

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

PRIMO PIANO:

Alendronato e Risedronato due molecole a confronto

D. Gatti, O. Viapiana, S. Adami

VOL. IV N° 1
APRILE 2003



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO
DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

PRESIDENTE

Dr. Leonardo Sartori
Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

VICE PRESIDENTE

Dr. Bruno Frediani
Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
Via delle Scotte
53100 Siena

MEMBRI DEL CONSIGLIO DIRETTIVO

Prof. Silvano Adami
Professore Associato di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

Dr. Daniele Costi
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Prof. Gaetano Crepaldi
Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

Prof. Paolo Filipponi
Professore Associato
di Malattie del Ricambio
Dipartimento Medicina Clinica
Patologia e Farmacologia
Policlinico "Monte Luce"
Via Brunamonti, 1
Università di Perugia
06122 Perugia

Prof. Giovanni La Montagna
Unità Operativa
Reumatologica
II Università di Napoli
Via S. Pansini, 5
80100 Napoli

Dr. Sandro Giannini
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato di
Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2 - Loc. Cisanello
56124 Pisa
(Segretario Gibis)

Prof. Domenico Maugeri
Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera
"Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania

Prof.ssa Ombretta di Munno
Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia
Università di Pisa
Via Roma, 67
56126 Pisa
(Segretario Gibis)

Prof. Giovanni Minisola
Direttore dell'Unità Operativa
Complessa
di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma

Prof. Ernesto Palummeri
Direttore del Dipartimento
di Gerontologia
Ente Ospedaliero - Ospedali "Galliera"
Corso Mentana, 10
16128 Genova

Prof. Mario Passeri
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
via Gramsci, 14
43100 Parma

Dott. Alfredo Scillitani
Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
Viale Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo (FG)

REVISORE DEI CONTI

Dott.ssa Sonia Cristallini
Endocrinologa
Libero professionista
ASL n°1 Città di Castello
Ospedale di Umbertide
Via Camillo Benso di Cavour, 40
06019 Umbertide (PG)

Dott. Corrado Guidi
Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca

Dott. Ferdinando Silveri
Reumatologo
Dir. Medico I° livello
Clinica Reumatologica dell'Università
di Ancona - Ospedale di Jesi
Viale della Vittoria, 76
60035 Jesi (AN)

COLOPHON

COMITATO SCIENTIFICO DI REDAZIONE

CAPO REDATTORE

Prof. Silvano Adami, PhD
Professore Associato di
Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

BOARD

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario
di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradiso, 6
56126 Pisa

Prof. Roberto Marcolongo
Professore Ordinario
di Reumatologia
Direttore Istituto di Reumatologia
Università di Siena
Via delle Scotte
53100 Siena

Dr. Sergio Rosini
Direttore
Centro Ricerche Farmacologiche
Abiogen Pharma
56125 Pisa

EDITORE

Springer-Verlag Italia S.r.l.
Via Podgora, 4
20122 Milano - Italia
Redazione: via A. Ressi, 10
20125 Milano
Tel. 02 6709956 - Fax 02 6709959
e-mail: medicom@medicom-italia.it

DIRETTORE RESPONSABILE
Bruno Pieroni

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.


Questo numero di Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati è stato stampato in 7.000 copie.

STAMPA

Lineadue - Via Cesare Battisti, 380
21050 Marnate (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati. Via A. Ressi, 10 - 20125 Milano.

INDICE

	COLOPHON	1
	PRIMO PIANO	
	ALENDRONATO E RISEDRONATO: DUE MOLECOLE A CONFRONTO	
	Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Silvano Adami	3
	SELEZIONE ABSTRACT	
	SEZIONE A (abstract commentati)	10
	SEZIONE B	14
	AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA	20
	N@VIGANDO	23

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

PRIMO PIANO



**Daide Gatti,
Ombretta Viapiana,
Silvano Adami**

*Università di Verona
Riabilitazione
Reumatologica
COC
Valeggio sul Mincio*

ALENDRONATO E RISEDRONATO: DUE MOLECOLE A CONFRONTO

Introduzione

La frattura rappresenta l'evento chiave nella storia naturale dell'osteoporosi. È, infatti, il principale fattore di morbilità, ospedalizzazione e, talvolta, può addirittura divenire causa indiretta di aumento della mortalità. L'aver avuto una frattura rappresenta inoltre il principale fattore di rischio, in maniera indipendente dalla densità ossea, di ulteriori nuove fratture.

Il reale goal di qualsiasi terapia per l'osteoporosi deve quindi essere la prevenzione dell'evento fratturativo.

I bisfosfonati sono da anni utilizzati con successo nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e di altre condizioni caratterizzate da bassa massa ossea e/o incremento del turnover osseo (osteoporosi cortisonica, morbo di Paget, morbo di Sudeck, osteogenesi imperfetta).

Studi su fratture

Alendronato e risedronato sono tra le poche molecole che oltre ad assicurare significativi aumenti della BMD (densità minerale ossea) si sono, finora, dimostrate efficaci nella prevenzione delle fratture vertebrali osteoporotiche. Il campo si restringe a queste due sole molecole se andiamo ad analizzare i dati relativi all'incidenza di fratture non vertebrali ¹ (Tabelle 1 e 2).

Il FIT (*Fracture Intervention Trial*) è il modello degli studi nell'ambito dell'osteoporosi perché è stato il primo trial controllato randomizzato su larga scala il cui endpoint fosse l'effetto sulle fratture. Le pazienti trattate con alendronato presentavano un incremento della BMD in tutti i siti analizzati ma soprattutto una riduzione di circa la metà dell'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali. Oltre al FIT sono stati condotti numerosi altri studi con alendronato. La metanalisi di tutti questi trial ha evidenziato come il dato favorevole emerso dal FIT venga confermato dagli altri studi realizzati in popolazioni differenti ² (Figure 1 e 2).

I due studi VERT sono stati, per risedronato, ciò che il FIT è stato per alendronato, dimostrando un significativo incremento della BMD e una riduzione delle fratture vertebrali. Oltre a ciò, risedronato può vantare risultati positivi dal più vasto studio clinico disegnato per documentare l'effetto sulle fratture femorali.

Anche per risedronato è stata recentemente pubblicata una metanalisi che ha valutato i diversi studi clinici da cui emerge la capacità di questa molecola di ridurre di un terzo le fratture vertebrali e di circa un quarto gli altri tipi di fratture ³ (Figure 3 e 4).

Tabella 1. Metanalisi relativa all'effetto protettivo sulle fratture vertebrali osteoporotiche dei diversi farmaci usati nella cura dell'osteoporosi. Evidenziate le molecole con risultati significativi.

Effetto sulle fratture vertebrali			
Trattamento	N. pazienti	RR	p
Calcio	576	0,77 (0,54-1,09)	0,14
Vitamina D	1.130	0,63 (0,45-0,88)	<0,01
Alendronato (5-40 mg)	9.360	0,52 (0,43-0,65)	<0,01
Etidronato	1.076	0,63 (0,44-0,92)	0,02
Risedronato	2.604	0,64 (0,54-0,77)	0,01
Calcitonina	1.108	0,79 (0,62-1)	0,05
Raloxifene	6.828	0,60 (0,50-0,70)	0,01
HRT	3.117	0,66 (0,41-1,07)	0,12
Fluoruri	646	0,67 (0,38-1,19)	0,17

Guyatt G. et al. 2002

Tabella 2. Metanalisi relativa all'effetto protettivo sulle fratture non vertebrali osteoporotiche dei diversi farmaci usati nella cura dell'osteoporosi. Evidenziate le molecole con risultati significativi.

Effetto sulle fratture non vertebrali			
Trattamento	N. pazienti	RR	p
Calcio	222	0,86 (0,43-1,72)	0,66
Vitamina D	6.187	0,77 (0,57-1,04)	0,09
Alendronato (10-40 mg)	3.723	0,51 (0,38-0,69)	<0,01
Etidronato	867	0,99 (0,69-1,42)	0,97
Risedronato	12.958	0,73 (0,61-0,87)	<0,01
Calcitonina	1.245	0,80 (0,59-1,09)	0,16
Raloxifene	6.961	0,91 (0,79-1,06)	0,24
HRT	3.986	0,87 (0,71-1,08)	0,10
Fluoruri	950	1,46 (0,92-2,32)	0,11

Guyatt G. et al. 2002

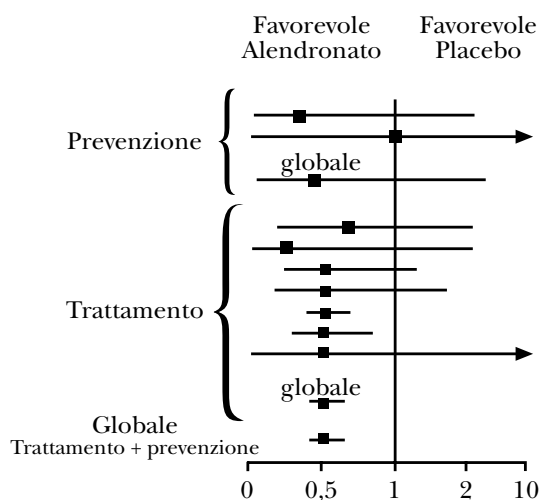
Confronto

I dati sopra riportati permettono di affermare che sia risedronato sia alendronato sono due farmaci vincenti, in quanto entrambi efficaci sull'endpoint fondamentale dell'osteoporosi: la frattura.

Molto più complesso risulta il paragone tra le due molecole, soprattutto quando deve essere fatto sulla base di studi diversi condotti su popolazioni differenti.

Risedronato è l'unica molecola che dispone di dati radiografici che dimostrano l'efficacia sulle fratture vertebrali già dopo un anno di terapia e di uno studio disegnato *ad hoc* per le fratture femorali.

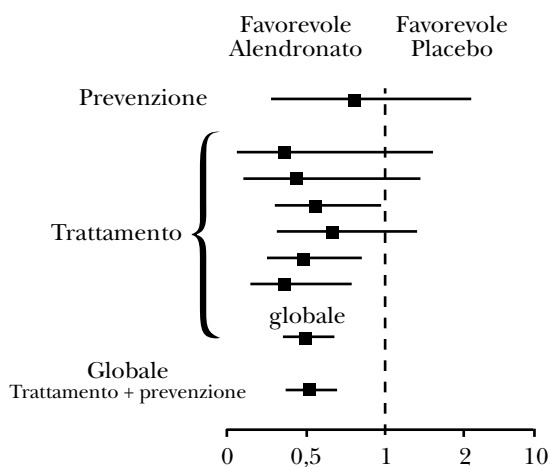
METANALISI ALENDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

Figura 1.
Metanalisi relativa
all'effetto di
alendronato sul
rischio di frattura
vertebrale

METANALISI ALENDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE NON VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

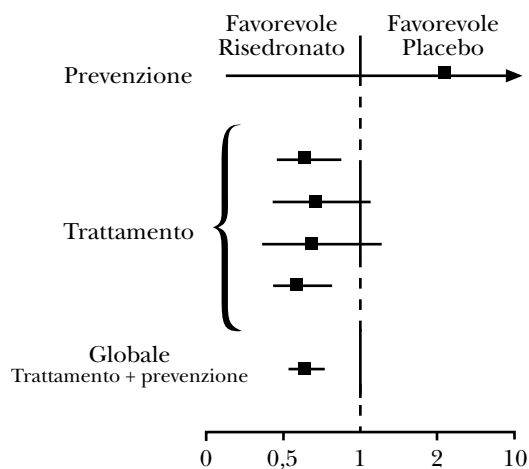
Figura 2.
Metanalisi relativa
all'effetto di
alendronato sul
rischio di frattura
non vertebrale

D'altra parte, alendronato appare la molecola in grado di assicurare un maggior impatto sulla riduzione degli eventi all'endpoint di 3 anni.

Vari sono i fattori che intervengono nella patogenesi della frattura vertebrale. Alcuni di questi, come ad esempio la propensione alle cadute, sono del tutto estranei al tessuto scheletrico, mentre altri sono in stretto rapporto. Tra questi vi sono la densità ossea, il turnover osseo e la qualità dell'osso che, in maniera apparentemente indipendente, intervengono nel minare la resistenza dell'osso e costituiscono l'obiettivo intermedio della terapia medica.

È d'attualità il dibattito relativo alla possibile correlazione esistente tra riduzione del rischio di frattura e variazioni della densità ossea indotte dalla terapia con inibitori

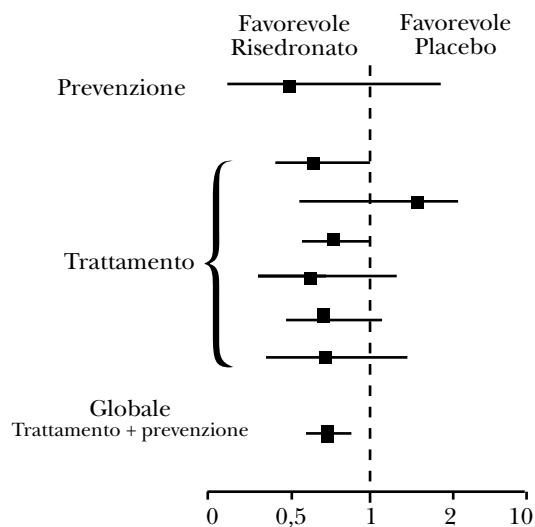
METANALISI RISEDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

Figura 3.
Metanalisi relativa
all'effetto di
risedronato sul rischio
di frattura vertebrale

METANALISI RISEDRONATO E RISCHIO DI FRATTURE NON VERTEBRALI



Guyatt G. et al. 2002

Figura 4.
Metanalisi relativa
all'effetto di
risedronato sul rischio
di frattura
non vertebrale

del riassorbimento osseo.

Già nel 1999 Hockberg e coll.,⁴ rianalizzando i dati relativi allo studio FIT con alendronato, avevano dimostrato come i soggetti che avevano ottenuto maggiori incrementi di massa ossea (superiori al 3%) erano quelli che avevano la minore incidenza di nuove fratture vertebrali. Successivamente, Wasnich e Miller⁵ hanno confermato la relazione tra aumento di densità e riduzione delle fratture considerando 13 trial clinici eseguiti con vari inibitori del riassorbimento osseo (alendronato, etidronato, HRT, raloxifene, calcitonina, tiludronato).

Per vari altri Autori questa relazione lineare tra densità e fratture non esisterebbe, in particolare dopo l'inclusione nell'analisi della calcitonina e di raloxifene che a fronte di variazioni modeste della BMD assicurerebbero riduzioni del rischio di frattura simili ad alendronato e risedronato.

Le conclusioni di queste analisi non sembrano tuttavia basate su solidi dati e difficilmente potranno essere pubblicate su un giornale accreditato dalle banche dati internazionali.

L'inclusione, infatti, di calcitonina e raloxifene appare viziata dal fatto che per calcitonina viene in genere selezionata una sola dose (quella intermedia) e non i risultati globali, mentre per raloxifene viene considerato solo il sottogruppo (quello senza pregresse fratture) con risultati più favorevoli. Inoltre, per entrambi i trattamenti non si tiene in debito conto dell'inefficacia sulla prevenzione delle fratture non vertebrali.

Malgrado le giustificate incertezze sulla proporzionalità tra effetti sulla massa e riduzione del rischio di frattura, appare comunque verosimile, in particolare quando parliamo di aminobisfosfonati, considerare la variazione densitometrica perlomeno un importante fattore predittivo. Ciò giustifica un confronto tra alendronato e risedronato in termini di variazioni indotte nella BMD.

Finora la mancanza di un vero studio di confronto tra le due molecole non permetteva un corretto paragone in quanto si dovevano raffrontare risposte terapeutiche avvenute in studi diversi, con coorti di pazienti con caratteristiche basali spesso molto differenti e con protocolli non sempre sovrapponibili.

Sono oggi disponibili⁶ i risultati di uno studio di confronto diretto tra le due molecole che ha reso possibile un'analisi comparativa.

Si tratta del primo studio di confronto tra alendronato e risedronato nel trattamento dell'osteoporosi e ha come endpoint la valutazione dei marker del turnover osseo e la BMD a livello vertebrale e femorale. Lo studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, ha coinvolto donne con osteoporosi post-menopausale suddivise in 3 gruppi:

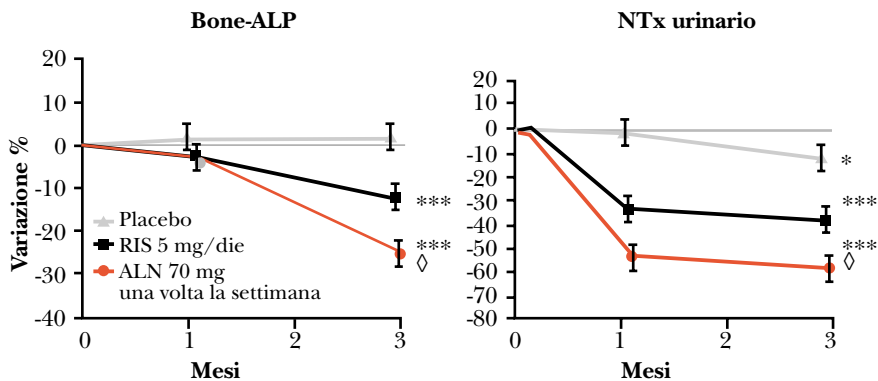
- **gruppo 1:** 224 soggetti che assumono alendronato 70 mg una volta alla settimana, al mattino a digiuno;
- **gruppo 2:** 225 soggetti che assumono quotidianamente 5 mg di risedronato, due ore dopo la colazione;
- **gruppo 3:** 109 soggetti in placebo.

Bisogna innanzitutto ricordare che l'assunzione di risedronato dopo 2 ore dalla colazione è approvata in molti Paesi e, in Italia, viene riportata sul foglietto illustrativo (prenda la compressa "...in qualsiasi momento della giornata, ad almeno 2 ore di distanza da cibo o bevande...").

L'analisi delle variazioni del marker del turnover osseo (figura 5) evidenzia come già dopo 3 mesi sia significativamente maggiore l'inibizione del turnover osseo che accompagna il trattamento con alendronato rispetto a risedronato. In particolare l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina si riduce del 26% con alendronato e del 13% con risedronato, a fronte di un aumento dell'1% del gruppo in placebo. Questo dato si conferma anche con l'NTx urinario che si riduce del 55%, 36% e 10% rispettivamente nel gruppo in alendronato, risedronato e placebo.

Com'era prevedibile, a questo dato bioumorale consegue anche una maggiore risposta densitometrica (figura 6) sia a livello della colonna sia del femore totale.

**ALENDRONATO VS RISEDRONATO
VARIAZIONE A 3 MESI DEI MARKER BIOCHIMICI**



*p<0,050; ***p<0,0001: all'interno del trattamento
◇ p<0,001 : alendronato vs risedronato

Hosking et al. IOF/WCO 2002

Figura 5.
Variazione dei
marker bioumorali
dopo tre mesi
di terapia

**ALENDRONATO VS RISEDRONATO
VARIAZIONE A 6-12 MESI DELLA BMD**

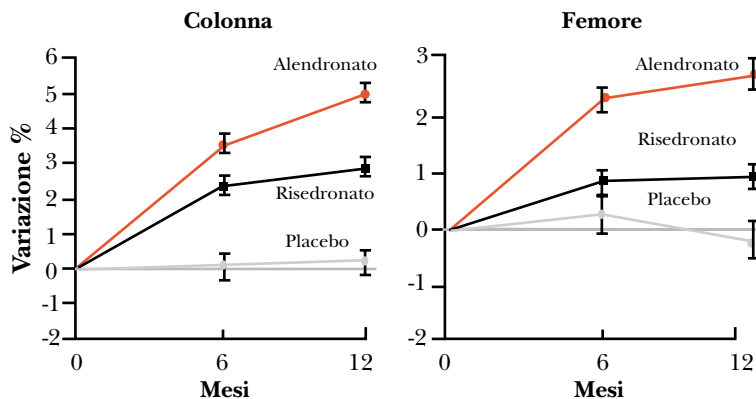


Figura 6.
Variazioni
densitometriche
dopo un anno
di terapia

Conclusioni

Dai dati di questo studio sembra emergere la maggiore potenza di alendronato alla dose di 70 mg/settimana rispetto a risedronato 5 mg/die (35 mg/settimana).

Questo potrebbe essere dovuto a due possibili ragioni:

1. la modalità di assunzione differente potrebbe giustificare una diversa frazione assorbita di farmaco. L'assorbimento orale dei bisfosfonati è da sempre il problema più rilevante. L'assorbimento è, infatti, molto modesto (1-5%) e diventa praticamente trascurabile in presenza anche di modeste quantità di cibo nello stomaco. Per questo motivo la modalità di assunzione ideale è quella classica al mattino a digiuno, aspettando più di 30 minuti prima di assumere cibo. Utilizzare modalità diverse, magari per migliorare la compliance, può determinare anche alla luce di questi risultati una netta riduzione dell'attività farmacologica.
2. Alendronato e risedronato sono oggi utilizzati a dosi giornaliere (10 e 5 mg/die rispettivamente) che sottintendono un rapporto di potenza di 1 a 2. Sia questo studio sia il raffronto di risultati clinici riportati nei vari trial indicano che il vero rapporto di potenza è assai vicino a 1 a 1.

In conclusione i risultati di una serie considerevole di trial clinici confermano la straordinaria efficacia sia di alendronato sia di risedronato nel trattamento dell'osteoporosi. Nel loro complesso i risultati indicano che l'effetto di alendronato 10 mg/die o 70 mg/settimana è superiore del 30-50% a quello di risedronato 5 mg/die.

Bibliografia

1. Cranney A, Guyatt G, Griffith L *et al.* **The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : IX : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.** *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):570-8
2. Cranney A, Wells G, Winnan A *et al.* **The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.** *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):508-16
3. Cranney A, Tugwell P, Adachi J *et al.* **The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.** *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):517-23
4. Hockberg MA, Ross PD, Black D *et al.* for the Fracture Intervention Trial Research Group. **Larger Increases in Bone Mineral Density During Alendronate Therapy Are Associated with a Lower Risk of New Vertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis.** *Arth Rheum* 1999; 42:1246-54
5. Wasnich RD, Miller PD. **Antifracture Efficacy of Antiresorptive Agents Are Related to Changes in Bone Density,** *JCEM* 2000; vol 85(1):231-36
6. Hosking D, Adami S, Felsemberg D *et al.* **Once Weekly Alendronate Produces a Greater Decrease in Bone Resorption Than Does Daily Risedronate.** *J Bone Mineral Res* 2002;17(Suppl 1):370

SELEZIONE ABSTRACT

SEZIONE A

Questa sezione riporta degli "Abstract" selezionati dal capo redattore e completati da un commento editoriale

Raloxifene, estrogeni e alendronato influenzano in maniera differente il processo di riparazione delle fratture in ratti ovariectomizzati

Cao Y, Mori S, Mashiba T et al.

Department of Orthopedic Surgery, Kagawa Medical University, Kagawa, Japan

J BONE MINER RES 2002; 17(12):2237-46

Presupposti. È stato studiato l'effetto degli inibitori del riassorbimento osseo (estrogeni, raloxifene e alendronato) sul processo di riparazione delle fratture in ratti ovariectomizzati.

Disegno e trattamento. Centoquaranta femmine di ratti Sprague-Dawley all'età di tre mesi sono state sottoposte a intervento o di ovariectomia o a una fittizia laparotomia e, successivamente, suddivise in 5 gruppi: un gruppo di controllo con laparotomia, un gruppo di controllo con ovariectomia, un gruppo trattato con estrogeni (EE2: 17 alfa-etinil estradiolo alla dose di 0,1 mg/kg), un gruppo trattato con raloxifene (Rlx: alla dose di 1,0 mg/kg) e un gruppo trattato con alendronato (Aln: alla dose di 0,01 mg/kg).

Il trattamento è stato avviato subito dopo l'intervento chirurgico. Quattro settimane dopo l'ovariectomia, il gruppo di controllo pre-frattura è stato sacrificato e negli altri animali è stata eseguita un'osteotomia bilaterale della diafisi femorale e una successiva stabilizzazione mediante filo metallico endomidollare. La

terapia medica è stata mantenuta in continuazione ed il callo osseo a livello della frattura è stato asportato dopo 6 e dopo 16 settimane dalla frattura per poterlo studiare mediante indagini radiografiche a raggi X, tomografia computerizzata quantitativa, test biomeccanici e istomorfometria.

Dopo 6 settimane dalla frattura i ratti del gruppo alendronato e quelli ovariectomizzati hanno presentato calli ossei più grandi rispetto gli altri gruppi. Nei 2 gruppi di controllo (ratti sottoposti a laparotomia o a ovariectomia) il carico massimo sopportato è risultato maggiore rispetto a quello degli animali in EE2 e Rlx, mentre nessuna differenza è emersa rispetto ai ratti trattati con Aln.

Inoltre, nel callo osseo del gruppo in Aln è stato riscontrato un maggior contenuto minerale (BMC) rispetto agli altri gruppi.

Dopo 16 settimane dalla frattura nel gruppo ovariectomizzato il callo si era ridotto rispetto quello a 6 settimane mentre nel gruppo in Aln non emergevano particolari differenze di dimensioni. I ratti in Aln presentavano BMC e carico massimo sopportato maggiori rispetto ai ratti ovariectomizzati, in EE2 e Rlx. I gruppi in trattamento con EE2 e Rlx avevano proprietà biomeccaniche sovrapponibili a quelle di ratti di controllo con laparotomia.

È interessante notare come gli animali ovariectomizzati e in trattamento con Aln, durante tutto lo studio, abbiano mantenuto un peso maggiore rispetto agli altri gruppi. Per tale motivo il carico massimo sopportato è stato normalizzato per il peso corporeo e in tal modo si è dimostrato come non vi fosse alcuna differenza significativa in termini di resistenza dell'intero callo tra i vari gruppi né 6, né 12 settimane dopo la

frattura. Ciononostante la forte inibizione del processo di rimodellamento a livello del callo dovuto ad Aln ha fatto sì che, rispetto agli altri gruppi, vi fosse un contenuto di osso cotonoso maggiore, un minor contenuto di osso lamellare oltre alla persistente visibilità dell'originaria linea di frattura. Quindi, il callo più grande che si rileva nei ratti in Aln sembrerebbe essere uno straordinario adattamento morfologico il cui fine sarebbe quello di saldare la frattura con una quantità inferiore di materiale.

Conclusioni. In conclusione, l'aumento del turnover osseo indotto dall'ovariectomia si è accompagnato a una più rapida riparazione delle fratture, riparazione che sarebbe invece rallentata dal trattamento con Aln per la rilevante soppressione sia del riassorbimento sia della neoformazione ossea.

Gli estrogeni e il raloxifene hanno effetti sovrapponibili e sono risultati in genere simili al gruppo di controllo sottoposto solo alla laparotomia. Ciò indica che la modesta soppressione del turnover osseo, che si ottiene con l'uso di questi agenti, ha effetti del tutto trascurabili in tempi di riparazione delle fratture.

COMMENTO EDITORIALE

I risultati di questo studio dimostrano inequivocabilmente che la soppressione del turnover osseo, con dosi elevate di bisfosfonati, rallenta il riassorbimento del callo osseo e quindi il ripristino dell'integrità scheletrica dopo una frattura. Studi precedenti non avevano mostrato effetti deleteri dei bisfosfonati sul processo di riparazione delle fratture, ma le dosi utilizzate erano nettamente inferiori. In questo studio, condotto in collaborazione con i laboratori della Eli-Lilly, sono state scelte dosi di raloxifene e alendronato sulla base di precedenti studi che mostravano l'effetto massimo sul metabolismo osseo. Questo criterio appare legittimo, anche se le dosi selezionate corrispondono a dosi "umane" pari a 45 mg/die di raloxifene e di 90 mg/die di alendronate. Pertanto per alendronato sono state utilizzate dosi 9-15 volte superiori a quelle di raloxifene.

In molti studi sperimentali purtroppo tende a prevalere la spinta dello sponsor più che la necessità di far luce su specifici problemi di grande rilevanza scientifica.

Alendronato, estrogeni e terapia combinata nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Effetto della sospensione del trattamento sull'entità della perdita ossea: differenze significative. Studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo

Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG et al.

University of Pittsburgh, Osteoporosis Prevention and Treatment Center, Kaufmann Medical Building, Suite 1110, 3471 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA

ANN INTERN MED 2002; 137 (11): 875-83

Presupposti. Il trattamento combinato alendronato più estrogeni proseguito per 2 anni induce aumenti densitometrici, sia a livello vertebrale sia femorale, che nessuna delle due terapie singolarmente è in grado di assicurare. Le variazioni della densità ossea che si verificano dopo la sospensione del trattamento non sono mai state confrontate direttamente.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è quello di determinare la velocità della perdita ossea che si verifica quando viene sospesa la terapia con alendronato, con estrogeni, o con il trattamento combinato con i 2 agenti.

Disegno dello studio. Lo studio di sospensione, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha coinvolto 18 centri statunitensi.

Popolazione dello studio. La popolazione dello studio comprende 244 donne in menopausa, isterectomizzate, con una età compresa tra i 44 e i 77 anni.

Trattamento. Lo studio prevede un trattamento per 2 anni con uno dei seguenti protocolli: alendronato 10 mg/die (n=92), estrogeni coniugati 0,626 mg/die (n=143), alendronato in associazione con estrogeni coniugati (n=140) o placebo (n=50). Alla fine dei 2 anni di terapia i pazienti sono stati suddivisi in 5 gruppi: 28 donne hanno continuato ad assumere placebo e 44 donne hanno proseguito con la terapia combinata, mentre 50 donne che erano in terapia con alendronato, 81 che prendevano terapia estrogenica e 41 che erano in terapia combinata sono passate a placebo.

Indagini eseguite. Sono stati studiati i marker del turnover osseo e la densità minerale ossea.

Risultati. Le donne che avevano assunto alendrona-

to o terapia combinata hanno mantenuto la loro massa ossea, malgrado nel 3° anno dello studio fossero passate nel gruppo placebo. La densità ossea in queste donne è risultata significativamente superiore rispetto a quella del gruppo che aveva assunto solo estrogeni e poi era passato a placebo. In particolare, nelle donne che avevano assunto alendronato si è riscontrata una densità ossea significativamente maggiore del 4,1% (IC da 2,6% a 5,7%) a livello della colonna e del 3,5% (IC da 2,3% a 4,6%) a livello del trocantere, mentre nelle donne che avevano assunto la terapia combinata la differenza è stata pari al 6,6% (IC da 5,0% a 8,2%) alla colonna e al 3,0% (IC da 1,8% a 4,2%) a livello del trocantere rispetto alle donne che avevano assunto estrogeni e successivamente erano passate a placebo ($p < 0,001$ per entrambi i trattamenti). Inoltre, in quest'ultimo gruppo di donne (prima in estrogeni per 2 anni e successivamente in placebo per 1 anno) è stato registrato nel 3° anno un calo significativo ($p < 0,001$) della densità ossea pari al 4,5% (IC 95% da -5,0% a -4,0%) a livello della colonna e al 2,4% (IC da -2,7% a -2,1%) a livello del trocantere. Rispetto alle donne che avevano assunto placebo per 3 anni, le donne che hanno assunto estrogeni per 2 anni e successivamente sono passate a placebo hanno mostrato una densità ossea significativamente superiore sia a livello vertebrale (+2,9%; IC da +1,2% a +4,6%; $p < 0,05$) sia a livello del trocantere (+2,9%; IC da +1,6% a +4,2%; $p < 0,001$). Sovrapponibili sono invece risultate le variazioni subite dai marker biochimici durante il 3° anno nei gruppi che avevano sospeso il trattamento attivo.

Conclusioni. Dopo la sospensione del trattamento estrogenico è stata riscontrata un'accelerata perdita di massa ossea che non si rileva dopo la sospensione del trattamento con alendronato o con la combinazione "estrogeni + alendronato". Di questo differente comportamento alla sospensione della terapia si deve tener conto nella gestione dell'osteoporosi post-menopausale.

COMMENTO EDITORIALE

Questo lavoro affronta in maniera specifica la persistenza dell'effetto sul metabolismo osseo di alendronato in raffronto alla terapia ormonale sostitutiva. Rossigni e coll. (1995) hanno riportato questo effet-

to "coda" di alendronato già parecchi anni fa, ma il dibattito scientifico oggi riguarda l'estensione di questa proprietà ad altri bisfosfonati. I risultati dello studio con zoledronato (Reid *et al.* NEJM 2002) hanno dimostrato che una sola dose e.v. di questo bisfosfonato sopprime il turnover osseo per almeno un anno. Studi di questo genere non sono stati condotti con altri bisfosfonati, anche se alcuni dati sembrano suggerire un rapido ripristino del turnover osseo alla sospensione della terapia con clodronato e risedronato. Per questi ultimi bisfosfonati è pertanto difficile configurare una ciclicità di somministrazione superiore a 1-2 mesi. Tutti questi risultati sembrano indicare che la persistenza dell'effetto farmacologico tende a variare considerevolmente tra bisfosfonati, verosimilmente massimo per zoledronato e ibandronato e minimo per clodronato. È interessante, a tal riguardo, la segnalazione che clodronato e risedronato hanno un'affinità per i cristalli di idrossiapatite considerevolmente inferiori a quelli di ibandronato e zoledronato.

Prevenzione della perdita ossea mediante l'uso di clodronato in donne in recente menopausa con osteopenia vertebrale: studio di *dose-finding*

Valimaki MJ, Laitinen K, Patronen A *et al.*

The Probone Study Group Division of Endocrinology,

Helsinki University Central Hospital,

Helsinki, Finland

OSTEOPOROS INT 2002; 13(12):937-47

Presupposti. Questo studio in doppio cieco, controllato verso placebo è stato avviato per determinare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con clodronato orale nella prevenzione della perdita ossea in donne in recente menopausa con osteopenia vertebrale.

Disegno dello studio. Complessivamente sono state arruolate nello studio 610 donne con una età media di 53 anni, in menopausa da 1 a 5 anni, e con una densità ossea lombare almeno 1 deviazione standard al di sotto della media delle donne pre-menopausali (T-score ≤ 1).

Trattamento. La popolazione dello studio è stata suddivisa in maniera randomizzata in 5 gruppi: un grup-

po placebo, uno trattato con clodronato 65 mg/die, uno con clodronato 400 mg/die, uno con clodronato 800 mg/die e l'ultimo secondo un protocollo ciclico trimestrale che prevedeva la somministrazione di 800 mg/die di clodronato per 15 giorni seguiti da un intervallo di 75 giorni senza terapia. La durata prevista dello studio era di 3 anni. Delle 509 donne che hanno completato lo studio originario 187 hanno partecipato a un prolungamento dello studio della durata di 2 anni, dove era previsto che le pazienti precedentemente in placebo avviassero il trattamento con clodronato 800 mg/die e quelle precedentemente in terapia, con 400 o 800 mg di clodronato, fossero suddivise in 2 gruppi: uno in placebo e l'altro in trattamento con 800 mg/die. Nello studio originario clodronato era stato somministrato alla sera, nel prolungamento a stomaco vuoto 1 ora prima della colazione. Nello studio originario le variazioni medie della densità ossea lombare sono state pari al -3,4% nel gruppo placebo e al +0,4% nel gruppo trattato con 800 mg/die di clodronato, con una differenza tra i due gruppi dopo 3 anni del 3,8% (IC 95%: da 2,7% a 4,9%; $p < 0,0001$). A livello del trocantere femorale si è invece assistito a un calo pari al -1,1% nel gruppo placebo e a un aumento dello 0,4% nel gruppo clodronato 800 mg, con una differenza tra i 2 gruppi dopo 3 anni pari a 1,5% (IC 95% da 0,05% a 2,9%).

Durante il prolungamento dello studio le variazioni della massa ossea lombare sono state dell'1,5% nel gruppo clodronato e del -0,2% nel gruppo placebo con una differenza tra i 2 gruppi pari a 1,7% (IC da 0,4% a 3,0%; $p = 0,010$). A livello del trocantere femorale la BMD nel gruppo clodronato è aumentata del 2,5% mentre nessuna variazione è emersa nel gruppo placebo, con una differenza tra i 2 gruppi pari a 2,1% (IC da 0,3% a 3,9%; $p = 0,007$). Nessuna differenza statisticamente significativa è invece emersa tra il gruppo placebo e quello clodronato 800 mg in termini di BMD del collo femorale.

Nello studio originario, nel gruppo trattato con clodronato l'escrezione renale del telopeptide aminoterminale del collagene di tipo I (NTX) si era ridotta del 44% ($p < 0,0001$ rispetto a placebo) e quella delle desossipiridinoline del 18% ($p < 0,0001$). Nel prolungamento dello studio, l'NTX si è ridotto del 51% ($p < 0,0001$) nelle donne che erano passate da placebo

a clodronato 800 mg/die ed è aumentato del 67% ($p < 0,0001$) in quelle che avevano sospeso questo tipo di terapia. Malgrado nello studio originario di 3 anni tra pazienti in placebo e in clodronato non siano emerse differenze significative per quanto riguarda l'incidenza di complicanze gastrointestinali, nel prolungamento questo tipo di evento avverso è risultato più comune nei soggetti in terapia col clodronato.

Conclusioni. Clodronato al dosaggio di 400-800 mg/die provoca una modesta elevazione delle transaminasi, in genere sempre all'interno del range di norma. Studi su biopsie ossee non hanno rilevato difetti di mineralizzazione.

In conclusione, clodronato alla dose giornaliera di 800 mg è in grado di prevenire la perdita ossea tipica dei primi anni della menopausa a livello dei siti scheletrici prevalentemente trabecolari, riducendo in maniera sensibile sia il riassorbimento osseo sia il turnover osseo. L'effetto protettivo sulle fratture dovrà essere confermato da studi prospettici controllati.

COMMENTO EDITORIALE

Da questo studio emerge chiaramente che dosi di clodronato inferiori a 800 mg/die/os sono insufficienti per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Con questo dosaggio "soglia" l'effetto terapeutico è apparentemente molto inferiore a quello osservato con alendronato 5 mg/die (studio FIT [*Fracture Intervention Trial*] primi 2 anni). Il dosaggio di clodronato più utilizzato in Italia è di 100 mg/i.m. ogni 1-2 settimane. Ipotizzando un assorbimento intestinale del 2%, il dosaggio "soglia" di 800 mg/die di questo studio equivarrebbero a una dose i.m. settimanale di 110 mg.

SEZIONE B

Questa sezione riporta una selezione di "Abstract" di articoli recentemente pubblicati

Disabilità conseguente a fratture cliniche in donne in post-menopausa con ridotta densità ossea: dati dello studio FIT

Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB et al.
Medical Center, One Veterans Drive, Box 11G, Minneapolis,
MN 55417, USA

OSTEOPOROS INT 2003; 14(1):69-76

Le nostre conoscenze circa le conseguenze delle fratture osteoporotiche cliniche sono relativamente scarse e ciò è particolarmente vero nel caso di fratture che non siano femorali e vertebrali. Per poter affrontare questa problematica in una popolazione di 909 donne di età compresa tra i 55 e gli 81 anni, ambulatoriali, con ridotta massa ossea al collo femorale e incorse in una frattura a carico di un qualsiasi distretto osseo mentre partecipavano allo studio FIT (*Fracture Intervention Trial*), è stata valutata, in maniera prospettica, la disabilità conseguente alla frattura stessa. Lo studio FIT è uno studio clinico randomizzato, controllato, in doppio cieco disegnato per determinare l'effetto di alendronato sull'incidenza di fratture: il presente studio rappresenta un'analisi secondaria dei dati del FIT stesso. Lo studio FIT prevedeva il controllo periodico dei pazienti al fine di identificare le nuove fratture cliniche. In tal modo è stato possibile valutare prospetticamente la disabilità successiva alle fratture in relazione anche al sito osseo colpito.

Indicatori di disabilità sono stati considerati i giorni di ospedalizzazione o di allettamento riferiti dai pazienti come conseguenza della frattura (*bed days*) e i giorni in cui per la frattura i pazienti hanno dovuto limitare le loro normali attività quotidiane (*limited activity days*).

Tra le varie fratture considerate, la frattura femorale è risultata quella che nella maggior parte di chi l'ha subita ha reso necessari giorni di allettamento (*bed days*) o di limitata attività (*limited activity days*). Infatti, il 94% dei soggetti che hanno avuto una frattura femorale ha avuto necessità di giorni di allettamento e, addirittura, il 100% di giornate di ridotta attività.

Se consideriamo invece il numero di giornate di allettamento e ridotta attività, le fratture vertebrali lombari risultano quelle più rilevanti associandosi a una media di 25,8 giornate di allettamento e di 158,5 giornate di ridotta attività.

Notevole risulta anche la disabilità che consegue alla frattura di vertebre dorsali, dell'omero, del polso distale, del bacino e del piede.

All'interno dei vari tipi di frattura, la disabilità successiva all'evento fratturativo risulta estremamente variabile potendo estendersi da 0 fino a oltre 6 mesi.

Alendronato per via orale aumenta la densità minerale ossea in donne in post-menopausa con iperparatiroidismo primitivo

Chow CC, Chan WB, Li JK et al.

Department of Medicine and Therapeutics (C.C.C., W.B.C., N.N.C., C.S.C.) and Chemical Pathology (M.H.M.C.), The Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

J CLIN ENDOCRINOL METAB 2003; 88(2):581-7

Non è noto l'effetto della terapia con bisfosfonati sulla densità minerale ossea (BMD) in pazienti con iperparatiroidismo primitivo.

In questo studio 40 donne in menopausa (con età media di 70 anni) affette da iperparatiroidismo primitivo sono state suddivise in maniera randomizzata in due gruppi: un gruppo in terapia con alendronato 10 mg/die e un gruppo in placebo. Lo studio prevedeva un periodo di trattamento di 48 settimane e un successivo periodo di follow-up senza terapia di 24 settimane. Le variazioni medie della densità minerale ossea (\pm DS) dopo 48 settimane sono risultate significativamente maggiori nel gruppo trattato con alendronato sia a livello femorale ($+4,17 \pm 6,01\%$ versus $-0,25 \pm 3,3\%$; $p=0,011$) sia a livello vertebrale ($+3,79 \pm 4,04\%$ versus $0,19 \pm 2,8\%$; $p=0,016$). La calcemia si è ridotta con alendronato ma non con placebo ($-0,09$ versus $+0,01$ mmol/l; $p=0,018$). I livelli dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina si sono ridotti, nel gruppo alendronato, a partire dalla 12^a settimana di trattamento e hanno ripreso ad aumentare dopo 24 settimane di sospensione del trattamento (da $21,1 \pm 12,8$ al baseline a $7,3 \pm 4,9$ UI/l dopo 48 settimane di terapia e a $15,0 \pm 14,8$ UI/l dopo 24 settimane).

ne dalla sospensione; $p=0,002$ per il trend). L'osteocalcina si è ridotta dopo 48 settimane di terapia e ha iniziato ad aumentare 24 settimane dopo la sospensione di alendronato ($p=0,019$ per il trend a variare nel tempo); nessuna variazione è emersa nel gruppo placebo. Il rapporto N-telopeptide/creatinina urinario si è ridotto con alendronato dopo 48 settimane ed è aumentato 24 settimane dopo la sospensione del trattamento ($p=0,008$ per il trend). Nessuna variazione del rapporto N-telopeptide/creatinina è emerso nel gruppo placebo.

Alendronato migliora la densità ossea e riduce i marker di turnover osseo in donne in post-menopausa con iperparatiroidismo primitivo.

Neridronato per via infusiva in adulti affetti da osteogenesi imperfetta

Adami S, Gatti D, Colapietro F et al.

Rheumatologic Rehabilitation, University of Verona, Verona, Italy
J BONE MINER RES 2003; 18(1):126-30

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una malattia ereditaria del tessuto connettivo, caratterizzata da un'aumentata fragilità ossea. I bisfosfonati sembrano attualmente la terapia più promettente, almeno nei bambini.

In questo studio è stato valutato l'effetto di un trattamento infusivo con neridronato in pazienti adulti affetti da osteogenesi imperfetta. Neridronato è un aminobisfosfonato strutturalmente simile ad alendronato e a pamidronato. La popolazione dello studio comprendeva 23 maschi e 23 femmine non ancora in menopausa affetti da osteogenesi imperfetta. I pazienti sono stati suddivisi in maniera randomizzata, con un rapporto di 2 a 1, in un gruppo trattato con neridronato e.v. (100 mg infusi per via endovenosa in 30 minuti ogni 3 mesi) e in un gruppo senza trattamento. Al termine del primo anno i pazienti appartenenti al gruppo di controllo hanno avviato la stessa terapia con bisfosfonati. Lo studio prevedeva la valutazione della densitometria DXA e degli esami di laboratorio sierici ed urinari a digiuno ogni 6 mesi e la radiografia della colonna vertebrale all'inizio dello studio e dopo 12 e 24 mesi di follow-up. La densità minerale ossea a livello vertebrale e femorale è aumentata del $3,0 \pm 4,6\%$ (DS) e del $4,3 \pm 3,9\%$, rispettivamente, già

dopo 12 mesi di trattamento, mentre modeste e non significative variazioni sono state osservate nel gruppo di controllo. Nel corso del secondo anno di follow-up, è stato documentato un ulteriore aumento densitometrico del 3,91% e dell'1,49% rispettivamente a livello vertebrale e femorale. I marker di turnover osseo sono significativamente ridotti durante il trattamento con neridronato. L'incidenza di fratture durante il trattamento con neridronato è stata significativamente inferiore rispetto a quella registrata prima della terapia e nel gruppo di controllo. L'infusione per via endovenosa di neridronato, somministrato 4 volte l'anno, aumenta in modo significativo la densità minerale ossea e riduce il rischio di fratture cliniche in pazienti adulti affetti da OI. La terapia con bisfosfonati sembra fornire benefici clinici, non solo in bambini con OI ma anche nei pazienti adulti.

Studio aperto, multicentrico, randomizzato e incrociato per confrontare la preferenza del paziente per la formulazione settimanale di alendronato 70 mg rispetto ad alendronato 10 mg giornaliero

Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME et al.

George Washington University School of Medicine,
Washington, DC, USA

CLIN THER 2002; 24(11):1871-86

Presupposti. Alendronato è un bisfosfonato orale disponibile, per il trattamento dell'osteoporosi, sia in una formulazione da 70 mg, da assumere una volta alla settimana, sia in una da 10 mg da assumere giornalmente.

Obiettivi. Lo scopo di questo studio è quello di confrontare il livello di preferenza dei pazienti per la formulazione settimanale rispetto a quella giornaliera di alendronato e determinare quale dei 2 tipi di formulazione il paziente ritenga più comoda e in grado di assicurare una migliore compliance nel lungo termine.

Metodi. Si tratta di uno studio di preferenza, multicentrico, randomizzato, in aperto che ha coinvolto donne in menopausa affette da osteoporosi che sono state arruolate per ricevere un trattamento di 9 settimane in maniera incrociata (4 settimane con ciascun tipo di formulazione intervallate da 1 settimana sen-

za terapia). Le due formulazioni previste sono state: alendronato 70 mg da assumere una volta alla settimana e alendronato 10 mg da assumere giornalmente. Gli obiettivi primari e secondari dello studio sono stati valutati tramite un questionario completato dai pazienti. Gli eventi avversi sono stati registrati per poter saggiare la tollerabilità del paziente ai 2 trattamenti in studio.

Risultati. Dei 324 pazienti che hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità, 288 sono stati randomizzati, 287 (età media 64,8 anni) hanno effettivamente ricevuto il trattamento, 272 hanno completato il questionario e 266 hanno completato lo studio. Dei pazienti che hanno completato il questionario, 235 hanno espresso la loro preferenza a favore della formulazione settimanale di 70 mg di alendronato rispetto a quella giornaliera di 10 mg (86,4% *versus* 9,2%; $p < 0,001$). La maggioranza dei pazienti ritiene che il trattamento settimanale sia anche più comodo rispetto a quello giornaliero (89,0% *versus* 7,7%; $p < 0,001$) e che possa favorire la compliance nel lungo termine (87,5% *versus* 8,5%; $p < 0,001$). Nessuna differenza significativa tra i 2 trattamenti è emersa in termini di eventi avversi: questi sono stati riportati nel 30,7% dei pazienti trattati con la terapia settimanale e nel 30% dei pazienti in terapia quotidiana.

Conclusioni. Dal confronto tra la terapia settimanale con 70 mg di alendronato e la terapia giornaliera con 10 mg, emerge che la formulazione settimanale è quella preferita.

Effetto di alendronato nella prevenzione della perdita ossea successiva alla frattura della parte inferiore della gamba

*Van der Poest Clement E, van Engeland M, Ader H et al.
Department of Endocrinology, Vrije Universiteit Medical Center,
Amsterdam, The Netherlands
J BONE MINER RES 2002; 17(12):2247-55*

La frattura dell'arto inferiore e la conseguente mancanza di carico provoca una locale perdita di massa ossea.

Questo studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, eseguito in un unico centro, è stato con-

dotto per determinare se, dopo una frattura a carico della gamba, si verifichi un processo di perdita di massa ossea a livello del femore prossimale e del calcagno e se questa perdita possa essere evitata con l'utilizzo di un farmaco anti-riassorbitivo quale il bisfosfonato alendronato.

Ventitre uomini e 18 donne con una recente, non consolidata, frattura della gamba sono stati suddivisi, in maniera randomizzata, a ricevere 10 mg/die di alendronato o placebo. La densità ossea (BMD) di entrambi i femori e della colonna lombare è stata valutata all'inizio dello studio, dopo 6 settimane e 3, 6, 12 mesi di terapia. Indagini ultrasonografiche (QUS) sono state eseguite sul calcagno dell'arto sano all'inizio dello studio e in entrambi i calcagni dopo 6 settimane e 3, 6, 12 mesi di terapia.

Dopo 1 anno, nel gruppo placebo, è stata documentata una significativa riduzione, rispetto al baseline, della BMD del femore del lato della frattura. Nessuna differenza significativa è invece emersa nel gruppo trattato con alendronato.

La differenza di densità ossea del femore dell'arto inferiore fratturato emersa tra i 2 gruppi (alendronato e placebo) era statisticamente significativa e si confermava a livello di tutte le diverse sotto-regioni densitometriche del femore: 4,4% ($p = 0,016$) nel trocantere, 4,6% ($p = 0,016$) nel collo femorale e 3,9% ($p = 0,009$) nel femore totale.

Nessuna variazione significativa è emersa a livello del femore dell'arto non fratturato sia rispetto al baseline nei 2 gruppi sia tra i due gruppi stessi. La BMD lombare è aumentata nel gruppo alendronato, con una variazione che dopo 1 anno è risultata significativa rispetto a placebo (+3,4%; $p = 0,04$). Nel gruppo placebo, dopo 1 anno dalla frattura, è stata registrata una significativa riduzione ($p < 0,01$) dei parametri ultrasonografici del calcagno dell'arto fratturato rispetto al controlaterale, a differenza di quanto osservato nel gruppo trattato con alendronato dove non si sono rilevate differenze significative tra i 2 lati.

In conclusione, un anno dopo la frattura, della gamba la densità ossea del femore prossimale omolaterale risulta ancora significativamente ridotta.

Alendronato è in grado di prevenire questa perdita di massa ossea.

Somministrazione settimanale di alendronato 70 mg per la cura dell'osteoporosi post-menopausale: risultati a 2 anni

Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ et al. the Alendronate Once-Weekly Study Group

Department of Internal Medicine, Hopital Cantonal, Geneva, Switzerland

J BONE MINER RES 2002; 17(11):1988-96

L'obiettivo dello studio era quello di confermare che la formulazione settimanale di alendronato 70 mg (7 volte la dose quotidiana), come del resto quella che prevede la somministrazione bisettimanale di 35 mg di alendronato, sono equivalenti al trattamento giornaliero con 10 mg. Lo studio, inoltre, ha permesso di acquisire una maggiore esperienza sulla sicurezza di questa nuova formulazione. La popolazione dello studio era composta da 1.258 donne in menopausa, di età compresa tra i 42 e i 95 anni e affette da osteoporosi definita sulla base del dato densitometrico femorale o vertebrale (che doveva essere almeno 2,5 deviazioni standard al di sotto del picco medio di massa ossea del giovane sano) o sulla base di una pregressa frattura vertebrale o femorale. Le pazienti sono state suddivise in 3 gruppi: un gruppo assumeva alendronato settimanale da 70 mg (n=519); un altro gruppo alendronato 35 mg 2 volte la settimana (n=369) e il terzo gruppo alendronato 10 mg quotidianamente (n=370). Lo studio in doppio cieco ha avuto una durata di 2 anni. Le variazioni medie (IC 95%) della massa ossea dopo 2 anni di terapia sono state le seguenti. A livello lombare: +6,8% (6,4-7,3) con il trattamento settimanale, +7,0 % (6,6-7,5) con quello bisettimanale, +7,4% (6,9-7,8) con quello giornaliero. A livello del femore totale: + 4,1% (3,8-4,5) con trattamento settimanale, +4,3% (3,9-4,7) con quello bisettimanale, + 4,3% (3,9-4,7) con quello giornaliero.

Queste variazioni densitometriche, come del resto quelle a carico del collo femorale, del trocantere e del *total body* e la riduzione dei marker del riassorbimento osseo (N-telopeptide urinario: NTx) e della neoformazione ossea (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina: B-ALP) si sono dimostrate simili nelle 3 diverse formulazioni. Tutti e 3 i regimi terapeutici sono

risultati ben tollerati con una incidenza sovrapponibile di eventi avversi a carico delle prime vie digerenti. L'incidenza di fratture cliniche, registrate come eventi avversi, è simile nei 3 gruppi.

Questi risultati a 2 anni confermano quanto già emerso dopo 1 anno e cioè che alendronato settimanale da 70 mg è equivalente dal punto di vista terapeutico al dosaggio giornaliero. In questo modo è possibile fornire ai pazienti un'opzione terapeutica più comoda che potrebbe potenzialmente migliorare la compliance al trattamento.

Effetto di alendronato sulla perdita ossea periprotesica dopo impianto di artroprotesi

Soininvaara TA, Jurvelin JS, Miettinen HJ et al.

Department of Surgery, Savonlinna Central Hospital, Savonlinna, Finland

CALCIF TISSUE INT 2002; 71(6):472-7

L'indesiderata perdita ossea intorno agli impianti protesici si ritiene si verifichi principalmente a causa del fenomeno di attrito. Il tessuto osseo che circonda la protesi totale di ginocchio (PTG) subisce modificazioni sia in termini di densità sia di struttura tese a soddisfare le nuove esigenze meccaniche. L'immobilizzazione, associata al trauma chirurgico locale sia sul tessuto osseo sia sui tessuti molli, ha un impatto aggiuntivo sulla perdita ossea. La sopravvivenza clinica della protesi totale di ginocchio è strettamente correlata con la qualità e la quantità del tessuto osseo che la circonda. La presenza di un osso scadente sia quantitativamente sia qualitativamente rappresenta un fattore di rischio importante di *loosening* asettico della protesi e di frattura periprotesica.

In questo studio prospettico, randomizzato, della durata di un anno, è stata esaminata l'efficacia del trattamento con bisfosfonati orali (alendronato) e calcio nella prevenzione della perdita di massa ossea precoce che si verifica dopo l'impianto di artroprotesi totale di ginocchio. Le variazioni della densità ossea (BMD) periprotesica sono state misurate mediante metodica *fan-beam* DXA in 19 pazienti con gonartrosi.

Negli 8 pazienti trattati con alendronato (10 mg/die) e calcio (500 mg/die) la massa ossea a livello del femore prossimale si è mantenuta su livelli sovrapponi-

bili a quelli basali ($p > 0,04$), mentre negli 11 pazienti che hanno assunto solo il calcio si è verificata una significativa perdita di massa ossea durante l'anno di studio ($p < 0,015$). I 2 gruppi hanno inoltre mostrato un comportamento significativamente differente anche a livello delle diverse regioni di interesse dell'indagine densitometrica periprostesica: metafisi anteriore e posteriore, diafisi e metafisi totale (ANOVA per misure ripetute: $p = 0,019$; $p = 0,010$; $p = 0,022$; $p = 0,024$, rispettivamente, per le diverse regioni di interesse). Questi risultati indicano che alendronato orale è in grado di ridurre in maniera significativa la perdita ossea periprostesica che si verifica precocemente dopo l'impianto. Questa strategia terapeutica potrebbe migliorare i risultati e la longevità degli impianti di protesi totale di ginocchio.

Singola infusione di neridronato in pazienti con artrite reumatoide attiva: effetto sull'attività della malattia e sui marker di riassorbimento osseo

Mazzantini M, Di Munno O, Metelli MR et al.
Department of Internal Medicine, University of Pisa, Italy
AGING CLIN EXP RES 2002; 14(3):197-201

Obiettivo dello studio. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di una singola infusione del bisfosfonato neridronato sui parametri dell'infiammazione e del riassorbimento osseo nell'artrite reumatoide.

Metodi. Quarantacinque pazienti con artrite reumatoide in fase attiva sono stati randomizzati in doppio cieco per ricevere una singola infusione di neridronato 25 mg (15 pazienti), 50 mg (15 pazienti) o placebo (15 pazienti). All'inizio dello studio e 7 e 21 giorni dopo l'infusione sono stati valutati i seguenti parametri: velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), indice articolare di Ritchie quali indicatori di attività della malattia e il desossipiridinolino libero urinario (DPD), l'N-telo peptide del collagene di tipo I (NTx) e l'idrossiprolina (HOP) quali indici di riassorbimento osseo.

Risultati. Dopo 7 giorni nel gruppo neridronato 25 mg si è assistito a un calo significativo della VES rispetto al gruppo neridronato 50 mg ($p = 0,002$) e della PCR rispetto a placebo ($p = 0,036$). Per quanto ri-

guarda invece i marker del riassorbimento osseo, dopo 7 giorni, sia nel gruppo neridronato 25 mg sia nel gruppo neridronato 50 mg, si è assistito a una significativa riduzione rispetto a placebo sia dell'NTX ($p < 0,0005$ e $p = 0,003$, rispettivamente, nel gruppo trattato con neridronato 25 e 50 mg) sia della HOP ($p = 0,001$ e $p = 0,004$, rispettivamente). Dopo 21 giorni nel gruppo trattato con neridronato l'HOP si è confermata significativamente ridotta rispetto a placebo ($p = 0,017$). I livelli di DPD sono rimasti immutati in tutti e 3 i gruppi.

Conclusioni. Una singola infusione di neridronato (25 o 50 mg) provoca effetti differenti sui parametri di attività dell'artrite reumatoide dal momento che solo con la dose minore è emerso un calo significativo della VES e PCR. Entrambi i dosaggi inibiscono invece il riassorbimento osseo con un transitorio ma significativo calo dell'NTX urinario e della HOP. Nessun effetto è emerso invece sul DPD.

Terapia infusiva di breve durata con neridronato nel trattamento del morbo di Paget

Adami S, Bevilacqua M, Brogini M et al.
Department of Rheumatology,
Valeggio Sul Mincio, University of Verona, Italy
CLIN EXP RHEUMATOL 2002; 20(1):55-8

Obiettivo. Descrivere l'effetto di 2 consecutive infusioni del bisfosfonato amino-esano (neridronato) in pazienti affetti da malattia ossea di Paget in fase attiva.

Metodi. La popolazione dello studio comprende 83 pazienti, di età compresa tra i 41 e gli 85 anni, randomizzati a ricevere 4 dosi cumulative di neridronato (25, 50, 100 e 200 mg) somministrate in un intervallo di 2 giorni, con un successivo follow-up di 180 giorni. La fosfatemia alcalina basale doveva essere almeno il 10% sopra il limite massimo del range di normalità del laboratorio. La risposta al trattamento è stata stimata mediante le variazioni della fosfatasi alcalina totale sierica (endpoint primario dello studio), della fosfatasi alcalina ossea e dell'escrezione urinaria dello N-telo peptide.

Risultati. Neridronato a tutti i dosaggi ha indotto una significativa riduzione degli indici biochimici di attività della malattia. Il nadir dei livelli di fosfatasi al-

calina totale era compreso tra -16% e -57,5% rispetto ai valori precedenti al trattamento, con una risposta dose-dipendente che era evidente anche considerando i due dosaggi maggiori. La percentuale di pazienti che dopo 6 mesi presentavano ancora una risposta, seppur parziale (riduzione della fosfatasi alcalina totale >25%) al trattamento è risultata anch'essa dose dipendente. Infatti, le percentuali sono state così distribuite: 98% nei soggetti trattati con 200 mg, 67% in quelli trattati con 100 mg, 57% in quelli trattati con 50 mg e 21% in quelli trattati con 25 mg di neridronato.

Le percentuali sono simili a queste se definiamo la risposta utilizzando la fosfatemia alcalina ossea o l'escrezione urinaria di N-telopeptide. Il dolore osseo riferibile alla malattia di Paget è stato significativamente ridotto dal trattamento. Da segnalare la comparsa di una tipica risposta di fase acuta in 16 degli 83 pazienti.

Conclusioni. Tutte le dosi utilizzate in questo studio sono state ben tollerate ed efficaci nel ridurre, in maniera dose dipendente, i parametri del turnover osseo della malattia di Paget. La dose maggiore (200 mg) ha indotto la normalizzazione degli indicatori bioumorali d'attività della malattia in oltre il 60% dei soggetti trattati.

AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

Questo "Aggiornamento della Letteratura" elenca i lavori di maggior interesse riguardanti i bisfosfonati pubblicati negli ultimi mesi sulle più importanti riviste scientifiche internazionali

1. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H *et al.* **The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model.** *J Periodontol* 2003; 74(1):44-50
2. McIlwain HH. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management.** *Prev Med* 2003; 36(2):243-9
3. Reszka AA, Rodan GA. **Bisphosphonate mechanism of action.** *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(1):65-74
4. Peretz A, Siderova V, Body JJ *et al.* **Response to alendronate in osteoporotic women previously treated with pamidronate.** *Maturitas* 2003; 44(2):111-5
5. Garnero P, Delmas PD. **An immunoassay for type I collagen alpha1 heliocidal peptide 620-633, a new marker of bone resorption in osteoporosis.** *Bone* 2003; 32(1):20-6
6. Smith MR. **Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.** *Drugs Aging* 2003; 20(3):175-83
7. Hauselmann HJ, Rizzoli R. **A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2003; 14(1):2-12
8. Camacho NP, Carroll P, Raggio CL. **Fourier Transform Infrared Imaging Spectroscopy (FT-IRIS) of Mineralization in Bisphosphonate-treated oim/oim Mice.** *Calcif Tissue Int* 2003 Feb
9. Frith JC, Rogers MJ. **Antagonistic effects of different classes of bisphosphonates in osteoclasts and macrophages *in vitro*.** *J Bone Miner Res* 2003; 18(2):204-12
10. Kum KY, Park JH, Yoo YJ *et al.* **The inhibitory effect of alendronate and taurine on osteoclast differentiation mediated by Porphyromonas gingivalis sonicates *in vitro*.** *J Endod* 2003; 29(1):28-30
11. Engel E, Serrano S, Marinoso ML *et al.* **Alendronate and Etidronate do not Regulate Interleukin 6 and II Synthesis in Normal Human Osteoblasts in Culture.** *Calcif Tissue Int* 2003; [epub ahead of print]
12. Gomez-Garcia L, Esbrit P, Carreno L *et al.* **Alendronate interacts with the inhibitory effect of 1,25(OH)2D3 on parathyroid hormone-related protein expression in human osteoblastic cells.** *J Bone Miner Res* 2003; 18(1):78-87
13. Falcini F, Bindi G, Simonini G *et al.* **Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases. A one year followup study.** *J Rheumatol* 2003; 30(1):179-84
14. Buckley LM, Hillner BE. **A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin d supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids.** *J Rheumatol* 2003; 30(1):132-8

15. Carriere B, Bailey B, Chabot G *et al.* **Dispensing error leading to alendronate ingestion.** *Ann Pharmacother* 2003; 37(1):87-9
16. Szulc P, Delmas PD. **Osteoporosis in the aged male.** *Presse Med* 2002; 31(37 Pt 1):1760-9
17. McHugh NA, Vercesi HM, Egan RW *et al.* **In vivo rat assay: bone remodeling and steroid effects on juvenile bone by pQCT quantification in 7 days.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(1):E70-5
18. Gossman WL, Wilson SR, Oldfield E. **Three hydrates of the bisphosphonate risedronate, consisting of one molecular and two ionic structures.** *Acta Crystallogr C* 2003; 59(Pt 2):M33-6
19. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC *et al.* **Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):542-9
20. Kakonen SM, Mundy GR. **Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma.** *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):834-9
21. Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C *et al.* **Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study.** *Transplantation* 2003; 75(3):330-4
22. Schiedner G, Hertel S, Johnston M *et al.* **Selective depletion or blockade of Kupffer cells leads to enhanced and prolonged hepatic transgene expression using high-capacity adenoviral vectors.** *Mol Ther* 2003; 7(1):35-43
23. Coleman RE. **Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer.** *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):880-6
24. Body JJ. **Effectiveness and cost of bisphosphonate therapy in tumor bone disease.** *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):859-65
25. Green JR. **Antitumor effects of bisphosphonates.** *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):840-7
26. Kohno N, Kokufu I. **Prevention of bone metastases from breast cancer by adjuvant bisphosphonate therapy.** *Breast Cancer* 2003; 10(1):33-7
27. Jordan MB, van Rooijen N, Izui S *et al.* **Liposomal clodronate as a novel agent for treating autoimmune hemolytic anemia in a mouse model.** *Blood* 2003; 101(2):594-601
28. Madajpour C, Jewell UR, Kneller S *et al.* **Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284(2):L360-7
29. Champallou C, Basuyau JP, Veyret C *et al.* **Hypocalcemia following pamidronate administration for bone metastases of solid tumor. Three clinical case reports.** *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(2):185-90
30. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC *et al.* **Bone density changes in Paget's disease 2 years after iv pamidronate: profound, sustained increases in pagetic bone with severity-related loss in forearm nonpagetic cortical bone.** *Bone* 2003; 32(1):56-61
31. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C *et al.* **Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with paget's bone disease treated with pamidronate.** *Bone* 2003; 32(1):15-9
32. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S *et al.* **Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation.** *Osteoporos Int* 2003; 14(1):82-9
33. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. **Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium.** *Am J Ophthalmol* 2003; 135(2):219-22
34. Body JJ, Greipp P, Coleman RE *et al.* **A Phase I study of AMG-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases.** *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):887-92

35. Plunkett TA, Rubens RD. **Bisphosphonate therapy for patients with breast carcinoma.** *Cancer* 2003; 97(Suppl 3):854-8
36. Lipton A. **Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma.** *Cancer* 2003; 97(Suppl 3):848-53
37. Smith MR. **Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma.** *Cancer* 2003; 97(Suppl 3):789-95
38. Oura S, Hirai I, Yoshimasu T *et al.* **Clinical efficacy of bisphosphonate therapy for bone metastasis from breast cancer.** *Breast Cancer* 2003; 10(1):28-32
39. Toussirot E, Wendling D. **Recent progress in ankylosing spondylitis treatment.** *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(1):1-12
40. Huk OL, Zukor DJ, Antoniou J *et al.* **Effect of pamidronate on the stimulation of macrophage TNF-alpha release by ultra-high-molecular-weight polyethylene particles: a role for apoptosis.** *J Orthop Res* 2003; 21(1):81-7
41. Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ *et al.* **Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women.** *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2):389-94
42. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A *et al.* **Raloxifene does not influence flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of osteopenic postmenopausal women.** *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2):313-7
43. Sarrel PM, Nawaz H, Chan W *et al.* **Raloxifene and endothelial function in healthy postmenopausal women.** *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2):304-9
44. Domchek SM, Eisen A, Calzone K *et al.* **Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice.** *J Clin Oncol* 2003; 21(4):593-601
45. Cuzick J, Powles T, Veronesi U *et al.* **Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials.** *Lancet* 2003; 361(9354):296-300
46. Palomba S, Numis FG, Mossetti G *et al.* **Raloxifene administration in post-menopausal women with osteoporosis: effect of different BsmI vitamin D receptor genotypes.** *Hum Reprod* 2003; 18(1):192-8
47. Davidson MR. **Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment.** *J Midwifery Womens Health* 2003; 48(1):39-52
48. Cronholm PF, Barr W. **Densitometry identifies women in whom treatment will reduce fracture risk.** *J Fam Pract* 2003; 52(2):114-7
49. Roux S, Bergot C, Fermanand JP *et al.* **Evaluation of bone mineral density and fat-lean distribution in patients with multiple myeloma in sustained remission.** *J Bone Miner Res* 2003; 18(2):231-6
50. Golden NH. **Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa.** *Adolesc Med* 2003; 14(1):97-108
51. Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. **Bone metabolic markers in bisphosphonate therapy for skeletal metastases in patients with breast cancer.** *Breast Cancer* 2003; 10(1):21-7

N@VIGANDO

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Gruppo Italiano per lo studio dei Bisfosfonati (GIBIS)

Si tratta del portale del Gruppo, nato nel 1994 con obiettivi esclusivamente scientifici. Offre la possibilità di sottoporre a esperti i propri quesiti attraverso un Forum, tratta tematiche quali osteoporosi, morbo di Paget, osteogenesi imperfetta e osteolisi tumorale oltre a presentare degli approfonditi casi clinici attraverso i quali i medici potranno testare la propria preparazione. Illustra, inoltre, le pubblicazioni e i contenuti delle pubblicazioni realizzate sotto l'egida del GIBIS e offre una panoramica dei siti recensiti oltre a un'area per il paziente. Nell'apposita sezione del sito è scaricabile il quadrimestrale "Aggiornamento in tema di Bisfosfonati" in formato pdf. Sito in italiano.

www.gibis.org

Siomms

Società italiana dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro. Nel sito si trovano le linee guida diagnostico-terapeutiche sulle patologie osteoarticolari, progetti di ricerca, programma dei congressi, ecc. Sito in italiano.

www.siomms.it

Società Italiana di Reumatologia (SIR)

La SIR è un'associazione costituita con finalità scientifiche etiche e sociali, senza scopo di lucro. Nel sito è possibile trovare tutte le informazioni riguardo l'associazione, i congressi, le altre associazioni, oltre a un elenco completo dei siti da visitare cliccando direttamente sull'indirizzo d'interesse. On-line anche Reumatismo, il giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia fondato nel 1948 e da ora recensito anche in "Medline - Excerpta Medica - Embase". Sito in italiano.

www.reumatologia.it

RIVISTE

Progressi in Reumatologia

Organo ufficiale del *Collegio dei Reumatologi Ospedalieri (CRO)* associazione scientifica senza scopi di lucro. La rivista edita da Mattioli 1885 Spa è consultabile on-line gratuitamente in "Congressi & Corsi" e fornisce informazioni sulle date e i luoghi di svolgimento dei congressi e dei seminari in campo reumatologico; oltre all'iscrizione on-line ai differenti corsi e congressi, si ha la possibilità di effettuare ricerche sia nel sito stesso, sia attraverso altri motori grazie ai link suggeriti da "Progressi in Reumatologia". Sito in italiano.

www.progressireumatologia.com

Osteoporosis International

Rivista internazionale fondata dalla *International Osteoporosis Foundation* e dalla *National Osteoporosis Foundation of the USA*, si propone come forum per la discussione delle innovazioni e delle nuove conoscenze nel campo dell'osteoporosi. È possibile accedere liberamente agli abstract, mentre è necessario essere abbonati per poter accedere agli articoli dei volumi pubblicati. Sito in inglese.

www.link.springer.de/link/service/journals

The New England Journal of Medicine

Portale del sito di una delle più prestigiose riviste mediche della *Massachusetts Medical Society*. On-line è disponibile solo la lettura degli abstract, mentre per accedere al testo completo dell'articolo bisogna sottoscrivere l'abbonamento. Nel sito sono inoltre presenti aree dedicate ai programmi di educazione continua in Medicina. Sito in inglese.

www.nejm.org



WEB MEDICINA

Docguide

Riporta l'elenco di oltre 5.000 congressi medici programmati nei prossimi 5 anni in 83 diverse nazioni. Offre, inoltre, un motore di ricerca dedicato alle news, con particolare attenzione a variazioni o approvazioni di indicazioni dei farmaci. Queste news possono essere ricevute direttamente via e-mail a cadenza settimanale. Sito in italiano e in inglese.

www.docguide.com/crc.nsf/web-bySpec

Medline

Uno dei siti più interessanti. Offre due tra le più versatili interfacce di consultazione di **Medline** e la possibilità di consultare i cataloghi della biblioteca, una quarantina di database di interesse medico, i link con il più completo atlante di anatomia computerizzato (*The visible Human Project*), il progetto di telemedicina della NLM e il *thesaurus* dell'*Unified Medical Language System*. Sito in inglese.

www.nlm.nih.gov
