuovo trattamento secondo i criteri di pratica clinica abituale.

Erano stati esclusi soggetti di età inferiore a 50 anni, soggetti in terapia con farmaci per l'osteoporosi che non prevedono l'assunzione orale, i pazienti affetti da patologie neoplastiche, da malattia di Paget o con un disturbo cognitivo grave o non in grado di rispondere alle domande previste dallo studio.

Hanno partecipato allo Studio TOBI 13 Centri distribuiti su tutto il territorio nazionale. Sono stati inclusi 665 soggetti (22 maschi e 643 femmine) con un'età media di  $68.4 \pm 9.0$  anni. Nelle donne l'età della menopausa risultava essere  $48.4 \pm 5.1$  anni e la menopausa è risultata essere spontanea nell'83.7% e chirurgica nel restante 16.3%.

Tra i fattori di rischio abbiamo osservato una familiarità positiva per osteoporosi nel 37.5% dei pazienti ed una familiarità positiva per fratture nel 23% dei soggetti. Inoltre il 9% dei soggetti aveva assunto glucocorticoidi in maniera continuativa nei 3 mesi precedenti ed il 5.4% era stato in trattamento con Inibitori dell'Aromatasi fin dai tre mesi precedenti. Quasi la metà dei soggetti (49.7%) presentava un'anamnesi positiva per pregresse fratture.

Per quanto riguarda la terapia con bifosfonati orali abbiamo valutato se veniva assunto il farmaco branded o generico ed è risultato che l'84% dei soggetti assumeva un bifosfonato branded, mentre il restante 16% assumeva il farmaco generico. La maggior parte dei pazienti era trattata con una formulazione settimanale (75.7%), mentre la formulazione mensile era assunta da circa  $\frac{1}{4}$  dei pazienti (23.4%) e solo un'esigua minoranza assumeva la formulazione giornaliera (0.9%). I bifosfonati erano assunti come compresse dal 77.2% della popolazione in studio, mentre il 22.8% assumeva bifosfonati in forma di compresse effervescenti o soluzione orale.

Centonovantuno pazienti (28.7%) avevano interrotto la terapia. L'interruzione della terapia non è risultata essere significativamente influenzata né dall'anamnesi positiva per frattura da fragilità, né dal numero delle comorbilità valutate mediante l'Indice di Comorbidità di Charlson. Al contrario è emerso come l'assunzione del farmaco generico è significativamente associata all'interruzione della terapia, mentre la somministrazione di soluzioni orali sembrerebbe essere associata ad una maggiore aderenza alla terapia.

In circa la metà dei pazienti l'interruzione della terapia con bifosfonati è risultata essere dovuta agli eventi avversi. Altre due cause importanti per l'interruzione della terapia sono risultate essere la paura di eventi avversi e l'assenza di efficacia. Il costo del farmaco invece, è risultato non influenzare l'aderenza.

[Torna all'indice](#)

## Conclusione

Lo studio TOBI ha dimostrato come la formulazione ed il dosaggio dei bifosfonati orali influenzano l'aderenza al trattamento. La somministrazione del farmaco branded e la formulazione in soluzione orale sembrerebbero caratterizzate da una migliore aderenza.

[Torna all'indice](#)

## Bibliografia

1. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ (2007) Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 82:1493-1450
2. Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwady-Sridhar FH, Linck P, Cowell W (2013) Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int* 24:2907-2918
3. Patrick AR, Brookhart MA, Losina E, Schousboe JT, Cadarette SM, Mogun H, Solomon DH (2010) The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3251-3259
4. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F et al (2008) Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *OsteoporosInt*19:811-818
5. Brandi ML, Black D (2013) A drinkable formulation of alendronate: potential to increase compliance and decrease upper GI irritation. *Clin Cases Miner Bone Metab* 10:187-190
6. Modi A, Sajjan S, Michael Lewiecki E, Harris ST, Papadopoulos Weaver J (2016) Relationship Between Gastrointestinal Events and Compliance With Osteoporosis Therapy: An Administrative Claims Analysis of the US Managed Care Population. *Clin Ther*;38:1074-1080
7. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, Dennison E, Eriksen EF, Gold DT, Guañabens N, Hadji P, Hiligsmann M, Horne R, Josse R, Kanis JA, Obermayer-Pietsch B, Prieto-Alhambra D, Reginster JY, Rizzoli R, Silverman S, Zillikens MC, Eastell R (2017) Adherence Working Group of the International Osteoporosis Foundation and the European Calcified Tissue Society. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 28:767-774
8. Goldshtein I, Rouach V, Shamir-Stein N, Yu J, Chodick G (2016) Role of Side Effects, Physician Involvement, and Patient Perception in Non-Adherence with Oral Bisphosphonates. *Adv Ther* 33:1374-1384

[Torna all'indice](#)