

**QMC**

Quaderni di Medicina e Chirurgia

# Effetti pleiotropici del clodronato.

**Fabio Di Salvo<sup>1</sup>, Oscar Epis<sup>2</sup>, Diego Fornasari<sup>3</sup>,  
Antimo Moretti<sup>4</sup>, Renato Vellucci<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Centro Medico Polispecialistico per la prevenzione diagnosi e cura delle osteopatie metaboliche e delle fratture da fragilità, Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù, Cefalù, Italia

<sup>2</sup> Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,  
Università degli Studi di Milano La Statale, Milano, Italia

<sup>4</sup> Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche,  
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta, Italia

<sup>5</sup> Dipartimento Anestesia e Rianimazione,  
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

## Abbreviazioni

ATP: *Adenosine triphosphate*  
BMD: *Bone mineral density*  
BME: *Bone marrow edema*  
BML: *Bone marrow lesions*  
CLO: *Clodronate*  
CRPS: *Complex regional pain syndrome*  
DS: *Deviazione standard*  
EV: *Endovenosa*  
FANS: *Farmaci antinfiammatori non steroidei*  
FM: *Fibromialgia*  
HA: *Acido ialuronico*  
IA: *Intra-articolare*  
IM: *Intramuscolare*  
KOA: *Knee osteoarthritis*  
LANSS: *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*  
MVs: *Microvescicole*  
OA: *Osteoartrosi*  
ONJ: *Osteonecrosi della mandibola/mascella*  
PD-Q: *Pain DETECT Questionnaire*  
RCP: *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*  
RSDS: *Reflex sympathetic dystrophy syndrome*  
VAS: *Visual analogue scale*  
VNUT: *Vesicular nucleotide transporter*

## SOMMARIO

INTRODUZIONE .....	4
CLODRONATO NELL'OSTEOPOROSI E NELLE MALATTIE ONCOLOGICHE CORRELATE .....	4
EFFETTO PLEIOTROPICO DEL CLODRONATO .....	6
Farmacologia del CLO nel dolore .....	6
Aspetti clinici del CLO nel dolore .....	8
CONCLUSIONI .....	11
BIBLIOGRAFIA .....	12

## INTRODUZIONE

Il clodronato (CLO) è un bifosfonato privo di azoto in cui le due catene laterali sono costituite da due atomi di cloro (Fig. 1), ampiamente ed efficacemente utilizzato dagli anni '60 fino a oggi per il trattamento di numerose patologie osteo-metaboliche, generalmente caratterizzate da un riassorbimento osseo eccessivo<sup>1</sup>. Nel tempo, l'esperienza clinica, supportata da studi biologici e clinici, ha mostrato come il CLO, grazie alle sue azioni antinfiammatorie e analgesiche, possa essere utilizzato, tra l'altro, per trattare condizioni dolorose con o senza edema osseo, tra cui la Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS), l'osteoartrosi erosiva e l'osteomielite<sup>2</sup>.

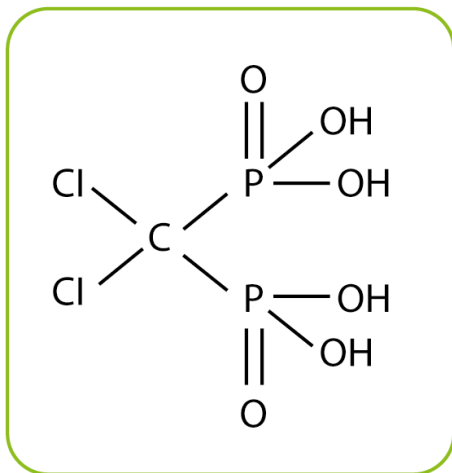


Figura 1. Struttura chimica del clodronato.

Tuttavia, la visibilità del CLO al di fuori degli schemi terapeutici approvati appare limitata. Attraverso una discussione delle evidenze scientifiche, questa revisione della letteratura ha l'obiettivo di ampliare la conoscenza del potenziale terapeutico del CLO e di identificare gli scenari clinici in cui una sua applicazione risulterebbe plausibile in relazione ai benefici attesi.

### Inquadramento

- Il clodronato (CLO) è un bisfosfonato ampiamente conosciuto nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.
- Il potenziale applicativo del CLO oltre l'osteoporosi è poco conosciuto e diffuso.

### Obiettivi

- Discutere le evidenze scientifiche relative all'uso del CLO in altre patologie.
- Identificare scenari clinici favorevoli al suo utilizzo, il profilo di sicurezza e le strategie di somministrazione del CLO in diverse popolazioni di pazienti.
- Espandere la conoscenza clinica e terapeutica del CLO oltre l'osteoporosi.
- Valorizzare l'azione specifica del CLO, differenziandolo dagli altri bisfosfonati.

## CLODRONATO NELL'OSTEOPOROSI E NELLE MALATTIE ONCOLOGICHE CORRELATE

Il CLO continua a rappresentare un valido strumento terapeutico con un ruolo consolidato nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale, nelle osteolisi tumorali, nel mieloma multiplo, nell'iperparatiroidismo primario<sup>3</sup>.

Mentre **a livello internazionale** è utilizzata essenzialmente la **formulazione orale**, la **formulazione intramuscolare** del CLO è disponibile esclusivamente **in Italia**, per cui si riportano alcune evidenze a supporto della sua efficacia.

In uno studio randomizzato e controllato della durata di 3 anni, che ha incluso donne in postmenopausa (età 58-67 anni, > 5 anni dalla menopausa)

con osteoporosi (T-score della colonna vertebrale lombare < -2,5 deviazioni standard, DS), gli autori hanno riscontrato un **aumento significativo della densità minerale ossea** (BMD) nella colonna lombare, a seguito di **iniezioni intramuscolari** (IM) settimanali e bisettimanali di 100 mg di CLO<sup>4</sup>. In un altro studio, che ha incluso 250 donne (età media 70,8 anni) con osteoporosi (T-score lombare e/o femorale ≤ -2,5 DS e/o una frattura vertebrale o femorale preesistente), la **somministrazione intramuscolare** di CLO (100 mg ogni 1 o 2 settimane) non solo ha comportato un **miglioramento della BMD** e una riduzione del rischio di fratture, ma **ha contribuito anche a ridurre il dolore**; si sottolinea inoltre come il CLO possa rappresentare dunque una valida alternativa per casi di scarsa tollerabilità della somministrazione orale o per soggetti in età avanzata che assumono già altri farmaci per via orale<sup>5,6</sup>.

In ambito oncologico, insieme ad altri bifosfonati la **somministrazione orale di CLO** è risultata efficace come **terapia adiuvante nell'early breast cancer**, migliorando sia la *overall survival* sia la *disease free survival* in donne in post-menopausa; per casi di cancro al seno con metastasi ossee, CLO ha contribuito a **ridurre il rischio o a ritardare l'insorgenza di eventi "skeletal-related", a ridurre il dolore a livello osseo e a migliorare la qualità della vita**. Tuttavia, per i pazienti con un'estesa diffusione metastatica e malattia in fase avanzata, nessuna terapia risulta realmente efficace<sup>7</sup>.

Un'altra revisione di letteratura ha evidenziato come la somministrazione orale di CLO risulti **efficace nel ridurre il dolore in osteolisi tumorali**, con evidenze tuttavia contrastanti secondo il tipo di tumore (mieloma multiplo, carcinoma mammario, carcinoma prostatico)<sup>8</sup>.

Nel trattamento del carcinoma mammario con **inibitori dell'aromatasi**, l'**artralgia** rappresenta un **effetto collaterale frequente**, per la quale il CLO potrebbe costituire un'opzione terapeutica. L'artralgia insorge solitamente dopo un tempo variabile dall'inizio del trattamento a 6 settimane con un picco dei sintomi a 6 mesi, secondo meccanismi

patogenici presumibilmente **legati alla deprivazione estrogenica**<sup>9</sup>. La diminuzione dei livelli di estrogeni determina un **aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie** come IL-6, IL-1 e TNF $\alpha$  nei condrociti, con conseguente **dolore e gonfiore articolare**<sup>10</sup>. Tra le manifestazioni cliniche si riscontra dolore articolare simmetrico, che colpisce principalmente le mani, i polsi e le ginocchia e talvolta la parte bassa della schiena, le anche, le spalle e i piedi. Altre manifestazioni extra-articolari comuni sono la sindrome del tunnel carpale e il dito a scatto. Inoltre, si associano spesso rigidità mattutina, mialgia, diminuzione della forza di presa, difficoltà a dormire e affaticamento<sup>11</sup>.

Nei pazienti trattati con inibitori delle aromatasi, il dolore associato a mialgia e artralgia **incide negativamente sulla qualità della vita e sull'aderenza alla terapia**<sup>12</sup>.

Una più chiara comprensione dei meccanismi patogenetici attraverso cui gli inibitori dell'aromatasi – indipendentemente dalla molecola utilizzata – provocano dolore muscolo-scheletrico appare fondamentale per migliorare la gestione di questi effetti avversi. In tale contesto, risulta cruciale individuare i pazienti nei quali è indicata una gestione precoce e mirata dei sintomi, eventualmente includendo il trattamento con CLO.

**L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella** (ONJ), generalmente associata a estrazione dentale e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata **in pazienti oncologici trattati con regimi terapeutici comprendenti i bifosfonati** somministrati per via endovenosa. L'osteonecrosi della mandibola e/o della mascella è stata anche osservata **in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali**<sup>3</sup>. Tuttavia, sulla **potenziale insorgenza di ONJ** associata all'utilizzo di bifosfonati, è importante **riconoscere le differenze tra il CLO, bifosfonato non azotato e gli altri bifosfonati azotati**. A differenza di altri bifosfonati che inibiscono la trasformazione delle cellule mesenchimali in cellule ossee, un problema particolarmente rilevante nei tessuti scarsamente

vascolarizzati, come quello della mandibola, il CLO non interferisce con questo tipo di cellule; il che gli conferisce un valore aggiunto rispetto ad altre opzioni terapeutiche <sup>7,8</sup>.

Appare quindi fondamentale **trasmettere informazioni accurate**, in particolare sulla sicurezza e sui pazienti che potrebbero trarre beneficio da questo trattamento con disodio CLO sulla sintomatologia dolorosa, attraverso una **valutazione approfondita e una gestione condivisa** con il dentista, per superare tale preoccupazione nella maggior parte dei casi. Coinvolgere i dentisti nel percorso terapeutico migliora l'adesione del paziente, consentendo spesso di completare il trattamento con successo.

## EFFETTO PLEIOTROPICO DEL CLODRONATO

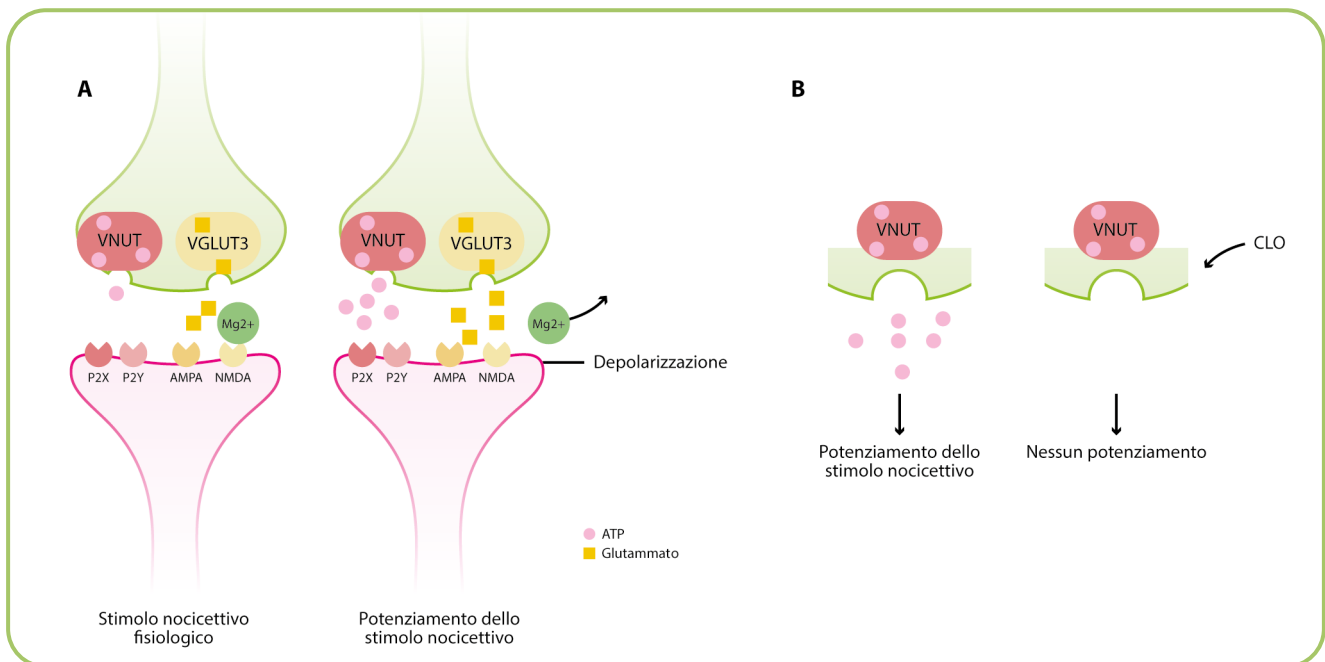
Il **CLO** è un bisfosfonato di prima generazione utilizzato in tutto il mondo per la terapia anti-riassorbitiva

dell'osteoporosi e riconosciuto anche per il potente **potere analgesico** <sup>13</sup>.

### Farmacologia del CLO nel dolore

La trasmissione nocicettiva nella sinapsi spinale dipende dal glutammato, che può legarsi a due tipi diversi di recettori AMPA e NMDA.

In presenza di uno stimolo nocicettivo fisiologico, il glutammato si lega solo al recettore AMPA e la quantità di vescicole di ATP liberate nello spazio sinaptico è modesta, data la bassa affinità dell'ATP per i suoi recettori, non si otterrà dunque una significativa stimolazione recettoriale. Un **danno periferico importante**, invece, determina il **rilascio di un'elevata quantità di glutammato** ma soprattutto di **elevate concentrazioni di ATP**, in grado di **attivare i recettori P2X e P2Y**, che provocano una grande depolarizzazione della membrana post-sinaptica. Tale depolarizzazione favorisce l'attivazione da parte del glutammato del recettore NMDA per rimozione del blocco di ioni magnesio, con conseguente potenziamen-



**Figura 2.** A. Trasmissione dello stimolo nocicettivo, dipendente dal glutammato e potenziata da ATP in caso di danno periferico importante. B. Inibizione da parte del CLO del potenziamento dello stimolo nocicettivo.

to della **trasmissione dello stimolo doloroso** (Fig. 2A) <sup>13</sup>.

Attualmente, le principali opzioni terapeutiche per il dolore comprendono i farmaci antinfiammatori e gli analgesici oppioidi, che possono presentare effetti collaterali sfavorevoli. Sebbene i bifosfonati abbiano un'azione sul dolore, il loro effetto è generalmente indiretto e legato al tessuto osseo; grazie alla sua alta affinità per il *Vesicular Nucleotide Transporter* (VNUT), **a differenza di altri bifosfonati, il CLO ha un impatto diretto nell'interferire e inibire il meccanismo dell'ATP, per cui la trasmissione del dolore non viene potenziata** (Fig. 2B) <sup>13</sup>.

In un recente studio *in vitro*, il CLO (5 µM) è stato in grado di ridurre significativamente il rilascio di *microvesicles* (MVs) in cheratinociti umani e ha inibito l'accumulo di ATP all'interno delle MVs in modo dose-dipendente, offrendo una base farmacologica per lo sviluppo di nuovi farmaci analgesici <sup>14</sup>.

Attraverso l'inibizione del VNUT, il CLO ha mostrato anche di ridurre significativamente il **dolore neuropatico e infiammatorio** non correlato ad alterazioni ossee <sup>15</sup>. Inoltre, uno studio ha validato le versioni italiane delle scale LANSS e PD-Q, strumenti fondamentali per distinguere il dolore neuropatico da quello nocicettivo, per identificare quindi il tipo di dolore in ciascun caso specifico <sup>16</sup>. Ciò potrebbe migliorare l'approccio terapeutico con il CLO.

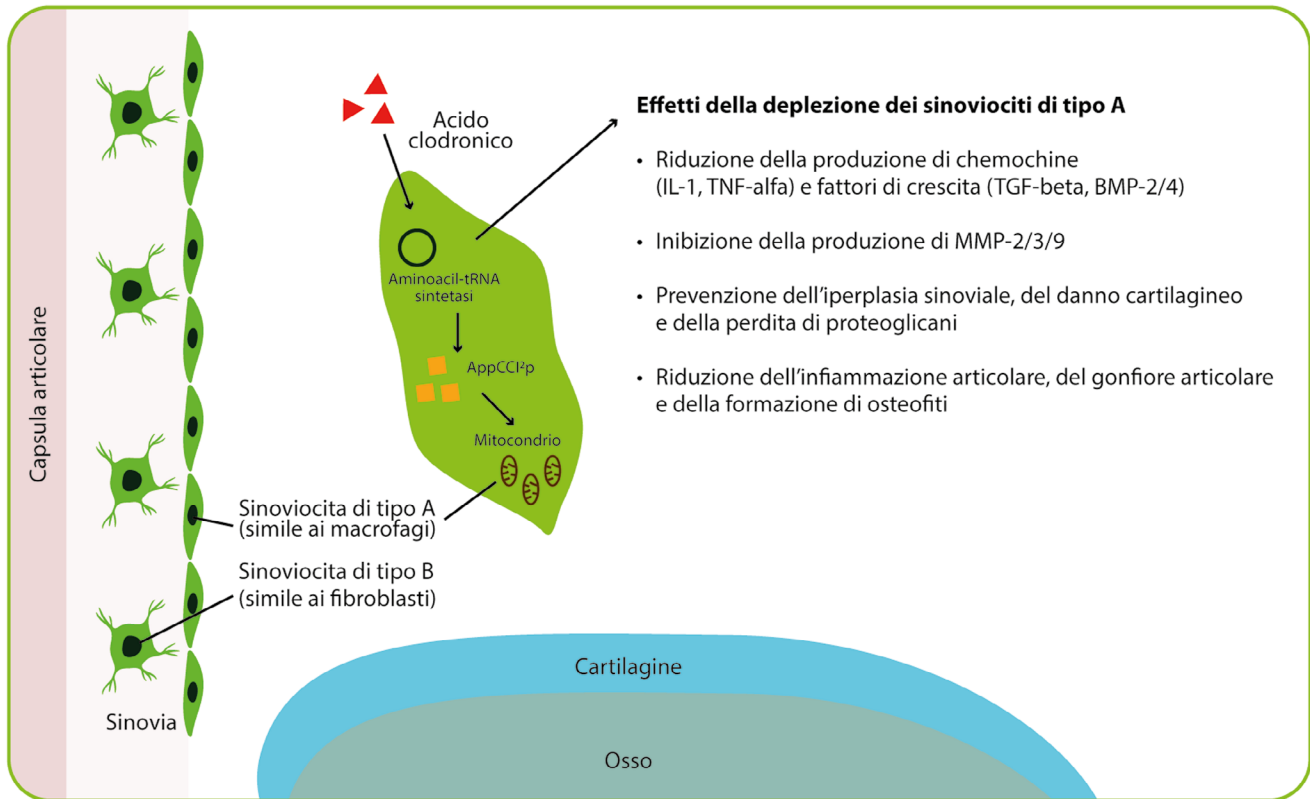
L'**algodistrofia**, o sindrome dolorosa regionale complessa, è una malattia rara e una condizione cronica caratterizzata da iperalgesia e allodinia. Le principali caratteristiche dell'algodistrofia sono una risposta tissutale anomala alla lesione, la sensibilizzazione dei sistemi nervosi periferico e centrale, le alterazioni infiammatorie e le disfunzioni del sistema nervoso autonomo <sup>17</sup>. L'ATP svolge un ruolo fondamentale nell'insorgenza della sindrome dolorosa regionale complessa, tramite l'attivazione del sistema immunitario cutaneo innato, la proliferazione dei cheratinociti e dei mastociti, e quindi il rilascio di mediatori infiammatori e dolore. L'ATP esacerba la reazione infiammatoria, aumentando l'espressione di PGE2 e citochine <sup>18</sup>.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i

corticosteroidi sono stati tradizionalmente utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione nell'algodistrofia <sup>17</sup>; sulla base di una network meta-analisi di efficacia condotta su 16 studi randomizzati controllati, una scelta farmacologica razionale per la gestione del dolore dovrebbe tenere conto della durata della malattia e includere anche i bifosfonati (tra cui il clodronato) in fase precoce. Insieme ad altri farmaci, i bifosfonati hanno inoltre mostrato una riduzione del dolore a lungo termine superiore al placebo <sup>19</sup>. I bifosfonati sono capaci di **modulare i mediatori infiammatori, la proliferazione e la migrazione delle cellule del midollo osseo**, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato ancora chiarito con precisione <sup>17</sup>.

In contesti come l'artrosi, il clodronato mostra un ruolo interessante anche per **somministrazione intra-articolare**. Questo approccio nasce dal meccanismo anti-macrofagico del CLO (maggiori dettagli sono illustrati in Fig. 3), che potrebbe apportare benefici significativi in contesti come l'osteoartrosi <sup>20</sup>.

Inoltre, nel contesto post-operatorio di chirurgia ortopedica, il CLO può offrire vantaggi nella gestione periprotetica, in particolare dell'artroplastica d'anca e della protesi di ginocchio, non solo per il controllo del dolore, ma anche per il recupero funzionale e la stabilità della protesi, riducendo il rischio di mobilizzazione. La formazione di particelle da usura e il loro accumulo gioca un ruolo chiave nella mobilizzazione asettica della protesi, che costituisce la causa più frequente di fallimento dell'intervento chirurgico. L'accumulo di microparticelle da usura attiva i macrofagi, cellule del sistema immunitario che cercano di eliminarle per degradazione enzimatica. Quando non riescono a degradarle, ad esempio limitati dalla dimensione della particella stessa, i macrofagi rilasciano enzimi che danneggiano l'osso, causando osteolisi. Tra i vari meccanismi d'azione antinfiammatori, il CLO inibisce il rilascio di mediatori flogogeni e di ossido nitrico da parte dei macrofagi attivati, offrendo così un razionale per l'uso del CLO nell'osteolisi periprotetica, senza dimenticare il suo effetto analgesico, che è



**Figura 3.** Meccanismo di azione dell'acido clodronico a livello intra-articolare [da Moretti et al. 2021<sup>20</sup>. Riprodotto da MDPI, licenza Creative Commons (CC BY 4.0)].

certamente utile nella gestione del paziente, poiché il dolore è parte integrante del problema<sup>2</sup>.

### Aspetti clinici del CLO nel dolore

Nonostante non vi sia indicazione ufficiale, la letteratura è ricca di esempi circa l'utilizzo del CLO in **patologie osteoarticolari** accompagnate o meno da edema osseo, quali l'**algodistrofia** (CRPS) e l'**artrosi al ginocchio e alle mani**, con numerosi studi aventi l'effetto analgesico come end point primario (Tab. I).

In uno studio in doppio cieco, 32 pazienti consecutivi con sindrome da distrofia simpatica riflessa (RSDS o CRPS-1) sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo di trattamento con CLO 300 mg/die diluiti in 250 ml di soluzione fisiologica somministrato per via endovenosa (EV) (durata 3

ore) per 10 giorni consecutivi o al gruppo placebo, aventi ricevuto 250 ml soluzione fisiologica EV (in 3 ore) e all'apertura del cieco dopo 40 giorni, hanno ricevuto CLO (300 mg EV × 10 giorni consecutivi). La somministrazione EV di CLO 300 mg/die per 10 giorni è risultata superiore per efficacia al placebo nel trattamento della RSDS (CRPS-1), con una riduzione significativa della VAS dopo 40 giorni dall'inizio del trattamento<sup>21</sup>.

Lo stesso schema terapeutico di CLO (300 mg EV × 10 giorni) è stato inoltre analizzato retrospettivamente su pazienti affetti da CRPS-I e confrontato con il trattamento di pamidronato (45 pazienti): 60 mg EV ogni 3 giorni × 4 infusioni e neridronato (107 pazienti): 100 mg EV ogni 3 giorni × 4 infusioni. A 40 giorni dall'ultima infusione, dalla valutazione di efficacia non è emersa una differenza significativa nel tasso di risposta tra i vari trattamenti<sup>22</sup>.



**Tabella I.** Tabella riepilogativa delle principali evidenze sugli utilizzi del clodronato.

<b>Autore/Anno</b>	<b>Patologia</b>	<b>Via di somministrazione</b>	<b>Posologia</b>	<b>Risultati principali</b>
Varenna et al., 2000 <sup>21</sup>	CRPS tipo I (algodistrofia)	Endovenosa	300 mg/die EV x 10 gg consecutivi	↓ VAS significativa vs placebo a 40 gg
Varenna et al., 2017 <sup>22</sup>	CRPS tipo I	Endovenosa	300 mg/die EV x 10 gg (vs pamidronato, neridronato)	Nessuna differenza significativa nel tasso di risposta tra gruppi
Frediani et al., 2015 <sup>2</sup>	Algodistrofia	Intramuscolare	200 mg/die IM x 10 gg o 200 mg ogni 2 gg x 20 gg	Beneficio clinico descritto
Frediani et al., 2020 <sup>1</sup>	Artrosi del ginocchio (KOA)	Intramuscolare	200 mg/die x 15 gg, poi 200 mg/sett. x 11,5 mesi o 2,5 mesi	↓ VAS, effetto mantenuto nel lungo periodo solo nel gruppo con terapia continuativa
Rossini et al., 2009 <sup>23</sup>	KOA	Intra-articolare	IA CLO: 0,5/1/2/5 mg 1x/sett. x 4 sett. o 1 mg 2x/sett. x 2 sett.	Efficacia paragonabile a HA
Rossini et al., 2015 <sup>24</sup>	KOA	Intra-articolare	IA CLO (2 mg 1x/sett. x 4 sett.) vs placebo)	↓ VAS, ↑ WOMAC e indice Lequesne, ↓ uso paracetamolo
Saviola et al., 2023 <sup>25</sup>	KOA non responder ad HA	Intra-articolare	IA CLO 20 mg/sett. x 5 sett. + secondo ciclo a 3 mesi	Buona compliance, ↓ dolore e ↑ funzionalità
Saviola et al., 2017 <sup>26</sup>	OA erosiva delle mani	Intramuscolare	200 mg/die IM x 10 gg + analgesici/FANS vs soli analgesici/FANS	↓ Dolore, ↓ uso farmaci analgesici e antinfiammatori
Massari et al., 2002 <sup>27</sup>	Protesi d'anca non cementata (coxartrosi)	Intramuscolare	100 mg/die IM x 7 gg dal 7° g post-op, poi 100 mg/sett. x 6 mesi, quindi ogni 14 gg fino a 12 mesi	↓ Riduzione significativa della perdita di BMD periprotetica (-5,21% vs -9,75%)
Hilding et al., 2000 <sup>28/</sup> 2006 <sup>29</sup>	Protesi totale di ginocchio	Orale	1600 mg/die da 3 sett. prima a 6 mesi dopo intervento	↓ Migrazione protesica significativa entro 6 sett.; effetto protettivo mantenuto a 4 anni

ATP: adenosina trifosfato; BMD: *bone mineral density* (densità minerale ossea); BML: *bone marrow lesions* (lesioni del midollo osseo); BME: *bone marrow edema* (edema del midollo osseo); CLO: clodronato; CRPS: *complex regional pain syndrome* (sindrome dolorosa regionale complessa, algodistrofia); DS: deviazione standard; EV: endovenosa; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; FM: fibromialgia; HA: acido ialuronico; IA: intra-articolare; IM: intramuscolare; KOA: knee osteoarthritis (artrosi del ginocchio); LANSS: *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*; MVs: microvescicole; OA: osteoartrosi; ONJ: osteonecrosi della mandibola/mascella; PD-Q: *Pain DETECT Questionnaire*; RCP: riassunto delle caratteristiche del prodotto; RSDS: *reflex sympathetic dystrophy syndrome* (sinonimo storico di CRPS); VAS: *visual analogue scale*; VNUT: *vesicular nucleotide transporter*; sett.: settimane; gg: giorni.

Secondo un altro schema posologico, Frediani et al. hanno proposto il trattamento della sindrome algodistrofica per somministrazione intramuscolare di 200 mg/die x 10 giorni o 200 mg ogni 2 giorni x 20 giorni <sup>2</sup>.

Inoltre, è **essenziale distinguere tra l'edema osseo post-frattura e l'algodistrofia non post-traumatica**, poiché queste condizioni hanno meccanismi distinti. Si sottolinea dunque l'importanza di **investire nella formazione di medici di medicina generale** per differenziare l'algodistrofia dall'edema osseo, e di **educare i radiologi** per migliorare la comprensione della differenza tra diagnosi di edema osseo e algodistrofia e coinvolgerli nella diagnosi.

Le **Bone Marrow Lesions (BML)**, infiltrati linfocitici, fibrosi, aumento della vascolarizzazione, osso meno mineralizzato e edema locale, sono responsabili della rilevazione alla risonanza magnetica di edema del midollo osseo (BME) e strettamente **correlate alla progressione del dolore nell'osteoartrosi (OA)** <sup>1</sup>. Diversi studi mostrano il potenziale del CLO anche in questo campo di applicazione.

In uno studio randomizzato, 74 pazienti, età >40 anni con OA di ginocchio (KOA) sintomatica (VAS >40/100 da almeno 2 settimane), sono stati assegnati a due gruppi di trattamento per somministrazione intramuscolare di CLO: 200 mg al die x 15 giorni ->200 mg alla settimana x 11,5 mesi (tot. 1 anno di trattamento) e 200 mg al die x 15 giorni ->200 mg alla settimana x 2,5 mesi (in totale 3 mesi di trattamento). A 3 mesi in entrambi i gruppi si è riscontrata una riduzione importante del dolore valutato con la scala di VAS. Nella fase di mantenimento, nel gruppo che proseguiva la terapia rimaneva l'effetto antidolorifico di CLO, mentre nel gruppo che sospendeva la terapia si è osservato un aumento della VAS. Inoltre, nel gruppo trattato più a lungo, il dolore, non ritornava a livelli iniziali (T0); ciò a dimostrazione di come il trattamento prolungato possa aumentare l'efficacia a lungo termine del CLO rispetto al programma più breve <sup>1</sup>.

Il trattamento dell'**osteoartrosi al ginocchio** è

stato oggetto di alcune recenti esperienze cliniche riguardanti l'**iniezione intra-articolare di CLO**. Uno studio ha coinvolto 150 soggetti di età compresa tra i 50 e i 75 anni, affetti da osteoartrosi al ginocchio, che sono stati sottoposti a cinque diverse opzioni di trattamento intra-articolare: CLO 0,5/1/2 mg 1 iniezione a settimana per 4 settimane, 1 mg 2 volte a settimana per 2 settimane oppure acido ialuronico (HA) 20 mg un'iniezione a settimana per 4 settimane. Da tale studio, **il CLO è risultato contribuire a un miglioramento sintomatico e funzionale** almeno paragonabile ai risultati ottenuti con il trattamento di HA <sup>23</sup>.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, Rosini et al. hanno valutato l'efficacia di iniezioni intra-articolari di CLO (2 mg) rispetto al placebo una volta a settimana per 4 settimane su 80 pazienti, di cui 67 donne e 13 uomini, dell'età media di 66 ± 6 (SD) anni. Cinque settimane dopo l'ultima iniezione, è emersa una **differenza significativa a favore del CLO nella riduzione del dolore** secondo la VAS (-114,6 contro -87,2 per i gruppi CLO e placebo rispettivamente; p < 0,05). I miglioramenti dell'indice di Lequesne, della valutazione globale dell'artrosi del ginocchio (KOA) da parte dei pazienti e dei medici, e della sottoscala del dolore WOMAC, sono stati significativamente maggiori nel gruppo trattato con CLO. Inoltre, la percentuale di pazienti che non ha avuto bisogno di paracetamolo è stata significativamente più alta nel gruppo CLO (circa 10% contro 30%; p < 0,05) <sup>24</sup>.

Saviola et al. hanno riscontrato una buona compliance, con un miglioramento del dolore e della funzionalità articolare, in un piccolo gruppo di pazienti affetti da artrosi del ginocchio, che non rispondevano al trattamento con acido ialuronico intra-articolare, e che sono stati trattati con CLO intra-articolare alla dose settimanale di 20 mg, associato a lidocaina all'1% in 5 cc di soluzione fisiologica, per un ciclo di 5 infiltrazioni settimanali, seguito da un secondo ciclo di 5 infiltrazioni intra-articolari a distanza di 3 mesi dal primo <sup>25</sup>.

In uno studio randomizzato di confronto su 40 pazienti affetti da **osteoartrosi erosiva delle mani**

in fase dolorosa, si è valutata l'efficacia di **CLO IM 200 mg/die x per 10 giorni in aggiunta alla terapia analgesica o infiammatoria**, rispetto al solo trattamento con farmaci analgesici o FANS, osservando un **miglioramento della sintomatologia e riduzione di utilizzo di farmaci analgesici e antinfiammatori** <sup>26</sup>.

A supporto del potenziale applicativo del **CLO nella gestione periprotetica**, sono state riportate alcune evidenze. Uno studio clinico ha osservato 21 soggetti sottoposti a intervento di protesi d'anca non cementata per coxartrosi, trattati con CLO 100 mg/die per via intramuscolare a partire dal settimo giorno post-operatorio per 7 giorni, successivamente 100 mg/settimana per 6 mesi e, infine, 100 mg ogni 14 giorni fino a 12 mesi dopo l'intervento. I risultati sono stati confrontati con un gruppo di controllo composto da 24 pazienti, inseriti in uno studio prospettico di valutazione densitometrica periprotetica. La BMD periprotetica femorale ha mostrato variazioni statisticamente significative tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo (a 12 mesi in tutte le aree femorali: -5,21% nel gruppo trattato; -9,75% nel gruppo placebo) <sup>27</sup>.

L'efficacia del CLO è stata anche valutata in uno studio condotto su 50 pazienti sottoposti a protesi di ginocchio, randomizzati in due gruppi, uno dei quali trattato in doppio cieco con clodronato alla dose di 1.600 mg/die, iniziando 3 settimane prima dell'intervento e proseguendo per 6 mesi dopo l'intervento. L'evoluzione degli impianti è stata valutata tramite analisi radiostereometrica su radiogrammi effettuati al giorno 1, a 6 settimane, a 6 mesi e a un anno dall'intervento. La migrazione massima dei componenti protesici nelle prime 6 settimane è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con CLO rispetto al gruppo di controllo <sup>28</sup>. L'osservazione è stata estesa a 4 anni dopo l'in-

tervento, al termine dei quali è stato confermato l'effetto protettivo del trattamento con CLO sul movimento dei componenti protesici <sup>29</sup>.

Infine, la **fibromialgia (FM)** è una patologia a eziologia incerta, caratterizzata principalmente da dolore cronico diffuso, in particolare a carico della muscolatura assiale e dello scheletro, accompagnato da affaticamento, disturbi del sonno e alterazioni dell'umore <sup>30</sup>. Le documentate multifunzioni del CLO, in particolare il suo ruolo come inibitore del sistema immunitario e dei processi infiammatori periferici e spinali mediati dalla microglia, supportano la razionale valutazione degli effetti potenziali di una terapia prolungata con CLO <sup>30</sup>. Tuttavia, il dolore causato dall'iniezione intramuscolare e la difficoltà di somministrazione endovenosa, data la carenza di posti in day hospital, potrebbero compromettere l'aderenza al trattamento da parte dei pazienti, suscitando quindi perplessità sull'effettiva applicazione del CLO in fibromialgia.

## CONCLUSIONI

Oltre al consolidato impiego nell'osteoporosi e nelle metastasi ossee, il clodronato evidenzia un potenziale terapeutico più ampio, supportato da meccanismi d'azione distintivi, tra cui l'inibizione del VNUT. Le evidenze disponibili ne suggeriscono l'efficacia in condizioni come CRPS, artrosi, dolore da inibitori dell'aromataasi, edema osseo e fibromialgia.

L'adozione di vie di somministrazione alternative e il buon profilo di tollerabilità ne rafforzano la versatilità clinica. Per promuoverne un impiego più appropriato e mirato, sarebbe auspicabile condurre studi clinici randomizzati in popolazioni selezionate.

## BIBLIOGRAFIA

1. Frediani B, Toscano C, Falsetti P, et al. Intramuscular clodronate in long-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Drugs R D* 2020;20:39-45. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00294-4>.
2. Frediani B, Bertoldi I. Clodronate: new directions of use. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:97-108. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.097>.
3. Clodronato RCP – Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fapi.aifa.gov.it%2Faifa-bdf-eif-be%2F1.0.0%2Forganizzazione%2F2625%2Ffarmaci%2F35044%2Fstampati%3Fts%3DRCP&psig=AOvVaw0VRXS-dfsTyAjnHOFvU2gu&ust=17453557609390-00&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CAYQrpoMahcKEwjgya-XhOqMAxUAAAAAHQAAAAQBA>.
4. Rossini M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1999;24:125-129. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(98\)00154-9](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(98)00154-9).
5. Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, et al. Intermittent intramuscular clodronate therapy: a valuable option for older osteoporotic women. *Age Ageing* 2005;34:633-636. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi160>.
6. Muratore M, Quarta E, Grimaldi A, et al. Clinical utility of clodronate in the prevention and management of osteoporosis in patients intolerant of oral bisphosphonates. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:445-454. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S12139>.
7. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(10):CD003474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub4>.
8. McCloskey E, Paterson AH, Powles T, et al. Clodronate. *Bone* 2021;143:115715. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115715>.
9. Tenti S, Correale P, Cheleschi S, et al. Aromatase inhibitors-induced musculoskeletal disorders: current knowledge on clinical and molecular aspects. *Int J Mol Sci* 2020;21:5625. <https://doi.org/10.3390/ijms21165625>.
10. Richmond RS, Carlson CS, Register TC, et al. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum* 2000;43:2081-2090. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I).
11. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* 2013;24:1443-1449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt037>.
12. Kim S, Chen N, Reid P. Current and future advances in practice: aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Rheumatol Adv Pract* 2024;8:rkae024. <https://doi.org/10.1093/rap/rkae024>.
13. Moriyama Y, Nomura M. Clodronate: a vesicular ATP release blocker. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39:13-23. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.10.007>.
14. Renò F, De Andrea M, Raviola S, et al. Clodronate reduces ATP-containing microvesicle releasing induced by nociceptive stimuli in human keratinocytes. *Int J Mol Sci* 2024;25:8435. <https://doi.org/10.3390/ijms25158435>.
15. Kato Y, Hiasa M, Ichikawa R, et al. Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuropathic and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:E6297-E6305. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704847114>.
16. Migliore A, Gigliucci G, Moretti A, et al. Cross cultural adaptation and validation of Italian version of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale and pain DETECT Questionnaire for the distinction between nociceptive and neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2021;2021:6623651. <https://doi.org/10.1155/2021/6623651>.
17. Magazzino O, Urbano T, Magnasco S. How to treat algodystrophy and rheumatic comorbidity in myelofibrosis: three case reports. *Cureus* 2022;14:e28058. <https://doi.org/10.7759/cureus.28058>.
18. Rosini S, Rosini S, Saviola G, Molfetta L. Adenosine triphosphate: a new player in complex regional pain syndrome type 1. *Minerva Med* 2024;115:651-659. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.24.09345-5>.
19. Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)--a network meta-analysis. *Pain Med* 2014;15:1575-1589. <https://doi.org/10.1111/pme.12466>.
20. Moretti A, Paoletta M, Liguori S, et al. The rationale

- for the intra-articular administration of clodronate in osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2021;22:2693. <https://doi.org/10.3390/ijms22052693>.
21. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27:1477-1483.
  22. Varenna M, Manara M, Rovelli F, et al. Predictors of responsiveness to bisphosphonate treatment in patients with complex regional pain syndrome type I: a retrospective chart analysis. *Pain Med* 2017;18:1131-1138. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw207>.
  23. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R, et al. Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:773-778. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep084>.
  24. Rossini M, Adami S, Fracassi E, et al. Effects of intra-articular clodronate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 2015;35:255-263. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3100-5>.
  25. Saviola G, Da Campo G, Bianchini MC, et al. Intra-articular clodronate in patients with knee osteoarthritis non-responder to intra-articular hyaluronic acid - a case report series of 9 patients with 8-month follow-up. *Clin Ter* 2023;174:245-248. <https://doi.org/10.7417/CT.2023.2528>.
  26. Saviola G, Abdi-Ali L, Povino MR, et al. Intramuscular clodronate in erosive osteoarthritis of the hand is effective on pain and reduces serum COMP: a randomized pilot trial-The ER.O.D.E. study (ERosive Osteoarthritis and Disodium-clodronate Evaluation). *Clin Rheumatol* 2017;36:2343-2350. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3681-y>.
  27. Massari L, De Rito G, Brunoro A, et al. Il disodio clodronato riduce il riassorbimento periprotetico in impianti non cementati nelle fasi precoci: studio prospettico con controllo. *G It Ortop Traum* 2002;28:79-87.
  28. Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, et al. Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71:553-557. <https://doi.org/10.1080/000164700317362163>.
  29. Hilding M, Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop* 2006;77:912-916. <https://doi.org/10.1080/17453670610013213>.
  30. Rosini S, Rosini S, Molfetta F, et al. Potential application of clodronate in fibromyalgia. *EC Orthopaedics* 2025;16:1-6.

**Ringraziamenti**

Il supporto editoriale è stato fornito da Arianna Colcerasa, PhD, e Aashni Shah (Polistudium SRL, Milano, Italia). Tale supporto è stato finanziato da Società Prodotti Antibiotici.

**Finanziamenti**

Il supporto editoriale è stato finanziato da Società Prodotti Antibiotici, senza alcuna influenza sul contenuto o sulla preparazione del manoscritto.

**Conflitti di interesse**

Gli autori hanno ricevuto compensi per consulenza scientifica da Società Prodotti Antibiotici.

**Disponibilità di dati e materiale**

Tutti i dati analizzati in questa revisione sono inclusi in questo articolo.

**Contributi degli autori**

Tutti gli autori hanno partecipato in egual misura alla concezione e alla progettazione dello studio, alla stesura dell'articolo e alla sua revisione critica per contenuti intellettuali; tutti gli autori hanno approvato la versione finale da pubblicare; tutti gli autori hanno concordato di essere responsabili di tutti gli aspetti del lavoro.

**Approvazione etica**

Lo studio è conforme ai principi della Dichiarazione di Helsinki. Non è stata necessaria l'approvazione del comitato etico in quanto non sono stati inclusi esiti clinici né dati specifici relativi ai pazienti.

**Direttore Responsabile**

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

**Edizione**

Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

**Segreteria Scientifica e Redazione**

Lucia Castelli  
Tel.: 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

How to cite: Di Salvo F, Epis O, Fornasari D, et al. Effetti pleiotropici del clonazepam. *Quaderni di Medicina e Chirurgia* 2025;(2 Supp. 3):4-14. [https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2025\\_5](https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2025_5)

ISSN 2532-7593 (Print) - ISSN 2974-5578 (Online).



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1991 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>

Finito di stampare presso le IGP della Pacini Editore srl, Pisa, dicembre 2025

