

# Ottimizzare la compliance e la persistenza nel trattamento dell'osteoporosi: focus su alendronato effervescente tamponato

Andrea Giusti<sup>1</sup>, Giuseppe Girasole<sup>2</sup>, Giulia Botticella<sup>2</sup>, Dario Camellino<sup>2</sup>,  
Giuseppina Tramontano<sup>1</sup>, Gerolamo Bianchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL 3, Genova;

<sup>2</sup>SC Reumatologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL 3, Genova

## Riassunto

I bisfosfonati (BPs) orali rappresentano i farmaci di gran lunga più impiegati nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità, in relazione alla loro comprovata efficacia, al profilo di sicurezza e tollerabilità, e al basso costo.

I dati degli studi prospettici osservazionali *real world* hanno ripetutamente riportato una ridotta compliance e persistenza al trattamento con i BPs orali. La diretta conseguenza della scarsa compliance e persistenza ai BPs orali è un aumento dell'incidenza delle fratture da fragilità, un eccesso di morbilità e mortalità e un effetto negativo anche sui costi del Servizio Sanitario Nazionale.

L'alendronato effervescente tamponato ha dimostrato in due studi osservazionali e in uno studio caso controllo di ottimizzare persistenza e compliance nei pazienti trattati, in relazione alla sua migliorata tollerabilità gastro-esofagea e alle più comode modalità di assunzione.

## Compliance e persistenza nel trattamento dell'osteoporosi

La compliance (adesione al regime terapeutico, alla posologia e alle modalità di assunzione) e la persistenza (la continuità nell'assunzione per il periodo di tempo prestabilito) alle terapie per il trattamento dell'osteoporosi e per la prevenzione delle fratture rappresentano uno degli aspetti più critici nel management del paziente osteoporotico a rischio di frattura da fragilità. Nonostante infatti sia comprovata l'efficacia anti-fratturativa dei trattamenti disponibili, gli studi osservazionali hanno

dimostrato come il 50% circa dei pazienti osteoporotici sospenda il trattamento entro l'anno dall'inizio della terapia e come l'adesione alle indicazioni prescritte sia spesso insufficiente<sup>1-3</sup>. Una ridotta compliance e una prematura sospensione del trattamento sono associati non solo alla maggiore incidenza di fratture da fragilità, che rende pertanto il trattamento inutile, ma anche a una maggiore morbilità, mortalità e a un incremento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN)<sup>1-6</sup>.

Gli studi prospettici hanno evidenziato come il rischio di incorrere in una frattura osteoporotica nel corso del trattamento con i bisfosfonati (BPs) aumenti progressiva-

mente con il diminuire della compliance, espressa come *medication possession ratio* (MPR)<sup>1</sup>. Mediamente una MPR < 80% si associa a un aumento del rischio di frattura (rispetto a una MPR > 80-90%, considerata desiderabile/ottimale) di circa il 18%<sup>1</sup>, mentre l'incremento del rischio di frattura può raggiungere percentuali tra il 21 e il 40% (a seconda delle casistiche) quando la MPR risulta < 50%<sup>1</sup>. La scarsa compliance può determinare anche un incremento del 37% del rischio di essere ospedalizzati (per qualunque causa) e un raddoppiamento dei costi per il SSN<sup>1</sup>.

Tra i farmaci disponibili per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

**How to cite:** Giusti A, Girasole G, Botticella G, et al. Ottimizzare la compliance e la persistenza nel trattamento dell'osteoporosi: focus su alendronato effervescente tamponato. Rivista SIMG 2021;28(5):33-37.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

fratture da fragilità, i BPs orali sono quelli che più frequentemente vengono sospesi prematuramente o assunti con scarsa compliance<sup>1</sup>. Sebbene le ragioni della ridotta compliance e persistenza ai BPs orali siano molteplici (ad es. scarsa consapevolezza della malattia e delle sue conseguenze, paura degli effetti collaterali, basso livello di scolarità, elevata comorbilità, polifarmacoterapia, età), le sconvenienti (talvolta ritenute sgradite) modalità di assunzione (la mattina a digiuno 30-60 minuti prima della colazione) e la “relativamente” ridotta tollerabilità gastro-esofagea sono le principali cause della inappropriata adesione e/o della prematura sospensione della terapia farmacologica<sup>1</sup>.

Nell'ultimo ventennio sono state proposte, elaborate e sperimentate numerose strategie finalizzate a ottimizzare compliance e persistenza ai trattamenti per l'osteoporosi, e in particolare ai BPs orali<sup>1,7-9</sup>. Sebbene con risultati discrepanti, i programmi di supporto e/o monitoraggio dei pazienti, il monitoraggio dei marcatori di rimodellamento osseo (rinforzo positivo/dimostrazione di efficacia della terapia) e la distribuzione di materiale educativo hanno dimostrato, in alcuni ma non tutti gli studi, di incidere in minima parte sul miglioramento della compliance e della persistenza<sup>1</sup>. Analogamente, l'immissione in commercio delle formulazioni di BPs orali settimanali e mensili ha offerto qualche beneficio, in relazione all'allungamento dell'intervallo fra una somministrazione e la successiva, pur non producendo i risultati attesi in fatto di ottimizzazione della compliance e della persistenza<sup>1</sup>. Tra le strategie implementate, quella che forse sembrerebbe aver prodotto i risultati migliori è stata l'implementazione dei *Fracture Liaison Service* (FLS) e l'arruolamento dei pazienti nei programmi di prevenzione della ri-frattura nel contesto degli FLS<sup>7,8</sup>. Nel complesso pertanto le strategie proposte per ottimizzare compliance e persistenza si sono rivelate o solo moderatamente efficaci (formulazioni settimanali e mensili) o non di immediata implementazione/fruibilità per i costi e il modello organizzativo richiesto, come nel caso del FLS.

In questo contesto, sono state rese disponibili in commercio nuove formulazioni

dei BPs orali alendronato e risedronato, di efficacia comparabile agli *originators*, caratterizzate da una migliorata tollerabilità gastro-intestinale, da una maggiore palatabilità e/o da una più comoda modalità di assunzione<sup>10</sup>. Nella pratica clinica quotidiana, l'alendronato effervescente tamponato e l'alendronato soluzione orale sono disponibili da più di quattro anni, mentre il risedronato gastro-resistente si è reso solo recentemente disponibile anche in Italia.

### Alendronato effervescente tamponato

Alendronato effervescente tamponato 70 mg (ALD-Eff) è stato specificatamente sviluppato allo scopo di ottimizzare la tollerabilità gastro-esofagea della molecola, in virtù della sua capacità di prevenire la riduzione eccessiva del pH gastrico e il contatto della compressa di alendronato con la mucosa esofagea<sup>11</sup>. Hodges et al. hanno dimostrato come nei soggetti che avevano assunto ALD-Eff, al raggiungimento del 50% dello svuotamento gastrico, il pH dello stomaco risultava significativamente superiore rispetto ai soggetti che avevano assunto la compressa di alendronato tradizionale<sup>11</sup>. Nel caso delle compresse di alendronato il pH scendeva sotto la soglia di 3 in pochi minuti, soglia critica, in quanto l'esposizione della mucosa all'alendronato in presenza di un pH < 3 produce irritazione gastro-esofagea.

Questi dati preliminari, estremamente confortanti, hanno stimolato la ricerca clinica finalizzata a valutare l'effettiva maggiore tollerabilità di ALD-Eff (rispetto alle compresse tradizionalmente usate) e in che misura questa potenziale maggiore tollerabilità potesse influenzare la persistenza e l'aderenza al trattamento<sup>12-14</sup>.

Giusti et al. hanno disegnato e condotto uno studio caso-controllo volto a confrontare la persistenza nei pazienti trattati con ALD-Eff (naïve al trattamento) con la persistenza in un gruppo storico di pazienti (naïve al trattamento) trattati con alendronato compresse (formulazione tradizionale)<sup>12</sup>. Gli Autori hanno prospetticamente arruolato (tra luglio 2015 e giugno 2016) tutte le donne postmenopausali (PMW) affette da osteoporosi

(definita dalla presenza di un T-score < -2,5 oppure dalla presenza di un T-score compreso tra -2 e -2,5 in presenza di almeno una frattura vertebrale) che avevano avviato terapia con ALD-Eff nel periodo in esame. Attraverso l'utilizzo di un database validato, gli Autori hanno poi identificato un gruppo di PMW affette da osteoporosi (stessi criteri precedentemente descritti) che negli anni 2006-2008 e 2011-2013 avevano ricevuto rispettivamente una prescrizione di alendronato compresse 70 mg o alendronato 70 mg in associazione con colecalciferolo 5600 UI compresse (gruppo controllo). Le PMW del gruppo controllo sono state selezionate in modo casuale e in base all'età (*age-matched*) delle PMW in trattamento con ALD-Eff. Obiettivo dello studio era confrontare la persistenza e le ragioni della sospensione della terapia tra i due gruppi nell'arco dell'anno successivo la prima prescrizione. Complessivamente 144 PMW trattate con ALD-Eff e 216 PMW trattate con alendronato compresse (n. 144) o alendronato in associazione con colecalciferolo 5600 UI compresse (n. 72), aventi caratteristiche basali comparabili, sono state prese in esame nello studio. La popolazione studiata presentava un'età media ± deviazione standard (SD) di 71 ± 8 anni, un valore di T-score ± SD (misurato con metodica DXA) a livello del collo del femore di -2,6 ± 0,5, con il 55% avente un T-score a livello del collo del femore < -2,5. La prevalenza di fratture osteoporotiche maggiori nella popolazione studiata era del 93% (il 78% presentava almeno una frattura vertebrale, e il 4% presentava una pregressa frattura femorale). Infine, una percentuale simile di pazienti nei due gruppi era, al momento dell'arruolamento, in terapia con inibitori di pompa protonica (PPIs, circa il 34%), supplementi di calcio (82%) e colecalciferolo (99%).

La persistenza al trattamento a 6 mesi e a 12 mesi risultava significativamente superiore nelle PMW trattate con ALD-Eff rispetto alle PMW trattate con alendronato compresse (Fig. 1): a 6 mesi ALD-Eff 91% vs alendronato compresse 75% (p < 0,001), a 12 mesi ALD-Eff 81% vs alendronato compresse 69% (p = 0,009). Dopo correzione per le caratteristiche basali, la relazione

tra l'assunzione di ALD-Eff e la persistenza in terapia a 12 mesi risultava significativa [odds ratio (OR) = 2,02; intervallo di confidenza 95% (IC 95%): 1,21-3,41], suggerendo pertanto un effetto indipendente sulla persistenza della nuova formulazione di alendronato (ALD-Eff).

È interessante osservare come risultati analoghi in termini di persistenza con ALD-Eff sono stati recentemente descritti in un altro studio osservazionale<sup>15</sup>. Gonnelli et al. hanno infatti riportato una persistenza al trattamento con ALD-Eff a 6 mesi del 78%, che risultava significativamente maggiore rispetto alla persistenza dei soggetti trattati con alendronato compresse o altri BP orali in compresse (69%)<sup>15</sup>. Allo scopo di interpretare i risultati di questo studio, è opportuno sottolineare come la popolazione in trattamento con ALD-Eff era piuttosto ridotta (n. 74 pazienti) e come una certa proporzione di soggetti fosse in trattamento con un BP generico (Fig. 1).

La Figura 2 descrive nel dettaglio le ragioni della sospensione del trattamento, nello studio di Giusti et al. precedentemente descritto<sup>12</sup>. Come illustrato, fatta eccezione per gli eventi non correlati alla malattia

(osteoporosi) o al trattamento con alendronato, le due condizioni che maggiormente influenzavano la sospensione al trattamento erano gli eventi avversi gastro-esofagei e la scelta del paziente di sospendere il trattamento. Nel confronto tra i due gruppi, inoltre, si evidenziava una differenza statisticamente significativa in favore del ALD-Eff. In particolare, una percentuale significativamente maggiore di pazienti in trattamento con alendronato compresse (11%) aveva sospeso la terapia per la comparsa di eventi avversi gastro-esofagei (nausea, dolore gastrico e reflusso gastro-esofageo), rispetto ai pazienti in terapia con ALD-Eff (4%,  $p = 0,027$ ). Analogamente, la percentuale di pazienti che aveva sospeso il trattamento per propria scelta era significativamente superiore nei soggetti in terapia con le compresse (13%) rispetto a quelli a cui era stato prescritto ALD-Eff (6%,  $p = 0,016$ ). È opportuno sottolineare come l'incidenza di eventi avversi gastro-esofagei definiti severi era risultata estremamente ridotta e simile tra i due gruppi, e come nella maggioranza dei casi la sospensione del trattamento con alendronato compresse o ALD-Eff avesse prodotto una risoluzione spontanea dei sin-

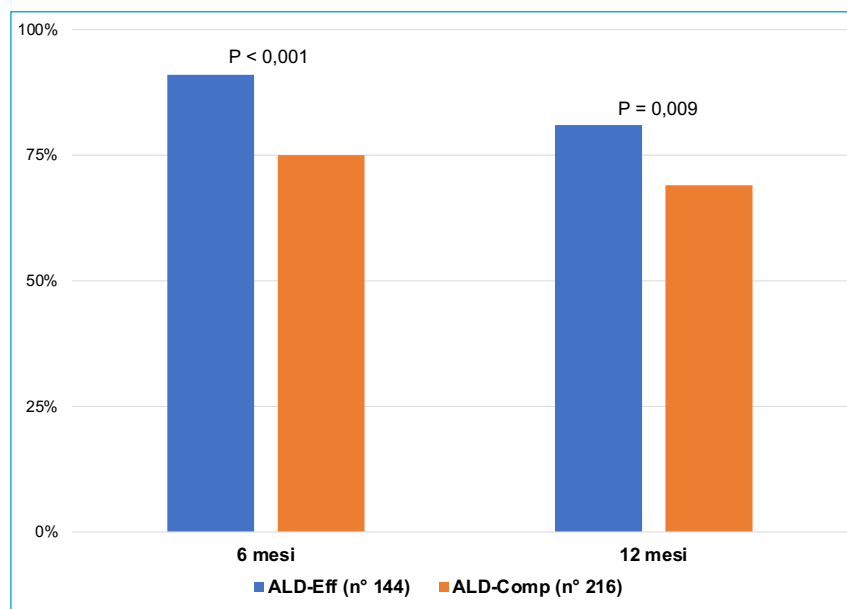
tomi (in 5 su 6 pazienti nel gruppo ALD-Eff, in 15 su 23 pazienti nel gruppo alendronato compresse). Infine, a fronte di una percentuale simile di pazienti che al momento dell'arruolamento era in terapia con PPIs, una proporzione superiore dei pazienti in terapia con alendronato compresse (35%) aveva avviato o incrementato la dose dei PPIs nel corso dello studio, rispetto ai soggetti nel gruppo ALD-Eff (17%).

Risultati simili sono stati riportati anche nello studio precedentemente descritto, pubblicato da Gonnelli et al.<sup>15</sup>. Per esempio, la percentuale di pazienti che aveva sospeso il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali era stata del 13% complessivamente (ovvero sulla popolazione totale in esame). Mentre la proporzione di soggetti che aveva sospeso la terapia per la paura di eventi avversi era stata del 7%.

Un altro studio recentemente pubblicato (multicentrico, prospettico osservazionale, condotto in Italia e Spagna), ha valutato in una popolazione di 1028 PMW (naïve al trattamento) in terapia con ALD-Eff per dodici mesi, l'incidenza di eventi avversi, di errori nell'assunzione della terapia, oltre che persistenza e compliance<sup>13</sup>. Lo studio non aveva previsto un gruppo di controllo<sup>13</sup>. L'età media della popolazione  $\pm$  SD era di  $67 \pm 9$  anni, un terzo circa delle PMW aveva presentato almeno una frattura in passato (più frequentemente vertebrale), il 31% riferiva una storia di disturbi/sintomi gastro-intestinali (prevalentemente gastro-esofagei) e circa il 13% assumeva PPIs. Nel corso del periodo di follow-up l'incidenza cumulativa di eventi avversi gastro-esofagei (dispepsia, reflusso gastro-esofageo, nausea e dolore addominale, e con minore frequenza ulcera duodenale e gastrite) era risultata di circa il 13%, ma se si consideravano gli eventi avversi gastro-esofagei attribuiti direttamente all'assunzione di ALD-Eff, la percentuale si riduceva al 10% circa. Nella maggioranza dei casi gli eventi avversi gastro-esofagei erano stati definiti di grado lieve o moderato, mentre meno dell'1% dei casi era stato considerato severo (0,2%). L'analisi multivariata volta a identificare i fattori predittivi indipendenti associati al rischio di eventi avversi gastro-esofagei in corso di terapia con ALD-Eff ha identificato

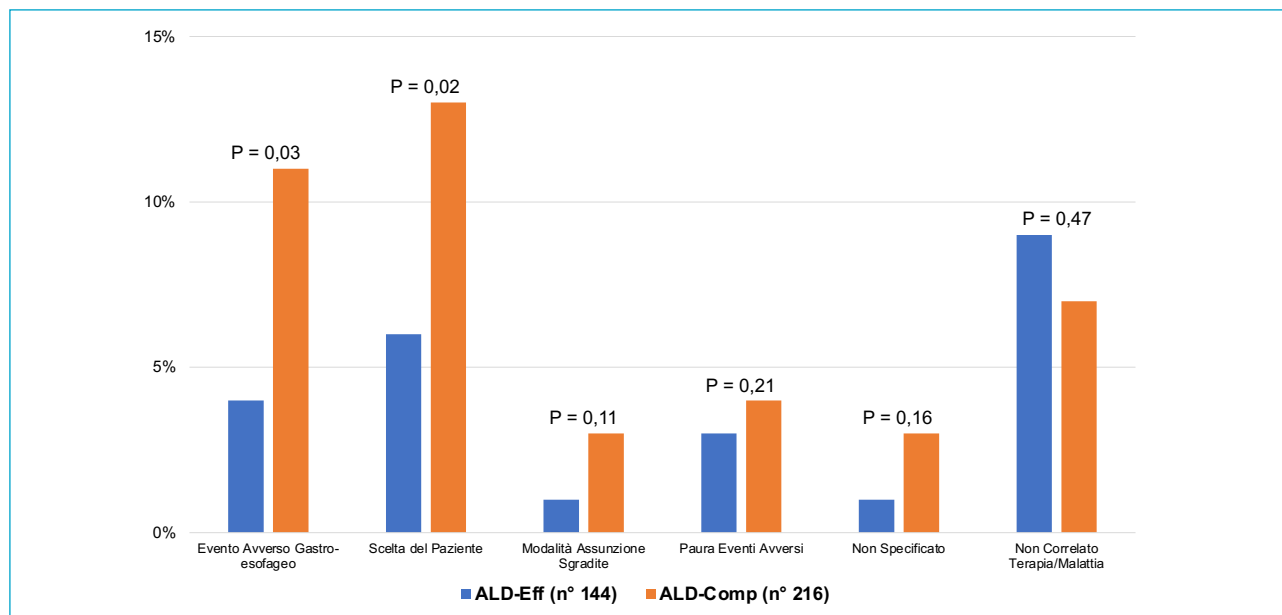
## FIGURA 1.

**Persistenza a 6 e 12 mesi in donne postmenopausali affette da osteoporosi trattate con alendronato effervescente tamponato (ALD-Eff) o alendronato compresse (ALD-Comp) (da Giusti et al., 2021, mod.)<sup>12</sup>.**



## FIGURA 2.

Ragioni (evento avverso gastro-esofageo, scelta del paziente, modalità di assunzione sgradite, paura di eventi avversi, ragioni non correlate alla terapia/malattia e ragioni non specificate) che hanno determinato la sospensione della terapia in donne post-menopausali affette da osteoporosi trattate con alendronato effervescente tamponato (ALD-Eff) o alendronato compresse (ALD-Comp) (da Giusti et al., 2021, mod.)<sup>2</sup>.



i seguenti fattori di rischio: paese di origine Italia (OR = 4,5; IC 95%: 2,8-7,2), anamnesi positiva per dispepsia (OR = 3,1; IC 95%: 1,6-5,9), anamnesi positiva per gastrite (OR = 2,9; IC 95%: 1,7-5,2) e assunzione concomitante di altre terapie farmacologiche (OR = 1,8; IC 95%: 1,1-3,1).

Complessivamente il 30% dei pazienti aveva riportato almeno un errore nell'assunzione della terapia con ALD-Eff, per un totale di 887 errori. Nella maggioranza dei casi gli errori descritti non erano specificatamente attribuibili alla metodologia di assunzione del ALD-Eff, ma erano più in generale errori classicamente riscontrati nell'assunzione del BP orale (assunzione di cibo o bevande prima di 30 minuti, mancata assunzione di acqua dopo l'ingestione del ALD-Eff, dosaggio/frequenza di assunzione errata e mancata posizione eretta dopo l'ingestione di ALD-Eff). Infatti, solo in 7 casi, l'errore era attribuibile a un'inappropriata assunzione di ALD-Eff correlata alla sua formulazione effervescente: in 6 casi non era stata disciolta completamente la compressa effervescente e in un caso era stata assunta senza acqua.

Nel periodo di follow-up in esame (circa

13 mesi) solo il 20% delle PMW aveva sospeso permanentemente il trattamento, e la compliance (misurata con il questionario di Morisky-Green) era risultata di circa  $92,8 \pm 8,6$ . È infine interessante sottolineare come la percentuale di pazienti che sospendeva il trattamento dimostrava un trend in decremento nel corso del follow-up, mentre la compliance risultava stabile durante tutto il follow-up. Anche nel caso della compliance un'analisi multivariata ha identificato i fattori di rischio indipendenti predittivi: migliore compliance con paese di origine Italia (OR = 1,66; IC 95%: 1,2-2,4) e minore compliance nei pazienti con anamnesi positiva di disturbi/sintomi gastro-intestinali (OR = 0,67; IC 0,5-1,0).

### Discussione e conclusioni

Complessivamente i risultati dei tre studi descritti supportano l'utilizzo di alendronato effervescente tamponato nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità, esaltandone la tollerabilità, verosimilmente superiore rispetto alla formulazione tradizionale in compresse, e suggerendo un'ottimizzazione degli outco-

me potenzialmente derivante dalla migliorata compliance e persistenza rispetto alla terapia tradizionale<sup>12-15</sup>.

Uno dei punti di forza più rilevanti dei dati descritti è rappresentato dalla natura *real world* degli studi che hanno analizzato i parametri considerati su popolazioni non selezionate arruolate nella pratica clinica quotidiana. Si trattava infatti di pazienti affetti perlopiù da osteoporosi postmenopausale, che in alta percentuale avevano già presentato almeno una frattura da fragilità (pregressa), e con vario grado di comorbilità e polifarmacoterapia, tutte caratteristiche cliniche proprie delle donne che usualmente vengono valutate e trattate nella realtà italiana. Questo aspetto è particolarmente rilevante, in quanto rende i risultati estrapolabili e interpretabili nel contesto del SSN Italiano.

L'altro aspetto decisamente rilevante è rappresentato dal fatto che considerando i tre studi, i risultati appaiono molto omogenei, dando quindi solidità agli stessi risultati sul piano delle evidenze scientifiche (EBM). In particolare, la percentuale di pazienti persistenti (circa 80%) al trattamento con ALD-Eff appare sovrapponibile in almeno due dei

tre studi e decisamente rilevante in termini di impatto clinico atteso sulla riduzione del rischio di frattura<sup>12,13</sup>. Questo secondo dato è particolarmente importante, considerando che dal punto di vista metodologico, invece, la natura osservazionale e non randomizzata e controllata degli studi rappresenta un limite importante nell'interpretazione dei risultati. Ciò nonostante, come già enfatizzato, il fatto che i dati dello studio caso-controllo di Giusti et al.<sup>12</sup>, caratterizzato da un disegno più appropriato in termini di EBM, siano stati confermati sia in termini di persistenza sia in termini di tollerabilità dagli altri due, meno elaborati, corrobora i risultati del primo<sup>13,15</sup>.

Due considerazioni, derivanti da altri due reports, uno pubblicato solo in forma di abstract presentato al Congresso Internazionale WCO-IOF-ESCEO nel 2018<sup>16</sup> e l'altro rappresentato da un'analisi di costo-efficacia pubblicata recentemente<sup>14</sup>, meritano di essere puntualizzate.

Il primo report riporta i risultati di una sotto-analisi dello studio di Giusti et al.<sup>12,16</sup> volta a comparare l'incremento medio % della densità minerale ossea femorale e la riduzione della fosfatasi alcalina ossea nei pazienti trattati con ALD-Eff e in quelli trattati con alendronato compresse tradizionali, dimostrando la comparabile efficacia delle due formulazioni su outcome surrogati quali la densità minerale ossea e i marcatori di rimodellamento osseo<sup>16</sup>. Questo dato è di grande rilievo, sebbene non ci sia motivo di mettere in discussione l'efficacia della formulazione di alendronato effervescente tamponato, anche in relazione alle sue proprietà farmacologiche.

Hiligsmann et al. hanno invece condotto una simulazione (Markov) per comparare la costo-efficacia di ALD-Eff con alendronato compresse generico, denosumab, acido zoledronico o no terapia, in PMW affette da osteoporosi<sup>14</sup>. L'analisi, molto elaborata, suggerisce come ALD-Eff rappresenti, negli scenari analizzati, una strategia terapeutica ottimale caratterizzata da una costo-efficacia superiore rispetto ad altri trattamenti in PMW Italiane di età ≥ 60 anni.

In conclusione, alendronato effervescente tamponato deve essere considerato una valida alternativa nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture da fragilità, dotata di efficacia comparabile agli altri trattamenti disponibili, caratterizzato da un profilo di tollerabilità superiore rispetto ai BPs orali tradizionali.

### Bibliografia

- 1 Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007;18:711-9.
- 2 Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
- 3 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005;165:2414-9.
- 4 Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
- 5 McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, et al. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.
- 6 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence

to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.

- 7 Naranjo A, Molina A, Quevedo A, et al. Fracture liaison service model: treatment persistence 5 years later. *Arch Osteoporos* 2021;16:60.
- 8 Giusti A, Barone A, Razzano M, et al. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture. *J Bone Miner Metab* 2009;27:95-100.
- 9 Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, et al. Orthogeriatric co-management - managing frailty as well as fragility. *Injury* 2018;49:1398-1402.
- 10 Giusti A, Papapoulos SE. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. In: Bilezikian JP, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. IX edition. Hoboken, NJ: Wiley- Blackwell 2019.
- 11 Hodges LA, Connolly SM, Winter J, et al. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: A possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm* 2012;432:57-62.
- 12 Giusti A, Bianchi G, Barone A, et al. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared to alendronate tablets in postmenopausal women with osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:2529-2537.
- 13 Minisola S, Vargas AP, Letizia Mauro G, et al. A Prospective Open-Label Observational Study of a Buffered Soluble 70 mg Alendronate Effervescent Tablet on Upper Gastrointestinal Safety and Medication Errors: The GastroPASS Study. *JBMR Plus* 2021;5:e10510.
- 14 Hiligsmann M, Maggi S, Veronese N, et al. Cost-effectiveness of buffered soluble alendronate 70 mg effervescent tablet for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in Italy. *Osteoporos Int* 2021;32:595-606.
- 15 Gonnelli S, Caffarelli C, Letizia Mauro G, et al. Retrospective evaluation of persistence in osteoporosis therapy with oral bisphosphonates in Italy: the TOBI study. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:1541-1547.
- 16 Giusti A, Bianchi G, Barone A, et al. Effect of buffered solution of alendronate 70 mg on BMD and bone ALP: prospective observational study. *Osteoporos Int* 2018;29(Suppl 1):420.

### Messaggi chiave

1. La compliance e la persistenza ai bisfosfonati orali è in genere poco soddisfacente.
2. Una ridotta compliance e persistenza ai bisfosfonati orali ne vanifica, almeno in parte, la loro efficacia, comprovata nei trial randomizzati e controllati.
3. Alendronato effervescente tamponato è stato sviluppato allo scopo di migliorare la tollerabilità gastro-esofagea del alendronato compresse tradizionale.
4. In uno studio caso-controllo, alendronato effervescente tamponato ha dimostrato una tollerabilità superiore alle compresse tradizionali, con conseguente ottimizzazione della persistenza alla terapia.